Aus dem Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Thema:

Vergleich pränataler und postmortaler Befunde bei fetalen Krankheitsbildern mit Skelettanomalien

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Julia Duckstein aus München

Gutachter/in: 1. Priv.-Doz. Dr. med. D. Horn

2. Prof. Dr. med. K. Kalache

3. Prof. Dr. med. P. Meinecke

Datum der Promotion: 07.09.2012

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG 1

1.1. Stellenwert der interdisziplinären Zusammenarbeit bei der Diagnosestellung fetaler Skelettanomalien 1

1.2. Pränatale Ultraschalldiagnostik 2

1.3. Radiologische Diagnostik 3

1.4. Pathologisch-anatomische Diagnostik 4

1.5. Genetische Diagnostik und Beratung 4

1.6. Zielsetzung 5

2. MATERIAL UND METHODIK 6

2.1. Auswahl der Feten, Einschlusskriterien 6

2.2. Krankheitsbilder 7

2.3. Weg der Diagnosestellung 8

2.3.1. Ultraschallfeindiagnostik 8

2.3.2. Klinisch-genetische Analyse 8

2.3.3. Zytogenetische Untersuchung 9

2.3.4. Radiologische Untersuchung 9

2.3.5. Pathologisch-anatomische Untersuchung 9

2.3.6. Genetische Beratung 9

2.4. Methodik 10

3. ERGEBNISSE 11

3.1. Allgemeines 11

3.2. FGFR3-Gruppe: Thanatophore Dysplasie (TD) 14

3.3. Typ 2-Kollagenopathie: Achondrogenesis Typ 2 19

3.4. Fibrochondrogenesis 21

3.5. Gruppe der Osteochondrodysplasien mit Kurzrippenthorax (mit oder ohne Polydaktylie) 25

3.5.1. Chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van Creveld-Syndrom, EvC) 25

3.5.2. Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome (Short rib-polydactyly syndromes, SRPS) 28

3.5.3. Asphyxierende Thoraxdysplasie (ATD, Jeune-Syndrom) 32

3.6. Skelettkrankheiten mit Kampomelie 34

3.6.1. Kampomele Dysplasie 34
3.6.2. Andere Krankheitsbilder mit Kampomelie 38
3.7. Chondrodysplasia punctata-Gruppe (CDP) 42
3.7.1. Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal dominant, Conradi-Hünermann-Typ (CDPX2) 42
3.7.2. Rhizomele Chondrodysplasia punctata (RCDP) 45
3.8. Neonatale osteosklerotische Dysplasie: Caffey-Syndrom (kortikale Hyperostose) 49
3.9. Gruppe mit erniedrigter Knochendichte: Osteogenesis imperfecta (OI) 52
3.10. Kraniosynostose-Syndrome: Akrozephalosyndaktylie Typ 1 (Apert-Syndrom) 57
3.11. Spondylokostale Dysostose 62
3.12. Gruppe der Extremitätenhypoplasien und Reduktionsdefekte 64
3.12.1. Femur-Fibula-Ulna-Syndrom (FFU-Syndrom) 64
3.12.2. Adams-Oliver-Syndrom (AOS) 71
3.13. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS) 75
4. DISKUSSION 78
4.1. Allgemeines 78
4.2. FGFR3-Gruppe: Thanatophore Dysplasie (TD) 81
4.3. Typ 2-Kollagenopathie: Achondrogenesis Typ 2 82
4.4. Fibrochondrogenesis 83
4.5. Gruppe der Osteochondrodysplasien mit Kurzrippenthorax (mit und ohne Polydaktylie) 83
4.5.1. Chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van Creveld-Syndrom, EvC) 84
4.5.2. Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome (Short rib-polydactyly syndromes, SRPS) 85
4.5.3. Asphyxierende Thoraxdysplasie (ATD, Jeune-Syndrom) 86
4.6. Skelettkrankheiten mit Kampomelie 86
4.6.1. Kampomele Dysplasie 87
4.6.2. Andere Krankheitsbilder mit Kampomelie 87
4.7. Chondrodysplasia punctata-Gruppe (CDP) 88
4.7.1. Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal-dominant, Conradi-Hünermann-Typ (CDPX2) 89
4.7.2. Rhizomele Chondrodysplasia punctata (RCDP) 90
4.8. Neonatale osteosklerotische Dysplasie: Caffey-Syndrom (kortikale Hyperostose) 92
4.9. Gruppe mit erniedrigter Knochendichte: Osteogenesis imperfecta (OI) 93

4.10. Kraniosynostose-Syndrome: Akrozephalosyndaktylie Typ 1 (Apert-Syndrom)..... 95
4.11. Spondylokostale Dysostose 96
4.12. Gruppe der Extremitätenhypoplasien und Reduktionsdefekte 97
4.12.1. Femur-Fibula-Ulna-Syndrom (FFU-Syndrom) 97
4.12.2. Adams-Oliver-Syndrom (AOS) 99
4.13. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS) 100
4.14. Krankheitsübergreifende Beurteilung der einzelnen Veränderungen 101
4.15. Neuere Entwicklung der pränatalen Diagnostik 103
5. ZUSAMMENFASSUNG 104
6. LITERATURVERZEICHNIS 106
7. ANHANG 121
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis 121
Abkürzungsverzeichnis 124
Lebenslauf 125
Erklärung 126
Danksagung 127

1. EINLEITUNG

1.1. Stellenwert der interdisziplinären Zusammenarbeit bei der Diagnosestellung fetaler Skelettanomalien

Angeborene Skelettanomalien umfassen Dysplasien, Dysostosen und Reduktionsanomalien. Osteochondrodysplasien beispielsweise beschreiben Störungen in der Entwicklung des Knorpels und des Knochens. Unter Dysostosen versteht man Fehlbildungen einzelner Knochen. Sie können isoliert oder in Kombination auftreten (z.B. isolierte Polydaktylie).

Fetale Fehlbildungen sind in Ländern mit niedriger Säuglingssterblichkeit die häufigste perinatale Todesursache (Raupach et al. 2004). Unter diesen Todesfällen ist ein nicht unerheblicher Anteil von Skelettkrankheiten zu finden. Skelettkrankheiten sind eine Gruppe unterschiedlicher Störungen, die Wachstum und Aussehen der verschiedensten Abschnitte des Skeletts betreffen. Die geschätzte Prävalenz liegt bei ungefähr 2 - 5 auf 10.000 Geburten. Viele dieser Fehlbildungen sind mit dem Leben nicht oder nur in einem Teil der Fälle vereinbar. Die Prävalenz für letale Skelettdysplasien liegt bei 1,5 auf 10.000 Geburten, so dass ein exaktes vorgeburtliches Erkennen und Beurteilen von äußerster Wichtigkeit ist (Goncalves et al. 2004, Gabrielli et al. 1999).

Im Interesse der werdenden Eltern ist eine rasche und vor allem genaue Diagnose einer fetalen Krankheit erforderlich, denn nur so kann das weitere Procedere geplant werden; die Eltern können früher über Krankheitsbild und Prognose aufgeklärt und beraten werden. Sie haben dann die Möglichkeit, über ein Fortbestehen oder einen Abbruch der Schwangerschaft zu entscheiden, wodurch sich mögliche Risiken und Komplikationen einer länger bestehenden Schwangerschaft und einer späteren Geburt bzw. eines späteren Aborts vermeiden lassen (Raupach et al. 2004, Loong 1987).

Die angestrebte möglichst frühe Diagnosestellung erfordert eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen den Pränataldiagnostikern, den Humangenetikern, den Radiologen und den Pathologen.

1.2. Pränatale Ultraschalldiagnostik

Mit dem Einsatz von Ultraschallgeräten in der pränatalen Diagnostik bereits ab 1957 öffneten sich neue Wege in der vorgeburtlichen Erkennbarkeit von pathologischen Zuständen des Feten. Mit den ersten Geräten waren zunächst nur äußere Merkmale wie Vitalität oder fetales Wachstum, aber auch die Lage der Plazenta beurteilt worden. Im Laufe der Zeit gab es weitere technische Entwicklungen der Ultraschallgeräte, die mit ihrer hochauflösenden Technik seit vielen Jahren fetale Fehlbildungen der einzelnen Organe immer besser und vor allem immer früher darstellbar machen (Cullen et al. 1995, Dugoff 2000).

Der heutige „Goldstandard“ in Deutschland bei einem unauffälligen Schwangerschaftsverlauf sind drei 2D-Ultraschalluntersuchungen durch den betreuenden (niedergelassenen) Gynäkologen (ca. in der 10., 20. und 30. SSW). Bei fetalen, familienanamnestischen oder mütterlichen Auffälligkeiten besteht die Möglichkeit, die Patientin an ein Zentrum für Pränataldiagnostik zu einer Ultraschallfeindiagnostik (USFD) zu überweisen.
Zu dieser standardisierten Untersuchung zählen neben der Fetometrie (u.a. biparietaler Durchmesser, Thoraxdurchmesser, Abdomenumfang, Femur- und Humeruslänge) auch die gezielte Organdiagnostik (u.a. Hirn, Herz, Urogenitaltrakt), die Beurteilung der Secundinae (Nabelschnur und Plazenta) und die Messung der Nackenfalte.

Der frühe Zeitpunkt der Ultraschalluntersuchung am Ende des ersten Trimesters war zunächst eingeführt worden, um mit Hilfe der Scheitel-Steißlänge ein möglichst genaues Gestationsalter zu errechnen. In den letzten Jahren wird sie zunehmend zur Früherkennung von Fehlbildungen bzw. Fehlbildungssyndromen genutzt. Einer der frühen Merkmale ist die Dicke der sog. Nackenfalte. Für ihre Bestimmung wird die maximale Dicke des subkutanen Gewebes zwischen der Haut und der Halswirbelsäule gemessen (Souka et al. 1998). Ihre Erhöhung ist ein unspezifisches Merkmal für Chromosomenaberrationen und schwerwiegende Herzfehler, aber auch für eine große Anzahl von Skelettfehlbildungen (Nicolaides et al. 2002, Khalil et al. 2011), wie z.B. der Thanatophoren Dysplasie, der kampomelen Dysplasie, der Achondroplasie oder der Achondrogenesis Typ 2 (Souka et al. 1998, Khalil et al. 2011). In der unselektierten Population findet man diese verdickte Nackenfalte bei etwa 4,5 % der Feten im ersten Trimenon (10. – 14. SSW) (Nicolaides et al. 1994).

Eine genaue pränatale Diagnostik der seltenen Skelettanomalien erfordert eine hohe Qualifikation und viel Erfahrung der Ultraschalldiagnostiker. Sehr routinierte Untersucher erkennen in Deutschland ca. 90 % aller morphologischen Fehlbildungen, wohingegen bei den standardmäßig durchgeführten Ultraschalluntersuchungen nur 20 – 40 % erfasst werden (Meinel 1995). Eine korrekte Diagnose wird mittels 2D-Ultraschalluntersuchung allerdings nur in etwa 65 % der Fälle gestellt (Ruano et al. 2004).

Zu der Pränataldiagnostik zählt neben der Ultraschalluntersuchung auch die pränatale invasive Diagnostik. Zu ihr gehören die Chorionzottenbiopsie (ab 11. SSW), die Plazentazentese (ab 14. SSW), die Amniozentese (ab 15. SSW) und die Chordozentese (ab 20. SSW). Die Amniozentese ist die am häufigsten durchgeführte invasive pränatale Diagnostik in Deutschland. Sie dient der Materialgewinnung für eine Chromosomenanalyse und für die DNA-Präparation, um eine molekulare Diagnostik durchzuführen.

Rasmussen et al. (1996) konstatieren in ihrer longitudinalen Studie eine Zunahme der Entdeckung letaler Skelettfehlbildungen in Abhängigkeit von der zunehmenden Zahl an Ultraschalluntersuchungen im zweiten Trimester.
Trotz der enormen Fortschritte, die die Pränataldiagnostik in den letzten Jahren und Jahrzehnten gemacht hat, ist eine exakte Diagnosestellung häufig noch eine sehr schwierige Aufgabe. Die Ursache hierfür liegt zum einen in der großen phänotypischen Variabilität der einzelnen Krankheitsbilder (Goncalves et al. 2004), zum anderen in methodischen Grenzen der Ultraschalldiagnostik, wie eine Untersuchung unter sog. schwierigen Bedingungen, etwa ungünstige Kindslage, Oligohydramnion oder Adipositas der Schwangeren. Nicht vergessen werden darf aber auch, dass bestimmte Symptome erst spät in der Schwangerschaft auftreten oder sonographisch nicht darstellbar sind (Raupach et al. 2004).

1.3. Radiologische Diagnostik

Da Skelettanomalien nicht immer schon durch eine klinische Untersuchung erkennbar sind, ist eine genaue Darstellung der Skelett- und Weichteilveränderungen der betroffenen Feten mittels postmortalem Fetogramm indiziert. Die Interpretation der Befunde beruht auf der Kenntnis des Aussehens und der Maße eines normalen Skelettes desselben Gestationsalters, mit dem sie verglichen werden müssen, um eine exakte Einordnung in die Klassifikation zu ermöglichen (Schumacher et al. 2004, Wright et al. 2004, Van der Harten et al. 1990).

1.4. Pathologisch-anatomische Diagnostik

Die Autopsie von Feten oder perinatal verstorbenen Kindern ist eine wertvolle Methode, das medizinische Wissen über die fetale Entwicklung zu erweitern. Sie dient der Qualitätssicherung und kann bei der Einteilung vererbbarer Krankheiten helfen, um so Informationen für eine adäquate Beratung der Eltern zu liefern (Kileen et al. 2004).
Nur durch eine postmortale makroskopische und mikroskopische Aufarbeitung pathologischer fetaler Veränderungen können die pränatal erhobenen sonographischen Befunde diagnostisch gesichert werden und für eine folgende Schwangerschaft frühzeitig zur Verfügung stehen.
Eine Folge der immer besser werdenden pränatalen Diagnostik ist, dass die pathologische Befundung in den letzten Jahren und Jahrzehnten mehr und mehr an klinischer Bedeutung gewonnen hat.

1.5. Genetische Diagnostik und Beratung

Die Humangenetik leistet an dieser Stelle einen entscheidenden Beitrag, denn die Zahl der bekannten Erkrankungen mit genetischer Ursache wird immer größer. Mitteleuropäischen Statistiken zufolge werden ca. 5 % aller Kinder mit einem vorwiegend oder teilweise genetischen Defekt geboren (Witkowski et al. 1999).

In der *Klinischen Genetik*, zu der auch die genetische Beratung der Eltern zählt, werden die Befunde der anderen diagnostisch tätigen Abteilungen (Gynäkologie, Radiologie, Pathologie, Zyto- und Molekulargenetik) ausgewertet. Im Rahmen einer genetischen Beratung werden die Ratsuchenden gegebenenfalls nach klinisch-genetischen Gesichtspunkten untersucht. Die genetische Beratungsstelle soll betroffenen Familien einen Anlaufpunkt bieten und während bzw. vor einer folgenden Schwangerschaft Aufklärungsarbeit leisten.

In der *Zytogenetik* werden die entnommenen Materialien (Fruchtwasser, Chorionzotten, etc.) weiterverarbeitet. Die Zellen dieses Materials werden zunächst kultiviert und dann für Chromosomenanalysen weiterverarbeitet, oder es wird daraus DNA zur weiteren molekularen Diagnostik präpariert.

Mit Hilfe der *Molekulargenetik* lassen sich heute schon viele Gene untersuchen, allerdings sind noch nicht für alle Krankheitsbilder die Genloci und die entsprechenden Mutationen bekannt. Nach der aktuellen Klassifikation für Skelettanomalien werden 456 Krankheitsbilder

unterschieden, von denen 316 mit Mutationen in einem oder mehreren der 226 bekannten Gene assoziiert sind (Warman et al. 2011). Eine molekulare Diagnostik kann jedoch kein Ultraschallscreening ersetzen, sondern nur eine so erzielte Verdachtsdiagnose bestätigen oder widerlegen.

1.6. Zielsetzung

Mit dieser Dissertation soll das in den Jahren 1991 - 2003 an der Charité erhobene Datenmaterial der pränatal und postmortal erstellten sonographischen, klinisch-genetischen, zyto- und molekulargenetischen, radiologischen und pathologischen Befunde bei fetalen Skelettanomalien ausgewertet und verglichen werden.
Ziel war es, anhand dieser Ergebnisse darzustellen, welche Symptome bei den jeweiligen fetalen Skelettanomalien in einer bestimmten Schwangerschaftswoche vorhanden sind und inwieweit sie pränatal sonographisch erfasst werden können.

2. MATERIAL UND METHODIK

2.1. Auswahl der Feten, Einschlusskriterien

In dieser Dissertation wurden retrospektiv 49 Fälle mit sich pränatal manifestierenden, häufig letalen Skelettanomalien untersucht, die im Zeitraum von 1991 bis 2003 im Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik der Humboldt Universität zu Berlin, Charité, diagnostiziert worden waren.
Es wurde zunächst in der Datenbank des Instituts für Medizinische Genetik eine Liste mit allen erfassten fetalen Diagnosen erstellt. Aus dieser wurden die Fälle mit Skelettanomalien extrahiert. Als Schlagwort für die Suche in der elektronischen Datenbank wurde die jeweilige Skelettanomalie mit dem Terminus „Fet“ gekoppelt, um so die entsprechenden Fälle zu erhalten. Weiterhin wurde das nach Diagnosen sortierte Karteikartenarchiv des Institutes gesichtet, um auch die noch nicht elektronisch archivierten älteren Fälle zu finden.
Nach gründlicher Recherche im Archiv des Institutes für Medizinische Genetik wurden die in Frage kommenden Akten gesichtet. Die fehlenden Befunde wurden in den entsprechenden Archiven, vor allem dem der Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe der Charité, angefordert und die Akten ergänzt. Auch wurde das Dia-Archiv des Institutes für Medizinische Genetik gesichtet, um Daten über Geschwisterkinder zu erhalten.

Initial waren 91 Fälle in Betracht gezogen worden, 42 mussten aber im Verlauf ausgeschlossen werden, da nur ein Teil der Befunde zur Verfügung stand oder die Diagnose einer Skelettanomalie nicht bestätigt werden konnte.

Für die Aufnahme eines Falles in diese Dissertation mussten alle der folgenden **Einschlusskriterien** erfüllt sein:

Fet mit Skelettanomalie
Pränatale Ultraschalluntersuchung
Postmortales Fetogramm
Pathologisches Gutachten
Klinisch-genetische Untersuchung

2.2. Krankheitsbilder

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit einer Vielzahl verschiedener Krankheitsbilder, die alle mit einer Fehlbildung im skeletalen Bereich einhergehen und häufig mit dem Leben nicht oder nur schlecht vereinbar sind (s. Tabelle 1). Die Krankheitsbilder werden im Kapitel Ergebnisse ausführlich erläutert.

Tabelle 1: Eingeschlossene Krankheitsbilder und die jeweilige Anzahl an Feten im Überblick (Sortierung in Anlehnung an Warman et al. 2011)

Krankheitsbild	Anzahl (%)
FGFR3-Gruppe: Thanatophore Dysplasie (TD)	8 (16,3 %)
Typ 2-Kollagenopathie: Achondrogenesis Typ 2	1 (2 %)
Fibrochondrogenesis	1 (2 %)
Gruppe der Osteochondrodysplasien mit Kurzrippenthorax (mit oder ohne Polydaktylie):	
- Chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van Creveld-Syndrom, EvC)	2 (4,1 %)
- Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome (Short rib-polydactyly syndrome, SRPS)	2 (4,1 %)
- Asphyxierende Thoraxdystrophie (ATD, Jeune-Syndrom)	1 (2 %)
Skelettkrankheiten mit Kampomelie:	
- Kampomele Dysplasie	2 (4,1 %)
- Andere Krankheitsbilder mit Kampomelie	3 (6,1 %)
Chondrodysplasia punctata-Gruppe (CDP):	
- Chondrodysplasia punctata X-chromosomal-dominant (CDPX2)	2 (4,1 %)
- Chondrodysplasia punctata rhizomel (RCDP)	2 (4,1 %)
Neonatale osteosklerotische Dysplasie: Caffey-Syndrom	1 (2 %)
Gruppe mit erniedrigter Knochendichte: Osteogenesis imperfecta (OI)	8 (16,3 %)
Kraniosynostose-Gruppe: Akrozephalosyndaktylie Typ 1	3 (6,1 %)
Spondylokostale Dysostose	1 (2 %)
Gruppe der Extremitätenhypoplasien und Reduktionsdefekte:	
- Femur-Fibula-Ulna-Syndrom (FFU)	6 (12,2 %)
- Adams-Oliver-Syndrom (AOS)	3 (6,1 %)
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)	3 (6,1 %)

2.3. Weg der Diagnosestellung

2.3.1. Ultraschallfeindiagnostik

Die Ultraschallfeindiagnostik erfolgte als eine Screeninguntersuchung in der Regel zwischen der 18. und 22. SSW oder als Kontrolluntersuchung aufgrund einer fetalen Auffälligkeit in der Ultraschalluntersuchung des niedergelassenen Gynäkologen. Bis auf zwei Fälle wurden alle sonographischen Untersuchungen in der gynäkologischen Klinik des Universitätsklinikums durchgeführt. Der Ultraschallbefund dieser beiden Fälle wurde ambulant durch erfahrene Diagnostiker erstellt, so dass auch diese Fälle eingeschlossen werden konnten.
Zur standardisierten Untersuchung zählten neben der Fetometrie (u.a. Messung des biparietalen und des frontookzipitalen Durchmessers, des Kopfumfangs, des Thoraxdurchmessers, des Abdomenumfangs, der Femur- und Humeruslänge) auch die gezielte Organdiagnostik und die Beurteilung der Secundinae. Wenn bei der sonographischen Untersuchung fetale Auffälligkeiten zu erkennen waren, wurde der Mutter das Angebot einer Amniozentese bzw. Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese und einer genetischen Beratung gemacht. Die pränatale invasive Materialgewinnung erfolgte durch die Gynäkologen. Bei noch nicht gestellter fetaler Diagnose wurde vor dem Schwangerschaftsabbruch die sonographische Untersuchung wiederholt. Ein Schwangerschaftsabbruch wurde in 48 Fällen durchgeführt, in einem Fall kam es zu einem Spontanabort.

2.3.2. Klinisch-genetische Analyse

Bei allen Feten wurden post mortem routinemäßig bei einer klinisch-genetischen Untersuchung folgende Kriterien beurteilt: Körperproportionen, faziale Dysmorphien, Spaltbildung, sichtbare Anomalien von Thorax, Abdomen, Rücken, Wirbelsäule, Genitalien, Anus und Extremitäten. Speziell geachtet wurde auf skeletale Fehlbildungen wie Hypo- oder Aplasien, Strahldefekte, Seitendifferenzen und Schädelmalformationen. In diesem Rahmen erfolgten eine Fotodokumentation und die Entnahme weiterer fetaler Untersuchungsmaterialien, wie beispielsweise Achillessehne oder Haut.

2.3.3. Zytogenetische Untersuchung

In der Zytogenetik wurde mit den pränatal und postmortal gewonnenen Materialien zunächst eine Chromosomenanalyse durchgeführt (37/49 Fälle bzw. 75,5 %). Das restliche entnommene Material wurde entweder direkt oder nach Präparation der DNA asserviert.

2.3.4. Radiologische Untersuchung

Die Röntgenaufnahmen wurden ausschließlich von erfahrenen Kinderradiologen beurteilt. In der Regel wurde nach dem Standard je ein Fetogramm mit anterior-posteriorem und seitlichem Strahlengang angefertigt. Bei bestehender Indikation wurden auch noch zusätzlich Zielaufnahmen einzelner Regionen wie der Wirbelsäule oder des Beckens durchgeführt.

2.3.5. Pathologisch-anatomische Untersuchung

Die pathologische Untersuchung und Begutachtung der Feten erfolgte in allen Fällen durch das pathologische Institut der Charité (Campus Mitte oder Wedding). Sie beinhaltete eine genaue Aufstellung des Entwicklungsstandes der jeweiligen Organsysteme (inkl. Histologie). Desweiteren wurde Knochenmaterial histologisch aufgearbeitet, im Einzelfall wurden noch weiterführende histochemische Untersuchungen, zum Teil an anderen spezialisierten pathologischen Instituten, durchgeführt.

2.3.6. Genetische Beratung

Nach Beendigung sämtlicher Untersuchungen (Radiologie, Pathologie etc.) wurden die Ergebnisse im Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik der Charité zusammengeführt und eine Diagnose gestellt. Das den Eltern gemachte Angebot einer klinisch-genetischen Untersuchung und Beratung wurde von 24 der 46 Familien wahrgenommen (je eine Familie mit zwei bzw. drei betroffenen Feten). Die Erstberatung beinhaltete zunächst die Erhebung der Familienanamnese mit Erstellen des Stammbaumes und Beratung über die bereits erstellte Verdachtsdiagnose bezüglich des Krankheitsbildes und dessen Prognose. Auch wurden bei dieser Konsultation ggf. die Eltern und auch eventuell weitere Kinder des Paares, vor allem in Hinblick auf minimale Ausprägungen der jeweiligen Krankheit, körperlich untersucht.

2.4. Methodik

Die Befunde der verschiedenen Fachdisziplinen wurden im Rahmen dieser Promotion ergänzt. Die gewonnenen Daten wurden separat für jedes Krankheitsbild und jeden Feten tabellarisch dokumentiert und ausgewertet.

Um die Diagnosen zu bestätigen, wurden alle Fälle im Rahmen dieses Promotionsvorhabens mit den entsprechenden Ärzten des Instituts für Medizinische Genetik der Charité diskutiert. Bei diesen Treffen wurden - unabhängig von vorhandenen Befunden - alle klinischen Fotografien und Röntgenbilder ein weiteres Mal bewertet und erneut befundet, um alle klinischen und radiologischen Symptome auch in Hinblick auf die Diagnose vollständig zu erfassen. Es wurden die im Ergebnisteil eingebundenen krankheitsspezifischen Tabellen modifiziert, die die Ergebnisse der verschiedenen Fachrichtungen gegenüberstellen.

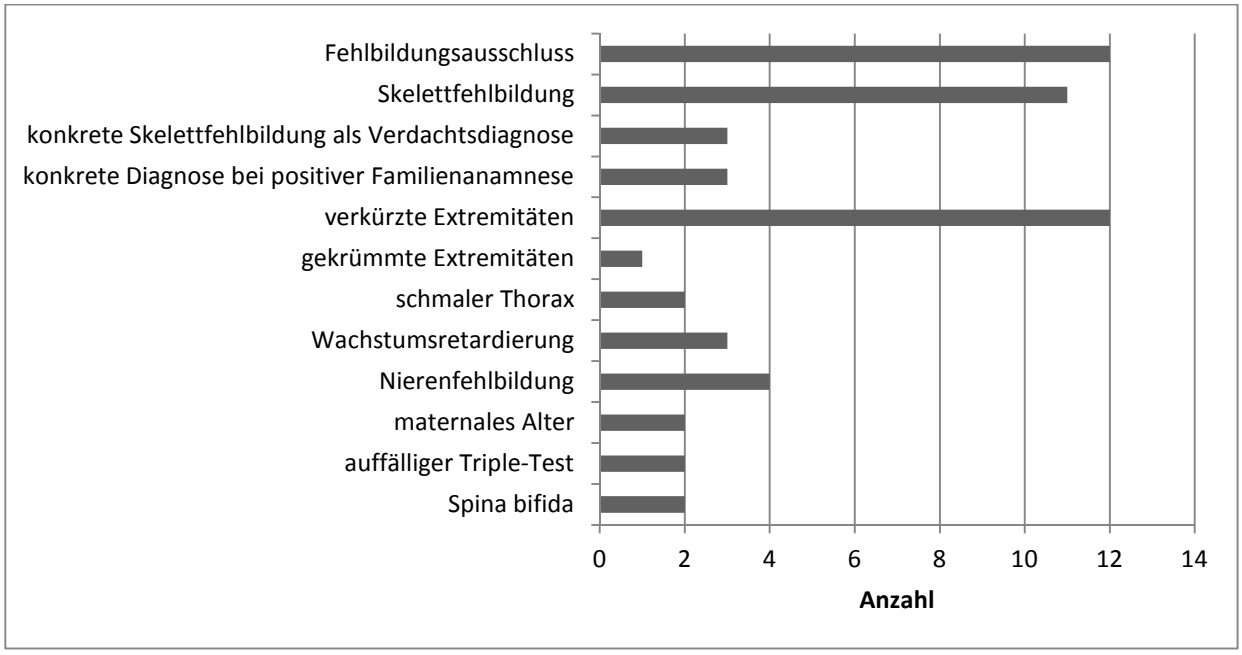
Es wurde weiterhin festgelegt, ob nach heutigem Wissensstand (die Fälle liegen bis zu 20 Jahre zurück) die Diagnose noch korrekt ist oder revidiert werden musste und ob für diese endgültige Diagnose heute eine weitere Diagnostik möglich oder für die Diagnosesicherung nötig ist. Falls letzteres der Fall war, wurde – soweit fetales Material vorhanden war – eine entsprechende Diagnostik, zumeist eine molekulargenetische Untersuchung, durchgeführt. Bei insgesamt 15 der 49 Feten (30,6 %) konnte so die Verdachtsdiagnose bestätigt werden.

3. ERGEBNISSE

3.1. Allgemeines

Die Überweisungsdiagnosen der niedergelassenen Gynäkologen zur Ultraschallfeindiagnostik sind in Diagramm 1 zusammengefasst (Mehrfachnennung möglich). Es wird ersichtlich, dass in den meisten Fällen bereits aufgrund der Ultraschalluntersuchung beim betreuenden Gynäkologen der Verdacht einer Anomalie beim Feten gestellt wurde. Nur in je zwei Fällen wurden das maternale Alter bzw. ein auffälliger Triple-Test als alleiniger Grund für die Ultraschallfeindiagnostik angeführt.

Diagramm 1: Überweisungsdiagnosen



Das Alter der Schwangeren schwankte zwischen 17 und 40 Jahren, der Durchschnitt lag bei 27,5 Jahren. Das Gestationsalter des Feten bei Abbruch der Schwangerschaft zeigte einen Häufigkeitsgipfel in der Mitte des zweiten Trimesters (s. Diagramm 2). Von den 49 eingeschlossenen Feten waren 22 männlich (45 %).

Diagramm 2: Gestationsalter bei Schwangerschaftsabbruch

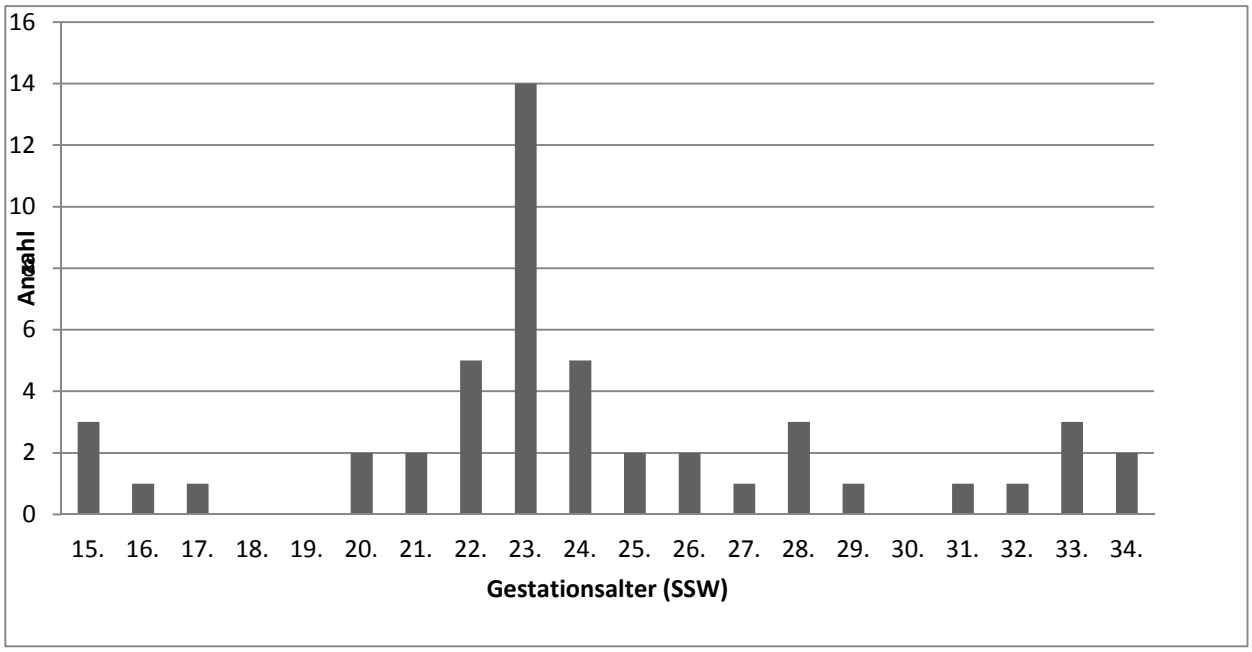
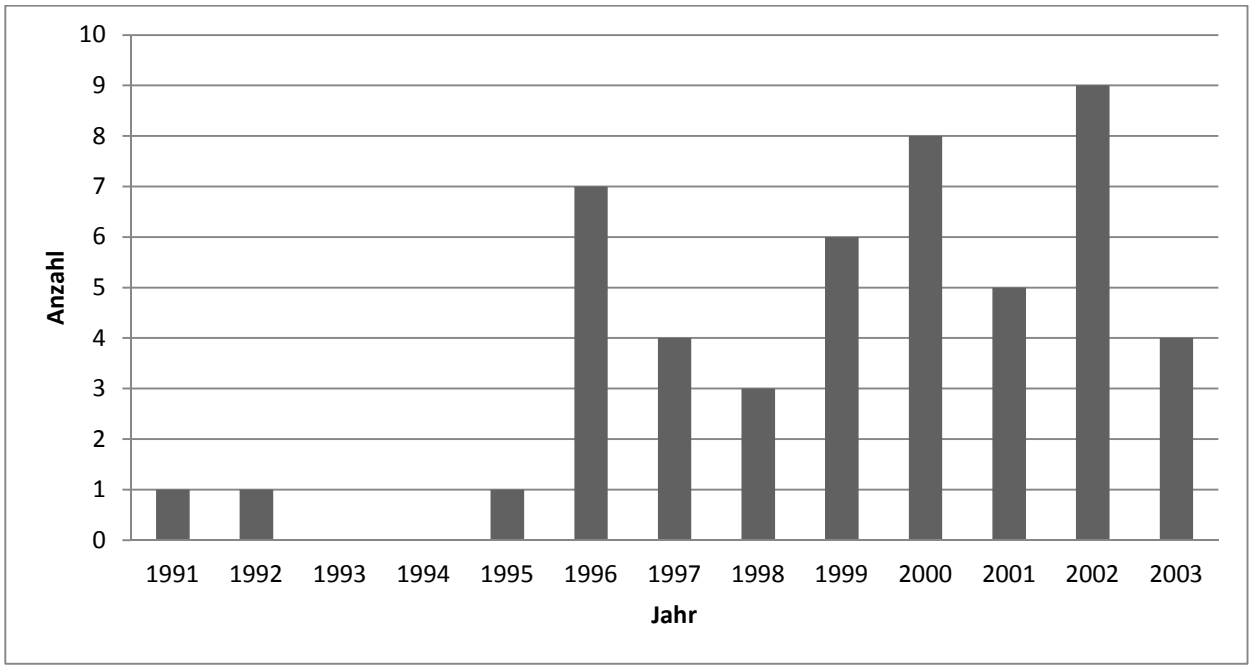


Diagramm 3: Verteilung der 49 Fälle auf die einzelnen Jahre



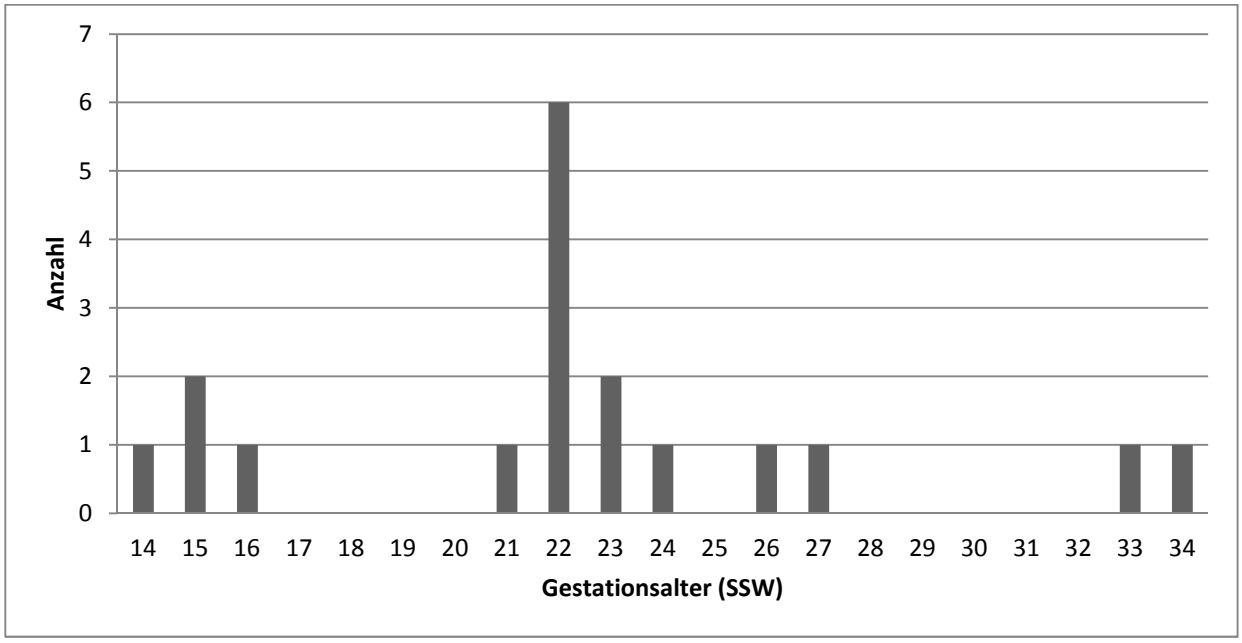
Die beiden häufigsten Krankheitsbilder waren die Thanatophore Dysplasie und die Osteogenesis imperfecta (je 8/49 bzw. 16,3 %), es folgten das Femur-Fibula-Ulna-Syndrom (6/49 bzw. 12,2 %), das Apert-Syndrom, das Adams-Oliver-Syndrom und das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom mit je drei Feten (je 3/49 bzw. 6,1 %). Weitere zehn Skelettdysplasien waren nur je ein oder zwei

Mal vertreten. Drei weitere Fälle wurden als „Andere Krankheitsbilder mit Kampomelie“ eingeordnet (3/49 bzw. 6,1 %) (s. Tabelle 1).

Insgesamt wurde pränatal-sonographisch in 13 Fällen die korrekte Diagnose gestellt (13/49 bzw. 26,5 %), in weiteren fünf Fällen befand sie sich unter den in Betracht gezogenen Differenzialdiagnosen (insgesamt 18/49 bzw. 36,7 %). In drei Fällen hatte nach der Ultraschalluntersuchung kein Anhalt für eine Skelettfehlbildung bestanden.

In Diagramm 4 werden die pränatal korrekt gestellten Diagnosen nach dem Gestationsalter der Feten aufgeschlüsselt. Die drei frühesten Fälle (14. und 15. SSW) und der Fall aus der 21. SSW haben eine positive Familienanamnese bezüglich des jeweiligen Krankheitsbildes.

Diagramm 4: Pränatal korrekt gestellte Diagnosen nach Gestationsalter



3.2. FGFR3-Gruppe: Thanatophore Dysplasie (TD)

Klinik:

Die Thanatophore Dysplasie ist eine der häufigsten letalen Skelettdysplasien mit einer geschätzten Prävalenz von 1 auf 20.000 Geburten (Sahinoglu et al. 2003).

Hauptmerkmale der TD: disproportionierter Kleinwuchs, relative Makrozephalie, stark verkürzte und z.T. gebogene lange Röhrenknochen, Gesichtsdysmorphien, schmaler Thorax und Brachydaktylie. Man unterscheidet Typ 1 (MIM 187600) und Typ 2 (MIM 187601). Die Unterscheidungskriterien, die in der Regel vorkommen, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Hauptmerkmale der beiden Typen der TD

Typ 1	**Typ 2**
lange Röhrenknochen gebogen, sog. „Telefonhörerfemora“	lange Röhrenknochen gerade
starke Abflachung der Wirbelkörper	Kraniosynostose mit Kleeblattschädel

Die Prognose der TD ist ausgesprochen schlecht. Aufgrund des engen Thorax mit konsekutiver Lungenhypoplasie tritt postnatal rasch eine Ateminsuffizienz und innerhalb von Stunden bis Tagen der Tod ein. Bei Intensivtherapie ist ein Überleben bei einigen Patienten bis zu fünf Jahren beschrieben, allerdings in der Regel begleitet von mentaler Retardierung. Sprache und motorische Entwicklung stagnierten im Kindesalter; es kam häufig zu Krampfanfällen (Spranger et al. 2002, Wiedemann et al. 2001, Ferreira et al. 2004).

Genetik:

Die TD tritt meist sporadisch, typischerweise aufgrund einer autosomal-dominanten Neumutation, auf (Ferreira et al. 2004).

Beide Typen der TD werden durch Mutationen in einem Gen verursacht, das einen Fibroblastenwachstums-Rezeptor *(FGFR3)* kodiert. Die chromosomale Lokalisation des Gens ist 4p16.3. Bei Typ 1 findet man Missensemutationen, die zu einem Austausch einer Aminosäure in verschiedenen Extramembransegmenten des Rezeptors führen, am häufigsten tritt der Austausch von Arginin durch Cystein an Position 248 (Arg248Cys) auf. Im Gegensatz dazu wird Typ 2 durch eine spezifische Änderung im Nukleotid 1948 verursacht, die zu einer Substitution von Lysin durch Glutein führt (Lys650Glu) (Chen et al. 2001).

Eigene Fälle:

In der vorliegenden Dissertation wurde bei acht Feten eine Thanatophore Dysplasie diagnostiziert. Sieben Fälle wurden als Typ 1 und ein Fall als Typ 2 klassifiziert. Die Diagnosestellung beruhte auf dem Vorhandensein der Hauptsymptome: disproportionierter Kleinwuchs, relative Makrozephalie, verkürzte Röhrenknochen, gebogene lange Röhrenknochen (insbesondere Femora), schmaler Thorax, Kleeblattschädel (s. Abbildung 1 - 4).

In vier von acht Fällen wurde eine molekulargenetische Analyse des *FGFR3*-Gens durchgeführt (s. Tabelle 3). In allen diesen Fällen wurde eine Mutation im *FGFR3*-Gen nachgewiesen, bei Typ 1 (drei Feten) die Mutation Arg248Cys, bei Typ 2 (ein Fet) die spezifische Mutation Lys650Glu.

Die Familien- und Schwangerschaftsanamnesen der weiteren Familienmitglieder zeigten keine relevanten Auffälligkeiten.

Abbildung 1: Thanatophore Dysplasie Typ 1: Fet BA, 23. SSW
Relative Makrozephalie, kurze Extremitäten

Abbildung 2: Thanatophore Dysplasie Typ 1: Fet NA, 29. SSW
Makrozephalie, eingesunkene Nasenwurzel, prominente Stirn, tiefsitzende Ohren, kurze Extremitäten

Abbildung 3: Thanatophore Dysplasie Typ 1:
Fet BA, 23. SSW,
Flache Wirbelkörper, gebogene Femora

Abbildung 4: Thanatophore Dysplasie Typ 2:
Fet BO, 22. SSW
Kleeblattschädel, gerade Femora

In der pränatalen Sonographie wurden am häufigsten die Verkürzung der langen Röhrenknochen, der disproportionierte Kleinwuchs und der schmale Thorax (je 8/8) dargestellt. Die Biegung der langen Röhrenknochen wurde bei Typ 1 in allen sieben Fällen erkannt. Faziale Dysmorphien (eingesunkene Nasenwurzel, prominente Stirn) wurde in drei von acht Fällen (37,5 %) beobachtet. Eine Platyspondylie wurde in keinem Fall bereits pränatal festgestellt (0/8). Ein Polyhydramnion wurde bei den in dieser Dissertation besprochenen Fällen nur einmal bei Typ 1 diagnostiziert. In zwei Fällen mit Typ 1 lag die Fruchtwassermenge für die entsprechende Schwangerschaftswoche im oberen Normbereich.

Bei Typ 1 wurde die Diagnose Thanatophore Dysplasie pränatal in einem Fall gestellt und in drei Fällen differenzialdiagnostisch erwogen. In den anderen drei Fällen wurden andere Skelettanomalien diskutiert (Osteogenesis imperfecta, Achondroplasie), bei dem Fetus mit TD Typ 2 legten sich die Pränataldiagnostiker bereits auf diese Verdachtsdiagnose fest. Alle sonographischen Untersuchungen wurden zwischen der 20. und 28. SSW durchgeführt (s. Tabelle 3).

Tabelle 3: Thanatophore Dysplasie Typ 1 und Typ 2: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**PI postmortal**	**PI Sonographie**	**BA postmortal**	**BA Sonographie**	**BL postmortal**	**BL Sonographie**	**OL postmortal**	**OL Sonographie**
SSW, Geschlecht	20, männlich	20	23, männlich	22	22 + 5, weiblich	22	23 + 4, weiblich	23 + 1
Klinik								
disproportionierter Kleinwuchs	+	+	+	+	+	+	+	+
Schädeldeformation	-	k. A.	-	k. A.	+	-	-	-
Makrozephalie, relative	+	k. A.	+	k. A.	+	+	+	-
Stirn prominent	+	Gesicht flach	+	k. A.	+	-	+	k. A.
Nasenwurzel eingesunken	+	Nasenwurzel auff.	+	k. A.	+	-	+	+
Ohren tief ansetzend	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Exophthalmus	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Thorax schmal	+	+	+	+	+	+	+	+
Abdomen ausladend	+	k. A.	+	k. A.	+	+	+	k. A.
Radiologie								
Kraniosynostose	-	k. A.	-	k. A.	n. b.	k. A.	n. b.	-
Kleeblattschädel	-	k. A.	-	k. A.	-	k. A.	-	-
Gesichtsschädelknochen klein	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Rippen verkürzt	+	+	+	+	+	+	+	+
Rippen mit aufgeweiteten Enden	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Wirbelkörper abgeflacht	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Röhrenknochen								
Tetramikromelie	+	+	+	+	+	+	+	+
Femora gebogen	+	k. A.	+	+	+	+	+	+
weitere gebogen	Humeri, Tibiae	k. A.	Humeri, Tibiae, Fibulae	k. A.	Humeri, Fibulae, Radii	k. A.	Humeri, Ulnae, Fibulae	Humeri, Tibiae, Fibulae
verbreitert	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Brachydaktylie	+	plump	+	plump	+	Finger nicht zählbar	+	plump
Becken kurz und breit	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Beckensporn	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Scapulae dysplastisch	-	k. A.	+	k. A.	-	k. A.	+	k. A.
sonstiges								Lordose LWS
Polyhydramnion		-		-		FW obere Norm		FW obere Norm
Lungenhypoplasie	+	k. A.	+	k. A.	+	Verdacht	-	k. A.
Knochenhistologie	n. d.		n. d.		passend		auffällig	
			Fontanelle weit	Hirnventrikel erweitert		NBKS-Erweiterung		
				Schädel hypomineralisiert		Zwerchfellhochlagerung		
						„white spots“ d. Herzens		
Chromosomenanalyse	46,XY		46,XY		46,XX		46,XX	
Molekulargenetik *FGFR3*	n. d.		n. d.		Arg248Cys		n. d.	
Typeinteilung TD	Typ 1		Typ 1		Typ 1		Typ 1	
sonographische Diagnose		letale Skelett-malformation		Osteogenesis imperfecta, evtl. Frakturen		TD; SRPS		Achondroplasie; disprop. Minderwuchs

Symptomatik	NA postmortal	NA Sonographie*	PE postmortal	PE Sonographie	BR postmortal	BR Sonographie	BO postmortal	BO Sonographie
SSW, Geschlecht	29, weiblich	22 + 3, extern	22 + 2, weiblich	22 + 0	21 + 4, männlich	21 + 3	21 + 6, männlich	21 + 1
Klinik								
disproportionierter Kleinwuchs	+	+	+	+	+	+	+	+
Schädeldeformation	+	breit ausladend	-	Kleeblattform	-	Brachyzephalie	+	+
Makrozephalie, relative	+	+	+	(+)	(+)	k. A.	+	+
Stirn prominent	+	k. A.	+	k. A.	+	-	+	+
Nasenwurzel eingesunken	+	k. A.	+	k. A.	+	-	+	k. A.
Ohren tief ansetzend	+	k. A.	+	k. A.	+	-	+	k. A.
Exophthalmus	n. b.	k. A.	-	k. A.	+	-	+	k. A.
Thorax schmal	+	faßförmig, kurz	+	+	+	faßförmig, kurz	+	+
Abdomen ausladend	+	k. A.	+	k. A.	+	Bauchwand unauff.	+	k. A.
Radiologie								
Kraniosynostose	+	k. A.	-	+	n. b.	-	+	+
Kleeblattschädel	-	Tendenz	-	Kleeblattform	-	-	+	+
Gesichtsschädelknochen klein	+	k. A.	+	k. A.	+	-	+	k. A.
Rippen verkürzt	+	+	+	+	+	+	+	Thoraxhypoplasie
Rippen mit aufgeweiteten Enden	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Wirbelkörper abgeflacht	+	-	+	-	+	-	(+)	-
Röhrenknochen								
Tetramikromelie	+	+	+	+	+	+	+	+
Femora gebogen	+	+	+	+	+	+	-	-
weitere gebogen	alle	-	Tibiae, Fibulae	-	alle außer Ulna	Humeri	Radius, Fibula	-
verbreitert	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	-
Brachydaktylie	+	plump	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Becken kurz und breit	-	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Beckensporn	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Scapulae dysplastisch	-	k. A.	+	k. A.	-	k. A.	n. b.	k. A.
sonstiges	WK evtl. gespalten							
Polyhydramnion		+		-		-	-	-
Lungenhypoplasie	+	Verdacht	-	k. A.	-	k. A.	+	Verdacht
Knochenhistologie	n. d.		n. d.		passend		n. d.	
		Gehirnfehlbildung	Claviculae kurz	NBKS erweitert			partielle Balkenagenesie	V. a. Balkenagenesie
				Mikrognathie			Claviculae kurz	
Chromosomenanalyse	n. d.		46,XX		46,XY		46,XY	
Molekulargenetik *FGFR3*	n. d.		Arg248Cys		Arg248Cys		Lys650Glu	
Typeinteilung	Typ 1		Typ 1		Typ 1		Typ 2	
sonographische Diagnose		TD; SRPS		TD		TD; Achondroplasie		TD Typ 2

*Fall NA: initial Drillingsgravidität nach IVF, bei Ultraschalluntersuchung noch bestehende Zwillingsgravidität, selektiver Fetozid in der 26. SSW, Geburt in der 29. SSW (Zwilling gesund)

Legende: + Symptom vorhanden (+) Symptom mild vorhanden - Symptom nicht vorhanden
n. d. nicht durchgeführt n. b. nicht beurteilbar k. A. keine Angaben
WK Wirbelkörper NBKS Nierenbeckenkelchsystem

3.3. Typ 2-Kollagenopathie: Achondrogenesis Typ 2

Klinik:

Die Achondrogenesis Typ 2 (MIM 200610) zählt zu den letalen Skelettdysplasien. Zu den klinischen Hauptmerkmalen gehören: ausgeprägte Mikromelie, kurzer Rumpf mit ausladendem Abdomen, flaches Mittelgesicht, Mandibulahypoplasie, häufig eine Gaumenspalte und ein Hydrops.

Die radiologischen Auffälligkeiten sind: mangelhaft ossifizierte Wirbelkörper und Beckenknochen (Os ischium, Os pubis), kurze Rippen, ein glockenförmiger Thorax sowie epi- und metaphysäre Dysplasien der langen Röhrenknochen.

Es besteht häufig ein Polyhydramnion (Spranger et al. 2002, Wiedemann et al. 2001). Rittler et al. berichteten 1995 über einen Fall der Achondrogenesis Typ 2 mit Polydaktylie.

Die Prognose ist infaust. Betroffene versterben intrauterin oder sehr kurz nach der Geburt (Wiedemann et al. 2001).

Genetik:

In den meisten Fällen liegen autosomal-dominante Neumutationen vor. Die Erkrankung wird durch Mutationen im *COL2A1*-Gen verursacht, welches sich auf dem langen Arm des Chromosoms 12 befindet (12q13.1-13.3). Die Mutation führt zu einem Defekt in der Bildung des Kollagens Typ 2 (sog. Knorpel-Kollagen) (Wiedemann et al. 2001).

Eigener Fall:

In der vorliegenden Dissertation wurde ein Fet mit Achondrogenesis Typ 2 untersucht. Die Diagnose wurde aufgrund folgender Merkmale gestellt: verkürzte lange Röhrenknochen, metaphysäre Becherung, fehlende Ossifikation der Wirbelkörper und der Beckenknochen, schmaler Thorax, ausladendes Abdomen, Mittelgesichtshypoplasie und Hydrops fetalis (s. Abbildung 5 und 6).

Eine Mutationsanalyse des *COL2A1*-Gens konnte nicht durchgeführt werden.

Sonographisch wurden verkürzte Röhrenknochen, ein kurzer Rumpf, verkürzte Rippen und ein prominentes Abdomen erkannt. Es wurde auch eine verkürzte Wirbelsäule beschrieben. Insgesamt erschienen die Skelettbefunde im chronologischen Alter von 27 SSW einer 13. SSW entsprechend. Familienanamnestisch lagen keine Angaben vor.

Die pränatal erhobene sonographische Verdachtsdiagnose lautete TD (s. Tabelle 4).

Abbildung 5: Achondrogenesis Typ 2:
Fet LE, 28. SSW
Schmaler Thorax, prominentes Abdomen, kurze Extremitäten

Abbildung 6: Achondrogenesis Typ 2:
Fet LE, 28. SSW
Fehlende Ossifikation der Wirbelkörper und von Os pubis und Os ischii, verkürzte Röhrenknochen

Tabelle 4: Achondrogenesis Typ 2: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**LE postmortal**	**LE Sonographie**
SSW, Geschlecht	28, weiblich	27 + 1
Klinik		
Hydrops	+	+
Mittelgesicht flach	+	k. A.
Mandibulahypoplasie	+	k. A.
Gaumenspalte	-	k. A.
Rumpf kurz	+	+
Thorax schmal	+	+
Abdomen prominent	+	+
Mikromelie	+	+
Radiologie		
Rippen verkürzt	+	+
Röhrenknochen verkürzt, metaphysäre Becherung	+ +	+ k. A.
Beckendysplasie	+	k. A.
Ossifikation verzögert:		
Wirbelkörper	+ (fehlend)	k. A.
Os pubis	+ (fehlend)	k. A.
Os ischii	+ (fehlend)	k. A.
sonstiges	Scapulae wenig ossifiziert	Lungenhypoplasie
	Finger kurz	Daumen abgespreizt
	Zehen kurz	Klumpfüße
		Humeri + Femora gebogen
	Becken hypoplastisch, Beckensporn	Wirbelsäule gedrungen, verkürzt
Polyhydramnion		-
Chromosomenanalyse	n. d.	
Molekulargenetik *COL2A1*	n. d.	
Knochenhistologie	n. d.	
sonographische Diagnose		Thanatophore Dysplasie

Legende: + Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. d. nicht durchgeführt

3.4. Fibrochondrogenesis

Klinik:

Die Fibrochondrogenesis (MIM 228520) ist eine neonatal letale Chondrodysplasie. Das Krankheitsbild wurde erstmalig 1978 von Lazzaroni-Fossati et al. beschrieben. Es ist durch kurze Extremitäten mit weitgehend normal erscheinenden Händen und Füßen und einen glockenförmigen Thorax mit prominentem Abdomen charakterisiert. Das Mittelgesicht ist flach, die Nase klein mit antevertierten Nares. Außerdem ist eine Gaumenspalte mit deutlicher Mikrogenie beschrieben (Akawi et al. 2011, Bankier et al. 1991, Randrianaivo et al. 2002).

Radiologisch erkennt man verkürzte lange Röhrenknochen mit breiten, teils irregulären Metaphysen, was ihnen ein „hantelförmiges“ Aussehen verleiht. Die Wirbelkörper sind flach und zeigen im lateralen Strahlengang ein hypoplastisches hinteres und ein rundes vorderes Ende, woraus sich die Bezeichnung „birnenförmig“ ableitet. Eine sagittale Spaltbildung der Wirbelkörper ist häufig zu finden. Die Rippen sind kurz und haben aufgeweitete Enden. (Tompson et al. 2010, Leeners et al. 2004, Akawi et al. 2011)

Genetik:
Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Verantwortlich ist das Gen *COL11A1* auf Chromosom 1p21. Es kodiert für die alpha 1-Kette des Kollagens Typ XI (Akawi et al. 2011, Tompson et al. 2010).

Eigene Fälle:
Die Diagnose Fibrochondrogenesis im Fall TO wurde aufgrund folgender klinischer und radiologischer Symptome gestellt: verkürzte Extremitäten mit „hantelförmigem“ Aussehen der langen Röhrenknochen, verkürzte Rippen mit aufgeweiteten Enden, flache „birnenförmige“ Wirbelkörper und faziale Dysmorphien (s. Abbildung 7 - 9).

Pränatal wurden sonographisch die verkürzten Extremitäten, aber nicht die „Hantelform“ der langen Röhrenknochen, der Glockenthorax und eine Gibbusbildung erkannt. Die Gynäkologen konnten hier pränatal keine gezielte Verdachtsdiagnose stellen. (s. Tabelle 5).

Abbildung 7: Fibrochondrogenesis: Fet TO, 16. SSW
Schmaler Thorax, kurze Extremitäten

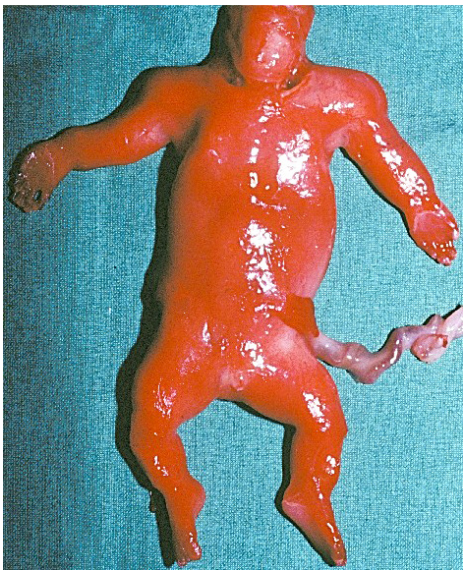


Abbildung 8: Fibrochondrogenesis:
Fet TO, 16. SSW
Kurze „hantelförmige“ Röhrenknochen

Abbildung 9: Fibrochondrogenesis:
Fet TO, 16. SSW
Flache Wirbelkörper

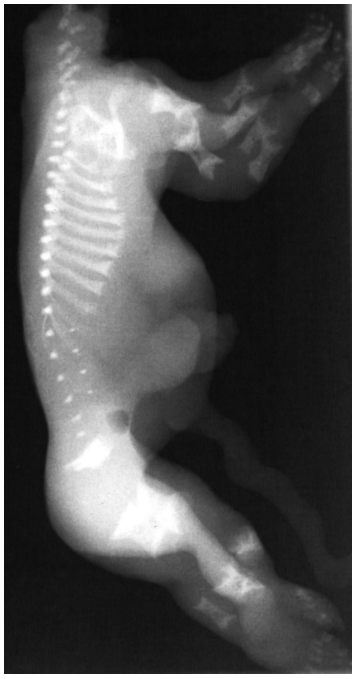


Abbildung 10: Fibrochondrogenesis:
TOw, zum Termin
Kurze Rippen mit aufgeweiteten Enden, flache Wirbelkörper, kurze „hantelförmige“ Röhrenknochen

Abbildung 11: Fibrochondrogenesis:
TOw, zum Termin
„Birnenförmige“ Wirbelkörper

Die Eltern des Feten TO sind konsanguin. Zehn Jahre vor der Schwangerschaft mit dem Feten TO war ein Mädchen (TOw) mit Fibrochondrogenesis geboren worden, welches im Alter von etwa einem Monat verstarb. Dieser Fall wurde zur Illustration des Krankheitsbildes und auch zur

Darstellung der familiären Belastung in diese Dissertation mit einbezogen (s. Tabelle 5 und Abbildung 10 und 11); sonographische Befunde standen nicht zur Verfügung. Anhand der genannten Abbildungen lassen sich die schwereren Veränderungen der Wirbelsäule und auch die deutlichere Ausprägung des „hantelförmigen“ Aussehens der langen Röhrenknochen im Vergleich zu den Befunden des Feten TO erkennen.

Tabelle 5: Fibrochondrogenesis: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**TO postmortal**	**TO Sonographie**	**TOw postnatal**
SSW, Geschlecht	16, weiblich	16	zum Termin, weiblich
Klinik			
Fontanellen / Nähte weit	n. b.	k. A.	n. b.
Faziale Dysmorphie			
Mittelgesichtshypoplasie	+	k. A.	+
Augen prominent	+	k. A.	+
Nasenbodenebene antevertiert	+	k. A.	+
Philtrum lang	+	k. A	+
Gaumenspalte	+	k. A	+
Nacken kurz	n. b.	k. A	+
Thorax schmal	+	+ („Glockenthorax“)	+
Extremitäten kurz	+	+	+
Kontrakturen der Fingergelenke	+	k. A	+
Beuge- / Streckfurchen der Finger und Zehen fehlen	+	k. A.	+
Nägel hypoplastisch	n. b.	k. A	n. b.
Lungenhypoplasie	n. b.	k. A	k. A.

Radiologie			
Fontanellen / Schädelnähte weit	n. b.	k. A	+
Claviculae lang und dünn	+	k. A	+
Rippen kurz mit aufgeweiteten Enden	+		+
Wirbelkörper flach	+	Gibbusbildung	+
Wirbelkörper birnenförmig	+	k. A	+
Becken dysplastisch			
Hypoplasie	+	k. A.	+
medialer Sporn	-	k. A	-
Röhrenknochen kurz, hantelförmig, metaphysäre Auftreibungen	+	+	+ Rhizomelie

sonstiges	Anus ventral platziert		Anus klein
	11 Rippenpaare		
	Geschlecht klinisch unklar		

Chromosomenanalyse	46,XX		n. d.
Mutationsanalyse *COL11A1*	n. d.		n. d.
sonographische Diagnose		verkürzte Röhrenknochen Glockenthorax Gibbusbildung	

Legende:
+ Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt

3.5. Gruppe der Osteochondrodysplasien mit Kurzrippenthorax (mit oder ohne Polydaktylie)

In dieser Gruppe wurden die verschiedenen Osteochondrodysplasien mit Kurzrippenthorax zusammengefasst, unabhängig davon, ob eine Polydaktylie konstant vorhanden ist oder nicht. Die Gruppe umfasst drei weniger schwere Dysplasien, das Ellis-van Creveld-Syndrom, die asphyxierende Thoraxdysplasie und das Barnes-Syndrom sowie drei letale Skelettfehlbildungen, Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom Typ 1/3, Typ 2 und Typ 4 (Warman et al. 2011).

3.5.1. Chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van Creveld-Syndrom, EvC)

Klinik:

Das Ellis-van Creveld-Syndrom (MIM 225500) ist eine seltene Skelettdysplasie. Die Symptomatik umfasst kurze Extremitäten mit meist voll ausgebildeter postaxialer Polydaktylie der Hände und in 10 % auch der Füße, sowie einen schmalen Thorax mit kurzen Rippen und konsekutiver Lungenhypoplasie. Ektodermale Anomalien wie hypoplastische Nägel und Zähne, multiple Frenula und dünne Haare zählen ebenfalls zum klinischen Erscheinungsbild. Weiterhin gehören in 60 % der Fälle Herzfehler zum Bild des Syndroms, die häufigsten sind mit je über 30 % ein AV-Kanal und ein gemeinsamer Vorhof.

Radiologisch lassen sich neben der postaxialen Hexadaktylie noch eine nach distal betonte Hypoplasie der Extremitäten sowie Mittel- und Endphalangen und eine Beckenfehlbildung erkennen.

Die Intelligenz ist nicht beeinträchtigt. Prognostisch ungünstig sind ausgeprägte Herzfehler und ein sehr schmaler Thorax. Etwa die Hälfte der Patienten verstirbt aufgrund kardiopulmonaler Insuffizienz (Ruiz-Perez et al. 2009, Tongsong et al. 2000).

Genetik:

Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Heterozygote Mutationsträger können Kleinwuchs, Nageldysplasien, Zahnfehlbildungen und gelegentlich auch eine postaxiale Hexadaktylie zeigen.

Die Prävalenz liegt bei 0,7 auf 100.000 Lebendgeburten in der allgemeinen Bevölkerung (Stoll et al. 1989), bei 5,2 in den Vereinigten Arabischen Emiraten (Al-Gazali et al. 2003) und bei 5 auf 1000 bei den „Amish People“, einer Bevölkerungsgruppe in Pennsylvania in den USA (Zangwill et al. 1988).

Die verursachenden Gene (*EVC1* und *EVC2*) befinden sich auf Chromosom 4p16; es sind zur Zeit rund 40 Mutationen bekannt. Durch die Sequenzierung dieser beiden Gene kann bei etwa zwei Drittel der Patienten die Diagnose bestätigt werden (Tompson et al. 2007). Mutationen beider Gene (*EvC1* und *EvC2*) sind etwa gleich häufig zu finden und die verschiedenen Mutationen resultieren in einem gleichen Phänotyp (Ruiz-Perez et al. 2009).

Eigene Fälle:
In dieser Dissertation werden zwei Fälle mit Ellis-van Creveld-Syndrom besprochen. Die Diagnosestellung beruht auf folgenden Hauptsymptomen: schmaler Thorax mit verkürzten Rippen, verkürzte Röhrenknochen, postaxiale Hexadaktylie und Herzfehler (s. Abbildung 12 - 14).

Zur Familienanamnese des Falles ER: die Eltern sind konsanguin (Cousin / Cousine) und stammen aus der Türkei. Der hier besprochene Fet entstammt der vierten Schwangerschaft; vorausgegangen war ein gesundes Mädchen aus der ersten Schwangerschaft, die zweite Schwangerschaft wurde aus unbekannten Gründen beendet. Dann wurde ein von EvC-Syndrom betroffener Junge geboren (bis zu einem Alter von acht Jahren hat er sich psychomotorisch gut entwickelt, die Hexadaktylie wurde operativ korrigiert). In der folgenden vierten Schwangerschaft wurde in der 15. SSW eine Ultraschallfeindiagnostik durchgeführt, bei der verkürzte Extremitäten mit plumpen Händen und Füßen gesehen wurde. Außerdem wurde eine Hexadaktylie bds. beschrieben. Die Chromosomenanalyse zeigte den für das Klinefelter-Syndrom typischen Befund (47,XXY) (weitere Befunde s. Tabelle 6).
Die Familienanamnese beim Fall DA hingegen war negativ.

Pränatal-sonographisch wurden in beiden Fällen die verkürzten Extremitäten und ein schmaler Thorax mit verkürzten Rippen beschrieben (2/2). Die Hexadaktylie konnte in einem Fall gesehen werden (1/2). Als pränatale Diagnose wurde im Fall DA die Thanatophore Dysplasie vermutet (s. Tabelle 6). Post mortem wurde die Diagnose Ellis-van Creveld-Syndrom aufgrund der verkürzten Extremitäten, der ausgeprägten postaxialen Hexadaktylie, der an den Mittel- und Endphalangen nach distal hin deutlicheren Hypoplasie und der kurzen Rippen gestellt. Bei ER konnte pränatal die korrekte Diagnose gestellt werden.

Abbildung 12: EvC-Syndrom:
Fet ER, 15. SSW
Postaxiale Hexadaktylie

Abbildung 13: EvC-Syndrom:
Fet ER, 15. SSW
Postaxiale Hexadaktylie

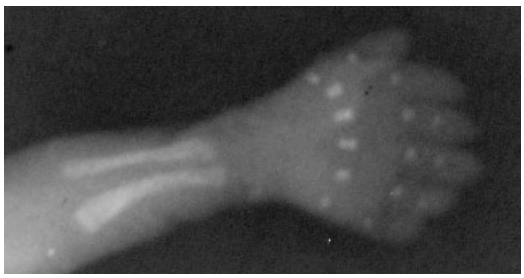


Abbildung 14: EvC-Syndrom: Fet DA, 27. SSW
Kurze Rippen, Beckendysplasie

Tabelle 6: EvC-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**DA postmortal**	**DA Sonographie**	**ER postmortal**	**ER Sonographie**
SSW, Geschlecht	27, weiblich	27 (2D- + 3D-US)	15, männlich	14 + 5
Klinik				
multiple Frenula	+	k. A.	n. b.	k. A.
Thorax schmal	+	+	+	+
Extremitäten verkürzt	+	+	+	+
Hexadaktylie postaxial oder axial	+	-	+	+ bds.
Herzfehler	-	-	+ persistierender AV-Kanal	+
Lungenhypoplasie	+	+	-	k. A.
Radiologie				
Rippen kurz	+	+	+	+ (Thorax)
Hexadaktylie postaxial oder axial	nicht ossifiziert; postaxial (alle 4 Extremitäten)	-	+	+ bds.
Fusion der Metacarpalia / Phalangen	-	k. A.	-	k. A.
Mittelphalangen hypoplastisch	+	k. A.	+	k. A,
Endphalangen hypoplastisch	+	k. A.	+	k. A.
Beckenschaufeln niedrig	+	k. A.	(+)	k. A.
Beckensporn	+	k. A.	(+)	k. A.
sonstiges		Röhrenknochen wie 20. SSW	Nasenwurzel eingesunken	Extremitäten leicht gekrümmt
		Profil auffällig	Hypertelorismus	Hände plump
			Ohrenansatz tief	Nackenödem
Chromosomenanalyse	46,XX		47,XXY	
Knochenhistologie	n. d.		auffällig	
Mutation *EVC1/EVC2*	n. d.		n. d.	
sonographische Diagnose		Thanatophore Dysplasie		Ellis-van Creveld-Syndrom

Legende:
+ Symptom vorhanden
(+) Symptom mild vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt

3.5.2. Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome (Short rib-polydactyly syndromes, SRPS)

Klinik:

Die Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome sind charakterisiert durch Mikromelie, einen hypoplastischen Thorax mit kurzen Rippen, Polydaktylie (prä- und postaxial) und multiplen Veränderungen der inneren Organe. In der Literatur werden sie in vier Typen unterteilt: Typ 1 (Saldino-Noonan, MIM 263530), Typ 2 (Majewski, MIM 263520), Typ 3 (Verma-Naumoff, MIM 263510) und Typ 4 (Beemer-Langer, MIM 269860) (Jutur et al. 2010).

Typ 1 ist gekennzeichnet durch Extremitäten, die denen der frühen Embryonalperiode ähneln, Polydaktylie, „torpedoförmige“ kurze Röhrenknochen und polyzystische Nieren.

Typ 2 ist charakterisiert durch Polydaktylie, Mikromelie, Lippen- oder Gaumenspalte, polyzystische Nieren, kurze ovoide Tibiae und gelegentlich eine Larynxhypoplasie.
Für Typ 3 sind eine Polydaktylie, eine Mikromelie, metaphysäre Veränderungen und gelegentlich ein Situs inversus totalis typisch.
Typ 4 ähnelt klinisch Typ 2, zeigt einen Kurzrippenthorax und Polydaktylie, hat aber weniger starke Veränderungen der langen Röhrenknochen (Chen 2008).
Nach der aktuellen Klassifikation für Skeletterkrankungen (Warman et al. 2011) werden die Typen 1 und 3 zusammengefasst.
Die Prognose ist für alle vier Typen infaust, da es aufgrund des engen Thorax zu einer sekundären Lungenhypoplasie kommt.

Genetik:
Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Als Ursachen für Typ 1/3 (Saldino-Noonan / Verma-Naumoff) werden Mutationen des *DYNC2H1*-Gens auf 11q22.3 und des *IFT80*-Gens auf 3q25.33 angesehen. Typ 2 (Majewski) lässt sich auf eine Mutation in der *NEK1* zurückführen. Für Typ 4 (Beemer-Langer) ist bisher noch kein zugrunde liegendes Gen identifiziert worden (Warman et al. 2011).

Eigene Fälle:
In diese Promotion wurden zwei Fälle mit einem Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom eingeschlossen. Familienanamnestisch ist in beiden Fällen keine Konsanguinität der Eltern bekannt, kann aber aus dem vorliegenden Datenmaterial nicht sicher ausgeschlossen werden.
Die Diagnose SRPS beruht auf dem Vorhandensein folgender Kardinalsymptome: schmaler Thorax mit verkürzten Rippen, ausladendes Abdomen (sog. Sektkorkenphänomen), kurze Extremitäten mit gezackt geformten Metaphysen der langen Röhrenknochen, Polydaktylie und Beckenfehlbildung mit Spornbildung (s. Abbildung 15 – 17).

Sonographisch waren pränatal der sehr schmale Thorax und die verkürzten Extremitäten erkannt worden (2/2). Die häutige Hexadaktylie im Fall AC wurde pränatal nicht gesehen (0/1). Im Fall AC wurde sonographisch ein Nackenödem beschrieben. Die sonographisch als „echodicht“ beschriebenen Nieren waren autoptisch ohne pathologischen Befund. Hier lag auch ein Polyhydramnion vor.

In beiden Fällen wurde das Syndrom als „letal“ gewertet, die pränatale Verdachtsdiagnose war jeweils Thanatophore Dysplasie. Im Fall HA wurden noch weitere Differenzialdiagnosen in Betracht gezogen (s. Tabelle 7).

Abbildung 15: SRPS: Fet AC, 23. SSW
Schmaler Thorax, Brachymelie

Abbildung 16: SRPS: Fet AC, 23. SSW
Postaxiale Hexadaktylie

Abbildung 17: SRPS: Fet AC, 23. SSW
Kurze lange Röhrenknochen, kurze Rippen, Hexadaktylie der Hände

Tabelle 7: SRPS: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**AC postmortal**	**AC Sonographie**	**HA postmortal**	**HA Sonographie**
SSW, Geschlecht	23, weiblich	23	25, weiblich	20 + 3, extern
Klinik				
Hydrops	+	Nackenödem	-	k. A.
Stirn prominent	-	k. A.	n. b.	-
Mittelgesichtshypoplasie	-	-	n. b.	-
Frenula	+	k. A.	n. b.	k. A.
Lippenspalte median	-	k. A.	-	k. A.
Larynx- / Epiglottisfehlbildung	-	k. A.	+ (Epiglottis-hypoplasie)	k. A.
Thorax schmal	+	+	+	+
Abdomen hervorstehend	+	k. A.	+	+ („Sektkorkenphänomen“)
Extremitäten kurz	+	+	+	+
Polydaktylie präaxial	-	k. A.	-	k. A.
Polydaktylie postaxial	+ häutig	k. A.	-	k. A.
Brachydaktylie	+	+	-	k. A.
Genitalveränderungen	-	k. A.	-	-
multiple innere Fehlbildungen	-	Herz: „white spots“	-	-

Radiologie				
Rippen verkürzt	+	+	+	+
Röhrenknochen verkürzt	+	+	+	+
Polydaktylie präaxial	-	k. A.	-	k. A.
Polydaktylie postaxial	+	k. A.	-	k. A.
Radius gebogen	-	k. A.	-	k. A.
Ulna gebogen	-	k. A.	-	k. A.
Tibia ovoid	-	k. A.	-	k. A.
Metaphysen mit Spiculae	+	k. A.	+	k. A.
Beckendysplasie	+ rund	k. A.	+	k. A.
Beckensporn	+	k. A.	+	k. A.

sonstiges	Syndaktylie 2/3 Füße	Polyhydramnion	Femur, Tibia, Humerus gebogen	
	Scapulae hypoplastisch	Lungenhypoplasie		
	flache Wirbel	echodichte Nieren		
		Seitenventrikel dilatiert		
		Nackenödem		
Knochenhistologie	n. d.		auffällig	
Chromosomen	46,XX		n. d.	
Typeneinteilung SRPS	Verma-Naumoff		Verma-Naumoff	
sonographische Diagnose		Thanatophore Dysplasie		Thanatophore Dysplasie DD: Achondroplasie, Jeune-Syndrom, Kampomele Dysplasie

Legende:
+ Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt

3.5.3. Asphyxierende Thoraxdysplasie (ATD, Jeune-Syndrom)

Klinik:

Das Jeune-Syndrom (MIM 208500) ist ein komplexes Krankheitsbild mit einer Prävalenz von 1 zu 130.000 bis 100.000, das mit charakteristischen Skelettfehlbildungen und variablen Veränderungen von Nieren, Leber oder Pankreas einhergeht (Morgan et al. 2003). Zu den Skelettfehlbildungen zählen ein schmaler, glockenförmiger Thorax mit verkürzten Rippen, mäßig verkürzte lange Röhrenknochen, wobei insbesondere die distalen Elemente betroffen sind, und eine Beckenfehlbildung mit Spornbildung. Die Claviculae können eine „Fahrradlenkerform" aufweisen, die Metaphysen der Handknochen unregelmäßig sein. Die Hexadaktylie ist inkonstant und in etwa 15 % aller Fälle vorhanden. Wenn vorhanden, ist sie allerdings meist bilateral an Händen und Füßen ausgeprägt (Keppler-Noreuil et al. 2011).

Es besteht eine große phänotypische Variabilität, so dass eine Einteilung in letal, schwer, mild und latent betroffen vorgenommen wurde (Kozlowski et al. 1976, Morgan et al. 2003). Die schwere Form ist prognostisch sehr ungünstig. Die meisten Betroffenen versterben in der frühen Kindheit an einer pulmonalen Hypoplasie, weniger schwere Fälle leiden an progredientem Nierenversagen, was häufig bis zum Alter von zehn Jahren zum Tode führt. Nur wenige Betroffene erreichen das Erwachsenenalter (Keppler-Noreuil et al. 2011)

Genetik:

Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Das Jeune-Syndrom ist genetisch heterogen. Ein Locus liegt auf Chromosom 15q13 (Morgan et al. 2003), hier wurde aber bisher keine pathogene Mutation eines Gens gefunden. Ein weiterer Locus ist auf Chromosom 11q22.3 (Gen: *DYNC2H1*) und ein dritter auf Chromosom 3q25. Bei letzterem ist das Gen *IFT80* betroffen, das für die Motilität von Zilien zuständig ist (Beales et al. 2007, Warman et al. 2011).

Eigener Fall:

In dieser Doktorarbeit wurde nach interdisziplinärer Besprechung ein Fall als Jeune-Syndrom eingestuft. Die Diagnose wurde aufgrund der folgenden Symptome gestellt: enger Thorax mit verkürzten Rippen, Verkürzung der langen Röhrenknochen und Beckendysplasie (s. Abbildung 18 und 19).

Eine Konsanguinität der Eltern bestand nicht, ebenso keine Hinweise auf ein Kurzrippen-Syndrom in der Familie.

Der schmale Thorax und die verkürzten Extremitäten konnten sonographisch eindeutig dargestellt werden und führten nach ausführlicher Beratung der Eltern zur Entscheidung, die Schwangerschaft zu beenden. Es wurden pränatal zwei Ultraschalluntersuchungen durchgeführt, es zeigte sich mit Abstand von sechs Tagen kein Wachstum der langen Röhrenknochen. Die radiologisch post mortem beschriebene Beckendysplasie ist pränatal nicht erkannt worden. Auf eine eindeutige Diagnose konnten sich die Pränataldiagnostiker nicht festlegen (s. Tabelle 8).

Tabelle 8: Jeune-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**WY**	**WY Sonographie**
SSW, Geschlecht	30 + 1, weiblich	29 + 6
Klinik		
Hydrozephalus	-	-
multiple Frenula	-	k. A.
Thorax lang und schmal	+	+
Extremitäten verkürzt	+	+
Hände und Füße verkürzt	+	k. A.
Hexadaktylie postaxial	-	-
hepatische Fibrose	-	k. A.
Pankreasfibrose	-	k. A.
Retinadegeneration	n. b.	n. b.
Radiologie		
Rippen kurz	+	+
„Sektkorkenphänomen“	+	+
Röhrenknochen verkürzt	+	+
Metaphysen unregelmäßig	-	k. A.
Mittel- und Endphalangen verkürzt	+	k. A.
Hexadaktylie axial oder postaxial	-	-
Fusion der Metacarpalia	-	k. A.
Os ilium kraniokaudal verkürzt	+	k. A.
Beckendysplasie	+	k. A.
sonstiges	Nasenwurzel eingesunken	Gesichtsprofil flach
	Lungenhypoplasie	Lungenhypoplasie
	Femur verkrümmt	
	Fontanelle groß	
Knochenhistologie	dezent auffällig	
Chromosomenanalyse	kein Wachstum	
sonographische Diagnose		Thoraxhypoplasie mit verkürzten Röhrenknochen

Legende: + Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar

Abbildung 18: Jeune-Syndrom:
Fet WY, 31. SSW
Schmaler Thorax, ausladendes Abdomen

Abbildung 19: Jeune-Syndrom:
Fet WY, 31. SSW
Kurze Röhrenknochen, kurze Rippen, langer Thorax

3.6. Skelettkrankheiten mit Kampomelie

Gebogene lange Röhrenknochen zählen zu den am häufigsten pränatal festgestellten Skelettveränderungen. Sie sind sonographisch gut darstellbar. Dieses Symptom ist aber auch sehr unspezifisch, so dass es eine differenzialdiagnostische Herausforderung sein kann, die korrekte Diagnose pränatal zu stellen (Farra et al. 2001).

3.6.1. Kampomele Dysplasie

Klinik:

Die Kampomele Dysplasie (MIM 114290) zeichnet sich durch gebogene Femora und Tibiae, hypoplastische Scapulae, eine Hypomineralisation eines Teils der Wirbelkörperfortsätze und verkürzte erste Metacarpalia aus. Weiterhin haben Betroffene häufig nur elf Rippenpaare und schmale Darmbeinschaufeln. Faziale Auffälligkeiten sind ein großer Schädel, eine Mittelgesichtshypoplasie, eine eingesunkene Nasenwurzel, tief sitzende, nach dorsal rotierte Ohren, eine Mandibulahypoplasie und eine Gaumenspalte (Corbani et al. 2011).

Eine weitere Auffälligkeit bei der Kampomelen Dysplasie ist das „sex reversal“. Das bedeutet, dass etwa 2/3 der Betroffenen mit einem XY-Chromosomensatz ein dem weiblichen Phänotyp entsprechendes Genitale haben (Kim et al. 2011).

Die Prävalenz liegt bei 1 auf 200.000 Lebendgeburten (Mansour et al. 1995).
Die Prognose ist schlecht. 78 % der Betroffenen versterben rasch postnatal, weitere 12 % bis zum Ende des zweiten Lebensjahres. Die Todesursache ist häufig eine pulmonale Insuffizienz (Mansour et al. 1995, Gentilin et al. 2010). Die wenigen Überlebenden zeigen eine weitgehend normale Intelligenz, sind kleinwüchsig und leiden häufig an Wirbelsäulenveränderungen (Unger et al. 2008, Mansour et al. 2002)
Eine akampomele Form der Kampomelen Dysplasie ist ebenfalls beschrieben, es kommt bei dieser Form zu keiner Krümmung der langen Röhrenknochen (Friedrich et al. 1992)

Genetik:
Die Vererbung ist autosomal-dominant, die Penetranz ist vollständig. Den meisten Fällen liegt eine sporadische de novo-Mutation auf Chromosom 17q24.3-25.1 (*SOX9*) zugrunde. *SOX9* fungiert als Transkriptionsfaktor. Es ist unter anderem an der Regulation von *COL2A1* und *COL11A2* beteiligt (Unger et al. 2008).

Eigene Fälle:
In diese Doktorarbeit wurden zwei Fälle aus der 21. respektive 22. SSW eingeschlossen. Die endgültige Diagnose wurde postmortal aufgrund folgender Veränderungen gestellt: gebogene Femora und Tibiae, verkürzte Extremitäten mit Fußfehlbildung, elf Rippenpaare, schmaler Thorax und faziale Dysmorphien (s. Abbildung 20 - 22).
In beiden Fällen konnten pränatal-sonographisch die verkürzten und teils gebogenen langen Röhrenknochen und Fußfehlbildungen dargestellt werden (2/2). Das Fehlen eines Rippenpaares war nicht aufgefallen (0/2).
Beim Feten AE war pränatal der Verdacht einer Hexadaktylie und einer Ösophagusatresie geäußert worden. Beides aber konnte autoptisch nicht bestätigt werden. Ebenso falsch positiv war in beiden Fällen der Verdacht auf die Erweiterung des Nierenbeckenkelchsystems (s. Tabelle 9).
Die Diagnosen der Pränataldiagnostiker lauteten Thanatophore Dysplasie und VACTERL-Assoziation.

Molekulargenetisch konnte die Diagnose in beiden Fällen durch eine Mutation im *SOX9*-Gen bestätigt werden.

Abbildung 20: Kampomele Dysplasie: Fet LB, 21. SSW
Faziale Dysmorphien, verkürzte Extremitäten, „Knickbildung" der Unterschenkel

Abbildung 21: Kampomele Dysplasie: Fet LB, 21. SSW
Gebogene Röhrenknochen, „Knickbildung" der Femora, Tibiae und Fibulae

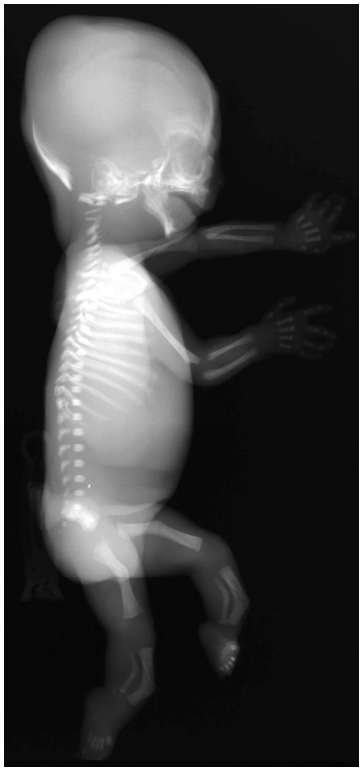


Abbildung 22: Kampomele Dysplasie: Fet AE, 23. SSW
Pes varus beidseits

Tabelle 9: Kampomele Dysplasie: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	LB postmortal	LB Sonographie	AE postmortal	AE Sonographie
SSW, Geschlecht	20 + 3, weiblich	20 + 1	22 + 2, männlich	21 + 6
Klinik				
Dolichozephalie	n. b.	-	-	-
Fontanellen weit offen	+ Demineralisierung der Kalotte	k. A.	+	k. A.
ZNS-Fehlbildung	- Einblutungen	-	-	-
Fazies				
Mittelgesichtshypoplasie	+	k. A.	+	k. A.
Hypertelorismus	+	k. A.	+	k. A.
Nasenwurzel eingesunken	+	k. A.	-	k. A.
Philtrum lang	+	k. A.	+	k. A.
Mikrognathie	+	k. A.	+	k. A.
Gaumenspalte	-	k. A.	-	k. A.
Thorax schmal	+	k. A.	-	-
Lungenhypoplasie	-	k. A.	-	-
Extremitäten verkürzt	+ untere Extremität	+ alle langen Röhrenknochen	+ obere und untere Extremität	+ Radii, Tibiae, Fibulae
Ober- und Unterschenkel gebogen	+	+ Femora	+	+ Tibiae, Fibulae
Hautgrübchen prätibial	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Fußdeformität	Klumpfüße	+ Klumpfüße	+	Wiegenkufenfüße
Nierenfehlbildung	-	NBKS-Erweiterung	-	- (extern: NBKS-Erweiterung)
Radiologie				
Thorax glockenförmig	+	k. A.	+	-
Claviculafehlbildung	+ geschwungen	k. A.	+ geschwungen	k. A.
11 Rippenpaare	+	k. A.	+	Thorax unauffällig
Femora gebogen	+ (Knickbildung)	+ (Knickbildung)	+	-
Tibiae gebogen	+ (Knickbildung)	-	+	+
Beckenfehlbildung (Darmbeinschaufeln schmal)	+	k. A.	+ schmal	k. A.
Hypoplasie:				
Mandibula	+	k. A.	+	k. A.
Scapulae	+	k. A.	+	k. A.
Wirbelkörper	+	k. A.	-	k. A.
Fibulae	+	k. A.	+	k. A.
Tibiae	+	k. A.	+	k. A.
sonstiges	Oberarme wirken kurz	V.a. Fraktur Femora	hoher Schädel	
	Ulnae, Humeri gebogen	Hemivertebrae thorakolumbal	Daumen breit	Verdacht Polydaktylie
			Großzehe breit	Verdacht Ösophagusatresie
			Gaumen hoch	
Polyhydramnion		-		+
„sex reversal“	-		-	
Chromosomenanalyse	46,XX		46,XY	
Molekulargenetik *SOX9*	Arg692Pro		1738-1739insGG	
sonographische Diagnose		Thanatophore Dysplasie		VACTERL-Assoziation

Legende: + Symptom vorhanden; - Symptom nicht vorhanden; NBKS Nierenbeckenkelchsystem; k. A. keine Angaben; n. b. nicht beurteilbar

3.6.2. Andere Krankheitsbilder mit Kampomelie

Abgesehen von der kampomelen Dysplasie gibt es noch weitere Syndrome mit einer Kampomelie der langen Röhrenknochen wie beispielsweise das Stüve-Wiedemann-Syndrom oder die kyphomele Dysplasie. Diese lassen sich allerdings gerade bei Feten nicht immer sicher unterscheiden (Farra et al. 2002).
In diesem Kapitel werden drei Feten mit einer Kampomelie beschrieben, bei denen sich auch post mortem keine eindeutige Diagnose stellen ließ. Neben der im vorausgegangenen Kapitel abgehandelten kampomelen Dysplasie sind das Stüve-Wiedemann-Syndrom (SWS) und die kyphomele Dysplasie die wichtigsten Vertreter dieser Gruppe.

Das **Stüve-Wiedemann-Syndrom** (MIM 601559) zeichnet sich durch gebogene und verkürzte Extremitäten aus, wobei die unteren Extremitäten stärker betroffen sind. Es bestehen Kontrakturen vor allem der Ellenbogengelenke, Kamptodaktylie der Finger und eine Myotonie. Der faziale Aspekt kann eine Mittelgesichtshypoplasie und einen geschürzten Mund zeigen (Begam et al. 2011).
Die Prognose ist schlecht. 40 % versterben in der Neonatalperiode, viele weitere im ersten Lebensjahr. Es sind nur 16 Patienten mit einem Überleben über einem Jahr publiziert. Der Älteste ist 16 Jahre alt (Jung et al. 2010).
Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Das verantwortliche Gen heißt *LIFR* und ist auf dem Chromosom 5p13.1 lokalisiert. Welche Rolle dieser Rezeptor spielt, ist bisher noch nicht genau bekannt (Jung et al. 2010).

Die **kyphomele Dysplasie** (MIM 211350) ist durch disproportionierten Kleinwuchs, rhizomele Verkürzung und laterale Biegung der langen Röhrenknochen, irregulär aufgeweitete Metaphysen, einen schmalen Thorax und leichtgradige faziale Dysmorphien gekennzeichnet (Pallotta et al. 1999, Prasad et al. 2000).
Die Prognose ist unterschiedlich. Ein sehr schmaler Thorax ist prognostisch ungünstig und kann zu einem frühen Tod führen. Der Phänotyp ist bei psychomotorisch normaler Entwicklung durch einen schweren Kleinwuchs (< -5 SD) charakterisiert.
Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Ein verantwortliches Gen ist bisher nicht beschrieben worden (Cormier-Daire et al. 2004).

Eigene Fälle:

In allen drei Fällen sind die Femora gebogen, bei LA und LL sind alle anderen langen Röhrenknochen ebenfalls gebogen. In keinem Fall wurde diese Veränderung allerdings sonographisch erkannt (0/3). Verkürzte Extremitäten wurden hingegen in allen drei Fällen nach der Sonographie beschrieben (3/3). Ein schmaler Thorax wurde in zwei Fällen erkannt (2/3) (s. Abbildung 23 - 27). Es bestand in allen drei Fällen ein Oligo- oder Anhydramnion. Bei LL wurden sonographisch noch multizystische Nieren gesehen, was post mortem bestätigt werden konnte. Die sonographisch beschriebene Mitralklappeninsuffizienz hatte kein entsprechendes Korrelat.

Die pränatale Verdachtsdiagnose lautete im Fall LA Achondroplasie, in den anderen beiden Fällen konnte keine Diagnose gestellt werden.

Eine Mutationsanalyse für *LIFR* wurde in zwei Fällen durchgeführt, es zeigte sich aber ein negatives Ergebnis (s. Tabelle 10).

Abbildung 23: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LA, 23. SSW Verkürzte und leicht gebogene Röhrenknochen

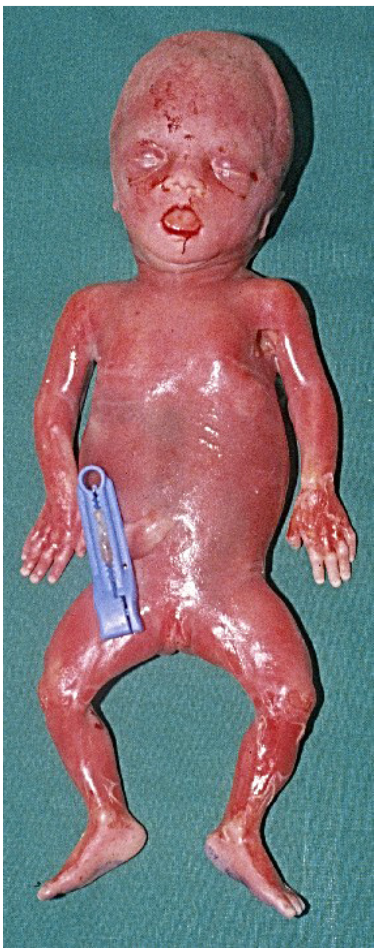


Abbildung 24: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LA, 23. SSW Verkürzte und gebogene Extremitäten

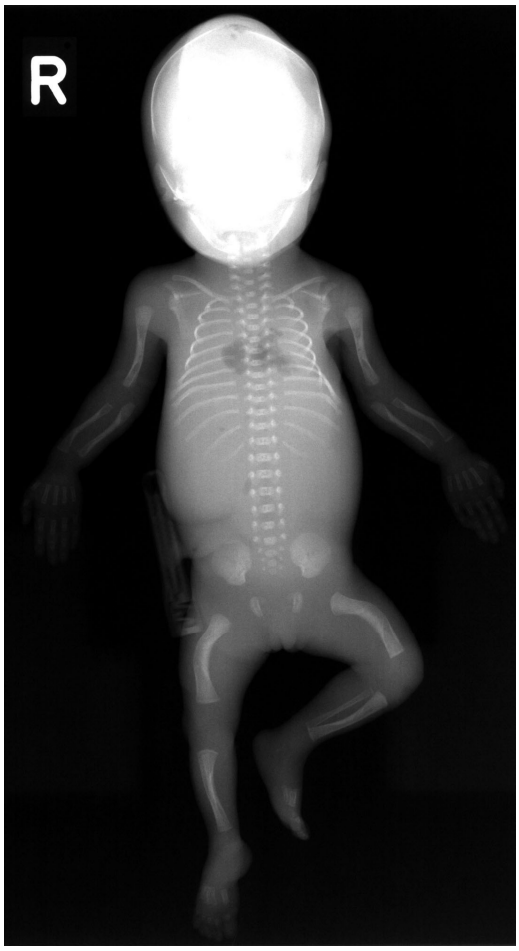


Abbildung 25: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LL, 22. SSW
Faziale Dysmorphien: ausgeprägte Retrogenie, kleine Ohren

Abbildung 26: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LL, 22. SSW
Leicht gebogene lange Röhrenknochen (Radii, Ulnae, Femora, Tibiae)

Abbildung 27: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LZ, 20. SSW
Gebogene Femora

Tabelle 10: Unklassifizierbare Formen mit Kampomelie: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**LA postmortal**	**LA Sonographie**	**LL postmortal**	**LL Sonographie**	**LZ postmortal**	**LZ Sonographie**
SSW, Geschlecht	22 + 5, weiblich	22 + 4	21 + 2, männlich	21 + 1	19 + 3, weiblich	19 + 2
Klinik						
Mandibulahypoplasie	-	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Kontrakturen Ellenbogengelenke	n. b.	k. A.	n. b.	k. A.	n. b.	k. A.
Kamptodaktylie	-	-	n. b.	k. A.	n. b.	k. A.
untere Extremität verkürzt	+	+	+	+ (wie 18. SSW)	+	+
untere Extremität gebogen	+	-	+	-	+	k. A.
Klumpfüße	-	-	geringe Klumpfußstellung	k .A.	+	k. A.
Thorax schmal	+	+	+ („Glockenthorax“)	+ („Glockenthorax“)	+	+
Radiologie						
Röhrenknochen gebogen	alle		mehrere			
Femora	+	-	+	-	+ („Knickbildung“)	-
Tibiae	+	-	+	-	-	-
Metaphysen unscharf begrenzt	-	k. A.	-	k. A.	-	k. A.
Osteopenie	n. b.	k. A.	- Knochendichte erhöht	k. A.	-	k. A.
Oligohydramnion		+		+		+ Anhydramnion
sonstiges			Nasenwurzel eingesunken	Dolichozephalie	Gesichtsasymmetrie	Schädel klein
			Ohren tief ansetzend, klein	Mitralklappeninsuffizienz	Ohren posterior rotiert	
			Hypertelorismus		Retrogenie	
			Fehlform der Claviculae		Zunge klein	
			sakrales Grübchen		Bauchwanddefekt	
			Handfurchen atypisch		prominente Klitoris	
			Daumen eingeschlagen			
			Finger übereinandergeschlagen			
			multizystische Nierendegeneration	Nieren schalldicht, groß		
			koronare Spalte LWS	multizystische Nieren		
			Hypoplasie HWS, Scapulae			
			Becken schmal und kurz			
			Modellierungsstörung der langen Röhrenknochen			initial Gemini-SS avital 8. SSW
Chromosomenanalyse	46,XX		46,XY		46,XX	
Molekulargenetik *LIFR*	n. d.		keine Mutation		keine Mutation	
sonographische Diagnose		Achondroplasie		Potter-Syndrom Typ I		Potter-Syndrom Typ I Blasensprung, Spontanabort

Legende:
+	Symptom vorhanden
-	Symptom nicht vorhanden
k. A.	keine Angaben
n. d.	nicht durchgeführt
n. b.	nicht beurteilbar

3.7. Chondrodysplasia punctata-Gruppe (CDP)

Chondrodysplasia punctata ist eine Gruppe klinisch und ätiologisch heterogener Skelettdysplasien, die durch eine Mineralisierungsstörung der Knochen, die punktförmige Verkalkungen an bestimmten Stellen des Skeletts bewirkt, gekennzeichnet sind. Die bekanntesten Varianten sind die rhizomele Chondrodysplasia punctata (RCDP) (Gilbert et al. 1976), die X-chromosomal dominante Chondrodysplasia punctata (CDPX2) (Happle 1979) und die X-chromosomal rezessive brachytelephalangeale Form der Chondrodysplasia punctata (Maroteaux 1989).

Alle Formen zeichnen sich durch prä- und postnatale Wachstumsretardierung, Verkürzung der langen Röhrenknochen, Ichthyose, Katarakt und mentale Retardierung aus. Der Verlauf ist je nach Form unterschiedlich (Kelley et al. 1999, Whittock et al. 2003).

Differenzialdiagnostisch sind die jeweils anderen Typen der CDP, Chromosomenstörungen, mütterliche Erkrankungen wie Lupus erythematosus, Alkoholabhängigkeit, eine Infektion beispielsweise mit dem Zytomegalievirus (CMV) und die Einnahme bestimmter Medikamente abzugrenzen (Umranikar et al. 2006).

3.7.1. Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal dominant, Conradi-Hünermann-Typ (CDPX2)

Klinik:

Die CDPX2 (MIM 302960) zählt zu der Gruppe der nicht-rhizomelen Chondrodysplasia punctata. Am Skelett zeigen sich asymmetrisch verkürzte Röhrenknochen, Wirbelkörperfehlbildungen mit Skoliose und insbesondere die namensgebenden punktförmigen Verkalkungen in den Epiphysen der langen Röhrenknochen, der Hand- und Fußwurzelknochen und der Wirbelsäule; seltener betroffen sind Regionen wie der Larynx oder die Rippen. Die Fazies ist flach mit deutlich eingesunkener Nasenwurzel, die Haut fällt durch ichthyosiforme Veränderungen mit linearer Verteilung auf, gelegentlich kommt es zu Alopezie, häufig ist eine Katarakt vorhanden.

Die Prognose ist abhängig von Geschlecht und Ausprägungsgrad unterschiedlich. Sehr schwer - zumeist männliche - Betroffene können pränatal oder in früher Kindheit versterben. Bei mildem Verlauf der X-chromosomalen Form können sich die Mädchen aufgrund der Inaktivierung eines X-Chromosoms geistig normal entwickeln (Happle 1979, Bravermann et al. 1999, Umranikar et al. 2006).

Genetik:
Die Vererbung ist X-chromosomal dominant. Die meisten Fälle sind sporadisch und entstehen als Folge von Neumutationen.
Molekulargenetisch sind Mutationen im Gen für das *EBP* auf dem kurzen Arm des X-Chromosoms (Xp11.23-p11.22) verantwortlich. Dieses Gen kodiert die Delta(8)-Delta(7)-Isomerase (Sterol-Delta(8)-Isomerase), die einen Zwischenschritt der Synthese von Cholesterol aus Lanosterol katalysiert; bei erniedrigter Aktivität dieses Enzyms erhöhen sich die Spiegel für 8-Dehydrocholesterol und 8(9)-Cholesterol im Plasma und im Gewebe, was bei Betroffenen nachweisbar ist (Umranikar et al. 2006, Bravermann et al. 1999).

Eigene Fälle:
In die vorliegende Dissertation wurden zwei Fälle mit der Diagnose CDPX2 eingeschlossen. Die Diagnose wurde aufgrund folgender Symptome gestellt: asymmetrische Verkürzung der langen Röhrenknochen, punktförmige Verkalkungen, Skoliose, Wirbelkörperfehlbildung mit Skoliose, ichthyosiforme Hautveränderung (s. Abbildung 28 - 30).
Die Diagnose konnte in einem der beiden Fälle anhand einer Mutationsanalyse des *EBP*-Gens bestätigt werden. Es wurde die Mutation Leu197Pro, eine für die CDPX2 typische Veränderung, nachgewiesen.

Pränatal-sonographisch war in beiden Fällen die Verkürzung der langen Röhrenknochen erkannt worden. Die Asymmetrie wurde in einem der Fälle nachgewiesen (Fet BE). In beiden Fällen waren Wirbelfehlbildungen und Auffälligkeiten im Gesichtsprofil festgestellt worden. Die für die Chondrodysplasia punctata typischen Verkalkungen wurden pränatal nicht erfasst. Bei einem Feten (BE) waren sonographisch Frakturen der langen Röhrenknochen und eine Rippenserienfraktur vermutet worden, die allerdings post mortem nicht bestätigt werden konnten (s. Tabelle 11).

Anhand der im Ultraschall festgestellten Merkmale konnte in beiden Fällen nur eine unspezifische Skelettfehlbildung als Verdachtsdiagnose genannt werden, mögliche Differenzialdiagnosen wurden nicht erwähnt.

Abbildung 28: CDPX2: Fet BE, 23. SSW
Asymmetrische Verkürzung der Extremitäten

Abbildung 29: CDPX2: Fet AU, 33. SSW
Ichthyosiforme Hautveränderungen

Abbildung 30: CDPX2: Fet LL, 22. SSW
Punktförmige Verkalkungen der Wirbelsäule

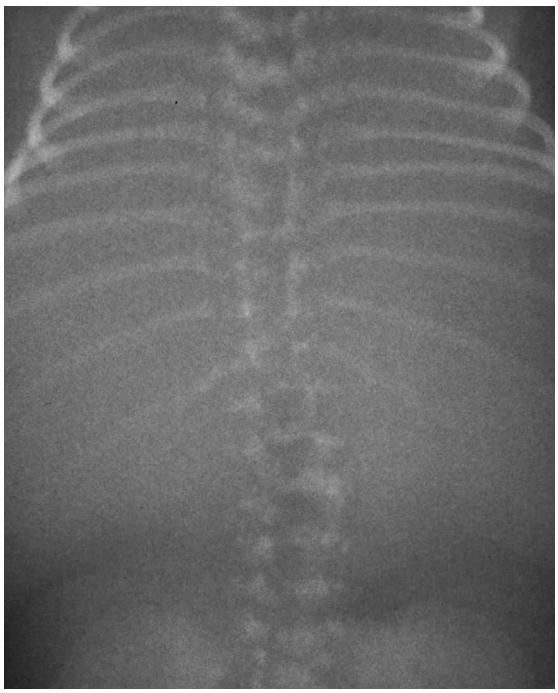


Tabelle 11: Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal, Conradi-Hünermann-Typ: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**AU postmortal**	**AU Sonographie**	**BE postmortal**	**BE Sonographie**
SSW , Geschlecht	32 + 2, weiblich	32 + 1	23, weiblich	21 + 4 und 23 + 0
Klinik				
Mittelgesichtshypoplasie	+	Profil auffällig	+	fraglich Profil auffällig
Nasenwurzel eingesunken	+	-	+	k. A.
Extremitäten asymmetrisch verkürzt	+ (rechts)	bds. verkürzt	+	+
Skoliose	+	Wirbelkörper unregelmäßig	+	+ thorakal
ichthyosiforme Hautveränderung	+ Thorax	n. b.	linke Gesichtshälfte	n. b.
Radiologie				
punktförmige Verkalkungen an				
Enden der langen Knochen	-	k. A.	+	k. A.
Carpalia und Tarsalia	+	k. A.	+	k. A.
Wirbelsäule	+	k. A.	+	k. A.
Becken	+	k. A.	+	k. A.
Larynx	-	k. A.	+	k. A.
weitere Lokalisation	-	k. A.	knorpelige Rippen	k. A.
Röhrenknochen asymmetrisch	+ links verkürzt	bds. verkürzt	+ links verkürzt	+
Polydaktylie postaxial	-	Hände tatzenförmig, Klumpfüße	-	k. A.
Wirbelkörperfehlbildung	+	+ unregelmäßig	+	+ Keilwirbel thorakal
sonstiges	Glockenthorax	Glockenthorax		Frakturen der Röhrenknochen
		Polyhydramnion		Rippenserienfraktur
		Arachnoidalzyste		
Chromosomenanalyse	46,XX		46,XX	
Knochenhistologie	n. d.		nur Sternum	
Molekulargenetik *EBP*	Leu197Pro		n. d.	
sonographische Diagnose		komplexes Fehl-bildungssyndrom		multiple Skelett-malformationen; VSD; Wachstumsretardierung

Legende:
+ Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt
VSD Ventrikelseptumdefekt

3.7.2. Rhizomele Chondrodysplasia punctata (RCDP)

Klinik:

Im Unterschied zu dem oben besprochenen, X-chromosomal-dominanten Krankheitsbild ist die RCDP durch einen disproportionierten Kleinwuchs mit symmetrischer, deutlich rhizomel betonter Verkürzung der Extremitäten charakterisiert. Die Verkalkungen und deren Lokalisationen ähneln denen der X-chromosomalen Form. Die in der Literatur angegebene Inzidenz liegt bei 1 auf 100.000 Geburten (Stoll et al. 1989). Der Verlauf der rhizomelen Form

ist geschlechtsunabhängig zumeist letal. Viele der Betroffenen versterben intrauterin oder kurz nach der Geburt. Nur wenige Patienten überleben die Kindheit; sie sind psychomotorisch stark retardiert. Außerdem entwickeln sie häufig eine Spastik sowie Katarakte, leiden unter Wachstumsproblemen und rezidivierenden Infekten.
Das klinische Erscheinungsbild der drei Typen der RCDP ist sehr ähnlich. Zu etwa 95 % findet man Typ 1 (MIM 215100) und nur in insgesamt 5 % Typ 2 (MIM 222765) und 3 (MIM 600121) (Wardinsky et al. 1990, Hertzberg et al. 1999, Zwijnenburg et al. 2010, Nimmo et al.2010).

Genetik:
Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Die rhizomele Chondrodysplasia punctata ist genetisch heterogen. Typ 1 wird durch eine Mutation in peroxisomalen PTS2-Rezeptor (*PEX7*) (6q22-24), Typ 2 durch eine Mutation im Gen der Dihydroxyacetonphosphat-Alkyltransferase *(*DHAPAT*)* (1q42) und Typ 3 durch eine Mutation im Gen der Alkylglycerin-Phosphat-Synthase *(*AGPS*)* (2q31) verursacht.
Eine Diagnose kann auch durch eine biochemische Funktionsanalyse der peroxisomalen Enzyme bestätigt werden. Bei Typ 1 kommt es zu einer Erhöhung der Phytansäure im Blut, wohingegen die Plasmakonzentration der sehr langen Fettsäuren normal ist (Braverman et al. 2010). Letztendlich resultieren alle drei Typen in einem Verlust der AGPS, was zu einer verminderten Plasmologen-Synthese führt. Der Phänotyp aller RCDP-Typen korreliert mit der Höhe des restlichen Plasmologens (Braverman et al. 2002).

Eigene Fälle:
Die beiden hier vorliegenden Fälle sind Geschwisterkinder. Vor bzw. nach diesen beiden Schwangerschaftsabbrüchen kamen ein gesunder Junge und ein gesundes Mädchen zur Welt. Es bestand kein Anhalt für eine Konsanguinität der Eltern.
Der erste Fall (KN1) stammt aus dem Jahr 1997. Sonographisch wurde in der 23. SSW eine Verkürzung der Humeri und Femora mit einer leichten Verkrümmung der Extremitäten beschrieben.
Der zweite Fall (KN2) datiert aus dem Jahr 2003. Die Ultraschallfeindiagnostik wurde aufgrund der Anamnese schon in einem sehr frühen Stadium der Schwangerschaft (13. und 14. SSW) durchgeführt. Trotz bekannter Diagnose des Feten der vorangegangenen Schwangerschaft konnten außer des Verdachtes der rhizomelen Verkürzung der Extremitäten keine weiteren Veränderungen erkannt werden. Das sonographische Bild entsprach dem des ersten Feten.

Eine konkrete Verdachtsdiagnose konnte bei dem ersten betroffenen Feten anhand der pränatalsonographischen Befunde nicht gestellt werden, bei dem zweiten betroffenen Feten war aufgrund der positiven Familienanamnese die Diagnosestellung möglich.

Abbildung 31: RCDP: Fet KN1, 23. SSW
Rhizomele Verkürzung der Extremitäten

Abbildung 32: RCDP: Fet KN1, 23. SSW
Rhizomel betonte Verkürzung der langen Röhrenknochen, punktförmige Verkalkungen

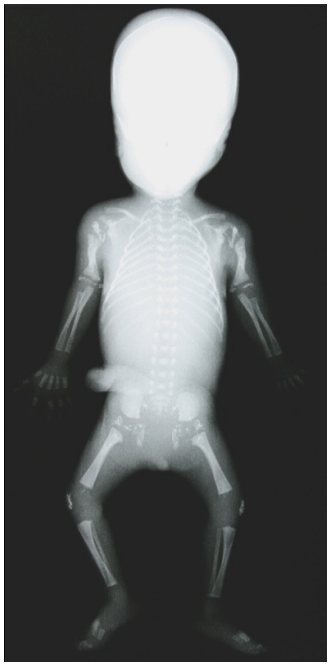
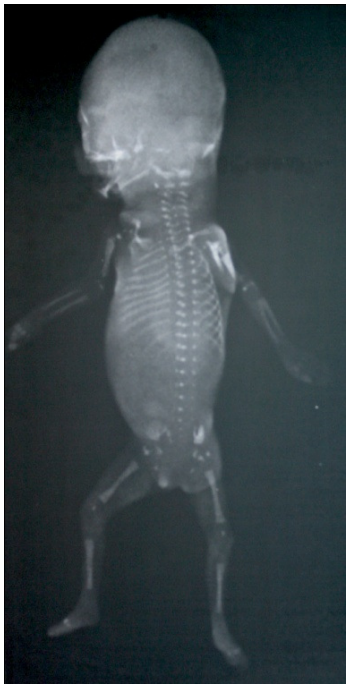


Abbildung 33: RCDP: Fet KN2, 15. SSW
Rhizomele Verkürzung, insbesondere der Oberarme

Abbildung 34: RCDP: Fet KN2, 15. SSW
Rhizomel betonte Verkürzung der langen Röhrenknochen, punktförmige Verkalkungen



Die Diagnose RCDP wurde post mortem aufgrund folgender Hauptmerkmale gestellt: disproportionierter, rhizomel betonter Kleinwuchs, punktförmige Verkalkungen (Lokalisationen s. Tabelle 12), koronare Spaltbildung der Wirbelsäule und faziale Auffälligkeiten (s. Abbildung 31 - 34). Postmortal konnte bei Fet KN2 die heterozygote Mutation Leu292Stop/Ser262Leu des PEX7-Gens bestätigt werden.

Tabelle 12: Rhizomele Chondrodysplasia punctata: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**KN1 postmortal**	**KN1 Sonographie**	**KN2 postmortal**	**KN2 Sonographie**
SSW, Geschlecht	23 + 0, männlich	22 + 4	14 + 3, männlich	13 + 0 und 14 + 1
Klinik				
disproportionierter rhizomeler Kleinwuchs	+	+	+	
Mittelgesichtshypoplasie	+	schwer beurteilbar	n. b.	k. A.
Nasenwurzel eingesunken	+	schwer beurteilbar	n. b.	-
Kontrakturen	+	k. A.	n. b.	k. A.
ichthyosiforme Hautveränderung	n. b.	n. b.	n. b.	n. b.
Radiologie				
punktförmige Verkalkungen:				
Enden der langen Röhrenknochen	+	k. A.	+	k. A.
Patella	+	k. A.	-	k. A.
Wirbelsäule	+	k. A.	-	k. A.
Becken / Iliosakralbereich	+	k. A.	+	k. A.
Larynx	+	k. A.	-	k. A.
weitere Lokalisationen	-	k. A.	-	k. A.
Röhrenknochen rhizomel verkürzt	+	+	+	Verdacht
metaphysäre Verbreiterung	+	k. A.	-	diaphysäre Auftreibung und Abknickung von Humerus + Femur
koronare Spalten	+ (Th 3 - Sakralbereich)	k. A.	-	-
sonstiges	Extremitäten gekrümmt	Extremitäten leicht gekrümmt		Fallot´sche Tetralogie
		Nacken verdickt		keine Katarakt
Chromosomenanalyse	46,XY		46,XY	
Molekulargenetik *PEX7*	n. d.		Leu292Stop/ Ser262Leu	
Phytansäurespiegel	erhöht		k. A.	
sonographische Diagnose		Skelettdysplasie mit Verkürzung Humerus + Femur		rhizomele Chondro-dysplasia punctata

Legende:
+ Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt

3.8. Neonatale osteosklerotische Dysplasie: Caffey-Syndrom (kortikale Hyperostose)

Klinik:

Die kortikale Hyperostose (MIM 114000) wurde erstmalig von Caffey und Silverman 1945 eindeutig beschrieben. Die infantile kortikale Hyperostose (ICH) zeichnet sich durch kortikale Verdickung der Diaphysen der betroffenen Knochen und durch Schwellung des benachbarten Weichteilgewebes aus. Diese Veränderungen treten in den ersten Lebensmonaten auf und bessern sich meist bis zum dritten Lebensjahr. Bei einigen Patienten begleiten Fieber und eine Anämie die Skelettveränderungen. Die Weichteilschwellungen erscheinen oft plötzlich und gehen mit Rötung und Schmerzen einher (Kamoun-Goldrat et al. 2008).

Die Prognose für die infantile Form ist gut. Es handelt sich um eine selbstlimitierende Erkrankung, was bedeutet, dass sie auch ohne Behandlung innerhalb von 6 – 9 Monaten zum Stillstand kommt. Nur gelegentlich kommt es zu Komplikationen wie Exophthalmus oder Pleuritis (Benomar et al. 1998). Residuale Knochenveränderungen können chirurgische Interventionen nötig machen (Kamoun-Goldrat et al. 2008).

Eine Variante ist die pränatale kortikale Hyperostose (PCH), bei der es bereits in utero zu Hyperostosen mit Knickbildung der langen Röhrenknochen kommt (Lécolier et al. 1992).

Die Prognose für die pränatale Form ist schlecht. Die Sterblichkeit ist aufgrund von Lungenhypoplasie und Frühgeburtlichkeit hoch (Hochwald et al. 2011).

Genetik:

Die kortikale Hyperostose kann autosomal-dominant vererbt werden oder sporadisch auftreten. In Zusammenhang mit der pränatalen Form ist ein autosomal-rezessiver Erbgang beschrieben. Die Penetranz ist variabel (Hochwald et al. 2011). Gensure et al. 2005 haben eine Mutation in *COL1A1* (Arg836Cys) bei allen Betroffenen in drei nicht verwandten Familien mit ICH beschrieben. Beim sich pränatal manifestierenden Caffey-Syndrom konnte dieselbe Mutation nachgewiesen werden (Kamoun-Goldrat et al. 2008). Das Gen liegt auf Chromosom 17q21 und kodiert für die Alpha1-Kette des Typ 1-Kollagens und ist auch für andere Kollagenopathien wie die Osteogenesis imperfecta oder für eine Form der Ehlers-Danlos-Syndrome verantwortlich.

Eigener Fall:

Die Diagnose wurde aufgrund der folgenden Symptome gestellt: Weichteilschwellung der Oberarme, kortikale Hyperostosen und Verkürzung und Biegung langer Röhrenknochen (s. Abbildung 35 - 36).

Pränatal wurden sonographisch die verkürzten und teilweise gebogenen langen Röhrenknochen erkannt. Es bestand ein Polyhydramnion. Die Formveränderungen der langen Röhrenknochen wurden als Frakturen gewertet, so dass in der 28. SSW die Diagnose Osteogenesis imperfecta Typ 2b gestellt wurde (s. Tabelle 13).

Der in diese Dissertation eingeschlossene Fet ist der in der Publikation von Schweiger et al. 2003 publizierte Fall.

Abbildung 35: pränatale kortikale Hyperostose: Fet GE, 28. SSW Weichteilschwellung des Arms

Abbildung 36: pränatale kortikale Hyperostose: Fet GE, 28. SSW Hyperostosen der langen Röhrenknochen

Tabelle 13: Pränatale kortikale Hyperostose: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**GE postmortal**	**GE Sonographie**
SSW, Geschlecht	27 + 4, männlich	27 + 2
Klinik		
Kleinwuchs	+	+
Weichteilschwellung Extremitäten	+ Oberarme	k. A.
Extremitäten verkürzt	+	+ alle außer Tibiae, Fibulae
pulmonale Hypoplasie	inkomplette Lappung / Unreife	k. A. (Thorax normal)
Polyhydramnion		+
Radiologie		
Schädel hypomineralisiert	+	+
kortikale Hyperostosen an		
Mandibula	-	k. A.
Claviculae	(+)	k. A.
Scapulae	-	k. A.
Rippen	(+)	k. A.
Röhrenknochen	+ alle, außer Fibulae	Irregulär geformt, V.a. Frakturen
Hände	-	k. A.
Füße	-	k. A.
Becken	(+)	k. A.
Röhrenknochen verkürzt	+	+ alle außer Tibiae, Fibulae
Röhrenknochen gebogen	+ Humeri, Femora	+ Femora
sonstiges	milde Osteopenie	Schädel hypomineralisiert
	Schädeldeformierung	Frontookzipitaler Durchmesser vermindert
	Nasenwurzel breit	
	Ohren tief ansetzend	Thorax, Becken, Wirbelsäule unauffällig
	Gaumen hoch	
	Thorax schmal	Nabelschnurarterie singulär
Chromosomenanalyse	46,XY	
Molekulargenetik *COL1A1*	n. d.	
Knochenhistologie	Hyperostosen: Fibula, Femur, Humerus	
sonographische Diagnose		Osteogenesis imperfecta Typ 2b

Legende:
+ Symptom vorhanden
(+) Symptom mild vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt
k. A. keine Angaben

3.9. Gruppe mit erniedrigter Knochendichte: Osteogenesis imperfecta (OI)

Klinik:

MIM Typ 1: 166200 Typ 2: 166210 Typ 3: 259420 Typ 4: 166220 Typ 5: 610967

Die Bezeichnung „Osteogenesis imperfecta“ umfasst eine Gruppe von Krankheitsbildern, die mit rezidivierenden Frakturen ohne adäquates vorheriges Trauma einhergeht. Die Frakturen können in jedem Knochen auftreten, zumeist sind aber die Extremitäten oder Rippen betroffen. Damit ist häufig eine verminderte Körpergröße assoziiert. Weitere Symptome sind blaue Skleren, Dentinogenesis imperfecta und ein progredienter Hörverlust (Buyse et al. 1978, Steiner et al. 2005).

Die Prävalenz wird mit 1 zu 60.000 bis 20.000 Lebendgeborenen angegeben, bei Feten liegt die Inzidenz bei etwa 1 zu 25.000 (Sharma et al. 2001, Dugoff et al. 2000).

Die Osteogenesis imperfecta wird klassischerweise in vier Hauptgruppen unterteilt (Sillence et al. 1979). Glorieux et al. beschrieben 2000 einen Typ 5, der klinisch Typ 4 ähnelt. Bei diesem Typ 5 kommt es zu Kalzifizierungen der interossären Membranen und überschießender Kallusbildung.

Das klinische Spektrum reicht in Abhängigkeit vom jeweiligen Typ von geringer Symptomatik bis hin zur perinatalen Letalität. Einige Patienten können sogar praktisch asymptomatisch sein, sie haben als Erwachsene eine normale Körpergröße und eine normale Lebenserwartung.

Genetik:

Die Vererbung ist autosomal-dominant oder autosomal-rezessiv. Ursächlich sind Mutationen in *COL1A1* auf Chromosom 17q21.33 oder *COL1A2* auf Chromosom 7q22.1 nachgewiesen worden. Häufig kommt es, vor allem bei Typ 2, zu spontanen de novo-Mutationen. *COL1A1* und *COL1A2* sind Gene, die bei der Bildung des Typ 1-Kollagens beteiligt sind. In der Regel kommt es aufgrund der Mutation zu einem Austausch des Glycins, welches normalerweise an jeder dritten Position steht. Mittlerweile sind über 830 Mutationen in diesen Genen bekannt. Die beiden Gene können auch mit andersartigen Krankheitsbildern wie dem Caffey-Syndrom, dem Ehlers-Danlos-Syndrom, dem atypischen Marfan-Syndrom oder der idiopathischen Osteoporose in Verbindung gebracht werden. Weitere für die Osteogenesis imperfecta verantwortliche Gene sind *LEPRE1*, *CRTAP*, *PPIB*, *FKBP10*, *SERPINH1* und *SP7* (Warman et al. 2011, Galicka et al. 2003, Marini et al. 2007).

Eigene Fälle:

In diese Dissertation wurden acht Fälle mit der Diagnose Osteogenesis imperfecta eingeschlossen. Durch die pränatale Sonographie konnten der disproportionierte Kleinwuchs (7/8 bzw. 87,5 %), eine Schädeldeformität (4/7 bzw. 57,1 %), der schmale Thorax (5/8 bzw. 62,5 %) mit frakturierten Rippen (3/6 bzw. 50 %), die Verkürzung (6/6 bzw. 100 %) und die Biegung (7/8 bzw. 87,5 %) der langen Röhrenknochen dargestellt werden. Frakturen der langen Röhrenknochen konnten in fünf von acht Fällen (62,5 %) erkannt werden, zusätzlich wurde einmal der Verdacht geäußert. Bei zwei Feten wurde sonographisch eine Verkürzung der langen Röhrenknochen gesehen, die post mortem nicht bestätigt werden konnte (s. Tabelle 14).

Die Diagnose wurde post mortem auf der Basis klinischer, pathologischer, radiologischer und molekulargenetischer Ergebnisse aufgrund folgender Veränderungen endgültig gestellt: relative Makrozephalie, disproportionierter Kleinwuchs, verkürzte, irregulär gebogene, frakturierte lange Röhrenknochen, frakturierte, verdickte, verkürzte Rippen und Demineralisierung des Skeletts (s. Abbildung 37 – 40).

Molekulargenetisch konnte in drei untersuchten Fällen eine Mutation gefunden werden, bei Fet ES Gly832Cys (*COL1A2*), bei Fet FB Gly589Ser (*COL1A1*) und bei Fet EH Gly511Ser (*COL1A2*).

Die Diagnose der Pränataldiagnostiker war in zwei Fällen die Osteogenesis imperfecta, in weiteren zwei Fällen (25 %) wurde sie differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen. Ansonsten waren je zweimal ein Kurzrippen-Syndrom und die Kampomele Dysplasie, je einmal die sogenannte „Chondrodystrophie“, die der Achondroplasie entspricht, und die Hypophosphatasie als mögliche Differenzialdiagnosen erwähnt worden. In zwei Fällen konnte sonographisch keine konkrete Verdachtsdiagnose gestellt werden (s. Tabelle 14).

Abbildung 37: Osteogenesis imperfecta: Fet FM, 23. SSW
Verkürzte und deformierte Extremitäten

Abbildung 38: Osteogenesis imperfecta: Fet FM, 23. SSW
Verkürzte, mehrfach frakturierte Röhrenknochen, multiple Rippenfrakturen

Abbildung 39: Osteogenesis imperfecta: Fet SW, 24. SSW
Fehlende Ossifikation der Kalotte, „Perlschnurrippen“, Platyspondylie

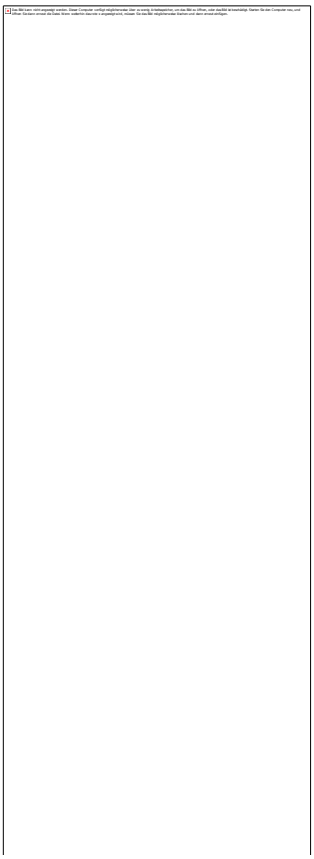


Abbildung 40: Osteogenesis imperfecta: Fet RE, 23. SSW
Deformität des distalen Unterschenkels

Tabelle 14: Osteogenesis imperfecta: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	FM postmortal	FM Sonographie	SW postmortal	SW Sonographie	RE postmortal	RE Sonographie	BG postmortal	BG Sonographie
SSW, Geschlecht	22 +3, weiblich	21 + 1	24, männlich	24	22 + 2, männlich	21 + 6	ca. 26, männlich	ca. 26
Klinik								
Kleinwuchs, disproportioniert	+	k. A.	+	+	+	+	+	+
Schädeldeformität	+	k. A.	+	+	+	ovuläre Form	+	Brachyzephalie
Makrozephalie, relative	+	k. A.	+	+	+	k. A.	+	+
Fontanellen weit offen	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	hohe Transparenz
Thorax schmal	+	+	+	-	+	+	+	+
Lungenhypoplasie	-	k. A.	-	k. A.	+	+	+	k. A.
Extremitäten verkürzt	+	+	+	Phokomelie	+	+	+	+
Extremitäten gebogen	+	deformiert	+	k. A.	+	+	+	+

Radiologie								
Caput membranaceum	+	k. A.	+	Deformität	+	-	+	+
Schaltknochen	-	k. A.	+	k. A.	-	k. A.	-	-
Gesichtsschädel klein	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	n. b.
Rippen								
Frakturen	+	+	+	k. A.	+	fragl. Verknöcherungsdefekt	+	+
„Perlschnurrippen“	+	Rippen-SF	+	k. A.	+	-	+	k. A.
verdickt	+	k. A.	+	k. A.	-	horizontal stehend	-	deformiert
verkürzt	+	+	+	k. A.	+	+	+	+
Scapulae irregulär ossifiziert	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Röhrenknochen								
Frakturen	+	+	+	k. A.	+	-	+	+
teleskopartig ineinandergeschoben	+	k. A.	+	Phokomelie	+	-	+	k. A.
verkürzt	+	+	+	+	+	+	+	+
gebogen	+	+	+	k. A.	+	+	+	+
Diaphysen breit	+	k. A.	+	k. A.	+	+ verdickt	+	k. A.
Beckendeformität	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Demineralisierung	+	k. A.	+	k. A.	+	-	+	k. A.

sonstiges	Nackenödem	Vitium cordis	Keilwirbel LWS	Hydrozephalus	VSD	Polyhydramnion		
		Oligohydramnion		Keilwirbel	hypoplastische Epiglottis	plumpe Hände		
				kardiale Dilatation		Stellungsanomalie der Füße		
				Dandy-Walker-Zyste		Hydrops Stirn + Kopfschwarte		
				Spina bifida		eingesunkene Nasenwurzel		
Knochenhistologie	unauffällig		auffällig		n. d.		auffällig	
Chromosomenanalyse	n. d.		n. d.		46,XY		n. d.	
Molekulargenetik (*Col1A1* + *Col1A2*)	n. d.		n. d.		n. d.		n. d.	
Typeinteilung OI	Typ 2		Typ 2		Typ 2		Typ 2	
sonographische Diagnose		OI, SRPS Saldino-Noonan		schwere Skelettfehlbildung		SRPS ohne Polydaktylie keine sichere Abgrenzung mgl.		Osteogenesis imperfecta Typ 2

Symptomatik	**HZ postmortal**	**HZ Sonographie**	**ES postmortal**	**ES Sonographie**	**FB postmortal**	**FB Sonographie**	**EH postmortal**	**EH Sonographie**
SSW, Geschlecht	34 + 0, weiblich	33 + 4	32 + 6, weiblich	32 + 3	27 + 1, weiblich	27 + 0	23 + 1, männlich	22 + 1, 22 + 6
Klinik								
Kleinwuchs, disproportioniert	+	+	+	+	+	+	+	k. A.
Schädeldeformität	+	-	+	-	+	prominente Stirn	-	-
Makrozephalie, relative	n. b.	+	-	+	+	-	-	-
Fontanellen weit offen	+	hohe Schädeltransparenz	+	k. A.	+	-	k. A.	-
Thorax schmal	+	+	+	+	+	-	+ glockenförmig	-
Lungenhypoplasie	-	k. A.	-	Verdacht	-	k. A.	-	k. A.
Extremitäten verkürzt	+	+	+	+	+	Femora, Tibiae	+	Humeri, Femora
Extremitäten gebogen	+	+	+	alle	+	Femora, Tibiae	+	Humeri, Femora

Radiologie								
Caput membranaceum	+	hohe Schädeltransparenz	+	k. A.	+	Verdacht	+	-
Schaltknochen	-	k. A.	-	k. A.	-	k. A.	k. A.	k. A.
Gesichtsschädel klein	+	Retrogenie	+	k. A.	+	k. A.	+	-
Rippen								
Frakturen	+	Rippen-SF	-	k. A.	-	-	(+)	-
„Perlschnurrippen“	+	k. A.	-	k. A.	-	-	-	-
verdickt	-	verkrümmt	-	k. A.	-	-	(+)	-
verkürzt	+	+	+	+	+	-	+	-
Scapulae irregulär ossifiziert	+	k. A.	+	k. A.	+	-	-	k. A.
Röhrenknochen								
Frakturen	+	+	-	k. A.	+	möglich	+ Femora, Tibiae	+
teleskopartig ineinandergeschoben	-	k. A.	-	k. A.	-	-	-	k. A.
verkürzt	-	+	-	+	(+)	v.a. Femora	Humerus	Humerus, Femur
gebogen	+ (1 Femur)	+	Humeri, Tibiae, Femora	+	+ (Femur, Tibia)	Femora, Tibiae	+	Femora
Diaphysen breit	-	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	(+)	k. A.
Beckendeformität	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.	-	k. A.
Demineralisierung	+	k. A.	+	k. A.	+	möglich	+	k. A.

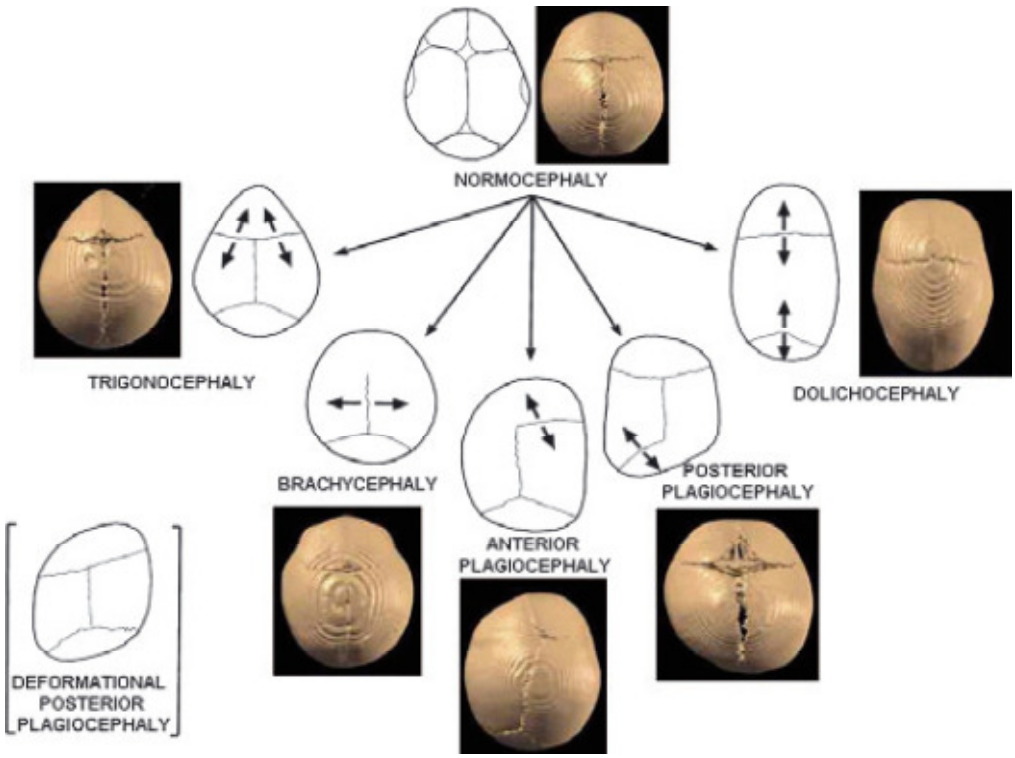
sonstiges		Polyhydramnion		Hände groß, plump				
		Hirnventrikel weit		Fußform auffällig				
		Pyelektasie						
Knochenhistologie	auffällig		unauffällig		n. d.		auffällig	
Chromosomenanalyse	46,XX		46,XX		46,XX		46,XY	
Molekulargenetik (*Col1A1* + *Col1A2*)	n. d.		Gly832Cys (*COL1A2*)		Gly589Ser (*COL1A1*)		Gly511Ser (*COL1A2*)	
Typeinteilung OI	Typ 2		Typ 3		Typ 3		Typ 4	
sonographische Diagnose		Osteogenesis imperfecta		Kampomele Dysplasie Chondrodystrophie		Osteogenesis imperfecta Hypophosphatasie Kampomele Dysplasie Knorpel-Haar-Dysplasie		Skelettdysplasie

Legende:		
	+	Symptom vorhanden
	(+)	Symptom nicht sicher vorhanden
	-	Symptom nicht vorhanden
	k. A.	keine Angaben
	n. b.	nicht beurteilbar
	n. d.	nicht durchgeführt
	Rippen-SF	Rippenserienfraktur

3.10. Kraniosynostose-Syndrome: Akrozephalosyndaktylie Typ 1 (Apert-Syndrom)

Die Kraniosynostosen sind mit einer Häufigkeit von ca. 1 zu 2500 eine der häufigsten kraniofazialen Anomalien. Sie entstehen aufgrund des vorzeitigen Verschlusses einer Schädelnaht oder mehrerer Nähte und treten in ca. 85 % der Fälle als isoliertes Symptom (nicht-syndromale Kraniosynostose) auf. Die restlichen Fälle sind als Teil eines Syndroms zu sehen. Bei der isolierten Form ist es überwiegend eine Sagittalnahtsynostose, wogegen die syndromalen Kraniosynostosen bevorzugt die Koronarnaht betreffen (Hansen et al. 2004, Miller et al. 2002, Boyadjiev 2007). In der Literatur sind über 60 Syndrome mit einer Kraniosynostose beschrieben. Die verschiedenen Möglichkeiten der Entstehung einer Kraniosynostose zeigt Abbildung 41.

Abbildung 41: Schematische Darstellung der Schädelnähte und der Schädeldeformitäten, die bei vorzeitigem Schluss entstehen.
Die Pfeile zeigen die Richtung des Schädelwachstums. Die 3D-CT-Bilder zeigen die verschiedenen Kraniosynostose-Typen. Die Abbildung wurde aus der Arbeit von Boyadijev 2007 übernommen



In dieser Dissertation werden nur Fälle des Apert-Syndroms behandelt, da die weiteren sonographisch gestellten Verdachtsdiagnosen einer Kraniosynostose post mortem nicht bestätigt werden konnten.

Apert-Syndrom

Klinik:

Das Apert-Syndrom (MIM 101200) kann als die schwerste Form der Gruppe der Kraniosynostosen angesehen werden und hat eine Prävalenz von etwa 1 zu 64.500 Geburten. Erstmalig wurde es 1906 von Apert als eine Kombination von Schädeldeformität und Syndaktylie der Hände und Füße beschrieben. Die Hauptmerkmale bestehen aus der Trias Kraniosynostose, Mittelgesichtshypoplasie und symmetrische häutige und zusätzlich knöcherne Syndaktylie der Hände und Füße (Skidmore et al. 2003). Das Vollbild der Kraniosynostose – der Kleeblattschädel – kommt beim Apert-Syndrom nur in etwa 4 % der Fälle vor. Im Vergleich dazu bei der Thanatophoren Dysplasie Typ 2 in bis zu 40 % (Cohen 2009). Kreiborg et al. beschreiben 1992 eine Fusion der Wirbelkörper im Bereich der Halswirbelsäule in 68 % der Fälle. Zusätzlich werden Veränderungen in folgenden Organen bzw. Organsystemen gefunden: Urogenital- oder Gastrointestinaltrakt, Lungenhypoplasie, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Gehirnfehlbildungen (Ferreira et al. 1999, Huang et al. 2004).

Die Prognose ist abhängig vom Ausprägungsgrad der entsprechenden Fehlbildungen. Zumeist geht die Erkrankung mit einer geistigen Entwicklungsstörung einher. Weitere Probleme resultieren aus der Art der zusätzlichen Fehlbildungen. Die Sterblichkeit ist in den ersten Lebensjahren hoch (Wiedemann et al. 2001).

Differenzialdiagnostisch muss man die weiteren Syndrome mit Kraniosynostose in Betracht ziehen. Dazu zählen das Crouzon-, das Pfeiffer-, das Carpenter- und das Saethre-Chotzen-Syndrom (Delahaye et al. 2003) (s. Tabelle 15).

Genetik:

Ursächlich ist eine Neumutation, eine Häufung tritt mit zunehmendem paternalen Alter auf. Alle Mutationen finden sich auf dem paternalen Chromosom. Es sind nur wenige Fälle beschrieben, bei denen es zu einer Vererbung durch ein betroffenes Elternteil gekommen ist, der Erbgang ist autosomal-dominant (Moloney et al. 1996).

Molekulare Ursache des Apert-Syndroms ist zu 98 % eine von zwei Mutationen im *FGFR2*-Gen, das im Bereich von Chromosom 10q26.12 lokalisiert ist. Diese Mutationen führen entweder zu einer Substitution von Serotonin durch Tryptophan (Ser252Trp) oder von Prolin durch Arginin (Pro253Arg) (Hansen et al. 2004, Mantilla-Capacho et al. 2005).

Tabelle 15: Differenzialdiagnose der häufigsten Kraniosynostose-Syndrome (modifiziert nach Delahaye et al. 2003)

Syndrom	betroffene Schädelnähte	Schädeldeformität	weitere Malformationen
Apert	Koronarnaht, Sagittalnaht, Lambdanaht	Brachyzephalie, Oxyzephalie, Mittelgesichtshypoplasie, prominente Stirn	Syndaktylien, breiter Daumen, häufig mentale Retardierung
Crouzon	Koronarnaht, Sagittalnaht	Brachyzephalie, Oxyzephalie, Mittelgesichtshypoplasie, Exophthalmus, Hypertelorismus, Prognathie	keine Extremitäten-fehlbildungen, keine mentale Retardierung
Pfeiffer	Koronarnaht, Sagittalnaht	Brachyzephalie, Kleeblattschädel	Polysyndaktylie, abduzierter Daumen, keine mentale Retardierung
Saethre-Chotzen	ein oder beide Koronarnähte	Plagiozephalie, Brachyzephalie, flache Fazies, hohe Stirn	Polysyndaktylie (Hände und Füße), keine mentale Retardierung
Jackson-Weiss	Koronarnaht, Sagittalnaht	Oxyzephalie, Brachyzephalie, Mittelgesichtshypoplasie	verbreiterte Großzehe, Syndaktylie der Zehen 2 und 3, normale Intelligenz
Antley-Bixler	Koronarnaht	Brachyzephalie, Mittelgesichtshypoplasie	radiohumerale Synostose, Gelenkkontrakturen, mentale Retardierung

Beim Apert-Syndrom gibt es keine eindeutige Genotyp-Phänotyp-Korrelation. In einer Studie mit 36 Patienten mit Apert-Syndrom von Park et al. 1995 zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen dem Schweregrad der Hand- und Fußfehlbildungen bei den beiden Hauptmutationen. Im Gegensatz dazu stehen aber die Ergebnisse von Lajeunie et al. 1999. In dieser Studie wurden signifikante Unterschiede in der Häufigkeit von Gaumenspalte und dem Schweregrad der Syndaktylie aufgezeigt. Eine Gaumenspalte trat häufiger bei der in etwa 2/3 der Fälle vorkommenden Mutation Ser252Trp auf, wohingegen die schwerwiegenderen Syndaktylien bei der Mutation Pro253Arg zu finden waren. Weiterhin hatten Patienten mit der Mutation Pro253Arg eine schlechtere Prognose bezüglich der Intelligenz. In dieser Studie von Lajeunie wurden außerdem zwei Mutationsträger beschrieben, die keinerlei Anzeichen einer Kraniosynostose hatten, wohl aber eine Mittelgesichtshypoplasie und eine Syndaktylie der Hände und Füße.

Eigene Fälle:

In der vorliegenden Dissertation wurden drei Fälle mit Apert-Syndrom analysiert. Die Diagnosestellung erfolgte anhand folgender Hauptmerkmale: Kraniosynostose mit Brachyturrizephalie, komplette Syndaktylie der Hände („Löffelhände“) und Füße, Mittelgesichtshypoplasie und innere Fehlbildungen (pulmonal, urogenital und gastrointestinal) (s. Abbildung 42 und 43).

In einem Fall (HI) wurde eine molekulargenetische Analyse durchgeführt und die Diagnose bestätigt. Es wurde eine der für das Apert-Syndrom spezifischen Mutationen des *FGFR2*-Gens gefunden (Ser252Trp).

Pränatal-sonographisch wurde die Kraniosynostose in allen drei Fällen zumindest als Verdachtsdiagnose geäußert, die „Löffelhände“ wurden immer erkannt (3/3 bzw. 100 %), die Syndaktylie der Füße in zwei Fällen (2/3 bzw. 66,7 %), die Mittelgesichtshypoplasie in einem Fall (1/3 bzw. 33,3 %). Zusätzlich wurden bei jeweils einem Feten ein Polyhydramnion bzw. eine Ventrikelerweiterung gesehen. Die Pränataldiagnostiker stellten anhand der Fehlbildungen in allen drei Fällen bereits pränatal die Verdachtsdiagnose eines Apert-Syndroms (s. Tabelle 16).

Abbildung 42: Apert-Syndrom:
Fet GA, 24. SSW
„Löffelhand“

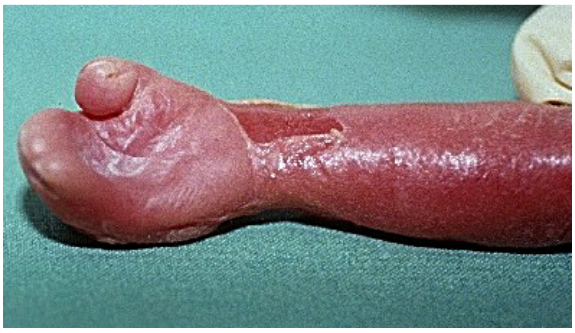


Abbildung 43: Apert-Syndrom:
Fet ST, 34. SSW
Brachyturrizephalie

Tabelle 16: Apert-Syndrom: pränatal-sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**ST postmortal**	**ST Sonographie**	**GA postmortal**	**GA Sonographie**	**HI postmortal**	**HI Sonographie**
SSW, Geschlecht	33 + 2, weiblich	33	23 + 6, männlich	23 + 2	21 + 0, männlich	20 + 5
Klinik						
Brachyturrizephalie	+	+	+	-	n. b.	-
Schädeldurchmesser bilateral breit	+	k. A.	+	-	+	-
Mittelgesichtshypoplasie	+	+	+	k. A.	+	k. A.
Hypertelorismus	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Exophthalmus	+	k. A.	n. b.	k. A.	+	Augen auffällig
Lidachse nach außen unten verlaufend	+	k. A.	+	k. A.	-	k. A.
Maxilla hypoplastisch	-	k. A.	+	k. A.	-	k. A.
Gaumenspalte	-	k. A.	median	k. A.	-	k. A.
Ohren tief ansetzend	-	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Hände						
Syndaktylien 2-5, komplett	+	+	+	+	+	+
Brachydaktylie	+	k. A.	+	k. A.	+	+
Daumen nach ulnar deviiert	+	k. A.	+	k. A.	Daumen breit	k. A.
Füße						
Syndaktylien 2-5, komplett	+	+	+	+	+	k. A.
Großzehe breit	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Lungenfehlbildung	-	k. A.	-	k. A.	Lappung unvollständig	k. A.
Uterusfehlbildung	-	k. A.	männlich	männlich	männlich	männlich
Analfehlbildung	-	k. A.	-	k. A.	-	k. A.

Radiologie						
Kraniosynostose (irregulär)	+	Verdacht	+ Kleeblattschädel	Kleeblattform	+ angedeutet	-
Hände:						
Syndaktylie 2-5, komplett, distal knöchern	+	+	+	+	+	+
Endphalangen 1 hypoplastisch	+	k. A.	+	k. A.	+	k. A.
Füße:						
Syndaktylie 2-5, komplett, distal knöchern	+	+	+	+	+	k. A.
Großzehen kurz, nur eine Phalanx	n. b.	k. A.	+	k. A.	n. b.	k. A.

sonstiges		Gesicht flach mit vorgewölbter Stirn	Beckenschaufel-dysplasie			Ventrikel-erweiterung
		Polyhydramnion	Ulna leicht verkürzt			
Chromosomenanalyse	46,XX		n. d.		46,XY	
Molekulargenetik *FGFR2*-Gen	n. d.		n. d.		Ser252Trp	
sonographische Diagnose		Apert-Syndrom		Apert-Syndrom		Apert-Syndrom

Legende: + Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt

3.11. Spondylokostale Dysostose

Klinik:

Die spondylokostale Dysostose wurde erstmalig von Jarcho und Levin 1938 anhand zweier Geschwister mit kurzem Oberkörper und multiplen Fehlbildungen der Rippen und der Wirbelsäule beschrieben. Es kommt zu einer fehlerhaften Segmentation aller Wirbelköper, welche eine Skoliose zur Folge haben kann. Die Rippen können dorsal fusioniert sein, was dem Thorax ein sogenanntes „crab-like“ Aussehen verleiht und einem verkürzten und verbreiterten Thorax entspricht, da sich der Abstand der Rippen nach ventral hin verbreitert. Die Krankheit wird aufgrund der zugrunde liegenden genetischen Defekte in vier Gruppen unterteilt (s. Tabelle 17).

Die Inzidenz wird mit etwa 1 zu 40.000 Lebendgeburten angegeben (Berdon et al. 2011). Entscheidend für die Prognose ist nicht eine starke Deformität des Brustkorbes mit Skoliose und verschiedensten Fusionen der Rippen, sondern eine kurze aber gerade Wirbelsäule mit symmetrischer Fusion der Rippen (Campbell 2009). Betroffene haben aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz eine Mortalität von fast 50 % bis zum Ende der Kindheit (Cornier et al. 2004, del Río Holgado et al. 2005).

Genetik:

Die Vererbung ist autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant. Es sind sporadische und familiäre Fälle beschrieben (del Río Holgado et al. 2005). Für die verschiedenen Untertypen ist jeweils ein anderes Gen verantwortlich (s. Tabelle 17).

Tabelle 17: Spondylokostale Dysostose: Untertypen und verantwortliche Gene

	Chromosom	**Gen**
Typ 1 (MIM 277300)	19q13	*DLL3*
Typ 2 (MIM 608681)	15q26	*MESP2*
Typ 3 (MIM 609813)	7p22	*LFNG*
Typ 4 (MIM 613686)	17p13.1	*HES7*

Eigener Fall:

Die Diagnose wurde post mortem aufgrund folgender Fehlbildungen gestellt: disproportionierter Kleinwuchs mit Makrozephalie und relativ langen Extremitäten und Thorax- oder Wirbelköperfehlbildungen mit Kyphoskoliose (s. Abbildung 44).

Auf dem Fetogramm waren rechts nur zehn, links sogar nur neun Rippen vorhanden, wovon die 8. und die 9. Rippe links hypoplastisch waren.

Pränatal sonographisch waren der disproportionierte Kleinwuchs und eine Kyphoskoliose gesehen worden. Eine Aussage zu den einzelnen Wirbelkörpern und den Rippen wurde nicht gemacht. Die pränatal gestellte Diagnose war beschreibend (s. Tabelle 18).

Abbildung 44: Spondylokostale Dysostose: Fet CH, 23. SSW
Disproportionierter Kleinwuchs mit kurzem Rumpf, Kyphoskoliose

Tabelle 18: Spondylokostale Dysostose: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**CH postmortal**	**CH Sonographie**
SSW, Geschlecht	23, weiblich	22 + 3
Klinik		
disproportionierter Kleinwuchs	+	+
Hals kurz	+	k. A.
Rumpf kurz	+	k. A.
Fassthorax	-	k. A.
Kyphoskoliose	+	+
Abdomen prominent	+	k. A.
Extremitäten relativ lang	+	+
Radiologie		
Wirbelkörperfehlbildung	+	k. A.
Halbwirbel	+	k. A.
Keilwirbel	-	k. A.
Spaltwirbel	-	k. A.
Blockwirbel	+	k. A.
Kyphoskoliose	+	+
Rippenanomalien	+ (rechts 10, links 9 Rippen)	k. A.
sonstiges		AFP erhöht
Chromosomenanalyse	46,XX	
Molekulargenetik *DLL3*	n. d.	
sonographische Diagnose		Kyphoskoliose mit seitlicher Deviation

Legende: + Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
n. d. nicht durchgeführt
k. A. keine Angaben

3.12. Gruppe der Extremitätenhypoplasien und Reduktionsdefekte

3.12.1. Femur-Fibula-Ulna-Syndrom (FFU-Syndrom)

Klinik:

Das FFU-Syndrom (MIM 228200) ist ein Symptomenkomplex mit einer Inzidenz von 7 auf 100.000 Lebendgeburten (Florio et al. 1999), zu dem zunächst nur die Aplasie des proximalen Femurs, der Fibula und Ulnafehlbildungen gerechnet wurden (Kühne et al. 1967). Später wurde das Spektrum auf bilaterale Fehlbildungen von Femur und Fibula – ohne zusätzliche Veränderungen an der oberen Extremität – erweitert (Lenz et al. 1977). Die genannten Fehlbildungen treten in dieser Kombination häufiger auf als Aplasien anderer langer Röhrenknochen (Lenz et al. 1993).

Lenz et al. (1993) unterteilen die betroffenen Patienten in vier Gruppen. Bei Gruppe I ist eine Extremität, bei Gruppe II sind zwei Extremitäten, bei Gruppe III drei und bei Gruppe IV alle vier Extremitäten betroffen. Die obere Extremität ist in den Gruppen I und II häufiger betroffen als

die untere und die rechte häufiger als die linke. In Gruppe III hingegen ist die untere Extremität vermehrt betroffen. In der Mehrzahl der Fälle liegt eine Unilateralität vor.

Das männliche Geschlecht ist insgesamt etwa doppelt so häufig betroffen wie das weibliche (Geschlechtsverhältnis männlich:weiblich 1,9:1), differiert aber in den einzelnen Gruppen. So ist in Gruppe IV die Geschlechtsverteilung nahezu ausgeglichen (Ratio männlich:weiblich 1,08:1), im Gegensatz dazu stehen Gruppe III mit 2,5:1, Gruppe II mit 1,4:1 und Gruppe I mit 2,3:1 (Lenz et al. 1993).

Die Prognose ist gut. Betroffene haben eine normale Lebenserwartung und keine Intelligenzminderung. Die Lebensqualität ist abhängig vom Ausprägungsgrad der Reduktionsfehlbildung.

Differenzialdiagnostisch müssen amniogene Defekte, eine Thalidomidembryopathie, Reduktionsdefekte infolge eines maternalen Diabetes mellitus und andere seltene Skeletterkrankungen wie das Fuhrmann-Syndrom oder auch die fokale dermale Hypoplasie in Betracht gezogen werden (Geipel et al. 2003, Guschmann et al. 2001).

Genetik:
Das FFU-Syndrom tritt meistens sporadisch auf. Das Wiederholungsrisiko ist praktisch nicht erhöht. Es gibt fast keine Hinweise auf eine Vererbung von den Eltern auf das Kind, ebenso keine auf einen Einfluss des väterlichen Alters. Auch spielen weder eine Konsanguinität der Eltern noch Umwelteinflüsse eine Rolle bei der Entstehung (Florio et al. 1999).
In der Literatur sind nur zwei familiäre Fälle beschrieben bei denen jeweils ein Geschwisterpaar betroffen ist. Die Eltern waren gesund und nicht konsanguin (Lenz et al. 1993, Zlotogora et al. 1983).

Eigene Fälle:
In die vorliegende Dissertation wurden sechs Feten eingeschlossen, bei denen nach heutigem Kenntnisstand die Diagnose FFU-Syndrom gestellt werden kann. Davon sind fünf in die Gruppe I und einer in die Gruppe IV zu klassifizieren. Die Diagnose wurde aufgrund der folgenden Kriterien gestellt: Hypo- bzw. Aplasie mindestens einer Extremität und fibulare Oligodaktylie (s. Abbildung 45 – 49).

Sonographisch waren pränatal bei den Fällen mit Typ I drei Oberschenkelfehlbildungen (3/5 bzw. 60 %) und vier Unterschenkelfehlbildungen (4/5 bzw. 80 %) erkennbar. Die radiologisch später dargestellte Verbiegung eines Femurs (0/1) und je drei verkürzte oder gekrümmte Tibiae bei vier Feten waren sonographisch nicht erfasst worden (0/3). Eine Fußfehlbildung je Seite war bei der Ultraschalluntersuchung nicht erkannt worden (0/2). Der pränatal gestellte Verdacht einer Klumpfußstellung links bei dem Feten RI wurde post mortem nicht bestätigt.
Bei dem Feten mit dem FFU-Syndrom Typ IV waren bei der feinsonographischen Untersuchung in der 33. SSW die Aplasien der distalen Extremitäten (Ulnae, Radii, Tibiae, Fibulae sowie der Hände und Füße) und die Hypoplasien der proximalen Extremitäten (Humeri und Femora) gesehen worden (s. Tabelle 19).
Aufgrund der sonographischen Ergebnisse wurde bei den Fällen mit Typ 1 bei zwei Feten bereits die Verdachtsdiagnose FFU-Syndrom gestellt, ansonsten lautete die Diagnose einmal Ober- und zweimal Unterschenkelfehlbildung. Bei Typ IV wurde pränatal kein konkreter Verdacht auf ein FFU-Syndrom geäußert.
Im Rahmen dieser Promotion wurde beim Feten EB differenzialdiagnostisch auch die Diagnose FATCO (fibulare Aplasie, tibiale Kampomelie, Oligosyndaktylie) erwogen.

Zu erwähnen ist in einem Fall (RI) eine Röntgendiagnostik erst nach der Sektion. Dies hatte aber keinen Einfluss auf die Beurteilung der knöchernen Fehlbildungen. Bei diesem Feten wurden auch ein paraoesophagealer Zwerchfelldefekt von 7 mm Durchmesser und ein Vorhofseptumdefekt vom Primum-Typ von 3 mm Durchmesser festgestellt. Diese wurden bei der interdisziplinären Besprechung nicht in Zusammenhang mit den skeletalen Fehlbildungen gesehen und daher die Diagnose FFU-Syndrom gestellt.

Eine Chromosomenanalyse zeigte in drei Fällen normale Chromosomenbefunde und eine Normvariante (9qh+) in einem weiteren Fall (BY). Bei je einem phänotypisch männlichen Feten ist die Chromosomenanalyse nicht gelungen bzw. nicht durchgeführt worden (s. Tabelle 19).
Die Geschlechtsverteilung bei den eigenen Fällen zeigt eine Ratio von 4:2 zu Gunsten des männlichen Geschlechts.
Die Familien- und Schwangerschaftsanamnese ist, soweit dokumentiert, unauffällig.

Abbildung 45: FFU-Syndrom: Fet WI, 22. SSW
Asymmetrische Verkürzung der unteren Extremitäten

Abbildung 46: FFU-Syndrom:
Fet EB, 22. SSW
Asymmetrische Verkürzung der linken unteren Extremität mit Knickbildung

Abbildung 47: FFU-Syndrom:
Fet EB, 22. SSW
Asymmetrische Verkürzung der linken unteren Extremität mit Knickbildung der Tibia und fehlender Fibula

Abbildung 48: FFU-Syndrom:
Fet BT, 33. SSW
Hypoplasie aller vier Extremitäten

Abbildung 49: FFU-Syndrom:
Fet BT, 33. SSW
Radiologisch Hypo- / Aplasie aller Röhrenknochen

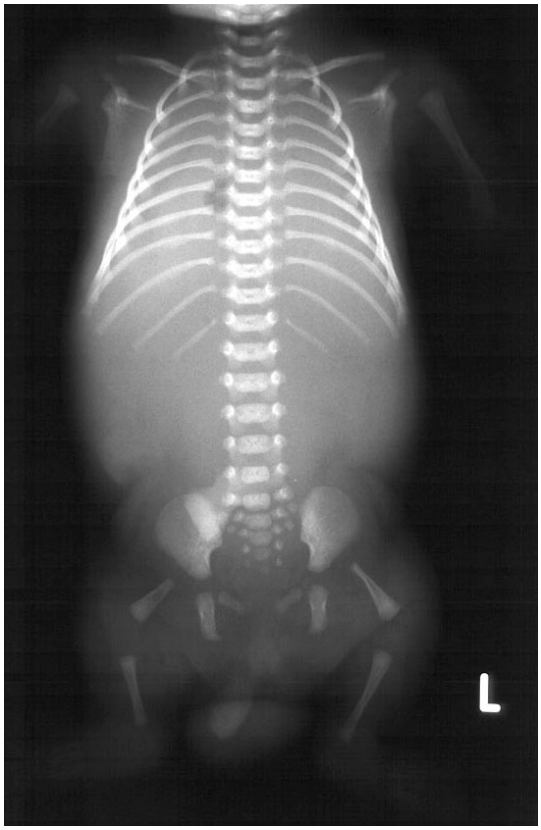


Tabelle 19: FFU-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**EB postmortal**	**EB Sonographie**	**BY postmortal**	**BY Sonographie**	**RI postmortal**	**RI Sonographie**
SSW, Geschlecht	22, männlich	21 + 1	23, weiblich	21 + 6	17, männlich	15 + 1
Klinik						
Oberarmreduktionsfehlbildung	-	-	-	-	-	-
Unterarmreduktionsfehlbildung	-	-	-	-	-	-
Handreduktionsfehlbildung	-	k. A.	-	k. A.	-	-
Oberschenkelreduktionsfehlbildung	+ links	+ links	Hypoplasie links	+	+ Hypoplasie links	+ links
Unterschenkelreduktionsfehlbildung	+ links	+ links	Hypoplasie links	k. A.	+ Hypoplasie links	+ links
Fußreduktionsfehlbildung	+ (3 Strahlen links)	k. A.	-	-	-	Klumpfußstellung
Radiologie						
obere Extremität						
Humerushypo-/ aplasie	-	-	-	-	-	-
Ulnahypo- / aplasie	-	-	-	-	-	-
Synostose humeroradial	-	k. A.	-	k. A.	-	k. A.
ulnare Oligodaktylie	-	k. A.	-	k. A.	-	k. A.
untere Extremität						
Femurhypo- / aplasie	+ Verbiegung und Verkürzung links	+	+ links (Hypoplasie)	+	+ links	+ links
Fibulahypo- / aplasie	+ Aplasie links	+	+ links (Hypoplasie)	-	+ links	+ links
fibulare Oligodaktylie	+ links (nur Strahl I - III vorhanden)	k. A.	-	k. A.	-	k. A.
sonstiges	Tibia links winklig gebogen und verkürzt		Tibia hypoplastisch		Vorhofseptumdefekt	k. A.
		Becken links hypoplastisch			Zwerchfelldefekt	-
					-	V.a. Klumpfuß-stellung links
Knochenhistologie	n. d.		n. d.		Epiphysenknorpel: enchondrale Ossifikationsstörung	
Chromosomenanalyse	46,XY		46,XX, 9qh+ (Normvariante)		n. d.	
Typeneinteilung	Typ I		Typ I		Typ I	
sonographische Diagnose		FFU-Syndrom		Femur verkürzt unilateral links		FFU-Syndrom

Symptomatik	**LI postmortal**	**LI Sonographie**	**WI postmortal**	**WI Sonographie**	**BT postmortal**	**BT Sonographie**
SSW, Geschlecht	25, männlich	23	22, weiblich	22 + 0	32 + 2, männlich	33
Klinik						
Oberarmreduktionsfehlbildung	-	-	-	-	+ Hypoplasie bds.	+ bds. stumpf endend
Unterarmreduktionsfehlbildung	-	-	-	-	+ Aplasie bds.	+ Aplasie bds
Handreduktionsfehlbildung	-	-	-	k. A.	+ Aplasie bds.	+ Aplasie bds.
Oberschenkelreduktionsfehlbildung	+ rechts	-	+ links	-	+ Hypoplasie bds.	+ Hypoplasie bds.
Unterschenkelreduktionsfehlbildung	+ rechts	+ nur 1 Knochen	+ links	+ links	+ Hypoplasie bds.	+ Rudimente bds.
Fußreduktionsfehlbildung	+ rechts	k. A.	-	links direkt an Femur	+ bds.	+ Rudimente bds.

Radiologie						
obere Extremität						
Humerushypo-/ aplasie	-	-	-	-	+ Hypoplasie bds.	+ bds. stumpf endend
Ulnahypo- / aplasie	-	-	-	-	+ Aplasie bds.	+ Aplasie bds.
Synostose humeroradial	-	-	-	k. A.	entfällt	entfällt
ulnare Oligodaktylie	-	-	-	k .A.	entfällt	entfällt
untere Extremität						
Femurhypo- / aplasie	+ rechts	-	+ links Aplasie	-	+ Hypoplasie bds.	+ Hypoplasie bds.
Fibulahypo- / aplasie	+ Aplasie rechts	+ nur 1 Knochen	+ links Aplasie	+ links	+ Aplasie bds.	+ Rudimente bds.
fibulare Oligodaktylie	+ (nur Strahl I – IV vorhanden)	k. A.	-	k. A.	+ bds.	+ Rudimente bds.

sonstiges	Tibia rechts winklig gebogen		Tibia links leicht gebogen	Femur links evtl. luxiert	Hüftgelenksluxation	
	+ verkürzt				Tibiahypoplasie	
					Radiusaplasie	

Knochenhistologie	n. d.		n. d.		im distalen Humerus auffällig pyknotische Kerne, Kortikalis verschmälert	
Chromosomenanalyse	46,XY		46,XX		n. d.	
Typeneinteilung	Typ I		Typ I		Typ IV	
sonographische Diagnose		Unterschenkel-fehlbildung		Unterschenkelaplasie		schwere, alle Extremi-täten betreffende, Fehlbildung

Legende: + Symptom vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt

3.12.2. Adams-Oliver-Syndrom (AOS)

Klinik:

Das Adams-Oliver-Syndrom (MIM 100300) wurde 1945 erstmalig durch seine beiden Namensgeber beschrieben. Es ist charakterisiert durch das gemeinsame Auftreten von terminalen transversalen Reduktionsfehlbildungen der Extremitäten, kongenitalen Kopfhautdefekten (Aplasia cutis congenita) mit darunterliegenden Kalottendefekten und einer Cutis marmorata teleangiectatica. Weiterhin kann es mit schweren, teils letalen Anomalien innerer Organe, des ZNS, des kardiopulmonalen, gastrointestinalen und urogenitalen Systems einhergehen. (Balasubramanian et al. 2009). Snape et al. 2008 empfehlen eine Unterteilung der Veränderungen in je drei Haupt- und Nebenkriterien (s. Tabelle 20). Sie halten die Anwesenheit von zwei Hauptkriterien für ausreichend ist, um die Diagnose Adams-Oliver-Syndrom zu stellen. Bei Vorliegen eines Haupt- und eines Nebenkriteriums sollte die Diagnose unbedingt in die differenzialdiagnostischen Überlegungen mit einbezogen werden.

Die häufigsten Extremitätenfehlbildungen sind Syndaktylie (häutig und knöchern), Brachydaktylie, Polydaktylie, Oligodaktylie und hypoplastische Finger- bzw. Zehennägel. Der Ausprägungsgrad der einzelnen Befunde kann sehr variabel sein. So ist beispielsweise eine komplette Aplasie der Hände und Füße, aber auch nur eine geringgradige Hypoplasie bis hin zum Fehlen dieses Symptoms möglich (Verdyck et al. 2003, Snape et al. 2008).

Die Inzidenz liegt bei 0,44 auf 100.000 Lebendgeborenen (Fayol et al. 2006).

Die Prognose dieses sehr variablen Krankheitsbildes ist abhängig vom Grad der Manifestation bei dem jeweiligen Patienten.

Tabelle 20: Adams-Oliver-Syndrom: Haupt- und Nebenkriterien (nach Snape et al. 2008)

Hauptkriterien	**Nebenkriterien**
Terminale transversale Reduktionsfehlbildung der Extremitäten	Livedo reticularis und Cutis marmorata teleangiectatica
Aplasia cutis congenita	kongenitaler Herzfehler
positive Familienanamnese bezüglich AOS	Gefäßanomalien

Genetik:

In den meisten Fällen ist die Vererbung autosomal-dominant, ein autosomal-rezessiver Erbgang ist aber ebenfalls beschrieben. Es bestehen innerhalb einer Familie eine verminderte Penetranz und auch eine variable Expressivität (Koiffmann et al. 1988). Ein verantwortliches Gen wurde

von Southgate et al. 2011 beschrieben. Es ist auf Chromosom 3q13 lokalisiert. Mutationen wurden hier im Gen *ARHGAP31* gefunden.

Eigene Fälle:

In diese Doktorarbeit wurden drei Feten einer konsanguinen türkischen Familie eingeschlossen. Die Diagnosestellung erfolgte aufgrund der folgenden Kriterien: Reduktionsfehlbildung der Extremitäten und Kopfhautdefekt, ggf. mit Kalottendefekt (s. Abbildung 50 - 52).

Abbildung 50: AOS: Fet NY1, 26. SSW
Hypoplasie aller Extremitäten

Abbildung 51: AOS: Fet NY1, 26. SSW
Kopfhaut- und Kalottendefekt

Abbildung 52: AOS: Fet NY3, 15. SSW
Hypo- / Aplasie aller Röhrenknochen

In der pränatalen Sonographie wurden nahezu alle Hypo- bzw. Aplasien bis auf je eine Hypoplasie des Unter- bzw. Oberarmes bei Fet NY2 erkannt.

Die pränatale Verdachtsdiagnose lautete bei dem ersten Feten „schwere Skelettmalformation“, bei den nachfolgenden beiden Feten wurde sonographisch bei dann bekannter positiver Familienanamnese die korrekte Diagnose des Adams-Oliver-Syndroms gestellt (s. Tabelle 21). Bei keinem der Feten bestand eine wesentliche Fehlbildung der inneren Organe.

Die Eltern zeigten keinerlei Auffälligkeiten im Sinne eines AOS. Es ist von einem autosomal-rezessiven Erbgang oder einem germinalen Mosaik auszugehen.

Tabelle 21: Adams-Oliver-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**NY1 (1997)**	**NY1 Sonographie**	**NY2 (2000)**	**NY2 Sonographie**	**NY3 (2001)**	**NY3 Sonographie**
SSW, Geschlecht	26, weiblich	26	23 + 4, weiblich	22 + 3	14 + 1, männlich	13 + 6
Klinik						
Kopfhautdefekt	+	k. A.	+ 8x5 cm	+	+ symmetrisch, je 8 mm	k. A.
Kalottendefekt	+	k. A.	+	+	+	k. A.
Reduktionsfehlbildung						
Oberarme	-	-	-	-	-	(+)
Unterarme	+	+	+ rechts	-	+ rechts	+
Hände	+ Aplasie	+	+	+	+ Klumphand rechts Hypoplasie links Syndaktylie bds.	+
Oberschenkel	-	-	-	-	+	(+)
Unterschenkel	+	+	+ rechts	-	+ rechts > links	+
Füße	+ Aplasie	+	+	+	+ Hypoplasie bds. Syndaktylie bds.	+ Aplasie

Radiologie						
Kalottendefekt	+	k. A.	+	Echogenität reduziert	+	k. A.
Reduktionsfehlbildung						
Humeri	-	-	-	-	(+)	(+)
Radii / Ulnae	+ Hypoplasie	+	+ rechts	-	+ rechts	+ Hypoplasie
Hände	+ Aplasie	+	+ rudimentär	+	n. b.	+
Femora	- (Verkürzung)	-	-	-	(+)	(+)
Tibiae / Fibulae	+ Hypoplasie	+	+ rechts	-	+ rechts > links	+ rudimentär
Füße	+ Aplasie	+	+ rudimentär	+	n. b.	+ Aplasie

sonstiges:	Aplasia cutis der oberen Bauchwand	FW untere Norm	rechte Seite etwas stärker betroffen		Aplasia cutis der Bauchwand	„white spot“ linker Ventrikel

Chromosomenanalyse	46,XX		n. d.		n. d.	
Knochenhistologie	Rippe, Wirbelkörper					
sonographische Diagnose		schwere Skelettmalformation		AOS		AOS

Legende:
+ Symptom vorhanden
(+) Symptom mild vorhanden
- Symptom nicht vorhanden
k. A. keine Angaben
n. b. nicht beurteilbar
n. d. nicht durchgeführt

3.13. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)

Klinik:

Das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (MIM 270400) wurde erstmalig von Smith et al. 1964 beschrieben. Zum Spektrum des SLOS gehören Kleinwuchs, Syndaktylien, Klumpfüße, postaxiale Hexadaktylien, kongenitale Herzfehler, Gaumenspalten, viszerale Malformationen, inkomplette Entwicklung des männlichen Genitals, Mikrozephalie, mentale Retardierung sowie mäßige faziale Dysmorphien (Smith et al. 1964, Ko et al. 2010). Der Phänotyp des Krankheitsbildes zeigt eine sehr große Variabilität. Er reicht von „normaler Intelligenz mit nur geringer phänotypischer Ausprägung“ bis hin zu „schon in früher Fetalphase nicht lebensfähig“ (Ko et al. 2010). Die Inzidenz wird mit etwa 1 auf 40.000 – 20.000 Lebendgeborene angegeben (Opitz et al. 1994, Kelley et al. 1998, Ko et al. 2010).

Genetik:

Die Vererbung ist autosomal-rezessiv. Das Gen *DHCR7* auf Chromosom 11q12-13 kodiert für die Delta 7-Dehydrocholesterol-Reduktase. Eine Mutation führt zu einem erniedrigten Cholesterol-Spiegel und einem deutlich erhöhten Spiegel des 7-Dehydrocholesterol im Serum (Dubuisson et al. 2008).

Eigene Fälle:

Die Diagnose der drei eingeschlossenen Fälle wurde post mortem anhand folgender Symptome gestellt: postaxiale Hexadaktylie, Syndaktylie der Zehen, Nierenfehlbildung und faziale Dysmorphien (s. Abbildung 53 - 56).

Im Fall KL wurde aus dem Fruchtwasser der Spiegel für 7-Dehydroholesterol bestimmt, welcher stark erhöht war. In diesem Fall konnte auch eine homozygote Nonsense-Mutation in *DHCR7* bestimmt werden (Trp151Stop). Eine Konsanguinität der Eltern bestand nicht.

Pränatal waren im Ultraschall in zwei von drei Fällen Nierenfehlbildungen zu erkennen, die Hexadaktylie einer Hand konnte in einem Fall erkannt werden, die des Fußes nicht, wohingegen die Syndaktylien in keinem Fall erkannt wurden (0/3). Ebenso wurden bis auf eine Oberlippenspalte (Fet KL) und eine Retrogenie (Fet LP) keine fazialen Auffälligkeiten pränatal beschrieben. Die Spaltbildung stellte sich post mortem als Lippen-Kiefer-Gaumenspalte heraus. Im Fall LP wurde eine verdickte Nackenfalte gesehen. In zwei Fällen wurde eine Wachstumsverzögerung dokumentiert.

Eine konkrete Verdachtsdiagnose konnte anhand der pränatalen Sonographie in keinem Fall gestellt werden (s. Tabelle 22).

Abbildung 53: SLOS: Fet LP, 23. SSW
Kraniofaziale Dysmorphien

Abbildung 54: SLOS: Fet LP, 23. SSW
Kraniofaziale Dysmorphien

Abbildung 55: SLOS: Fet KL, 23. SSW
Hexadaktylie der linken Hand

Abbildung 56: SLOS: Fet KL, 23. SSW
Hexadaktylie des linken Fußes

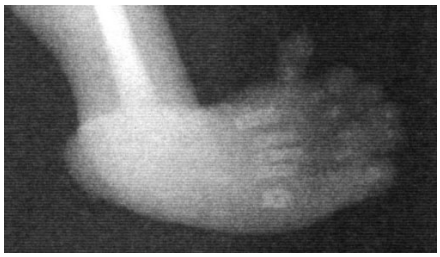


Tabelle 22: Smith-Lemli-Opitz-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde

Symptomatik	**SP postmortal**	**SP Sonographie**	**LP postmortal**	**LP Sonographie**	**KL postmortal**	**KL Sonographie**
SSW, Geschlecht	31 + 4, männlich	30 + 4	23, weiblich	23	22 + 6, weiblich	22 + 4
Klinik						
Wachstumsverzögerung	(+) Oberschenkel	(+) grenzwertig	n. b.	k. A.	(+) leichte Mikromelie	+
ZNS-Fehlbildung (Mikrozephalie)	-	-	-	Lateralventrikel weit	unreif	-
kranio-faziale Dysmorphien						Profil flach
Nasenbodenebene antevertiert	-	-	-	k. A.	+	Nase auffällig
Nasenspitze breit	+ rund	-	+ bifide	k. A.	+	Nase auffällig
Retrogenie	-	-	+	Kinn fliehend	+	k. A.
Ohren tief, dysplastisch	+	-	+	k. A.	+	+
sonstige faziale Dysmorphien						
Hypertelorismus	+	k. A.	+	k. A.	-	k. A.
Exophthalmus	-	k. A.	-	k. A.	+	k. A.
Lidachse nach außen unten	-	k. A.	-	k. A.	+	k. A.
Gaumenspalte	-	k. A.	-	k. A.	+ LKGS	+ OL-Spalte
Genitalfehlbildung	-	k. A.	-	k. A.	-	k. A.
Nierenfehlbildung	+	Hypoplasie / Hydronephrose	+ Hufeisenniere	+ Hufeisenniere	+ Hypoplasie	k. A.
Extremitäten						
Hexadaktylie postaxial	-	k. A.	-	k. A.	+ Hand rechts, Fuß links	+ rechte Hand
Handfurchen abnorm	-	k. A.	4-Fingerfurche links	k. A.	n. b.	k. A.
Syndaktylie 2/3 der Zehen	+ links	k. A.	+ links, 2/3 + 4/5	k. A.	+ bds.	k. A.
Herzfehler	-	-	-	white spot Ventrikel rechts	kompletter AV-Kanal	inkompletter AV-Kanal

Radiologie						
Hexadaktylie postaxial	-	k. A.	-	k. A.	+ Hand rechts, Fuß links	+ rechte Hand

sonstiges	Thorax schmal	Oligohydramnion	angedeutetes Nackenödem	Nackenfalte verdickt	breite Alveolarleiste	
	Spaltwirbelbildung Th4, evtl. Th2	Pseudokardiomegalie -> Lungenhypoplasie	sakrales Grübchen	Gesichtsödem	Hals kurz	
		Thorax schmal	Klinodaktylie	Oberlippe hypoplastisch	11 Rippenpaare	
			Stirn-Nase-Winkel flach	Hackenfuß einseitig	sakrale Fehlbildung	
					Hydrops	
					Hypertelorismus	

Chromosomenanalyse	46,XY		46,XX		n. d.	
Molekulargenetik *DHCR7*	n. d.		n. d.		homozygote Stopmutation Trp151Stop	
7-DHC im Fruchtwasser	n. u.		n. u.		stark erhöht	
sonographische Diagnose		Nierenfehlbildung Lungenhypoplasie		komplexes Fehlbildungssyndrom		genetisches Syndrom

Legende: + Symptom vorhanden - Symptom nicht vorhanden k. A. keine Angaben
n. u. nicht untersucht n. d. nicht durchgeführt LKGS Lippen-Kiefer-Gaumenspalte

4. DISKUSSION

4.1. Allgemeines

Die Thanatophore Dysplasie und die Osteogenesis imperfecta sind die am häufigsten vertretenen Diagnosen. Tabelle 23 lässt erkennen, dass dies auch in anderen großen Studien der Fall ist. Die Häufigkeiten der einzelnen Krankheitsbilder variieren stark, mögen aber durch die meist doch relativ geringen absoluten Fallzahlen und der Vielzahl an Krankheitsbildern mit geringen Inzidenzen zu erklären sein. Interessant ist, dass bei keiner Studie außer der eigenen die Diagnosen FFU-Syndrom oder Apert-Syndrom vertreten sind. Als Erklärung hierfür wird angenommen, dass bei den anderen Studien nur Skelettdysplasien, aber keine Skelettanomalien im Sinne von komplexen Reduktionsfehlbildungen und syndromalen Krankheiten mit Skelettbeteiligung aufgenommen wurden. Der Anteil der auch post mortem nicht sicher zu diagnostizierenden Fälle liegt bei der eigenen Kohorte im Bereich der anderen Studien.

Tabelle 23: Verteilung der Häufigkeiten der endgültigen Diagnosen im Vergleich mit verschiedenen Studien

endgültige Diagnose	eigene Studie 2011 n = 49	Sharony et al. 1993 n = 226	Gaffney et al. 1998 n = 35	Tretter et al. 1998 n = 27	Doray et al. 2000 n = 47	Schramm et al. 2009 n = 162
Thanatophore Dysplasie	8 (16 %)	32 (14 %)	5 (14 %)	13 (48 %)	4 (9 %)	40 (25 %)
Osteogenesis imperfecta	8 (16 %)	37 (16 %)	8 (23 %)	6 (22 %)	13 (28 %)	35 (22 %)
Achondrogenesis	1 (2 %)	17 (8 %)	3 (9 %)	1 (4 %)	5 (11 %)	8 (5 %)
Ellis-van Creveld-Syndrom	2 (4 %)	1 (0,4 %)	0	0	3 (6 %)	9 (6 %)
Kurzrippen-Polydaktylie-S.	2 (4 %)	8 (4 %)	2 (6 %)	2 (7 %)	1 (2 %)	10 (6 %)
FFU-Syndrom	6 (12 %)	0	0	0	0	0
Apert-Syndrom	3 (6 %)	0	0	0	0	0
Kampomele Dysplasie	3 (6 %)	14 (6 %)	1 (3 %)	2 (7%)	1 (2 %)	8 (5 %)
Chondrodysplasia punctata (ges.)	4 (8 %)	3 (1 %)	1 (3 %)	0	0	0
Achondroplasie	0	4 (2 %)	4 (11 %)	0	7 (15 %)	9 (6 %)
Jeune-Syndrom	1 (2 %)	3 (1%)	0	1 (4 %)	2 (4 %)	7 (4 %)
Fibrochondrogenesis	1 (2 %)	3 (1 %)	0	0	0	0
keine spezifische endgültige Diagnose	3 (6 %)	16 (7 %)	7 (20 %)	0	6 (13 %)	8 (5 %)

Tabelle 24 zeigt einen Vergleich der pränatal und postmortal gestellten Diagnosen aller Fälle im Einzelnen. Insgesamt wurde in 18 Fällen pränatal eine korrekte Diagnose gestellt, oder diese differenzialdiagnostisch erwogen (36,7 %).

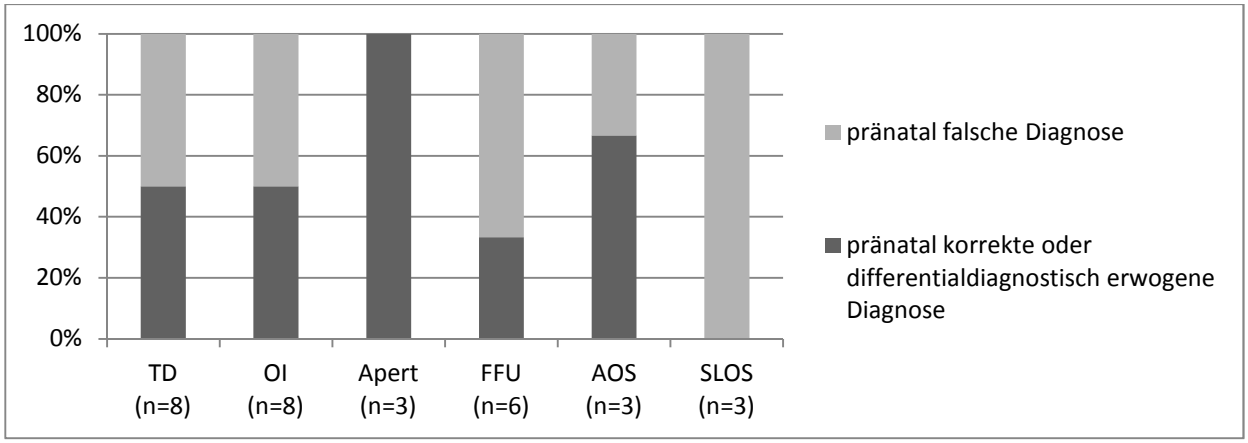
Tabelle 24: Pränatale und endgültige Diagnosen der einzelnen Feten im Vergleich

pränatal-sonographische Diagnose	**endgültige Diagnose**
Achondroplasie	unklare Kampomelie
Achondroplasie, disproportionierter Minderwuchs	Thanatophore Dysplasie
Adams-Oliver-Syndrom *	Adams-Oliver-Syndrom
Adams-Oliver-Syndrom *	Adams-Oliver-Syndrom
Apert-Syndrom	Apert-Syndrom
Apert-Syndrom	Apert-Syndrom
Apert-Syndrom	Apert-Syndrom
Chondrodysplasia punctata, rhizomel *	Chondrodysplasia punctata, rhizomel
Ellis-van Creveld-Syndrom *	Ellis-van Creveld-Syndrom
FFU-Syndrom	FFU-Syndrom
FFU-Syndrom	FFU-Syndrom
Osteogenesis imperfecta	Osteogenesis imperfecta
Osteogenesis imperfecta	Osteogenesis imperfecta
Osteogenesis imperfecta, Kampomele Dysplasie	Osteogenesis imperfecta
Osteogenesis imperfecta, SRPS	Osteogenesis imperfecta
Osteogenesis imperfecta	Thanatophore Dysplasie
Osteogenesis imperfecta	kortikale Hyperostose
Thanatophore Dysplasie	Thanatophore Dysplasie
Thanatophore Dysplasie	Thanatophore Dysplasie
Thanatophore Dysplasie, Achondroplasie	Thanatophore Dysplasie
Thanatophore Dysplasie, SRPS	Thanatophore Dysplasie
Thanatophore Dysplasie, SRPS	Thanatophore Dysplasie
Thanatophore Dysplasie, Achondroplasie, Jeune-Syndrom, Kampomele Dysplasie	SRPS
Thanatophore Dysplasie	Achondrogenesis
Thanatophore Dysplasie	Ellis-van Creveld-Syndrom
Thanatophore Dysplasie	Kampomele Dysplasie
Thanatophore Dysplasie	SRPS
SRPS	Osteogenesis imperfecta
Kampomele Dysplasie	Osteogenesis imperfecta
VACTERL-Assoziation	Kampomele Dysplasie
unklare Skelettfehlbildung	Adams-Oliver-Syndrom
unklare Skelettfehlbildung	Chondrodysplasia punctata, rhizomel
unklare Skelettfehlbildung	Chondrodysplasia punctata, x-chromosomal
unklare Skelettfehlbildung	Chondrodysplasia punctata, x-chromosomal
unklare Skelettfehlbildung	FFU-Syndrom
unklare Skelettfehlbildung	FFU-Syndrom
unklare Skelettfehlbildung	FFU-Syndrom
unklare Skelettfehlbildung	FFU-Syndrom
unklare Skelettfehlbildung	Fibrochondrogenesis
unklare Skelettfehlbildung	Jeune-Syndrom
unklare Skelettfehlbildung	Osteogenesis imperfecta
unklare Skelettfehlbildung	Osteogenesis imperfecta
unklare Skelettfehlbildung	spondylokostale Dysostose
unklare Skelettfehlbildung	Thanatophore Dysplasie
Wachstumsretardierung, Potter-Syndrom	unklare Kampomelie
Fehlbildungssyndrom	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
Nierenfehlbildung	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
Potter-Syndrom	unklare Kampomelie
genetisches Syndrom	Smith-Lemli-Opitz-Syndrom

* positive Familienanamnese

Aus Diagramm 5 wird ersichtlich, dass eine große Schwankungsbreite bei der Korrektheit der pränatalen Diagnosen zwischen den einzelnen Krankheitsbildern besteht.

Diagramm 5: Korrelation der pränatal-sonographisch korrekt gestellten oder differenzialdiagnostisch erwogenen Diagnosen bei Krankheitsbildern mit drei oder mehr Fällen



Aus Tabelle 25 lässt sich erkennen, dass die Korrektheit der pränatalen Diagnose in den anderen Studien, abhängig vom Krankheitsbild, ebenfalls deutlich variiert. Betrachtet man die Quoten bei den beiden häufigsten Krankheitsbildern, der Thanatophoren Dysplasie und der Osteogenesis imperfecta, liegt die Schlussfolgerung nahe, dass die pränatale Diagnosesicherheit im Laufe der Zeit zugenommen hat. Dies könnte durch eine Verbesserung der Ultraschallgeräte und der zunehmenden Erfahrung der Untersucher zu erklären sein. Die Rate an korrekt gestellten Diagnosen gerade bei diesen beiden Krankheitsbildern liegt in der eigenen Studie eher im unteren Bereich, was durch eine Vielzahl eher älterer Fälle zu erklären sein kann.

Tabelle 25: Anzahl der pränatal gestellten Diagnosen im Vergleich mit anderen Studien

endgültige Diagnose	eigene Studie 2011	Gaffney et al. 1998	Tretter et al. 1998	Doray et al. 2000	Schramm et al. 2009
gesamt	18 / 49	11 / 35	13 / 27	30 / 47	110 / 162
Thanatophore Dysplasie	4 / 8	2 / 5	6 / 13	3 / 4	35 / 40
Osteogenesis imperfecta	4 / 8	5 / 8	5 / 6	9 / 13	31 /35
Kurzrippen-Polyd.-S.	0 / 2	0 / 2	0 / 2	0 / 1	5 / 10
Ellis-van Creveld-S.	1 / 2	0	0	3 / 3	4 / 9
Jeune-Syndrom	0 / 1	0	1 / 1	2 / 2	3 / 7
FFU-Syndrom	2 / 6	0	0	0	0
Achondrogenesis	0 / 1	1 / 3	1 / 1	3 / 5	7 / 8
Apert-Syndrom	3 / 3	0	0	0	0
Kampomele Dysplasie	0 / 2	0 / 1	0 / 2	0 / 1	6 / 8

Als „pränatal korrekt diagnostiziert“ wurden auch die Fälle gewertet, bei denen die korrekte Diagnose eine der pränatalen Differenzialdiagnosen gewesen war

4.2. FGFR3-Gruppe: Thanatophore Dysplasie (TD)

Auch in dieser Dissertation stellt die TD neben der Osteogenesis imperfecta die am häufigsten vertretene Skelettdysplasie dar. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die TD mit Hilfe der Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimester der Schwangerschaft diagnostiziert werden kann. Pränatal manifeste Merkmale sind, übereinstimmend mit der Literatur: disproportionierter Kleinwuchs mit relativer Makrozephalie, stark verkürzte Röhrenknochen (Tetramikromelie), gebogene Röhrenknochen beim Typ 1, Kleeblattschädel beim Typ 2 und ein enger Thorax mit einem ausladenden Abdomen (sog. Sektkorkenphänomen).

Tabelle 26: TD: Vergleich der erhobenen sonographischen Daten mit Fällen aus der Literatur

Studien **Fallzahl (n)**	**eigene Fälle 2011 (n=8)**	**Sahinoglu et al. 2003 (n=2)**	**Kölble et al. 2002 (n=2)**	**Schild et al. 1996 (n=3)**	**Machado et al. 2001 (n=6)**
Besonderheiten der Studie					2D- und 3D-Sonographie
SSW	20, 21, 21, 22, 22, 22, 22, 23	18, 24	29, 30	20, 20, 26	26, 27, 30, 31, 32, 34
disproportionierter Kleinwuchs	8 / 8	2 / 2	2 / 2	3 / 3	6 / 6
relative Makrozephalie	8 / 8	1 / 2	2 / 2	3 / 3	4 / 6
Kleeblattschädel	1 / 8	0 / 2	1 / 2	0 / 3	2 / 6
faziale Dysmorphien	3 / 8	0 / 2	1 / 2	0 / 3	6 / 6
verkürzte Röhrenknochen	8 / 8	2 / 2	2 / 2	3 / 3	6 / 6
gebogene Röhrenknochen	7 / 8	1 / 2	1 / 2	3 / 3	1 / 6
enger Thorax / kurze Rippen	8 / 8	2 / 2	2 / 2	3 / 3	5 / 6
ausladendes Abdomen	1 / 8	1 / 2	0 / 2	1 / 3	6 / 6
Platyspondylie	0 / 8	0 / 2	0 / 2	0 / 3	0 / 2
Polyhydramnion	1 / 8	0 / 2	1 / 2	2 / 3	5 / 6
Typeneinteilung Typ 1 **Typ 2**	7 1	keine Angabe	keine Angabe	2 1	1 2

Bei den hier erwähnten eigenen Fällen war die Skelettfehlbildung im Vergleich zu den zitierten Studien insgesamt früher erkannt worden, im Durchschnitt in der 22. SSW im Vergleich zur 27. SSW bei den publizierten Fällen. Auch ist die Streubreite des Zeitpunkts der Diagnosestellung geringer (3 SSW im Vergleich zu 16 SSW) (s. Tabelle 26). Eine frühere Schwangerschaftswoche erklärt auch die niedrigere Rate an Polyhydramnie, da diese erst gegen Ende des zweiten und im dritten Trimester auftritt (Machado et al. 2001).

Eine Diagnosestellung im ersten oder zu Beginn des zweiten Trimesters ist sonographisch kaum möglich. Es gibt drei Veröffentlichungen, die sich mit diesem Thema beschäftigen (Benacerraf et al. 1988, Ferreira et al. 2004, De Basio et al. 2005). In allen drei Fällen wurde die Ultraschalluntersuchung im zweiten Trimester zur Diagnosesicherung wiederholt.
Einmal bestand initial bereits der Verdacht einer Thanatophoren Dysplasie (Benacerraf et al. 1988), wohingegen bei den anderen beiden Fällen zunächst eine erhöhte Nackentransparenz und eine abnorme Flussgeschwindigkeit im Ductus venosus (Ferreira et al. 2004, De Basio et al. 2005) festgestellt wurden. Bei dem von De Basio et al. (2005) publizierten Fall war zunächst der Verdacht auf Down-Syndrom geäußert worden. Bei den beiden zuletzt genannten Feten wurden bei einer Ultraschalluntersuchung in der 15. SSW die für die TD typischen sonographischen Symptome gesehen (Makrozephalie, verkürzte und gebogene Femora, schmaler Thorax und ausladendes Abdomen).

4.3. Typ 2-Kollagenopathie: Achondrogenesis Typ 2

Die Achondrogenesis Typ 2 ist eine letale Skeletterkrankung, der ursächlich ein Defekt des Kollagens Typ 2 zugrunde liegt. Bisher gibt es nur wenig Literaturhinweise auf pränatale sonographische Untersuchungen und die dadurch erkennbaren Symptome bei der Achondrogenesis Typ 2. Gaffney und Mitarbeiter (1998) präsentieren in ihrer 35 Fälle umfassenden Studie über Skelettdysplasien insgesamt drei Feten mit der Diagnose Achondrogenesis (ohne Einordnung des Typs), darunter waren zwei Fälle aus der 18. SSW und ein Fall aus der 22. SSW. Als vorgeburtliche Sonographiebefunde sind in den drei Fällen eine generalisierte Verkürzung der Extremitäten und ein enger Thorax sowie in einem Fall zusätzlich eine Hypomineralisation ohne Lokalisationsangabe dokumentiert. Bei einem Feten war pränatal die korrekte Diagnose gestellt worden, bei zwei Feten war die Thanatophore Dysplasie in Betracht gezogen worden.

Im Vergleich dazu wurden in dem Fall aus der vorliegenden Dissertation pränatal eine Verkürzung der langen Röhrenknochen und ein enger Thorax erkannt, wie es auch von Gaffney et al. (1998) zuvor beschrieben worden war. Zusätzlich war beim Fetus LE noch ein Hydrops fetalis diagnostiziert worden. Allerdings war in Hinblick auf die Ossifikation der Wirbelkörper – einem für die endgültige Diagnosestellung entscheidenden Symptom – in der 28. SSW keine sonographische Auffälligkeit dokumentiert worden.

4.4. Fibrochondrogenesis

Es sind bisher 17 Fälle mit Fibrochondrogenesis in der Literatur beschrieben. Die Familien haben verschiedene ethnische Hintergründe: Japan, Spanien, Deutschland, Türkei, Frankreich, Indien, Amerika, Vereinigte Arabische Emirate (Akawi et al. 2011).

In acht Fällen aus fünf Studien wurden pränatale Befunde veröffentlicht. Die publizierten Sonographiebefunde beschreiben verkürzte Extremitäten (8/8), breite Metaphysen (1/8), einen schmalen Thorax mit kurzen Rippen (6/8), ein prominentes Abdomen (2/8) und faziale Dysmorphien (1/8).

Eine definitive pränatale Diagnosestellung ist in keinem Fall gelungen. Die Verdachtsdiagnosen nach der Sonographie waren Achondrogenesis (Sauer et al. 2005 – [Fall 19], Mégarbané et al. 1998, Leeners et al. 2004 [zwei Geschwister]), Thanatophore Dysplasie (Mégarbané et al. 1998, Bankier et al. 1991 [Zwillinge]) und letale Osteochondrodysplasie (Randrianaivo et al. 2002). Im Fall 2 in der Publikation von Sauer et al. 2005 war aufgrund der positiven Familienanamnese pränatal die Verdachtsdiagnose einer Fibrochondrogenesis gestellt worden.

Neben der Thanatophoren Dysplasie und der Achondrogenesis müssen differenzialdiagnostisch in erster Linie eine metatropische Dysplasie und eine diastrophe Dysplasie ausgeschlossen werden (Sauer et al. 2005).

4.5. Gruppe der Osteochondrodysplasien mit Kurzrippenthorax (mit und ohne Polydaktylie)

Die Differenzialdiagnose zwischen den verschiedenen Kurzrippen-Syndromen ist nicht einfach. Vor allem pränatal ist sie schwierig bis unmöglich, da einzelne Veränderungen per se nicht spezifisch sind und bei mehreren Syndromen zu finden sind. Dazu zählen die Makrozephalie, Polydaktylie oder die Verkürzung der langen Röhrenknochen (s. Tabelle 27).

Ein kombiniertes Auftreten bestimmter Veränderungen vereinfacht die Diagnosestellung.

Da alle Kurzrippen-Syndrome bis auf das Barnes-Syndrom einem autosomal-rezessiven Erbgang folgen, ist das Wiederholungsrisiko für eine weitere Schwangerschaft 25 %. Für die Beratung der Eltern ist es von großer Wichtigkeit, bereits möglichst früh in der Schwangerschaft eine verlässliche Aussage über die Schwere der vorliegenden Symptomatik und somit die Prognose des Feten zu erhalten.

Tabelle 27: Differenzialdiagnose der verschiedenen Kurzrippen-Dysplasien

	EvC	**SRPS Typ 1** **Saldino-Noonan**	**SRPS Typ 2** **Majewski**	**SRPS Typ 3** **Verma-Naumoff**	**SRPS Typ 4** **Beemer-Langer**	**Jeune**
kurze Rippen	+	+++	+++	+++	+++	++
Polydaktylie	postaxial	postaxial	präaxial intermediär postaxial	postaxial	(präaxial) (postaxial)	(postaxial)
Becken	dysplastisch	rund	normal	dysplastisch	normal	Dreizackform
Beckensporn	+	+	-	+	-	+
lange Röhrenknochen	kurz	sehr kurz „torpedo-förmig“	kurz	sehr kurz „peeled banana sign“	kurz gekrümmt	kurz gekrümmt
- Tibiae			ovoid		gekrümmt	
- Metaphysen		unregelmäßig	glatt	gezackt	glatt	glatt
Makrozephalie	-	+	+	+	+	-
Oberlippenspalte	+	-	+	-	+	-
Frenula	+	-	+	-	-	-
Nageldysplasie	+	-	-	-	-	-
Herzfehler	++	+	-	+	-	-
Larynxfehlbildung	-	-	+	-	-	-
renale Dysplasie	-	+	+	+	+	+
genitale Fehlbildung	-	++	+	++	+	-

Legende: ++ häufig vorhanden / ausgeprägt
+ teilweise vorhanden
- nicht vorhanden

4.5.1. Chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van Creveld-Syndrom, EvC)

Bereits 1977 respektive 1984 konnte pränatal im zweiten Trimester einer Schwangerschaft die Diagnose Ellis-van Creveld-Syndrom korrekt gestellt werden – per Sonographie und Fetoskopie (Mahoney et al. 1977, Bui et al. 1984).

Bei einer positiven Familienanamnese kann das EvC-Syndrom bereits gegen Ende des ersten Trimesters anhand der sonographischen Befunde wie nach distal zunehmende Verkürzung der Extremitäten, postaxiale Hexadaktylie, schmaler Thorax und Herzfehler diagnostiziert werden (Dugoff et al. 2001). Einzelne Finger können sonographisch ab der 11. SSW mit hochauflösender transvaginaler Technik gut gesehen werden (Kustermann et al. 1992). Eine verdickte Nackenfalte kann ein Hinweiszeichen auf chromosomale Aberrationen und diverse Skelettfehlbildungen sein (Snijders et al. 1998, Souka et al. 1998). Venkat-Raman et al. beschreiben 2005 einen Fall, bei dem in der 13. SSW bei der Ultraschalluntersuchung nur eine verdickte Nackenfalte erkennbar war und sich sechs Wochen später wiederum sonographisch ein ausgeprägtes Bild des EvC-Syndroms bot. Im Fall ER wurde in der 15. SSW ein Nackenödem beschrieben.

Ab dem zweiten Trimester ist eine Diagnosestellung auch bei negativer Familienanamnese anhand der sonographischen Befunde möglich (Tongsong et al. 2000, Chen et al. 2010). Die sonographischen Befunde haben bei dem hier vorliegenden Fall DA zwar eine schwere Skelettfehlbildung nahe gelegt, aber aufgrund der nicht erkannten Hexadaktylie war nicht an ein Kurzrippen-Syndrom gedacht worden, sondern bei schmalem Thorax und verkürzten Extremitäten an eine häufigere Skelettdysplasie, die Thanatophore Dysplasie.
Eine molekulargenetische Analyse der beiden verantwortlichen Gene ist in beiden Fällen nicht durchgeführt worden, da beide Fälle aus dem Jahr 1996 stammen und damals diese Möglichkeit noch nicht bestand.
Das Klinefelter-Syndrom im Fall ER wird als zufälliges Aufeinandertreffen gewertet und hat vermutlich keinen Einfluss auf die gestellte Diagnose. Dieser Fall wurde von Guschmann et al. 1999 publiziert.

4.5.2. Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome (Short rib-polydactyly syndromes, SRPS)

Die hier vorliegenden zwei Fälle (HA und AC) zeigen eine deutliche Verkürzung der Rippen und der Extremitäten. Die Metaphysen sind gezackt, was sonographisch nicht erkannt wurde. Vor allem die gezackten Metaphysen lassen vermuten, dass es sich bei beiden Fällen um ein SRPS Typ 3 (Verma-Naumoff) handelt. Der Fall HA ähnelt dem von Golombeck et al. 2001 publizierten Fall, bei dem neben den für Typ 3 typischen metaphysären Veränderungen ebenfalls eine Epiglottishypoplasie beschrieben wird. Golombeck stuft diesen Fall als Typ 3 ein, da die von Naumoff 1977 genannten Hauptkriterien erfüllt waren. Der hier vorliegende Fall wird ebenfalls als SRPS Typ 3 (Verma-Naumoff) eingestuft, da auch die für den Typ Majewski essentiellen ovoiden Tibiae fehlen.

Die Schwierigkeiten bei der Subklassifizierung der schweren SRPS (Typen 1 – 4) stehen aber bei der pränatalen Diagnosestellung nicht im Vordergrund, da alle eine infauste Prognose haben. Wichtiger ist es, sie pränatal von den milderen und damit prognostisch günstigeren Formen der Kurzrippen-Dysplasien (EvC- und Jeune-Syndrom) zu unterscheiden (s. Tabelle 27).
Eine Diagnosestellung ist in der Regel ab der Mitte des zweiten Trimesters möglich (Jutur et al. 2010, Elçioglu et al. 2002, Golombeck et al. 2001). In den genannten Studien wurden der schmale Thorax mit verkürzten Rippen, die verkürzten Extremitäten und teilweise auch die Polydaktylien erkannt. Die beiden erstgenannten Fehlbildungen (schmaler Thorax, verkürzte Rippen) wurden in der vorliegenden Dissertation ebenfalls pränatal-sonographisch erkannt.

Yamada et al. 2011 beschreiben den Vorteil einer pränatalen dreidimensionalen Computertomographie, bei der auch die metaphysären Irregularitäten erkannt werden konnten und sich so pränatal bereits genauere Hinweise auf den Subtypen ergeben haben.

4.5.3. Asphyxierende Thoraxdysplasie (ATD, Jeune-Syndrom)

In den 80er Jahren wurde von mehreren Autoren beschrieben, dass die ATD nicht vor der 17. SSW diagnostizierbar sei (Schinzel et al. 1985, Elejalde et al. 1985, Skiptunas et al. 1987). Durch die verbesserte Auflösung der Ultraschallgeräte ist bei einem schweren Verlauf heute eine frühere Diagnosestellung durchaus möglich (den Hollander et al. 2001, Chen et al. 2003). Der in der Publikation von den Hollander et al. 2001 besprochene Fall ist ein Wiederholungsfall bei konsanguinen Eltern. In der 14. SSW waren bereits eine erheblich reduzierte Femurlänge und ein schmaler Thorax mit kurzen Rippen aufgefallen, desweiteren eine verdickte Nackenfalte. Trotz der häufig schwerwiegenden Veränderungen wird das Jeune-Syndrom aber nicht regelhaft im zweiten Trimester erkannt (Tongsong et al. 1999, Chen et al. 1996). Nach Tongsong et al. könnten bei besserer Kenntnis der sonographischen Veränderungen nahezu alle mit dem Jeune-Syndrom betroffenen Feten vor der 20. SSW diagnostiziert werden.
Gerade bei negativer Familienanamnese ist eine frühzeitige Diagnosestellung schwierig. Auch sind bei mildem Verlauf die Verkürzungen der Rippen oder der langen Röhrenknochen zu diesem Zeitpunkt noch nicht signifikant. Der in dieser Dissertation vorliegende Fall stammt aus dem dritten Trimester. Die Patientin wurde mit dem Verdacht auf eine Skelettfehlbildung an die Universitätsfrauenklinik überwiesen. Es zeigte sich ein deutliches „Sektkorkenphänomen“, auch waren Humerus und Tibia um mehr als zwei Standardabweichungen verkürzt.

4.6. Skelettkrankheiten mit Kampomelie

Die Bezeichnung „Kampomelie“ (griechisch: gebogen) beschreibt lediglich ein Symptom. Differenzialdiagnostisch müssen bei pränatal sonographisch festgestellten „gebogenen langen Röhrenknochen“ eine Reihe von Diagnosen in die Überlegungen mit einbezogen werden. Dazu zählen die Thanatophore Dysplasie, die Hypophosphatasie und die Osteogenesis imperfecta (Unger et al. 2008).

4.6.1. Kampomele Dysplasie

Von den für die Kampomele Dysplasie typischen Merkmalen sind Skelettveränderungen wie Verkürzung und Krümmung der langen Röhrenknochen, die Hypoplasie der Scapulae und des Beckens sowie Klumpfüße die hervorstechendsten. Im ersten Trimester kann in einigen Fällen eine verdickte Nackenfalte zu erkennen sein (Gentilin et al. 2010, Michel-Calemard et al. 2004). Aber auch Skelettveränderungen können bei der Kampomelen Dysplasie sonographisch bereits früh gesehen werden. Aus der Literatur sind zwei Fälle bekannt, bei denen bereits am Ende des ersten Trimesters die Extremitäten signifikant fehlgebildet waren (Gentilin et al. 2010, Massardier et al. 2008). In der Regel aber – wie auch bei den beiden Fällen dieser Dissertation – werden Verkürzung und Verbiegung der langen Röhrenknochen und die Klumpfüße etwa ab der 20. SSW nachweisbar. So wurden, ausgelöst von pathologischen Sonographiebefunden in der frühen Schwangerschaft, zu einem späteren Zeitpunkt meist weitere Untersuchungen durchgeführt, bei denen dann zusätzliche Fehlbildungen erkannt wurden (Gentilin et al. 2010, Massardier et al. 2008 [Fall2], Promsonthi et al. 2006, Michel-Calemard et al. 2004). Ein Fall ist beschrieben, bei dem es auf Wunsch der Eltern in der 14. SSW zum Schwangerschaftsabbruch kam, die exakte Diagnosestellung war allerdings zu diesem frühen Zeitpunkt nicht möglich. Differenzialdiagnostisch war die Kampomele Dysplasie bereits in die Überlegungen mit einbezogen worden (Massardier et al. 2008 [Fall1]).

Die fazialen Dysmorphien sind mit Hilfe der 2D-Ultraschalluntersuchung nur in einem Teil der Fälle zu erkennen. Mit der 3D-Ultraschalluntersuchung können vor allem in dieser Hinsicht zusätzliche Informationen gewonnen werden (Promsonthi et al. 2006).

Bei sonographischen Hinweisen auf eine Kampomele Dysplasie und nach pränataler Chromosomenbestimmung sollte insbesondere bei männlichem Chromosomensatz auf das phänotypische Geschlecht des Feten geachtet werden.

4.6.2. Andere Krankheitsbilder mit Kampomelie

Eine Entscheidung zwischen der Diagnose Stüve-Wiedemann-Syndrom und kyphomele Dysplasie ist häufig erst nach einer längeren Beobachtung der betroffenen Kinder möglich. Eine pränatale Beratung während einer bestehenden Schwangerschaft bleibt bei diesen beiden Krankheitsbildern mit unterschiedlicher Prognose schwierig (Farra et al. 2001). Bei den hier vorliegenden drei Fällen konnte keine der in Frage kommenden Diagnosen mit Sicherheit gestellt werden.

Die pränatale Verdachtsdiagnose **Stüve-Wiedemann-Syndrom** kann anhand gebogener, verkürzter Röhrenknochen der unteren Extremitäten gestellt werden. Dieses Hauptkriterium ist aber teilweise nur gering ausgeprägt oder kann bis Ende des zweiten Trimesters noch fehlen. Gelegentlich können schon intrauterin eine Kamptodaktylie oder Klumpfüße erkannt werden. Weitere Skelettveränderungen wie die Hypoplasie der Scapulae oder eine Anomalie der Claviculae fehlen bei diesem Syndrom. Zwischen der 28. und 36. SSW kann es zur Ausbildung eines Oligohydramnions kommen (Begam et al. 2011). Es sind nur wenige Fälle einer pränatalen Diagnosestellung publiziert (Philippe et al. 1993, Rugolo et al. 2007, Sigaudy et al. 1998).

Eine pränatale Diagnosestellung bei der **Kyphomelen Dysplasie** ist bisher nur in einer Veröffentlichung beschrieben worden (Guala et al. 2001). In der 16. und 22. SSW waren außer einer ausgeprägten Verkürzung und lateralen Verbiegung der Femora keine weiteren Auffälligkeiten des Skeletts oder der inneren Organe aufgefallen. Chen et al. 1998 hatten die gleichen sonographischen Befunde bei zwei Geschwistern beschrieben, konnten aber pränatal keine Diagnose stellen. Eine Diagnosestellung ist häufig erst nach einigen Jahren möglich, wenn weitere klinische Zeichen das klinische Bild ergänzen (Alanay et al. 2007).

Im Fall LA gibt es außer den beschriebenen gekrümmten und verkürzten langen Röhrenknochen keinen weiteren diagnostischen Anhaltspunkt. Auch ist das Aussehen der langen Röhrenknochen im Fetogramm nicht spezifisch für eine der Differenzialdiagnosen mit Kampomelie.
Im Fall LL sind abgesehen von den Fehlbildungen der langen Röhrenknochen postmortal weitere klinische Auffälligkeiten wie eine Beckenfehlbildung, Fehlform der Claviculae sowie faziale Auffälligkeiten, aber auch eine renale Fehlbildung beschrieben. In der Literatur ist bei der kyphomelen Dysplasie zwar eine große Variabilität beschrieben (Cisarik et al. 1999), aber nicht die zusätzlichen Auffälligkeiten des eben beschriebenen Feten.
Die sonographisch erhobenen fetalen Maße im Fall LZ waren um etwa zwei Wochen retardiert.

4.7. Chondrodysplasia punctata-Gruppe (CDP)

Diese Krankheitsbilder sind gekennzeichnet durch das gemeinsame Auftreten von verkürzten Röhrenknochen und punktförmigen Verkalkungen der Epiphysen. Normalerweise findet man ab der 29. SSW die ersten Ossifikationszeichen in der distalen Femurepiphyse. Zwei Wochen später sind Ossifikationszentren in der proximalen Tibiaepiphyse und erst gegen Ende des dritten Trimesters in der proximalen Humerusepiphyse nachweisbar. Die Ossifikationszentren gehen in

der Regel von einem Zentrum aus. Bei der Chondrodysplasia punctata sind Ossifikationszentren multipel, auch außerhalb knöcherner Strukturen, und verfrüht zu finden (Hertzberg et al. 1999).

Werden sonographisch punktförmige Verkalkungen nachgewiesen, sollten neben der Gruppe der Chondrodysplasia punctata weitere Differenzialdiagnosen erwogen werden: Trisomie 18 bzw. 21, Zellweger-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, Kumarin-Embryopathie und fetales Alkoholsyndrom (Poznanski 1994, Basbug et al.2005).

4.7.1. Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal-dominant, Conradi-Hünermann-Typ (CDPX2)

Bei der CDPX2 sind neben multiplen Verkalkungsherden eine asymmetrische Verkürzung der langen Röhrenknochen und eine Skoliose aufgrund von Wirbelkörperfehlbildungen zu finden. Die pränatale Diagnosestellung gestaltet sich aufgrund der verschiedenen Ausprägungsgrade des Krankheitsbildes schwierig. Pränatal-sonographische Merkmale sind die asymmetrische Verkürzung, die Wirbelsäulenveränderung und die vorzeitige Ossifikation (Umranikar et al. 2006, Sidden et al. 2001). In der Regel sind die Verkalkungen im zweiten Trimester sonographisch zu erkennen (Pradhan et al. 2002).
Umranikar et al. (2006) publizierten neben einem sporadischen Fall von Chondrodysplasia punctata einen familiären mit drei Betroffenen (zwei davon Geschwisterkinder), deren Mutter eine nur mäßig ausgeprägte Symptomatik aufwies. Diese Fälle spiegeln das weite Spektrum der CDPX2 gut wider. Die Schwangerschaften der beiden Geschwister wurden beendet. Bei dem ersten Feten waren in der 20. SSW ausgeprägte Veränderungen im Sinne der Chondrodysplasia punctata erkannt und postmortal bestätigt worden. Die folgende Schwangerschaft wurde aufgrund der bekannten Familienanamnese frühzeitig überwacht. In der 12. SSW konnten noch keine Auffälligkeiten festgestellt werden. Im Verlauf lag in der 19. SSW die Femurlänge am unteren Ende des Normbereichs, in der 24. SSW bereits unterhalb der fünften Perzentile. Bei der Untersuchung in der 24. SSW wurden auch Wirbelkörperfehlbildungen und epiphysäre Verkalkungen beschrieben. Bei beiden Feten wurden ein erhöhter Serumspiegel des 8(9)-Cholesterols gemessen und die Diagnose durch den Nachweis einer Mutation im *EBP*-Gen bestätigt.

Bei den in dieser Dissertation behandelten beiden Fällen wurde die vorzeitige Ossifikation pränatal nicht nachgewiesen (0/2). Dargestellt wurden in beiden Fällen die Verkürzung der

langen Röhrenknochen (2/2) und die Wirbelkörperfehlbildungen (2/2). Die Asymmetrie war in einem Fall feststellbar (1/2).

Sidden et al. (2001) präsentierten einen Fall, der mit dem Fall BE aus dieser Dissertation vergleichbar ist. Pränatal-sonographisch waren Frakturen der langen Röhrenknochen und Rippen, ähnlich einer Osteogenesis imperfecta Typ 2, vermutet worden. Postnatal stellten sich die vermeintlichen Frakturen röntgenologisch als Verkalkungen dar.

Eine pränatale Diagnosestellung im ersten Trimester ist sonographisch kaum möglich. Das Längenwachstum der langen Röhrenknochen ist hier häufig noch im Normbereich. Erst im Verlauf des zweiten Trimesters scheint sich das Wachstum deutlich zu verlangsamen und es kommt zu einem Kreuzen der Perzentilen. Auch sind die für die CDP typischen Verkalkungen erst in dieser Phase der Schwangerschaft erkennbar. Bei entsprechendem Verdacht bieten biochemische und molekulargenetische Analysen die Möglichkeit, diesen zu erhärten.

4.7.2. Rhizomele Chondrodysplasia punctata (RCDP)

Bei der rhizomelen Chondrodysplasia punctata lassen sich neben den punktförmigen Verkalkungen eine symmetrische rhizomele Verkürzung der langen Röhrenknochen und eine koronare Spaltbildung der Wirbelkörper feststellen. Die pränatale sonographische Diagnose beruht auf dem Nachweis der rhizomelen Verkürzung in Kombination mit den charakteristischen punktförmigen Verkalkungen (Hertzberg et al. 1999). Bei positiver Familienanamnese nimmt die molekulargenetische Analyse einen entscheidenden Platz ein.

In der Literatur sind nur wenige Fälle beschrieben, bei denen pränatal die Diagnose der rhizomelen Chondrodysplasia punctata ohne eine positive Familienanamnese gelungen ist (Zwijnenburg et al. 2010, Basbug et al. 2005, Hertzberg et al. 1999, Sastrowijoto et al. 1994, Gendall et al. 1994). Die sonographischen Hauptbefunde waren verkürzte Röhrenknochen, hyperechogene Bereiche in den Epiphysen und bilaterale Kataraktbildung (s. Tabelle 28).

Tabelle 28: RCDP: Gestationsalter (SSW) der ersten sonographischen Erkennbarkeit der Hauptbefunde bei negativer Familienanamnese

Studie	eigener Fall	Zwijnenburg et al. 2010	Basbug et al. 2005	Hertzberg et al. 1999	Sastrowijoto et al. 1994	Gendall et al. 1994
SSW-Abbruch	23	24	36	38 (Sectio)	22	35*
Verkürzung der Röhrenknochen	23	19 (Humeri) 22 (Femora)	30	28	19	25**
Verkalkung	k. A.	19	36	28	19	25
Katarakt	k. A.	k. A.	32	k. A.	k. A.	k. A.

* Zwillingsgravidität; Sectio caesarea in der 35. SSW; einer der Zwillinge ist gesund
** retrospektiv waren bei erneuter Betrachtung der Ultraschallbilder bereits in der 15. SSW verkürzte Röhrenknochen und auffällige Metaphysen und hyperechogene proximale Enden des Humerus erkennbar gewesen

Bei fast allen publizierten Fällen wurde eine im Verlauf der Schwangerschaft zunehmende Verkürzung der langen Röhrenknochen beschrieben. Punktförmige Verkalkungen wurden bei allen in der Literatur publizierten Fällen zwischen der 19. und 36. SSW dokumentiert.
In dem hier vorliegenden Fall konnte sonographisch nur eine ausgeprägte Verkürzung gesehen werden, die post mortem radiologisch erfassten, für die Chondrodysplasie typischen, punktförmigen Verkalkungen wurden nicht gesehen.

Die pränatale Diagnosestellung wird durch eine positive Familienanamnese vereinfacht. Duff et al. (1990) beschrieben einen Fall, bei dem ab der 28. SSW regelmäßig Ultraschallkontrollen durchgeführt wurden. Es wurden eine progrediente rhizomele Verkürzung und eine zunehmende Irregularität der proximalen Enden eines Humerus und beider Femora festgestellt.
Bei positiver Familienanamnese gibt es die Möglichkeit, die Diagnose frühzeitig in der Schwangerschaft biochemisch oder molekulargenetisch zu sichern bzw. auszuschließen. Hoefler et al. (1988) berichteten über eine Diagnosestellung in der 10. SSW, Gray et al. (1990) in der 16. SSW. Ein Ultraschallbefund ist in diesen beiden Artikeln nicht beschrieben.
Wie auch in den hier zitierten Beispielen konnte selbst in den Fällen mit positiver Familienanamnese, so auch in dem in dieser Dissertation behandelten Fall KN2, eine pränatale sonographische Darstellung der diagnostisch hinweisenden Kombination von rhizomeler Verkürzung der langen Röhrenknochen und punktförmiger epiphysärer Verkalkung nicht in einem frühen Stadium der Schwangerschaft erfolgen, da die Rhizomelie dann noch nicht signifikant ist und die Verkalkungen erst zu einem späteren Zeitpunkt der Schwangerschaft nachweisbar werden. Allerdings kann nach heutigem Wissenstand bei einer Risikoschwangerschaft schon Ende des ersten Trimesters eine Chorionzottenbiopsie

durchgeführt werden und anhand dieses Materials die biochemische oder molekulargenetische Analyse durchgeführt werden.

4.8. Neonatale osteosklerotische Dysplasie: Caffey-Syndrom (kortikale Hyperostose)

Die pränatale kortikale Hyperostose wird von Schweiger et al. 2003 nach Auswertung von 44 in der Literatur beschriebenen Fallberichten in eine milde oder unkomplizierte und eine schwerwiegende Form unterteilt. 26 von 44 Feten wurden der schweren Form zugeordnet, es kam zu elf Totgeburten und sechs der Lebendgeborenen verstarben innerhalb der ersten sechs Lebensmonate aufgrund pulmonaler Probleme.

Bei der milden Form (18 von 44) besteht ein Polyhydramnion, ansonsten verläuft die Schwangerschaft in der Regel unkompliziert. Die Kinder werden typischerweise zum Termin geboren. Fetale Skelettveränderungen sind nicht vor der 35. SSW beschrieben.

Bei der letal verlaufenden, schwerwiegenden Form ist als erstes Zeichen etwa ab der 20. SSW ein Polyhydramnion (85 %) sonographisch erkennbar, Knochenveränderungen wie Verbiegungen oder Verkürzungen ca. ab der 26. SSW. Der früheste beschriebene Zeitpunkt war die 14. SSW (Drinkwater et al. 1997). Veränderungen wie Hepatosplenomegalie (31 %) und Lungenhypoplasie gehören ebenfalls zum möglichen Spektrum. Bei allen Überlebenden kam es zu einer bemerkenswerten Besserung der hyperostotischen Veränderungen. Die Hypomineralisation des Schädelknochens ist bei einigen Fällen in der Literatur beschrieben (Schweiger et al. 2003).

Auch wenn keine Frakturen vorhanden sind, ähnelt das sonographische Bild der pränatalen kortikalen Hyperostose mit seinen verkürzten und teils winkligen Achsenabweichungen der langen Röhrenknochen dem der Osteogenesis imperfecta (de Jong et al. 1995, Herman 1996, Lécolier et al. 1992, Al Tawil et al. 1998). Differenzialdiagnostisch müssen auch die Kampomele Dysplasie und die Hypophosphatasie in Betracht gezogen werden (Hochwald et al. 2011).

4.9. Gruppe mit erniedrigter Knochendichte: Osteogenesis imperfecta (OI)

Das phänotypische Spektrum der Osteogenesis imperfecta (OI) ist weit. Es umfasst Patienten mit einer geringen bis hin zur maximalen Ausprägung, welche mit dem Leben nicht vereinbar ist. Diese Tatsache erschwert insbesondere die pränatale Diagnosestellung bei leichter Ausprägung der Osteogenesis imperfecta. Normalerweise können nur die Typen 2 und 3 der Osteogenesis imperfecta pränatal sonographisch erkannt werden, da bei ihnen die schwerwiegenden Frakturen bereits im Mutterleib auftreten (Morgan et al. 2010). Diese Frakturen sind asymmetrisch und es resultieren unterschiedlich gebogene und verkürzte lange Röhrenknochen. Dieser Aspekt kann ein wichtiger differenzialdiagnostischer Hinweis sein (Morgan et al. 2010).
Die Unterschiede der vier Haupttypen der Osteogenesis imperfecta vor allem in Hinsicht auf die pränatale Sonographie sind in Tabelle 29 gegenübergestellt.

Tabelle 29: Osteogenesis imperfecta: differenzialdiagnostische Unterschiede der Untertypen in Bezug auf die pränatale Sonographie (in Anlehnung an Steiner et al. 2005 und Byers et al. 2006)

	Verlauf	**Frakturen**	**Körpergröße**	**Sonographische Merkmale**
Typ 1	mild	wenige	normal bis gering eingeschränkt	selten, maximal gebogenen lange Röhrenknochen, einzelne Frakturen
Typ 2	perinatal letal	multipel: Extremitäten und Rippen, Platyspondylie, Verkürzung der langen Röhrenknochen	verkürzt	breite, mehrfach frakturierte und stark verkürzte lange Röhrenknochen, Rippenserienfrakturen mit „perlschnurartigem“ Aussehen, schmaler Thorax, Hypomineralisation
Typ 3	schwer, im Verlauf Komplikationen	dünne Rippen, Röhrenknochen mit vielen Frakturen	deutlich vermindert	dünne Rippen, kurze deformierte Extremitäten, gebogene Röhrenknochen möglich; ab etwa 16. -18. SSW Diskrepanz der Länge der langen Röhrenknochen zu Normalwerten erkennbar
Typ 4	moderat bis mild	multipel	variabel	selten geringe Biegung oder Frakturen der langen Röhrenknochen

Obwohl die Ossifikation der langen Röhrenknochen zwischen der 7. und 12. SSW beginnt und eine aussagekräftige Messung der Längen der langen Röhrenknochen erst ab der 12. SSW durchgeführt werden kann (Zorzoli et al. 1994), postulierten Hsieh et al. 2008, dass die Diagnosestellung „Osteogenesis imperfecta Typ 2“ bereits vor der 14. SSW möglich sei. Als wichtigstes Kriterium führten sie eine erhöhte Nackentransparenz an. Auch wenn die Hypomineralisation des Schädels im ersten Trimester noch nicht signifikant ist, sollte der Pränataldiagnostiker bei auffällig „guter Sicht“ der intrakraniellen Strukturen wachsam sein und auf weitere Fehlbildungen im Sinne einer Osteogenesis imperfecta achten. Ohne die Hilfe der

3D-Ultraschalluntersuchung ist eine Diagnosestellung in der Regel erst ab dem zweiten Trimester möglich, da ab diesem Zeitpunkt die Verkürzung der langen Röhrenknochen signifikant wird und auch Frakturen zu erkennen sind.

Fünf der acht Feten in dieser Dissertation hatten nach Auswertung aller postmortal erhobenen Befunde multiple Frakturen der Rippen und der langen Röhrenknochen, welche „teleskopartig" ineinandergeschoben und asymmetrisch verkürzt sind, ein Caput membranaceum, eine irreguläre Ossifizierung der Scapulae und einen schmalen Thorax. Diese Fälle wurden als Osteogenesis imperfecta Typ 2 eingestuft, vier stammen aus der zweiten Hälfte des zweiten Trimesters, einer aus der 34. SSW. Diese im Vergleich zur Literatur späte Diagnosestellung ist durch die späte Zuweisung der niedergelassenen Kollegen zu erklären, bis auf Fall BG wurde bei allen Schwangeren nach der ersten Sonographie die pränatale Verdachtsdiagnose gestellt und das nötige Procedere festgelegt. Die für die Diagnosestellung wichtigsten Veränderungen, die Frakturen, wurden in drei Fällen pränatal erkannt. Beim Fall SW wurden nur verkürzte und deformierte Extremitäten dargestellt.

Die anderen drei Fälle dieser Dissertation wurden als Typ 3 bzw. 4 gewertet. In zwei Fällen waren Frakturen post mortem nachzuweisen, diese waren aber in ihrer Anzahl und Folge geringer als bei den vorher besprochenen Feten mit Typ 2. In zwei dieser drei Fälle konnten Mutationen in *COL1A1* bzw. *COL1A2* nachgewiesen werden, die in der Literatur bereits in Zusammenhang mit dem Krankheitsbild der Osteogenesis imperfecta publiziert worden sind. Die Mutation Gly511Ser (*COL1A2*), wie im Fall EH, wurde von Ward et al. 2001 bei einer Osteogenesis imperfecta Typ 4 nachgewiesen. Die Mutation Gly589Ser (*COL1A1*), die im Fall FB nachzuweisen war, ist erstmalig von Forlino et al. 1994 beschrieben worden und wurde von mehreren Autoren bestätigt (Zhuang et al. 1996, Lund et al. 1997, Ries-Lavavi et al. 2004, Hartikka et al. 2004). Klinisch zeigte sich in allen publizierten Fällen eine Osteogenesis imperfecta Typ 3, nur Zhuang et al. hielten Typ 4 für möglich. Die Mutation Gly832Cas (COL1A2), wie im Fall ES, ist bisher in der Literatur noch nicht beschrieben worden.

Der frühestmögliche Zeitpunkt für eine pränatale Diagnosestellung wird für Typ 3 mit der 18. SSW und für Typ 4 mit der 20. SSW angegeben (Byers et al. 2006). Im Fall FB sind die in Tabelle 29 zusammengefassten sonographischen Merkmale teilweise erkannt worden – nämlich die verkürzten, gebogenen, möglicherweise frakturierten Extremitäten.

Bei Typ 4 sind pränatal nur wenige Auffälligkeiten erkennbar gewesen, es zeigte sich maximal eine geringe Biegung und Verkürzung der Extremitätenknochen, Frakturen sind nur wenige vorhanden. Dies spiegelt sich auch in den beiden in dieser Dissertation eingeschlossenen Feten mit OI Typ 4 wider. Eine pränatale Diagnosestellung ist aufgrund der geringen Veränderungen bei Typ 4 somit kaum möglich.
Differenzialdiagnostisch müssen bei intrauterinen Frakturen neben den verschiedenen Typen der Osteogenesis imperfecta auch das Ehlers-Danlos-Syndrom, die Osteopetrosis und maternale Traumen in Betracht gezogen werden (Morgan et al. 2010).

4.10. Kraniosynostose-Syndrome: Akrozephalosyndaktylie Typ 1 (Apert-Syndrom)

Das Apert-Syndrom betrifft ca. 4,5 % der Kraniosynostosen (Hansen et al. 2004). Die pränatale Diagnosestellung kann anhand der Symptome Kraniosynostose, ausgeprägte Syndaktylien und Mittelgesichtshypoplasie gestellt werden. Obwohl gerade die ersten beiden Symptome sehr auffallend sind, wird die Diagnose pränatal häufig nicht oder erst im dritten Trimester der Schwangerschaft gestellt. Quintero-Rivera et al. (2006) untersuchten in ihrer Studie assoziierte Veränderungen, die auf das Apert-Syndrom hinweisen könnten. Sie berichteten über zwei Fälle, bei denen die Verdachtsdiagnose Apert-Syndrom im dritten Trimester gestellt wurde. Bereits im 2. Trimester konnten als unspezifische Auffälligkeiten Ventrikulomegalie und Aplasie des Corpus callosum sonographisch nachgewiesen werden. In der Literatur wird auch über eine verdickte Nackenfalte (Chenoweth-Mitchel et al. 1994) oder ein Polyhydramnion (Hill et al. 1987, Kaufmann et al. 1997, Filkins et al. 1997) als assoziierte Fehlbildungen berichtet.
Zu diesen anlässlich früherer Ultraschalluntersuchungen möglicherweise aufgefallenen assoziierten Fehlbildungen lässt sich im Rahmen dieser Promotion keine Aussage treffen, da nur die Sonographiebefunde der gynäkologischen Universitätsklinik vorlagen und nicht die der einweisenden Gynäkologen, die frühere Befunde sonographisch erhoben hatten.

In der Literatur sind einige Fälle einer Diagnosestellung im 2. Trimester beschrieben (Skidmore et al. 2003, Ferreira et al. 1999, Hansen et al. 2004, Quintero-Rivera et al. 2006, David et al. 2007). In allen Studien, einschließlich der vorliegenden, lag eine Kombination aus einer Schädeldeformität (bis hin zum Kleeblattschädel) und einer Syndaktylie – mindestens der Hände – vor. Zu einem früheren Schwangerschaftszeitpunkt waren nur unspezifische Veränderungen nachgewiesen worden, aber aufgrund der fehlenden Spezifität war die endgültige Diagnosestellung erst bei Folgeuntersuchungen möglich.

Eine Sicherung der Diagnose ist mit einer regulären 2D-Ultraschalluntersuchung in der Regel erst ab Ende des zweiten bzw. im dritten Trimester möglich, da sich zumeist erst dann die Auswirkungen des vorzeitigen Verschlusses der Schädelnähte zeigen (Filkins et al. 1997).
Um den Eltern frühzeitig eine verlässliche Diagnose und somit eine mögliche Prognose mitzuteilen und das weitere Procedere zu besprechen, ist bei diesem Krankheitsbild einerseits wichtig die oben genannten assoziierten Fehlbildungen genau zu analysieren, andererseits kann der Versuch einer exakteren Darstellung mit Hilfe einer 3D-Ultraschalluntersuchung unternommen werden. Athanasiadis et al. (2008) und Lam et al. (2006) konnten so die im normalen zweidimensionalen B-Bild vermuteten Veränderungen bestätigen. Auf jeden Fall sollte den Eltern bei einem Verdacht auf Apert-Syndrom die Möglichkeit einer pränatalen molekulargenetischen Untersuchung empfohlen werden.

Die Diagnosestellung erfolgte in den aufgeführten Veröffentlichungen zwischen der 19. und 28. SSW. In der vorliegenden Studie ist mit der 21., 23. bzw. 33. SSW in etwa der gleiche Zeitraum der Diagnosestellung anzusetzen.

4.11. Spondylokostale Dysostose

Seit der Erstbeschreibung sind über 130 Fälle mit diesem Syndrom veröffentlicht worden. Die Mehrzahl der Fälle wurde postnatal diagnostiziert (Dane et al. 2007, Kauffmann et al. 2003), da dies pränatal selbst bei Patienten mit einer positiven Familienanamnese schwierig ist (Basaran et al. 2010). Trotzdem sind einige Fälle einer pränatalen Diagnosestellung aus dem ersten (Eliyahu et al. 1997, Lam et al. 1999, Hull et al. 2001, Kauffmann et al. 2003, Dane et al. 2007) und dem zweiten Trimester (del Río Holgado et al. 2005, Wong et al. 2006, Romero et al. 1988) veröffentlicht.

In der frühen fetalen Phase wird eine erhöhte Nackentransparenz beschrieben (Clementschitsch et al. 2003, Hull et al. 2001, Kauffmann et al. 2003). Diese war bei Hull et al. 2001 in drei von sieben Fällen nachweisbar. Ab dem zweiten Trimester werden dann Wirbelkörper- und Rippenfehlbildungen sonographisch sichtbar. Die Wirbelkörperfehlbildungen sind über der ganzen Länge der Wirbelsäule möglich. Es kommt zur Ausbildung von Block-, Keil-, Spalt- und Halbwirbeln, die Wirbelsäule ist als Folge davon häufig verkrümmt und auch verkürzt. Die Rippen können dorsal fusioniert sein und sich nach ventral hin fächerähnlich aufweiten, die Anzahl der Rippen kann reduziert sein. Diese Malformationen können mit der konventionellen

2D-Sonographie in der Regel ab dem zweiten Trimester erkannt werden (Wong et al. 2006, del Río Holgado et al. 2005, Basaran et al. 2010). Im Fall CH aus der 23. SSW in dieser Dissertation ist in erster Linie eine ausgeprägte Kyphoskoliose gesehen worden. Die post mortem röntgenologisch gesicherten Wirbelkörperfehlbildungen (Halb- und Blockwirbel) konnten nicht dargestellt werden.
Die dreidimensionale Ultraschalluntersuchung hat sich als gute zusätzliche Informationsquelle erwiesen. Mit ihr lassen sich unter anderem die Wirbelkörper genauer darstellen (Sallout et al. 2006).
Differenzialdiagnostisch kommen unter anderem die spondylothorakale Dysostose, die VACTERL-Assoziation, das Goldenhar-Syndrom und das Klippel-Feil-Syndrom in Frage. Allerdings sind bei diesen Symptomenkomplexen, insbesondere bei der VACTERL-Assoziation häufig noch zusätzliche innere Fehlbildungen vorhanden (Sallout et al. 2006, Turnpenny et al. 2010).

4.12. Gruppe der Extremitätenhypoplasien und Reduktionsdefekte

4.12.1. Femur-Fibula-Ulna-Syndrom (FFU-Syndrom)

Das FFU-Syndrom ist eine in ihrer Ausprägung sehr variable Skelettanomalie, bei der es keine Fehlbildung gibt, die bei allen Patienten konstant auftritt. Eine exakte syndromale Einordnung ist gerade bei einem geringen Ausprägungsgrad schwierig. Ein wesentlicher Hinweis ist aber die seitendifferente Ausprägung, die sie von den meisten anderen Skelettfehlbildungen unterscheidet. Weiterhin finden sich bei dem vorliegenden Syndrom keine extraskeletalen Fehlbildungen.
Fünf der in dieser Studie vorliegenden Fälle zeigen Veränderungen für das FFU-Syndrom Typ I, ein weiterer Fall ist als Typ IV einzuordnen (Einstufung nach Lenz et al. 1993). Nach dieser Klassifikation auf der Basis von 491 Fällen mit FFU-Syndrom, ist der Typ I mit 44,4 % am häufigsten, der Typ IV mit knapp 11 % am seltensten.

In der Literatur sind bisher nur fünf Fälle beschrieben, bei denen pränatal die Diagnose mit Hilfe der Sonographie gestellt wurde. Der von Guschmann et al. 2001 publizierte Fall wird als Vergleichsfall in der Diskussion nicht erwähnt, da dies der Fall BT der eigenen Dissertation ist.

Die publizierten Fälle stammen aus der 16. - 35. SSW, allen ist gemein, dass mehr als eine Extremität betroffen ist. Die sonographische Diagnosestellung in der eigenen Studie erfolgte in etwa demselben Schwangerschaftsstadium (16. - 33. SSW). Auffällig ist die große Varianz im Zeitpunkt der Diagnosestellung. Unter den veröffentlichen Fällen finden sich nur schwerer ausgeprägte Fälle (mindestens Typ II / III), im Gegensatz dazu in den eigenen Daten mehrheitlich der Typ I (5/6).

Bei allen veröffentlichen Fällen sind die vorhandenen Reduktionsfehlbildungen der langen Röhrenknochen sonographisch gut erkannt worden (Anzahl der dokumentierten Fehlbildungen; jede Extremität wurde separat gewertet: 16/19 bzw. 84 %). In der eigenen Studie ist der Anteil etwas niedriger (17/23 bzw. 74 %), was auf einen insgesamt geringeren Ausprägungsgrad der Fehlbildungen (vier Fälle mit Typ I) zurückzuführen sein könnte. Die Fehlbildungen der Hände sind bei einem Feten dieser Dissertation erkannt worden, die der Füße konnten sonographisch nur in 28 % gesehen werden. In der Literatur liegt diese Erkennungsrate mit jeweils 5/6 (83 %) bei Händen und Füßen deutlich höher. Dies könnte ebenfalls darauf zurückzuführen, dass der Ausprägungsgrad der Fehlbildungen in den zitierten Studien auch deutlich höher ist (s. Tabelle 19 und Tabelle 30).

Tabelle 30: FFU-Syndrom: Vergleich der erhobenen sonographischen Daten mit der Literatur

Studie	**eigene Fälle**	**Hirose et al. 1988**	**Capece et al. 1994**	**Florio et al. 1999**	**Geipel et al. 2003**
SSW	16, 22, 22, 22, 23, 33	35; erster Vd. in der 28. SSW	24	16	20
Typ	4 x Typ I 1 x Typ IV	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	Typ III
Reduktionsfehlbildung					
Humerus	2/2*	0/0	0/0	0/0	0/0
Ulna	2/2*	1/2*	0/0	1/1	0/0
Hand	2/2*	1/2*	1/1	2/2*	1/1
Femur	5/7*	1/2*	0/0	2/2*	2/2*
Fibula	6/7*	2/2*	1/1	keine Angabe	2/2*
Tibia	2/5*	1/2*	1/1	keine Angabe	2/2*
Fuß	2/7*	1/2*	1/1	keine Angabe	2/2*
lange Röhrenknochen gesamt	17/23	5/8	2/2	3/3	6/6

* In der Tabelle wurde jede Seite separat gewertet, so dass es zu einer Diskrepanz zwischen der Anzahl der Feten und der Anzahl der Fehlbildungen kommt

Auffällig ist eine Häufung der Fehlbildungen auf der linken Seite bei den eigenen Fällen (4/5 bei Typ I). Lenz et al. beschrieben 1993 in ihrer Studie ein charakteristisches Überwiegen der

rechten Seite in allen Gruppen. Eine Ausnahme hierbei bildet nur die Aplasie der Ulna, die in den Gruppen II und III etwa doppelt so häufig links anzutreffen ist. Im Gegensatz zur Literatur besteht bei den eigenen Fällen eine Dominanz im Verhältnis von 4:1 zu Gunsten der linken unteren Extremität (bei Typ I), welche bei der Studie von Lenz et al. 1993 als die am seltensten betroffene beschrieben wird.

4.12.2. Adams-Oliver-Syndrom (AOS)

Alle drei Fälle in dieser Dissertation zeigen die für das AOS typischen Fehlbildungen. Dazu zählen in erster Linie die Reduktionsfehlbildungen und die Kalotten- und Kopfhautdefekte. Bei zwei der drei Feten (NY1 und NY3) bestanden ausgeprägte Reduktionsfehlbildungen der oberen und der unteren Extremität. Fet NY2 zeigte zwar eine deutliche Fehlbildung der Hände und Füße, die langen Röhrenknochen waren aber nur mäßig betroffen. Alle drei hatten gut erkennbare Defekte der Kopfhaut und der darunterliegenden Kalotte. Fehlbildungen der inneren Organe wie Gefäßanomalien, zentralnervöse, kardiovaskuläre oder urogenitale Fehlbildungen, wie von Verdyck et al. 2003 als möglich beschrieben worden waren, bestanden bei den hier betrachteten Fällen nicht.
Auch in der Literatur ist diese intrafamiliäre Variabilität bereits beschrieben worden (Verdyck et al. 2003, Bamforth et al. 1994, Snape et al. 2008). Sie ist eines der Charakteristika des AOS.

In der Literatur findet sich nur eine einzige Veröffentlichung über eine pränatale sonographische Diagnostik (Becker et al. 2002). Diese berichtet aber über die in diese Dissertation eingeschlossene Familie, so dass sie nicht zu Vergleichszwecken herangezogen werden kann.

Die Familienanamnese ist bis auf der Konsanguinität der betreffenden Eltern leer. Ein versuchter Suizid der Mutter in der 5. SSW mit diversen Medikamenten beim ersten Feten (NY1) ist als nicht wahrscheinliche Ursache für die Fehlbildungen zu werten, da auch zwei folgende Schwangerschaften betroffen waren. Die korrekte Diagnosestellung war den Pränataldiagnostikern im Fall NY1 (26. SSW) trotz ausgeprägter Fehlbildungen des Skeletts nicht gelungen. Eine der Ursachen könnte sein, dass für die Diagnosestellung charakteristische dermale Merkmale (Aplasia cutis der Bauch- oder Kopfhaut, Cutis marmorata teleangiectatica) sonographisch nicht erkennbar sind. Bei den vorliegenden Fällen bestehen auch keine weiteren inneren Fehlbildungen, die wegweisend hätten sein können. Bei dem zweiten Feten (NY2) wurden die im Vergleich gering ausgeprägten Fehlbildungen erst in der 23. SSW gesehen, bei

dem dagegen sehr schwer betroffenen dritten Feten (NY3) von 2001 bereits in der 14. SSW. Insgesamt kann man daraus schließen, dass bei leerer Familienanamnese und geringer Ausprägung der Auffälligkeiten eine pränatale Diagnosestellung des AOS schwierig oder unmöglich ist.

4.13. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS)

Die insgesamt über 30 Fälle umfassenden Studien von Goldenberg et al. (2004) und Johnson et al. (1994) zeigten, dass das pränatal sonographisch erkennbare Spektrum an Veränderungen beim SLOS nicht sehr umfangreich ist. In der frühen Schwangerschaft war bei acht Feten ein Nackenödem nachweisbar, um die 20. SSW nur noch bei vier von 30 Feten. Renale Veränderungen fanden sich bei vier Feten, eine Polydaktylie, eine zerebrale Malformation oder ein Herzfehler bei jeweils drei Fällen, ein nicht eindeutig klassifizierbares Genitale bei zwei Feten. Zu diesem Zeitpunkt war die intrauterine Wachstumsverzögerung am häufigsten vorhanden (6/27 bzw. 22,2 %), um die 30. SSW dann bei 14 von 20 (Gesamtfall geringer, da zwischenzeitliche Schwangerschaftsbeendigungen). Insgesamt zeigten 20 von 27 Feten (74 %) eine Wachstumsverzögerung. Ein weiterer für die pränatale Diagnosestellung wichtiger Parameter war eine renale Fehlbildung. Die in dieser Dissertation beschriebenen Fälle weisen ein ähnliches Spektrum an sonographisch festgestellten Veränderungen auf (s. auch Tabelle 31).

Tabelle 31: SLOS: Vergleich der pränatal erkannten und postmortal bestätigten Fehlbildungen der eigenen Fälle mit denen der Literatur

Studie **Fallzahl (n)**	**eigene Fälle** **(n=3)**	**Goldenberg et al. 2004** **(n=27 **)**	**Johnson et al. 1994** **(n=2)**
Wachstumsverzögerung	2 / 2	20 / 27	1 / 2
Herzfehler	1 / 1	3 / 15	2 / 2
renale Fehlbildung	2 / 3	4 / 13	2 / 2
Polydaktylie	1 / 1 (2)*	3 / 14	0 / 1
ZNS-Fehlbildung	0 / 0	0 / 13	1 / 1
intersexuelles Genitale	0 / 0	2 / 8	1 / 1

* Fet KL, nur Hexadaktylie der Hand entdeckt, des Fußes nicht
** 3 frühe SS-Beendigungen aufgrund einer positiven Familienanamnese, welche hier nicht berücksichtigt wurden

Post mortem wurden radiologisch bei einem Feten (KL) nur elf Rippenpaare gesehen. Eine solche Fehlbildung ist in Zusammenhang mit SLOS bisher nicht beschrieben worden. Bei diesem Feten konnte die Diagnose molekulargenetisch bestätigt werden.

In der Literatur sind nur sechs Fälle beschrieben, bei denen trotz negativer Familienanamnese pränatal aufgrund sonographisch identifizierter Veränderungen die Diagnose SLOS gelungen ist (Johnson et al. 1994 [Fall 1], Goldenberg et al. 2004 [Fälle: 5, 6, 14, 17, 23]). Trotz der sonographischen Detektion mehrerer für SLOS typischer Fehlbildungen einschließlich Hexadaktylie, Wachstumsverzögerung, männlicher Karyotyp bei phänotypisch weiblichem Genitale, Nierenfehlbildung, Oligohydramnion oder erhöhter Nackentransparenz wurde die Diagnose SLOS pränatal selten gestellt (Shinawi et al. 2005, Nowaczyk et al. 2003, de Jong et al. 1998, Hyett et al. 1995).

Die pränatale Diagnosestellung des SLOS ist angesichts der unspezifischen und inkonstanten Fehlbildungen nicht allein aufgrund der sonographisch dargestellten Veränderungen möglich, sondern muss durch biochemische Untersuchung der Metabolite gesichert werden. Pränatal wird relativ häufig das Symptom „Wachstumsverzögerung“ in der Sonographie gesehen, im Verhältnis dazu ist das SLOS ein seltenes Syndrom, so dass eine generelle Untersuchung des 7-DHC bei den entsprechend betroffenen Feten nicht gerechtfertigt erscheint. Jedoch muss bei entsprechender Konstellation weiterer Befunde (Polydaktylie, faziale Dysmorphien, Herzfehler, renale oder genitale Veränderungen, vor allem bei 46,XY und weiblichem Genitale) dieses Syndrom in Betracht gezogen und ggf. eine weitere Diagnostik eingeleitet werden.

4.14. Krankheitsübergreifende Beurteilung der einzelnen Veränderungen

Die Verkürzung der langen Röhrenknochen der Extremitäten ist mit Abstand die am häufigsten sonographisch fassbare Veränderung. Als Ergebnis der vorliegenden Analyse ist sie bei 44 der 49 Feten pränatal bei der Ultraschalluntersuchung zu erkennen gewesen. Tabelle 32 zeigt, dass auch in den anderen größeren Studien zur Deutung pränataler Ultraschallbefunde bei Skelettfehlbildungen ein sehr ähnliches Spektrum erkennbarer Veränderungen besteht.
Die mehrmalige Beurteilung der langen Röhrenknochen gehört unter anderem in die Basisdiagnostik jeder Schwangerschaft. Allerdings ist die Spezifität des Merkmals „Verkürzung der langen Röhrenknochen“ sehr gering, da es bei nahezu allen Skelettfehlbildungen zu diesen Verkürzungen kommen kann. Hieraus ergibt sich die Notwendigkeit eines detaillierten Ultraschallbefundes, da erst aus der Kombination einer großen Anzahl an Befunden, positiv oder negativ, eine konkrete Diagnosestellung ermöglicht wird.

Tabelle 32: Sonographisch erkannte Veränderungen im Vergleich mit anderen Studien

Veränderung	**eigene Studie 2011 n = 49**	**Doray et al. 2000 n = 47**	**Gaffney et al. 1998 n = 35**	**Tretter et al. 1998 n = 27**	**Ruano et al. 2004 n = 6**	**Khalil et al. 2011 n = 20 ****	**Hatzaki et al. 2011 n = 16 *****
Verkürzung lange Röhrenknochen	44 (90 %)	46 (98 %)	34 (97 %)	24 (89 %)	6 (100 %)	18 (90 %)	16 (100 %)
Verkrümmung langer Röhrenknochen	21 (43 %)	18 (38 %) *	12 (34 %)		2 (33 %)	4 (20 %)	4 (25 %)
kurze Rippen / schmaler Thorax	25 (51 %)	9 (19 %)	16 (46 %)		3 (50 %)	16 (80 %)	5 (31 %)
Hand- / Fußfehlbildungen (außer Polydaktylie)	23 (47 %)		3 (9 %)			3 (15 %)	1 (6 %)
Polydaktylie	2 (4 %)	4 (9 %)				5 (25 %)	
Veränderung der Knochendichte	4 (8 %)	1 (2 %)	9 (26 %)		1 (17 %)	8 (40 %)	
Frakturen	8 (16 %)	3 (6 %)			1 (17 %)	1 (5 %)	
Wirbelsäulenveränderungen	7 (14 %)					1 (5 %)	
Beckenfehlbildungen	1 (2 %)						
faziale Dysmorphien	8 (16 %)	10 (21 %)	1 (3 %)				
Makrozephalie / Schädeldeformität	10 (20 %)	5 (11 %)			2 (33 %)	1 (5 %)	1 (6 %)
Polyhydramnion + Oligohydramnion	7 + 5 (25 %)		3 (9 %)	10 (37 %)		1 (5 %)	1 (6 %)
Hydrops / Nackenödem	6 (12 %)	12 (26 %)	3 (9 %)			5 (25 %)	
Fehlbildung innerer Organe	16 (33 %)					3 (15 %)	
Gaumenspalte			1 (3 %)				
multiple Fehlbildungen				3 (11 %)			
punktförmige Kalzifizierungen der Epiphysen					1 (17 %)		
Omphalozele						2 (10 %)	

* inkl. Klumpfüßen ** alle Fälle aus der 14. SSW *** eigentlich n = 17, aber bei einem familiären Fall keine Angabe von Sonographiebefunden

4.15. Neuere Entwicklung der pränatalen Diagnostik

Da das fetale Skelett durch Ultraschalluntersuchungen gut dargestellt werden kann, können Auffälligkeiten recht gut erkannt werden. Eine Weiterentwicklung der herkömmlichen zweidimensionalen B-Bild-Sonographie ist die dreidimensionale Ultraschalluntersuchung. Mit ihrer Hilfe können auch kleinere Veränderungen gerade im fazialen Bereich besser erkannt werden. Auch ist eine bessere Darstellung ossärer Strukturen wie Dicke der Metaphysen, Hypomineralisation oder Anomalien der Hände und Füße möglich (Ruano et al. 2004, Ulla et al. 2011).
In Zukunft wird die 3D-Ultraschalluntersuchung eine immer wichtigere Rolle spielen, da mit ihrer Hilfe auch kleinere Veränderungen wie beispielsweise faziale Dysmorphien anschaulicher dargestellt werden können. Von den die Grundlage der pränatalen Diagnostik bildenden drei standardisierten 2D-Ultraschalluntersuchungen wird die Wichtigkeit vor allem der ersten beiden steigen. Auf ihrer Grundlage muss bei Verdacht auf eine fetale Fehlbildung frühzeitig eine weiterführende interdisziplinäre Diagnostik und Beratung erfolgen, um den werdenden Eltern eine möglichst genaue Prognose der zu erwartenden Fehlbildung zu geben.

Weitere bildgebende Methoden sind die pränatale Magnetresonanztomographie und die pränatale Computertomographie. Mit ihrer Hilfe können auch bei „schlechter Sicht“ bei der Ultraschalluntersuchung (Adipositas der Mutter, Kindslage) exakte Messungen vorgenommen werden, da die Möglichkeit der Rekonstruktion und somit die Darstellung in jeder beliebigen Ebene unabhängig von der mütterlichen Anatomie möglich ist. Beispielsweise wird so eine Messung der intervertebralen Distanz ermöglicht (Ruano et al. 2004, Ulla et al. 2011). Allerdings sind diese bildgebenden Methoden nur als Ergänzung der standardisierten zweidimensionalen Sonographie anzusehen.

Eine wertvolle Ergänzung zur pränatalen bildgebenden Diagnostik ist die Weiterentwicklung der molekulargenetischen Techniken. Je mehr Krankheitsbilder durch molekulare Diagnostik gesichert werden können, ums so eindeutiger und oft auch früher ist bei einem sonographischen Verdacht eine definitive Aussage über das jeweilige Krankheitsbild möglich.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Ein wichtiges Ziel der pränatalen Diagnostik ist die Überwachung der Entwicklung des Feten und somit das frühzeitige Erkennen von fetalen Krankheiten. Skelettdysplasien sind für etwa 5 % der sich bis zur Geburt manifestierenden genetischen Krankheitsbilder verantwortlich. Die perinatale Sterblichkeit und das Wiederholungsrisiko sind deutlich erhöht. Um eine möglichst hohe Anzahl an korrekt gestellten Diagnosen bei fetalen Skelettanomalien zu erreichen, ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Gynäkologen, Radiologen, Pathologen und Genetikern wesentlich.

Ziel dieser Dissertation war die retrospektive Auswertung der sonographischen, radiologischen, pathologischen und genetischen Befunde von Feten mit Skelettfehlbildungen, die im Zeitraum von 1992 bis 2003 in der Universitätsklinik der Charité bzw. des Virchow-Klinikums diagnostiziert worden waren. Es wurde eine Gegenüberstellung der pränatal und postmortal erhobenen Befunde erarbeitet, auf deren Basis dann eine exaktere pränatale Diagnosestellung erfolgen kann.

Es wurden bei insgesamt 49 eingeschlossenen Feten 17 verschiedene Krankheitsbilder aus zwölf Gruppen behandelt, am häufigsten waren die Thanatophore Dysplasie und die Osteogenesis imperfecta (je 16 %) und das Femur-Fibula-Ulna-Syndrom (12 %) vertreten. Der Zeitpunkt der Diagnosestellung lag - mit einem Häufigkeitsgipfel in der 22. SSW - zwischen der 15. und 34. SSW.

Die Ergebnisse der eigenen Fälle und die Analyse der Literatur zeigen, dass eine pränatale Diagnosestellung in vielen Fällen durchaus möglich ist. In der eigenen Studie wurde in 18 der 49 Fälle (37 %) pränatal eine korrekte Diagnose gestellt oder diese wurde differenzialdiagnostisch erwogen. Der Anteil der gefundenen Diagnosen variiert aber je nach Krankheitsbild sehr stark. So konnten bei den am häufigsten vertretenen Krankheitsbildern (TD, OI) je 50 % der Fälle pränatal diagnostiziert werden, beim Apert-Syndrom sogar in jedem Fall, beim FFU-Syndrom 33 % und beim Adams-Oliver-Syndrom aufgrund einer positiven Familienanamnese 67 %. Beim Smith-Lemli-Opitz-Syndrom hingegen war keine Diagnose aufgrund der pränatalen Diagnostik korrekt gestellt worden.

Pränatal werden sonographisch am häufigsten verkürzte und gekrümmte lange Röhrenknochen erkannt, gefolgt von einem schmalen Thorax und Hand- und Fußfehlbildungen. Ein frühes aber unspezifisches Hinweiszeichen auf eine mögliche Skelettfehlbildung ist eine verdickte Nackenfalte am Ende des ersten Trimesters. Dies zeigt die zunehmende Wichtigkeit der Ultraschalluntersuchung im ersten Drittel der Schwangerschaft.

Die pränatale Diagnosestellung könnte weiter verbessert werden durch eine möglichst enge Zusammenarbeit zwischen den Pränataldiagnostikern, die die sonographischen Befunde erheben und interpretieren müssen, und den Klinischen Genetikern, die mit den klinischen und radiologischen Aspekten von Krankheitsbildern mit Skelettmanifestation vertraut sein sollten. Ein gegenseitiger Lerneffekt könnte durch gemeinsames Beurteilen der sonographischen Befunde der Schwangeren und durch gemeinsame Fortbildungsveranstaltungen zu dieser Gruppe von Krankheitsbildern erzielt werden. An Zentren für Pränataldiagnostik und Humangenetik wie an der Charité ist es aufgrund der relativen Häufigkeit dieser skeletalen Krankheitsbilder sinnvoll, interdisziplinäre Sprechstunden zu etablieren, um so mit größtmöglicher Kompetenz zu einer genauen Diagnosestellung zu gelangen, die für die werdenden Eltern konkrete Aussagen zu Prognose, genetischer Grundlage und damit zum Wiederholungsrisiko erlaubt.
Wenn angesichts fetaler Skelettanomalien eine genaue Diagnosestellung in der bestehenden Gravidität nicht erreicht wird und weiterer Kinderwunsch besteht, sollten nach der Beendigung der Schwangerschaft Ergebnisse einer paidopathologischen Untersuchung und ein Fetogramm vorliegen und zusätzlich auch fetales Material asserviert sein, um die Möglichkeit zu eröffnen, eine postmortale Diagnosestellung zu erreichen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1 Adams FH, Oliver CP. Hereditary deformities in man due to arrested development. J Hered 194; 36:2-7

2 Akawi N, Al-Gazali L, Ali B. Clinical and molecular analysis of UAE fibrochondrogenesis patients expands the phenotype and reveals two COL11A1 homozygous null mutations. Clin Genet. 2011 Jun 13.

3 Alanay Y, Krakow D, Rimoin DL, Lachman RS. Angulated femurs and the skeletal dysplasias: experience of the International Skeletal Dysplasia Registry (1988-2006). Am J Med Genet A. 2007;143A(11):1159-68.

4 Al-Gazali LI, Bakir M, Hamid Z, et al. Birth prevalence and pattern of osteochondrodysplasias in an inbred high risk population. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 2003;67A:125–32.

5 Al-Tawil KI, Ahmed GS, Al-Hathal MM, Al-Zuwayed MA. Sporadic congenital infantile cortical hyperostosis (Caffey's disease). Am J Perinatol. 1998;15(11):629-33.

6 Apert M, De l´acrocephalosyndactylie. Bull Mem Soc Hop Paris 1906;23:1310-1330

7 Athanasiadis AP, Zafrakas M, Polychronou P, Florentin-Arar L, Papasozomenou P, Norbury G, Bontis JN. Apert syndrome: the current role of prenatal ultrasound and genetic analysis in diagnosis and counselling. Fetal Diagn Ther. 2008;24(4):495-8.

8 Balasubramanian M, Collins AL. Aplasia cutis congenita, terminal limb defects and periventricular leukomalacia in one sibling with minor findings in the other-probable autosomal recessive Adams-Oliver Syndrome. Eur J Med Genet. 2009;52(4):234-8.

9 Bamforth JS, Kaurah P, Byrne J, Ferreira P. Adams Oliver syndrome: a family with extreme variability in clinical expression. Am J Med Genet. 1994;49(4):393-6.

10 Bankier A, Fortune D, Duke J, Sillence DO. Fibrochondrogenesis in male twins at 24 weeks gestation. Am J Med Genet. 1991;38(1):95-8.

11 Basaran A, Deren O, Onderoğlu LS. Prenatal diagnosis of Jarcho-Levin syndrome in combination with inguinoscrotal hernia. Am J Perinatol. 2010;27(3):189-92.

12 Basbug M, Serin IS, Ozcelik B, Gunes T, Akcakus M, Tayyar M. Prenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata by detection of rhizomelic shortening and bilateral cataracts. Fetal Diagn Ther. 2005;20(3):171-4

13 Beales PL, Bland E, Tobin JL, Bacchelli C, Tuysuz B, Hill J, Rix S, Pearson CG, Kai M, Hartley J, Johnson C, Irving M, Elcioglu N, Winey M, Tada M, Scambler PJ. IFT80, which encodes a conserved intraflagellar transport protein, is mutated in Jeune asphyxiating thoracic dystrophy. Nat Genet. 2007;39(6):727-9.

14 Becker R, Kunze J, Horn D, Gasiorek-Wiens A, Entezami M, Rossi R, Guschmann M, Sarioglu N. Autosomal recessive type of Adams-Oliver syndrome: prenatal diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;20(5):506-10.

15 Begam MA, Alsafi W, Bekdache GN, Chedid F, Al-Gazali L, Mirghani HM. Stuve-Wiedemann syndrome: a skeletal dysplasia characterized by bowed long bones. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(5):553-8.

16 Benacerraf BR, Lister JE, DuPonte BL. First-trimester diagnosis of fetal abnormalities. A report of three cases. J Reprod Med. 1988;33(9):777-80.

17 Benomar S, Najdi T. La maladie de Caffey. Arch Pediatr. 1998;5(1):31-4.

18 Berdon WE, Lampl BS, Cornier AS, Ramirez N, Turnpenny PD, Vitale MG, Seimon LP, Cowles RA. Clinical and radiological distinction between spondylothoracic dysostosis (Lavy-Moseley syndrome) and spondylocostal dysostosis (Jarcho-Levin syndrome). Pediatr Radiol. 2011;41(3):384-8.

19 Boyadjiev SA; International Craniosynostosis Consortium. Genetic analysis of non-syndromic craniosynostosis. Orthod Craniofac Res. 2007;10(3):129-37.

20 Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P, Chakraborty PK, Clarke JT, Boneh A, Moser A, Moser H, Valle D. Mutation analysis of PEX7 in 60 probands with rhizomelic chondrodysplasia punctata and functional correlations of genotype with phenotype. Hum Mutat. 2002;20(4):284-97.

21 Braverman N, Lin P, Moebius FF, Obie C, Moser A, Glossmann H, Wilcox WR, Rimoin DL, Smith M, Kratz L, Kelley RI, Valle D. Mutations in the gene encoding 3 beta-hydroxysteroid-delta 8, delta 7-isomerase cause X-linked dominant Conradi-Hünermann syndrome. Nat Genet. 1999;22(3):291-4.

22 Braverman N, Moser AB, Steinberg SJ. Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata Type 1. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2001 Nov 16 [updated 2010 Mar 02].

23 Bui TH, Marsk L, Eklöf O, Theorell K. Prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia with fetoscopy. Prenat Diagn. 1984;4(2):155-9.

24 Buyse M, Bull MJ. A syndrome of osteogenesis imperfecta, microcephaly, and cataracts. Birth Defects Orig Artic Ser. 1978;14(6B):95-8.

25 Byers PH, Krakow D, Nunes ME, Pepin M; American college of medical genetics. Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI). Genet Med. 2006;8(6):383-8.

26 Caffey J, Silverman WA. 1945. Infantile cortical hyperostosis preliminary report on a new syndrome. A m J Roentgenol 54:1–16.

27 Campbell RM Jr. Spine deformities in rare congenital syndromes: clinical issues. Spine. 2009;34(17):1815-27.

28 Capece G, Fasolino A, Della Monica M, Lonardo F, Scarano G, Neri G. Prenatal diagnosis of femur-fibula-ulna complex by ultrasonography in a male fetus at 24 weeks of gestation. Prenat Diagn. 1994;14(6):502-5.

29 Chen CP, Chern SR, Shih JC, Wang W, Yeh LF, Chang TY, Tzen CY: Prenatal diagnosis and genetic analysis of type I and type II thanatophoric dysplasia. Prenat Diagn. 2001;21(2):89-95.

30 Chen CP, Chern SR, Shih SL, Chuang CY, Huang FY. Kyphomelic dysplasia in two sib fetuses. J Med Genet. 1998;35(1):65-9.

31 Chen CP, Lin SP, Liu FF, Jan SW, Lin SY, Lan CC. Prenatal diagnosis of asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune syndrome). Am J Perinatol. 1996;13(8):495-8.

32 Chen CP, Su YN, Hsu CY, Chern SR, Tsai FJ, Wu PC, Chen PT, Wang W. Ellis-van Creveld syndrome: prenatal diagnosis, molecular analysis and genetic counseling. Taiwan J Obstet Gynecol. 2010;49(4):481-6.

33 Chen CP. Syndromes, disorders and maternal risk factors associated with neural tube defects (VI). Taiwan J Obstet Gynecol. 2008;47(3):267-75.

34 Chen SH, Chung MT, Chang FM. Early prenatal diagnosis of Jeune syndrome in a low-risk pregnancy. Prenat Diagn. 2003;23(7):606-7.

35 Chenoweth-Mitchell C, Cohen GR. Prenatal sonographic findings of Apert syndrome. J Clin Ultrasound. 1994;22(8):510-4.

36 Cisarik F, Kozlowski K, Masel J, Sillence D. Variability in kyphomelic dysplasia. Pediatr Radiol. 1999;29(7):551-7.

37 Clementschitsch G, Hasenöhrl G, Steiner H, Staudach A. Frühe Diagnose einfer fetalen Skelettfehlbildung in Assoziation mit erhöhter Nackentransparenz mittels 2D- und 3D-Ultraschall. Ultraschall Med. 2003;24(5):349-52.

38 Cohen MM Jr. Cloverleaf skulls: etiologic heterogeneity and pathogenetic variability. J Craniofac Surg. 2009;20 Suppl 1:652-6.

39 Corbani S, Chouery E, Eid B, Jalkh N, Ghoch JA, Mégarbané A. Mild Campomelic Dysplasia: Report on a Case and Review. Mol Syndromol. 2011;1(4):163-168.

40 Cormier-Daire V, Geneviève D, Munnich A, Le Merrer M. New insights in congenital bowing of the femora. Clin Genet. 2004;66(3):169-76.

41 Cornier AS, Ramírez N, Arroyo S, Acevedo J, García L, Carlo S, Korf B. Phenotype characterization and natural history of spondylothoracic dysplasia syndrome: a series of 27 new cases. Am J Med Genet A. 2004;128A(2):120-6.

42 Cullen M, Green J, Scioscia AL, Gabrielli S, Sanchez-Ramos L, Hobbins JC: Ultrasonography in the detection of aneuploidy in the first trimester. J Ultrasound Med. 1995; 14(8): 559-63.

43 Dane C, Yayla M, Dane B. Prenatal diagnosis of Jarcho-Levin syndrome in the first trimester. Gynecol Obstet Invest. 2007;63(4):200-2.

44 David AL, Turnbull C, Scott R, Freeman J, Bilardo CM, van Maarle M, Chitty LS. Diagnosis of Apert syndrome in the second-trimester using 2D and 3D ultrasound. Prenat Diagn. 2007; 27(7):629-32.

45 De Biasio P, Ichim IB, Scarso E, Baldi M, Barban A, Venturini PL. Thanatophoric dysplasia type I presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. Prenat Diagn. 2005;25(5):426-8.

46 de Jong G, Kirby PA, Muller LM. RSH (Smith-Lemli-Opitz) syndrome: "severe" phenotype with ectrodactyly. Am J Med Genet. 1998;75(3):283-7.

47 de Jong G, Muller LM. Perinatal death in two sibs with infantile cortical hyperostosis (Caffey disease). Am J Med Genet. 1995;59(2):134-8.

48 del Río Holgado M, Martínez JM, Gómez O, Casals G, Bargalló N, Fortuny A, Puerto B. Ultrasonographic diagnosis of Jarcho-Levin syndrome at 20 weeks' gestation in a fetus without previous family history. Fetal Diagn Ther. 2005;20(2):136-40.

49 Delahaye S, Bernard JP, Rénier D, Ville Y. Prenatal ultrasound diagnosis of fetal craniosynostosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(4):347-53.

50 den Hollander NS, Robben SG, Hoogeboom AJ, Niermeijer MF, Wladimiroff JW. Early prenatal sonographic diagnosis and follow-up of Jeune syndrome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;18(4):378-83.

51 Doray B, Favre R, Viville B, Langer B, Dreyfus M, Stoll C. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases. Ann Genet. 2000;43(3-4):163-9.

52 Drinkwater BM, Crino JP, Garcia J, Ogburn J, Hecht JT. Recurrent severe infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) in siblings. Prenat Diagn. 1997;17(8):773-6.

53 Dubuisson J, Guibaud L, Combourieu D, Massardier J, Raudrant D. Apport de l'échographie fœtale dans le diagnostic prénatal du syndrome de Smith–Lemli–Opitz. Gynecol Obstet Fertil. 2008;36(5):525-8.

54 Duff P, Harlass FE, Milligan DA. Prenatal diagnosis of chondrodysplasia punctata by sonography. Obstet Gynecol. 1990;76(3 Pt 2):497-500.

55 Dugoff L, Thieme G, Hobbins JC. First trimester prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome) with ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2001;17(1):86-8.

56 Dugoff L, Thieme G, Hobbins JC. Skeletal anomalies. Clin Perinatol. 2000;27(4):979-1005.

57 Dugoff L: Ultrasound diagnosis of structural abnormalities in the first trimester: Prenat Diagn 2002;22: 316-320

58 Elçioglu NH, Hall CM. Diagnostic dilemmas in the short rib-polydactyly syndrome group. Am J Med Genet. 2002;111(4):392-400.

59 Elejalde BR, de Elejalde MM, Pansch D. Prenatal diagnosis of Jeune syndrome. Am J Med Genet. 1985;21(3):433-8.

60 Eliyahu S, Weiner E, Lahav D, Shalev E. Early sonographic diagnosis of Jarcho-Levin syndrome: a prospective screening program in one family. Ultrasound Obstet Gynecol. 1997;9(5):314-8.

61 Farra C, Piquet C, Guillaume M, D'Ercole C, Philip N. Congenital bowing of long bones: prenatal ultrasound findings and diagnostic dilemmas. Fetal Diagn Ther. 2002;17(4):236-9.

62 Fayol L, Garcia P, Denis D, Philip N, Simeoni U. Adams-Oliver syndrome associated with cutis marmorata telangiectatica congenita and congenital cataract: a case report. Am J Perinatol 2006; Apr 23(3):197-200.

63 Ferreira A, Matias A, Brandao O, Montenegro N. Nuchal translucency and ductus venosus blood flow as early sonographic markers of thanatophoric dysplasia. A case report. Fetal Diagn Ther. 2004;19(3):241-5.

64 Ferreira JC, Carter SM, Bernstein PS, Jabs EW, Glickstein JS, Marion RW, Baergen RN, Gross SJ. Second-trimester molecular prenatal diagnosis of sporadic Apert syndrome following suspicious ultrasound findings. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;14(6):426-30.

65 Filkins K, Russo JF, Boehmer S, Camous M, Przylepa KA, Jiang W, Jabs EW. Prenatal ultrasonographic and molecular diagnosis of Apert syndrome. Prenat Diagn. 1997;17(11):1081-4.

66 Florio I, Wisser J, Huch R, Huch A. Prenatal ultrasound diagnosis of a femur-fibula-ulna complex during the first half of pregnancy. Fetal Diagn Ther. 1999;14(5):310-2.

67 Forlino A, Zolezzi F, Valli M, Pignatti PF, Cetta G, Brunelli PC, Mottes M. Severe (type III) osteogenesis imperfecta due to glycine substitutions in the central domain of the collagen triple helix. Hum Mol Genet. 1994;3(12):2201-6.

68 Friedrich U, Schaefer E, Meinecke P. Campomelic dysplasia without overt campomelia. Clin Dysmorphol. 1992;1(3):172-8.

69 Gabrielli S, Falco P, Pilu G, Perolo A, Milano V, Bovicelli L: Can transvaginal fetal biometry be considered a useful tool for early detection of skeletal dysplasias in high-risk patients? Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;13(2):107-11

70 Gaffney G, Manning N, Boyd PA, Rai V, Gould S, Chamberlain P. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias - a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases. Prenat Diagn. 1998;18(4):357-62.

71 Galicka A, Wołczyński S, Gindzieński A, Surazyński A, Pałka J. Gly511 to Ser substitution in the COL1A1 gene in osteogenesis imperfecta type III patient with increased turnover of collagen. Mol Cell Biochem. 2003;248(1-2):49-56.

72 Geipel A, Berg C, Germer U, Krokowski M, Smrcek J, Gembruch U. Prenatal diagnosis of femur-fibula-ulna complex by ultrasound examination at 20 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;22(1):79-81.

73 Gendall PW, Baird CE, Becroft DM. Rhizomelic chondrodysplasia punctata: early recognition with antenatal ultrasonography. J Clin Ultrasound. 1994;22(4):271-4.

74 Gensure RC, Mäkitie O, Barclay C, Chan C, Depalma SR, Bastepe M, Abuzahra H, Couper R, Mundlos S, Sillence D, Ala Kokko L, Seidman JG, Cole WG, Jüppner H. A novel COL1A1 mutation in infantile cortical hyperostosis (Caffey disease) expands the spectrum of collagen-related disorders. J Clin Invest. 2005;115(5):1250-7.

75 Gentilin B, Forzano F, Bedeschi MF, Rizzuti T, Faravelli F, Izzi C, Lituania M, Rodriguez-Perez C, Bondioni MP, Savoldi G, Grosso E, Botta G, Viora E, Baffico AM, Lalatta F. Phenotype of five cases of prenatally diagnosed campomelic dysplasia harboring novel mutations of the SOX9 gene. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36(3):315-23.

76 Gilbert EF, Opitz JM, Spranger JW, Langer LO Jr, Wolfson JJ, Viseskul C. Chondrodysplasia punctata--rhizomelic form. Pathologic and radiologic studies of three infants. Eur J Pediatr. 1976;123(2):89-109.

77 Glorieux FH, Rauch F, Plotkin H, Ward L, Travers R, Roughley P, Lalic L, Glorieux DF, Fassier F, Bishop NJ. Type V osteogenesis imperfecta: a new form of brittle bone disease. J Bone Miner Res. 2000;15(9):1650-8.

78 Goldenberg A, Wolf C, Chevy F, Benachi A, Dumez Y, Munnich A, Cormier-Daire V. Antenatal manifestations of Smith-Lemli-Opitz (RSH) syndrome: a retrospective survey of 30 cases. Am J Med Genet A. 2004;124A(4):423-6.

79 Golombeck K, Jacobs VR, von Kaisenberg C, Oppermann HC, Reinecke-Lüthge A, Weisner D, Jonat W. Short rib-polydactyly syndrome type III: comparison of ultrasound, radiology, and pathology findings. Fetal Diagn Ther. 2001;16(3):133-8.

80 Goncalves LF, Espinoza J, Mazor M, Romero R: Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24(2):115-20.

81 Gray RG, Green A, Schutgens RB, Wanders RJ, Farndon PA, Kennedy CR. Antenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata in the second trimester. J Inherit Metab Dis. 1990;13(3):380-2.

82 Guala A, Biroli E, Bassini P, Botta G, Licata D, Di Cara G, Franceschini D, Franceschini P. Prenatal diagnosis of kyphomelic dysplasia. Prenat Diagn. 2001;21(13):1146-9.

83 Guschmann M, Becker R, Urban M, Entezami M, Hese S, Vogel M. Femur-Fibula-Ulna(FFU)-Komplex in der 33. SSW: Sonographie, Radiologie, Pathologie und Differentialdiagnose anhand eines Fallberichtes. Klin Padiatr. 2001;213(5):301-5.

84 Guschmann M, Horn D, Gasiorek-Wiens A, Urban M, Kunze J, Vogel M. Ellis-van Creveld syndrome: examination at 15 weeks' gestation. Prenat Diagn. 1999;19(9):879-83.

85 Hansen WF, Rijhsinghani A, Grant S, Yankowitz J. Prenatal diagnosis of Apert syndrome. Fetal Diagn Ther. 2004;19(2):127-30.

86 Happle R. 1979. X-linked dominant chondrodysplasia punctata: Review of literature and report of a case. Hum Genet 53:65–73.

87 Hartikka H, Kuurila K, Körkkö J, Kaitila I, Grénman R, Pynnönen S, Hyland JC, Ala-Kokko L. Lack of correlation between the type of COL1A1 or COL1A2 mutation and hearing loss in osteogenesis imperfecta patients. Hum Mutat. 2004;24(2):147-54.

88 Hatzaki A, Sifakis S, Apostolopoulou D, Bouzare lou D, Konstantinidou A, Kappou D, Sideris A, Tzortzis E, Athanassiadis A, Florentin L, Theodoropoulos P, Makatsoris C, Karadimas C, Velissariou V. 2011 . FGFR3 related skeletal dysplasias diagnosed prenatally by ultrasonography and molecular analysis: Presentation of 17 cases. Am J Med Genet Part A 9999:1–10.

89 Herman TE. Antenatal-onset infantile cortical hyperostosis and nonimmune hydrops. J Perinatol. 1996;16(2 Pt 1):137-9.

90 Hertzberg BS, Kliewer MA, Decker M, Miller CR, Bowie JD. Antenatal ultrasonographic diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata. J Ultrasound Med. 1999;18(10):715-8.

91 Hill LM, Thomas ML, Peterson CS. The ultrasonic detection of Apert syndrome. J Ultrasound Med. 1987;6(10):601-4.

92 Hirose K, Koyanagi T, Hara K, Inoue M, Nakano H. Antenatal ultrasound diagnosis of the femur-fibula-ulna syndrome. J Clin Ultrasound. 1988;16(3):199-203.

93 Hochwald O, Osiovich H. Prenatal Caffey disease. Isr Med Assoc J. 2011 Feb;13(2):113-4.

94 Hoefler S, Hoefler G, Moser AB, Watkins PA, Chen WW, Moser HW. Prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata Prenat Diagn. 1988;8(8):571-6.

95 Hsieh CT, Yeh GP, Wu HH, Wu JL, Chou PH, Lin YM. Fetus with osteogenesis imperfecta presenting as increased nuchal translucency thickness in the first trimester. J Clin Ultrasound. 2008;36(2):119-22.

96 Huang F, Sweet R, Tewfik TL. Apert syndrome and hearing loss with ear anomalies: a case report and literature review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2004;68(4):495-501.

97 Hull AD, James G, Pretorius DH. Detection of Jarcho-Levin syndrome at 12 weeks' gestation by nuchal translucency screening and three-dimensional ultrasound. Prenat Diagn. 2001;21(5):390-4.

98 Hyett JA, Clayton PT, Moscoso G, Nicolaides KH. Increased first trimester nuchal translucency as a prenatal manifestation of Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Med Genet. 1995;58(4):374-6.

99 Jarcho S, Levin PM. Hereditary malformation of the vertebral bodies. Bull Johns Hopkins Hosp. 1938;62:216–26.

100 Johnson JA, Aughton DJ, Comstock CH, von Oeyen PT, Higgins JV, Schulz R. Prenatal diagnosis of Smith-Lemli-Opitz syndrome, type II. Am J Med Genet. 1994;49(2):240-3.

101 Jung C, Dagoneau N, Baujat G, Le Merrer M, David A, Di Rocco M, Hamel B, Mégarbané A, Superti-Furga A, Unger S, Munnich A, Cormier-Daire V. Stüve-Wiedemann syndrome: long-term follow-up and genetic heterogeneity. Clin Genet. 2010;77(3):266-72.

102 Jutur PS, Kumar CP, Goroshi S. Case report: Short rib polydactyly syndrome - type 2 (Majewski syndrome). Indian J Radiol Imaging. 2010;20(2):138-42.

103 Kamoun-Goldrat A, le Merrer M. Infantile cortical hyperostosis (Caffey disease): a review. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(10):2145-50.

104 Kamoun-Goldrat A, Martinovic J, Saada J, Sonigo-Cohen P, Razavi F, Munnich A, Le Merrer M. Prenatal cortical hyperostosis with COL1A1 gene mutation. Am J Med Genet A. 2008;146A(14):1820-4.

105 Kauffmann E, Roman H, Barau G, Dumas H, Laffitte A, Fourmaintraux A, Bintner M, Randrianaivo H. Case report: a prenatal case of Jarcho-Levin syndrome diagnosed during the first trimester of pregnancy. Prenat Diagn. 2003;23(2):163-5.

106 Kaufmann K, Baldinger S, Pratt L. Ultrasound detection of Apert syndrome: a case report and literature review. Am J Perinatol. 1997;14(7):427-30.

107 Kelley RI, Wilcox WG, Smith M, Kratz LE, Moser A, Rimoin DS. Abnormal sterol metabolism in patients with Conradi-Hünermann-Happle syndrome and sporadic lethal chondrodysplasia punctata. Am J Med Genet. 1999;83(3):213-9. Erratum in: Am J Med Genet 1999;84(4):387.

108 Kelley RI. RSH/Smith-Lemli-Opitz syndrome: mutations and metabolic morphogenesis. Am J Hum Genet 1998;63:322-6.

109 Keppler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, Muilenburg A, Willing MC. Clinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). Am J Med Genet A. 2011;155A(5):1021-32.

110 Khalil A, Pajkrt E, Chitty LS. Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies. Prenat Diagn. 2011;31(1):115-24.

111 Killeen OG, Burke C, Devaney D, Clarke TA. The value of the perinatal and neonatal autopsy. Ir Med J. 2004;97(8):241-4.

112 Kim HY, Yoon CH, Kim GH, Yoo HW, Lee BS, Kim KS, Kim EA. A case of campomelic dysplasia without sex reversal. J Korean Med Sci. 2011;26(1):143-5.

113 Ko JS, Choi BS, Seo JK, Shin JY, Chae JH, Kang GH, Lee R, Ki CS, Kim JW. A novel DHCR7 mutation in a Smith-Lemli-Opitz syndrome infant presenting with neonatal cholestasis. J Korean Med Sci. 2010;25(1):159-62.

114 Kocakoc E, Kiris A. Achondrogenesis type II with normally developed extremities: a case report. Prenat Diagn. 2002;22(7):594-7.

115 Koiffmann CP, Wajntal A, Huyke BJ, Castro RM. Congenital scalp skull defects with distal limb anomalies (Adams-Oliver syndrome--McKusick 10030): further suggestion of autosomal recessive inheritance. Am J Med Genet. 1988;29(2):263-8.

116 Kölble N, Sobetzko D, Ersch J, Stallmach T, Eich G, Huch R, Huch A, Superti-Furga A, Wisser J. Diagnosis of skeletal dysplasia by multidisciplinary assessment: a report of two cases of thanatophoric dysplasia. Ultrasound Obstet Gynecol. 2002;19(1):92-8.

117 Kozlowski K, Masel J. Asphyxiating thoracic dystrophy without respiratory disease: report of two cases of the latent form. Pediatr Radiol. 1976;5(1):30-3.

118 Kreiborg S, Barr M Jr, Cohen MM Jr. Cervical spine in the Apert syndrome. Am J Med Genet. 1992;43(4):704-8.

119 Kühne D, Lenz W, Petersen D, Schönenberg H. Defekt von Femur und Fibula mit Amelie, Peromelie oder ulnaren Strahldefekten der Arme. Ein Syndrom. Humangenetik. 1967;3(3):244-63.

120 Kustermann A, Zorzoli A, Spagnolo D, Nicolini U. Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1992;99(1):38-42.

121 Lajeunie E, Cameron R, El Ghouzzi V, de Parseval N, Journeau P, Gonzales M, Delezoide AL, Bonaventure J, Le Merrer M, Renier D. Clinical variability in patients with Apert's syndrome. J Neurosurg. 1999;90(3):443-7.

122 Lam H, Lo TK, Lau E, Chin R, Tang L. The use of 2- and 3-dimensional sonographic scans in the evaluation of cranial sutures: prenatal diagnosis of Apert syndrome. J Ultrasound Med. 2006;25(11):1481-4.

123 Lam YH, Eik-Nes SH, Tang MH, Lee CP, Nicholls JM. Prenatal sonographic features of spondylocostal dysostosis and diaphragmatic hernia in the first trimester. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999;13(3):213-5.

124 Lazzaroni-Fossati F, Stanescu V, Stanescu R, Serra G, Magliano P, Maroteaux P. Fibrochondrogenesis. Arch Fr Pediatr. 1978;35(10):1096-104.

125 Lécolier B, Bercau G, Gonzalès M, Afriat R, Rambaud D, Mulliez N, de Kermadec S. Radiographic, haematological, and biochemical findings in a fetus with Caffey disease. Prenat Diagn. 1992;12(8):637-41.

126 Leeners B, Funk A, Cotarelo CL, Sauer I. Two sibs with fibrochondrogenesis. Am J Med Genet A. 2004;127A(3):318-20.

127 Lenz W, Feldmann U. Unilateral and asymmetric limb defects in man: delineation of the femur-fibula-ulna complex. Birth Defects Orig Artic Ser. 1977;13(1):269-85.

128 Lenz W, Zygulska M, Horst J. FFU complex: an analysis of 491 cases. Hum Genet. 1993;91(4):347-56.

129 Loong EP. The importance of early prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia with respect to obstetric management. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 1987;25(2):145-52.

130 Lund AM, Nicholls AC, Schwartz M, Skovby F. Parental mosaicism and autosomal dominant mutations causing structural abnormalities of collagen I are frequent in families with osteogenesis imperfecta type III/IV. Acta Paediatr. 1997;86(7):711-8.

131 Machado LE, Bonilla-Musoles F, Raga F, Bonilla F Jr, Machado F, Osborne NG: Thanatophoric dysplasia: ultrasound diagnosis. Ultrasound Q. 2001;17(4):235-43.

132 Mahoney MJ, Hobbins JC. Prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome) with fetoscopy and ultrasound. N Engl J Med. 1977;297(5):258-60

133 Mansour S, Hall CM, Pembrey ME, Young ID. A clinical and genetic study of campomelic dysplasia. J Med Genet. 1995;32(6):415-20.

134 Mansour S, Offiah AC, McDowall S, Sim P, Tolmie J, Hall C. The phenotype of survivors of campomelic dysplasia. J Med Genet. 2002;39(8):597-602.

135 Mantilla-Capacho JM, Arnaud L, Díaz-Rodriguez M, Barros-Núñez P. Apert syndrome with preaxial polydactyly showing the typical mutation Ser252Trp in the FGFR2 gene. Genet Couns. 2005;16(4):403-6.

136 Marini JC, Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, San Antonio JD, Milgrom S, Hyland JC, Körkkö J, Prockop DJ, De Paepe A, Coucke P, Symoens S, Glorieux FH, Roughley PJ, Lund AM, Kuurila-Svahn K, Hartikka H, Cohn DH, Krakow D, Mottes M, Schwarze U, Chen D, Yang K, Kuslich C, Troendle J, Dalgleish R, Byers PH. Consortium for osteogenesis imperfecta mutations in the helical domain of type I collagen: regions rich in lethal mutations align with collagen binding sites for integrins and proteoglycans. Hum Mutat. 2007;28(3):209-21.

137 Maroteaux P. Brachytelephalangic chondrodysplasia punctata: a possible X-linked recessive form. Hum Genet. 1989;82(2):167-70.

138 Massardier J, Roth P, Michel-Calemard L, Rudigoz RC, Bouvier R, Dijoud F, Arnould P, Combourieu D, Gaucherand P. Campomelic dysplasia: echographic suspicion in the first trimester of pregnancy and final diagnosis of two cases. Fetal Diagn Ther. 2008;24(4):452-7.

139 Mégarbané A, Haddad S, Berjaoui L. Prenatal ultrasonography: clinical and radiological findings in a boy with fibrochondrogenesis. Am J Perinatol. 1998;15(7):403-7.

140 Meinel K. 1995. Pränatale sonographische Fehlbildungsdiagnostik in der gynäkologischen Praxis. Ikon1:14-17.

141 Michel-Calemard L, Lesca G, Morel Y, Boggio D, Plauchu H, Attia-Sobol J. Campomelic acampomelic dysplasia presenting with increased nuchal translucency in the first trimester. Prenat Diagn. 2004;24(7):519-23.

142 Miller C, Losken HW, Towbin R, Bowen A, Mooney MP, Towbin A, Faix RS. Ultrasound diagnosis of craniosynostosis. Cleft Palate Craniofac J. 2002;39(1):73-80.

143 Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, Wall SA, Sahlin P, Stenman G, Wilkie AO. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nat Genet. 1996;13(1):48-53.

144 Morgan JA, Marcus PS. Prenatal diagnosis and management of intrauterine fracture. Obstet Gynecol Surv. 2010;65(4):249-59.

145 Morgan NV, Bacchelli C, Gissen P, Morton J, Ferrero GB, Silengo M, Labrune P, Casteels I, Hall C, Cox P, Kelly DA, Trembath RC, Scambler PJ, Maher ER, Goodman FR, Johnson CA. A locus for asphyxiating thoracic dystrophy, ATD, maps to chromosome 15q13. J Med Genet. 2003;40(6):431-5.

146 Naumoff P, Young LW, Mazer J, Amortegui AJ. Short rib-polydactyly syndrome type 3. Radiology. 1977;122(2):443-7.

147 Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJ. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(9):782-6.

148 Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. Prenat Diagn. 2002;22(4):308-15.

149 Nimmo G, Monsonego S, Descartes M, Franklin J, Steinberg S, Braverman N. Rhizomelic chondrodysplasia punctata type 2 resulting from paternal isodisomy of chromosome 1. Am J Med Genet A. 2010; 152A(7):1812-7.

150 Nowaczyk MJ, Eng B, Waye JS, Farrell SA, Sirkin WL. Fetus with renal agenesis and Smith-Lemli-Opitz syndrome. Am J Med Genet A. 2003;120A(2):305-7.

151 Opitz JM. RSH/SLO ("Smith-Lemli-Opitz") syndrome: historical, genetic, and developmental considerations. Am J Med Genet. 1994;50(4):344-6.

152 Pallotta R, Ehresmann T, Roggini M, Fusilli P. Kyphomelic dysplasia: clinical and radiologic long-term follow-up of one case and review of the literature. Radiology. 1999;212(3):847-52.

153 Park WJ, Theda C, Maestri NE, Meyers GA, Fryburg JS, Dufresne C, Cohen MM Jr, Jabs EW. Analysis of phenotypic features and FGFR2 mutations in Apert syndrome. Am J Hum Genet. 1995;57(2):321-8.

154 Philippe HJ, Paupe A, Dompeyre P, Lenclen R, Nisand I. Management of a short femur discovered via ultrasound in utero. Prenatal diagnosis of Stuve-Wiedemann syndrome. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1993;22(3):269-74.

155 Poznanski AK. Punctate epiphyses: a radiological sign not a disease. Pediatr Radiol. 1994;24(6):418-24, 436.

156 Pradhan GM, Chaubal NG, Chaubal JN, Raghavan J. Second-trimester sonographic diagnosis of nonrhizomelic chondrodysplasia punctata. J Ultrasound Med. 2002;21(3):345-9.

157 Prasad C, Cramer BC, Pushpanathan C, Crowley MC, Ives EJ. Kyphomelic dysplasia: a rare form of semilethal skeletal dysplasia. Clin Genet. 2000;58(5):390-5.

158 Promsonthi P, Wattanasirichaigoon D. Prenatal diagnosis of campomelic dysplasia with three-dimensional ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27(5):583-5.

159 Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch, 258. Auflage, 1998

160 Quintero-Rivera F, Robson CD, Reiss RE, Levine D, Benson C, Mulliken JB, Kimonis VE. Apert syndrome: what prenatal radiographic findings should prompt its consideration? Prenat Diagn. 2006;26(10):966-72.

161 Randrianaivo H, Haddad G, Roman H, Delezoide AL, Toutain A, Le Merrer M, Moraine C. Fetal fibrochondrogenesis at 26 weeks' gestation. Prenat Diagn. 2002;22(9):806-10.

162 Rasmussen SA, Bieber FR, Benacerraf BR, Lachman RS, Rimoin DL, Holmes LB. Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis. Am J Med Genet. 1996;61(1):49-58.

163 Raupach K, Zimmermann R: Ursachenanalyse bei Fehlbildungen in der pränatalen Sonographie und daraus resultierende Schlußfolgerungen für das Qualitätsmanagement der pränatalen sonographischen Diagnostik: Ultraschall in Med 2004;25:438-443

164 Ries-Levavi L, Ish-Shalom T, Frydman M, Lev D, Cohen S, Barkai G, Goldman B, Byers P, Friedman E. Genetic and biochemical analyses of Israeli osteogenesis imperfecta patients. Hum Mutat. 2004;23(4):399-400.

165 Rittler M, Orioli IM. Achondrogenesis type II with polydactyly. Am J Med Genet. 1995;59(2):157-60.

166 Romero R, Ghidini A, Eswara MS, Seashore MR, Hobbins JC. Prenatal findings in a case of spondylocostal dysplasia type I (Jarcho-Levin syndrome). Obstet Gynecol. 1988;71(6 Pt 2):988-91.

167 Ruano R, Molho M, Roume J, Ville Y. Prenatal diagnosis of fetal skeletal dysplasias by combining two-dimensional and three-dimensional ultrasound and intrauterine three-dimensional helical computer tomography. Ultrasound Obstet Gynecol. 2004;24(2):134-40.

168 Rugolo S, Cavallaro A, Giuffrida L, Cianci A. Ultrasound findings of a rare congenital skeletal dysplasia: Stüve-Wiedemann syndrome. Minerva Ginecol. 2007;59(1):91-4.

169 Ruiz-Perez VL, Goodship JA. Ellis-van Creveld syndrome and Weyers acrodental dysostosis are caused by cilia-mediated diminished response to hedgehog ligands. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2009;151C(4):341-51.

170 Sahinoglu Z, Uludogan M, Gurbuz A, Karateke A. Prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia in the second trimester: ultrasonography and other diagnostic modalities. Arch Gynecol Obstet. 2003;269(1):57-61.

171 Sallout BI, D'Agostini DA, Pretorius DH. Prenatal diagnosis of spondylocostal dysostosis with 3-dimensional ultrasonography. J Ultrasound Med. 2006;25(4):539-43.

172 Sastrowijoto SH, Vandenberghe K, Moerman P, Lauweryns JM, Fryns JP. Prenatal ultrasound diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata in a primigravida. Prenat Diagn. 1994;14(8):770-6.

173 Sauer I, Klein B, Leeners B, Cotarelo C, Heyl W, Funk A. Letale Osteochondrodysplasien: pränatale und postnatale Differentialdiagnostik. Ultraschall Med. 2000;21(3):112-21.

174 Schild RL, Hunt GH, Moore J, Davies H, Horwell DH. Antenatal sonographic diagnosis of thanatophoric dysplasia: a report of three cases and a review of the literature with special emphasis on the differential diagnosis. Ultrasound Obstet Gynecol. 1996;8(1):62

175 Schinzel A, Salvoldelli G, Briner J, Schubiger G. Prenatal sonographic diagnosis of Jeune syndrome. Radiology 1985;154:777–8

176 Schramm T, Gloning KP, Minderer S, Daumer-Haas C, Hörtnagel K, Nerlich A, Tutschek B. Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34(2):160-70.

177 Schumacher R, Seaver LH, Spranger S. Fetal Radiology.A Diagnostic Atlas. Springer-Verlag.2004.

178 Schweiger S, Chaoui R, Tennstedt C, Lehmann K, Mundlos S, Tinschert S. Antenatal onset of cortical hyperostosis (Caffey disease): case report and review. Am J Med Genet A. 2003;120A(4):547-52.

179 Sharma A, George L, Erskin K. Osteogenesis imperfecta in pregnancy: two case reports and review of literature. Obstet Gynecol Surv. 2001;56(9):563-6.

180 Sharony R, Browne C, Lachman RS, Rimoin DL. Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias. Am J Obstet Gynecol. 1993;169(3):668-75.

181 Shinawi M, Szabo S, Popek E, Wassif CA, Porter FD, Potocki L. Recognition of Smith-Lemli-Opitz syndrome (RSH) in the fetus: utility of ultrasonography and biochemical analysis in pregnancies with low maternal serum estriol. Am J Med Genet A. 2005;138(1):56-60.

182 Sidden CR, Filly RA, Norton ME, Kostiner DR. A case of chondrodysplasia punctata with features of osteogenesis imperfecta type II. J Ultrasound Med. 2001;20(6):699-703.

183 Sigaudy S, Moncla A, Fredouille C, Bourlière B, Lambert JC, Philip N. Congenital bowing of the long bones in two fetuses presenting features of Stüve-Wiedemann syndrome and Schwartz-Jampel syndrome type 2. Clin Dysmorphol. 1998;7(4):257-62.

184 Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. J Med Genet. 1979;16(2):101-16.

185 Skidmore DL, Pai AP, Toi A, Steele L, Chitayat D. Prenatal diagnosis of Apert syndrome: report of two cases. Prenat Diagn. 2003;23(12):1009-13.

186 Skiptunas SM, Weiner S. Early prenatal diagnosis of asphyxiating thoracic dysplasia (Jeune's syndrome). Value of fetal thoracic measurement. J Ultrasound Med. 1987;6(1):41-3.

187 Smith DW, Lemli L, Opitz JM. A Newly recognized syndrome of multiple congenital anomalies. J Pediatr. 1964;64:210-7.

188 Snape KM, Ruddy D, Zenker M, Wuyts W, Whiteford M, Johnson D, Lam W, Trembath RC. The spectra of clinical phenotypes in aplasia cutis congenita and terminal transverse limb defects. Am J Med Genet A. 2009;149A(8):1860-81.

189 Snijders RJ, Noble P, Sebire N, Souka A, Nicolaides KH. UK multicentre project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal-translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. Lancet. 1998;352(9125):343-6.

190 Souka AP, Snijders RJ, Novakov A, Soares W, Nicolaides KH. Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1998;11(6):391-400.

191 Southgate L, Machado RD, Snape KM, Primeau M, Dafou D, Ruddy DM, Branney PA, Fisher M, Lee GJ, Simpson MA, He Y, Bradshaw TY, Blaumeiser B, Winship WS, Reardon W, Maher ER, FitzPatrick DR, Wuyts W, Zenker M, Lamarche-Vane N, Trembath RC. Gain-of-function mutations of ARHGAP31, a Cdc42/Rac1 GTPase regulator, cause syndromic cutis aplasia and limb anomalies. Am J Hum Genet. 2011;88(5):574-85.

192 Spranger J, Brill, Poznanski: Bone Dysplasias, An Atlas of Genetic Disorders of skeletas Development, 2. Auflage, 2002

193 Steiner RD, Pepin MG, Byers PH. Osteogenesis Imperfecta. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2005

194 Stoll, C., Dott, B., Roth, M.P., Alembik, Y. (1989). Birth prevalence rates of skeletal dysplasias, Clin. Genet. 35,88-92.

195 Tompson SW, Bacino CA, Safina NP, Bober MB, Proud VK, Funari T, Wangler MF, Nevarez L, Ala-Kokko L, Wilcox WR, Eyre DR, Krakow D, Cohn DH. Fibrochondrogenesis results from mutations in the COL11A1 type XI collagen gene. Am J Hum Genet. 2010;87(5):708-12.

196 Tompson SW, Ruiz-Perez VL, Blair HJ, Barton S, Navarro V, Robson JL, Wright MJ, Goodship JA. Sequencing EVC and EVC2 identifies mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients. Hum Genet. 2007;120(5):663-70.

197 Tongsong T, Chanprapaph P, Thongpadungroj T. Prenatal sonographic findings associated with asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune syndrome). J Ultrasound Med. 1999;18(8):573-6.

198 Tongsong T, Chanprapaph P. Prenatal sonographic diagnosis of ellis-van creveld syndrome. J Clin Ultrasound. 2000;28(1):38-41.

199 Tretter AE, Saunders RC, Meyers CM, Dungan JS, Grumbach K, Sun CC, Campbell AB, Wulfsberg EA. Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias. Am J Med Genet. 1998;75(5):518-22.

200 Turnpenny PD, Young E, (International Consortium for Vertebral Anomalies and Scoliosis) Spondylocostal Dysostosis, Autosomal Recessive. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2009 Aug 25 [updated 2010 Oct 14].

201 Ulla M, Aiello H, Cobos MP, Orioli I, García-Mónaco R, Etchegaray A, Igarzábal ML, Otaño L. Prenatal diagnosis of skeletal dysplasias: contribution of three-dimensional computed tomography. Fetal Diagn Ther. 2011;29(3):238-47.

202 Umranikar S, Glanc P, Unger S, Keating S, Fong K, Trevors CD, Myles-Reid D, Chitayat D. X-Linked dominant chondrodysplasia punctata: prenatal diagnosis and autopsy findings. Prenat Diagn. 2006;26(13):1235-40

203 Unger S, Scherer G, Superti-Furga A. Campomelic Dysplasia. GeneReviews [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2008 Jul 31.

204 van der Harten HJ, Brons JT, Schipper NW, Dijkstra PF, Meijer CJ, van Geijn HP. The prenatal development of the normal human skeleton: a combined ultrasonographic and post-mortem radiographic study. Pediatr Radiol. 1990;21(1):52-6.

205 Venkat-Raman N, Sebire NJ, Murphy KW, Carvalho JS, Hall CM. Increased first-trimester fetal nuchal translucency thickness in association with chondroectodermal dysplasia (Ellis-Van Creveld syndrome). Ultrasound Obstet Gynecol. 2005;25(4):412-4.

206 Verdyck P, Holder-Espinasse M, Hul WV, Wuyts W. Clinical and molecular analysis of nine families with Adams-Oliver syndrome. Eur J Hum Genet. 2003;11(6):457-63.

207 Ward LM, Lalic L, Roughley PJ, Glorieux FH. Thirty-three novel COL1A1 and COL1A2 mutations in patients with osteogenesis imperfecta types I-IV. Hum Mutat. 2001;17(5):434.

208 Wardinsky TD, Pagon RA, Powell BR, McGillivray B, Stephan M, Zonana J, Moser A. Rhizomelic chondrodysplasia punctata and survival beyond one year: a review of the literature and five case reports. Clin Genet. 1990;38(2):84-93. Links

209 Warman ML, Cormier-Daire V, Hall C, Krakow D, Lachman R, Lemerrer M, Mortier G, Mundlos S, Nishimura G, Rimoin DL, Robertson S, Savarirayan R, Sillence D, Spranger J, Unger S, Zabel B, Superti-Furga A. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. Am J Med Genet A. 2011;155(5):943-68.

210 Whittock NV, Izatt L, Simpson-Dent SL, Becker K, Wakelin SH. Molecular prenatal diagnosis in a case of an X-linked dominant chondrodysplasia punctata. Prenat Diagn. 2003; 23(9):701-4.

211 Wiedemann, Kunze J: Atlas der klinischen Syndrome, 5. Auflage 2001

212 Wong GY, Wong SF, Chan WP, Ng WF. Three-dimensional ultrasound findings of spondylocostal dysostosis in the second trimester of pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27(5):580-2.

213 Wright C, Lee RE. Investigating perinatal death: a review of the options when autopsy consent is refused. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2004;89(4):F285-8.

214 Yamada T, Nishimura G, Nishida K, Sawai H, Omatsu T, Kimura T, Nishihara H, Shono R, Shimada S, Morikawa M, Mizushima M, Yamada T, Cho K, Tanaka S, Shirato H, Minakami H. Prenatal diagnosis of short-rib polydactyly syndrome type 3 (Verma-Naumoff type) by three-dimensional helical computed tomography. J Obstet Gynaecol Res. 2011;37(2):151-5.

215 Zangwill KM, Boal DK, Ladda RL. Dandy-Walker malformation in Ellis-van Creveld syndrome. Am J Med Genet 1988;31:123–9.

216 Zhuang J, Tromp G, Kuivaniemi H, Castells S, Bugge M, Prockop DJ. Direct sequencing of PCR products derived from cDNAs for the pro alpha 1 and pro alpha 2 chains of type I procollagen as a screening method to detect mutations in patients with osteogenesis imperfecta. Hum Mutat. 1996;7(2):89-99.

217 Zlotogora J, Rosenmann E, Menashe M, Robin GC, Cohen T. The femur, fibula, ulna (FFU) complex in siblings. Clin Genet. 1983;24(6):449-52.

218 Zorzoli A, Kustermann A, Caravelli E, Corso FE, Fogliani R, Aimi G, Nicolini U. Measurements of fetal limb bones in early pregnancy. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994;4(1):29-33.

219 Zwijnenburg PJ, Deurloo KL, Waterham HR, Meijers-Heijboer EJ, van Vugt JM, Tan-Sindhunata MB. Second trimester prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 on ultrasound findings. Prenat Diagn. 2010;30(2):162-4

7. ANHANG

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

Tabelle 1: Eingeschlossene Krankheitsbilder und die jeweilige Anzahl an Feten im Überblick (Sortierung in Anlehnung an Warman et al. 2011) 7

Tabelle 2: Gegenüberstellung der Hauptmerkmale der beiden Typen der TD 14

Tabelle 3: Thanatophore Dysplasie Typ 1 und Typ 2: sonographische und postmortale Befunde 17

Tabelle 4: Achondrogenesis Typ 2: sonographische und postmortale Befunde 21

Tabelle 5: Fibrochondrogenesis: sonographische und postmortale Befunde 24

Tabelle 6: EvC-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde 28

Tabelle 7: SRPS: sonographische und postmortale Befunde 31

Tabelle 8: Jeune-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde 33

Tabelle 9: Kampomele Dysplasie: sonographische und postmortale Befunde 37

Tabelle 10: Unklassifizierbare Formen mit Kampomelie: sonographische und postmortale Befunde 41

Tabelle 11: Chondrodysplasia punctata, X-chromosomal, Conradi-Hünermann-Typ: sonographische und postmortale Befunde 45

Tabelle 12: Rhizomele Chondrodysplasia punctata: sonographische und postmortale Befunde 48

Tabelle 13: Pränatale kortikale Hyperostose: sonographische und postmortale Befunde 51

Tabelle 14: Osteogenesis imperfecta: sonographische und postmortale Befunde 55

Tabelle 15: Differenzialdiagnose der häufigsten Kraniosynostose-Syndrome (modifiziert nach Delahaye et al. 2003) 59

Tabelle 16: Apert-Syndrom: pränatal-sonographische und postmortale Befunde 61

Tabelle 17: Spondylokostale Dysostose: Untertypen und verantwortliche Gene 62

Tabelle 18: Spondylokostale Dysostose: sonographische und postmortale Befunde 64

Tabelle 19: FFU-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde 69

Tabelle 20: Adams-Oliver-Syndrom: Haupt- und Nebenkriterien (nach Snape et al. 2008) 71

Tabelle 21: Adams-Oliver-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde 74

Tabelle 22: Smith-Lemli-Opitz-Syndrom: sonographische und postmortale Befunde 77

Tabelle 23: Verteilung der Häufigkeiten der endgültigen Diagnosen im Vergleich mit verschiedenen Studien 78

Tabelle 24: Pränatale und endgültige Diagnosen der einzelnen Feten im Vergleich 79

Tabelle 25: Anzahl der pränatal gestellten Diagnosen im Vergleich mit anderen Studien 80

Tabelle 26: TD: Vergleich der erhobenen sonographischen Daten mit Fällen aus der Literatur..81

Tabelle 27: Differenzialdiagnose der verschiedenen Kurzrippen-Dysplasien.....84

Tabelle 28: RCDP: Gestationsalter (SSW) der ersten sonographischen Erkennbarkeit der Hauptbefunde bei negativer Familienanamnese.....91

Tabelle 29: Osteogenesis imperfecta: differenzialdiagnostische Unterschiede der Untertypen in Bezug auf die pränatale Sonographie (in Anlehnung an Steiner et al. 2005 und Byers et al. 2006).....93

Tabelle 30: FFU-Syndrom: Vergleich der erhobenen sonographischen Daten mit der Literatur.98

Tabelle 31: SLOS: Vergleich der pränatal erkannten und postmortal bestätigten Fehlbildungen der eigenen Fälle mit denen der Literatur.....100

Tabelle 32: Sonographisch erkannte Veränderungen im Vergleich mit anderen Studien.....102

Abbildung 1: Thanatophore Dysplasie Typ 1: Fet BA, 23. SSW.....15

Abbildung 2: Thanatophore Dysplasie Typ 1: Fet NA, 29. SSW.....15

Abbildung 3: Thanatophore Dysplasie Typ 1: Fet BA, 23. SSW,.....16

Abbildung 4: Thanatophore Dysplasie Typ 2: Fet BO, 22. SSW.....16

Abbildung 5: Achondrogenesis Typ 2: Fet LE, 28. SSW.....20

Abbildung 6: Achondrogenesis Typ 2: Fet LE, 28. SSW.....20

Abbildung 7: Fibrochondrogenesis: Fet TO, 16. SSW.....22

Abbildung 8: Fibrochondrogenesis: Fet TO, 16. SSW.....23

Abbildung 9: Fibrochondrogenesis: Fet TO, 16. SSW.....23

Abbildung 10: Fibrochondrogenesis: TOw, zum Termin.....23

Abbildung 11: Fibrochondrogenesis: TOw, zum Termin.....23

Abbildung 12: EvC-Syndrom: Fet ER, 15. SSW.....27

Abbildung 13: EvC-Syndrom: Fet ER, 15. SSW.....27

Abbildung 14: EvC-Syndrom: Fet DA, 27. SSW.....27

Abbildung 15: SRPS: Fet AC, 23. SSW.....30

Abbildung 16: SRPS: Fet AC, 23. SSW.....30

Abbildung 17: SRPS: Fet AC, 23. SSW.....30

Abbildung 18: Jeune-Syndrom: Fet WY, 31. SSW.....34

Abbildung 19: Jeune-Syndrom: Fet WY, 31. SSW.....34

Abbildung 20: Kampomele Dysplasie: Fet LB, 21. SSW.....36

Abbildung 21: Kampomele Dysplasie: Fet LB, 21. SSW.....36

Abbildung 22: Kampomele Dysplasie: Fet AE, 23. SSW.....36

Abbildung 23: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LA, 23. SSW 39
Abbildung 24: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LA, 23. SSW 39
Abbildung 25: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LL, 22. SSW 40
Abbildung 26: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LL, 22. SSW 40
Abbildung 27: Unklassifizierbare Kampomelie: Fet LZ, 20. SSW 40
Abbildung 28: CDPX2: Fet BE, 23. SSW 44
Abbildung 29: CDPX2: Fet AU, 33. SSW 44
Abbildung 30: CDPX2: Fet LL, 22. SSW 44
Abbildung 31: RCDP: Fet KN1, 23. SSW 47
Abbildung 32: RCDP: Fet KN1, 23. SSW 47
Abbildung 33: RCDP: Fet KN2, 15. SSW 47
Abbildung 34: RCDP: Fet KN2, 15. SSW 47
Abbildung 35: pränatale kortikale Hyperostose: Fet GE, 28. SSW 50
Abbildung 36: pränatale kortikale Hyperostose: Fet GE, 28. SSW 50
Abbildung 37: Osteogenesis imperfecta: Fet FM, 23. SSW 54
Abbildung 38: Osteogenesis imperfecta: Fet FM, 23. SSW 54
Abbildung 39: Osteogenesis imperfecta: Fet SW, 24. SSW 54
Abbildung 40: Osteogenesis imperfecta: Fet RE, 23. SSW 54
Abbildung 41: Schematische Darstellung der Schädelnähte und der Schädeldeformitäten, die bei vorzeitigem Schluss entstehen. 57
Abbildung 42: Apert-Syndrom: Fet GA, 24. SSW 60
Abbildung 43: Apert-Syndrom: Fet ST, 34. SSW 60
Abbildung 44: Spondylokostale Dysostose: Fet CH, 23. SSW 63
Abbildung 45: FFU-Syndrom: Fet WI, 22. SSW 67
Abbildung 46: FFU-Syndrom: Fet EB, 22. SSW 67
Abbildung 47: FFU-Syndrom: Fet EB, 22. SSW 67
Abbildung 48: FFU-Syndrom: Fet BT, 33. SSW 68
Abbildung 49: FFU-Syndrom: Fet BT, 33. SSW 68
Abbildung 50: AOS: Fet NY1, 26. SSW 72
Abbildung 51: AOS: Fet NY1, 26. SSW 72
Abbildung 52: AOS: Fet NY3, 15. SSW 73
Abbildung 53: SLOS: Fet LP, 23. SSW 76
Abbildung 54: SLOS: Fet LP, 23. SSW 76

Abbildung 55: SLOS: Fet KL, 23. SSW 76
Abbildung 56: SLOS: Fet KL, 23. SSW 76

Diagramm 1: Überweisungsdiagnosen 11
Diagramm 2: Gestationsalter bei Schwangerschaftsabbruch 12
Diagramm 3: Verteilung der 49 Fälle auf die einzelnen Jahre 12
Diagramm 4: Pränatal korrekt gestellte Diagnosen nach Gestationsalter 13
Diagramm 5: Korrelation der pränatal-sonographisch korrekt gestellten oder differenzialdiagnostisch erwogenen Diagnosen bei Krankheitsbildern mit drei oder mehr Fällen 80

Abkürzungsverzeichnis

AFP	Alphafetoprotein
AV-Kanal	arteriovenöser Kanal
auff.	auffällig
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
DNA	desoxyribonucleinacid (Desoxyribonukelinsäure)
etc.	et cetera
fragl.	fraglich
ges.	gesamt
inkl.	inklusive
mgl.	möglich
s.	siehe
SD	standard deviation (Standardabweichung)
sog.	sogenannt
SSW	Schwangerschaftswoche
u.a.	unter anderem
V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
Vd.	Verdacht
WK	Wirbelkörper
z.B.	zum Beispiel
z.T.	zum Teil

Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt

Erklärung

„Ich, Julia Duckstein, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Vergleich pränataler und postmortaler Befunde bei fetalen Krankheitsbildern mit Skelettanomalien**“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum Unterschrift

Danksagung

Ich danke persönlich Frau PD Dr. med. D. Horn, die die Betreuung während der Arbeit an dieser Promotion übernommen hat und mich jederzeit unterstützt und motiviert hat. Ohne ihr Vertrauen in mich wäre diese Promotion nicht zu Ende geführt worden.
Ich danke ebenfalls Frau Prof. Dr. med. S. Tinschert für die Bereitstellung des Themas und die initiale Betreuung bis zu ihrem Weggang an die Universität Dresden.

Mein Dank gilt zudem Erika Benderoth und Anke Wittwer, auch stellvertretend für die Mitarbeiter der verschiedenen Institute, die mir bei der Recherche und der Aktensuche behilflich waren.

Ich widme diese Promotion meiner Mutter Frau Dr. med. Ursula Duckstein. Nur durch ihre persönliche, geistige und materielle Unterstützung war ich überhaupt in der Lage, Studium und Promotion zu absolvieren. Sie hätte sich sehr gefreut, den Abschluss dieser Promotion noch erleben zu dürfen.