

## 4 Diskussion

### 4.1 Methoden und Studiendesign

Die Abteilung Pränatale Diagnostik der Frauenklinik der Charité Berlin unter der Leitung von Prof. Dr. R. Bollmann stellt ein Zentrum der DEGUM Stufe III dar. Die Anforderungen an ein solches Zentrum sind vielseitig und beinhalten unter anderem eine Schwangerenbetreuung und Geburtseinleitung bei Risikopatientinnen, wobei eine interdisziplinäre Zusammenarbeit gewährleistet sein muss. Es sollten spezielle Erfahrungen nachgewiesen werden mit moderner apparativer und invasiver pränataler fetalmmedizinischer Technik wie z.B. Doppler, Farbdoppler, Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Chordozentese und Eingriffen am Feten.<sup>37</sup>

Somit werden vor allem Frauen untersucht, die von einem ambulant tätigen Gynäkologen mit dem Verdacht auf Unregelmäßigkeiten bzw. Pathologien im Rahmen der Schwangerschaft zugewiesen worden sind.

Aus diesem Grund spiegelt die vorliegende Analyse ein selektiertes Patientengut wider, was Aussagen zur Inzidenz oder Prävalenz der untersuchten Fehlbildungen verfälschen würde. Diese lägen deutlich über dem Bevölkerungsdurchschnitt. Darauf weisen auch Berge et al. in ihren Ausarbeitungen hin (22). Wenn eine high-risk Population analysiert wird, liegt laut Carrera et al. die Rate an fetalen Anomalien allgemein 3 bis 5 mal höher – also etwa bei 13-17% (7).

Auf eine Angabe des Zeitpunktes der Diagnosestellung der ausgewerteten kongenitalen Fehlbildung während der Schwangerschaft wurde ebenso verzichtet. In vielen Fällen gab es bereits vor der Untersuchung an der Charité Berlin entsprechende Verdachtsdiagnosen oder es sollte lediglich eine zweite Meinung zu einem diagnostizierten Befund eingeholt werden. Nur in einigen Fällen wurde die Diagnose erst während der Ultraschallkontrolle an der Charité gestellt. Somit war eine Auswertung der Schwangerschaftswoche bei Erkennung der Anomalie in der vorliegenden Studie nicht möglich – im Gegensatz zu vielen vergleichbaren Untersuchungen wie die von Mammen et al. (23).

Eine weitere Schwäche der vorliegenden Studie bestand in der retrospektiven Erfassung der prä- und postnatalen Angaben. Diese waren teilweise unvollständig oder gar nicht nachvollziehbar. Die pränatalen Parameter waren durch eine sorgfältige Archivierung der

---

<sup>37</sup> Aus den Verordnungen der DEGUM-Klassifikation der gynäkologischen Fachgesellschaft in Deutschland.

Daten in der Abteilung der Pränataldiagnostik nahezu vollständig zugänglich. In vielen Fällen führte eine Entbindung der Schwangeren an anderen Krankenhäusern zu einem Verlust der postnatalen Angaben. Aus diesem Grund lag die Follow-up-Quote der 308 untersuchten Frauen bei 79%. Trotz der Bemühungen des Autors durch Nachforschungen in verschiedenen pädiatrischen, gynäkologischen und pathologischen Stationen sowie in den Archiven der Charité Berlin und letztendlich dem Anschreiben der Mütter konnten 65 Schwangerschaften postnatal nicht nachverfolgt werden. Diese Zahl wäre im Falle einer prospektiv angelegten Studie sicherlich weitaus geringer gewesen. Andererseits konnte durch eine retrospektive Vorgehensweise eine hohe Anzahl an Patienten erfasst werden, was ansonsten deutlich schwieriger wäre und einen viel höheren Zeitaufwand erfordert hätte.

Ein weiteres Problem ergab sich bei der Erfassung pathologischer, pränatal jedoch falsch negativer Fälle. Aufgrund der Entbindung vieler im ausgewerteten Zeitraum untersuchter Fälle an auswärtigen Kliniken war eine Überprüfung der Korrelation zwischen prä- und postnataler Diagnose nicht möglich. Deshalb konnten weder die Sensitivität noch die Spezifität bei der Erkennung der ausgewerteten kongenitalen Malformationen angegeben werden, da dies eine vollständige Erfassung aller falsch Negativen erfordert hätte. Dies war im Rahmen dieser Arbeit nicht zu leisten.

Eine gewisse Varianz und damit auch Verfälschung im Rahmen der Diagnosen ließ sich der Tatsache zuschreiben, dass ein heterogenes Team von Geburtshelfern und Gynäkologen mit unterschiedlichem Erfahrungsstand in der pränatalen Diagnostik untersuchte und schlussfolgerte. Die Aussage hinsichtlich des positiv prädiktiven Wertes in den verschiedenen Diagnosegruppen basierte somit auf den Ergebnissen mehrerer Untersucher. Dieser und weitere extrinsische Faktoren wie die Gerätequalität sollten Gegenstand der internen und externen Qualitätskontrolle sein.

Die erhobenen Angaben zu Störungen des fetalen Wachstums (Hydrops fetalis, Hydro- und Chylothorax, Hygroma colli) wurden in der Diskussion nicht einzeln ausgewertet, da sie eher als Begleiterscheinungen der ausgewerteten Diagnosegruppen und nicht als angeborene Fehlbildungen zu betrachten sind. Aus diesem Grund wurden sie gemeinsam mit den Malformationen, in deren Rahmen sie auftraten, erörtert.

Biometrische Parameter, die eine signifikante Abweichung von denen gesunder Feten zeigten, hatten in den meisten Fällen keine Konsequenz bis auf wenige Ausnahmen, wie verkürzte lange Röhrenknochen als Hinweiszeichen auf Chromosomenanomalien oder einem vergrößerten Abdomenumfang bei Gastroschisen.

Die Angaben des positiv prädiktiven Wertes in Diagnosegruppen mit geringen Fallzahlen sind nicht als absolute Aussagen zu interpretieren. Ihre Aussagekraft wurde durch die Angabe des entsprechenden Konfidenzintervalles relativiert. Um höhere Fallzahlen und somit aussagekräftigere Werte zu erhalten, wären Multizenterstudien von größerem Umfang notwendig.

## 4.2 Allgemein

Angeborene Fehlbildungen sind für 20-25% der perinatalen Tode verantwortlich (9). Um diese Zahl durch adäquate Maßnahmen und Schwangerschaftsabbrüche bei infauster Prognose zu reduzieren, sollte die Qualität der pränatalen Diagnostik in Form einer gesteigerten Treffsicherheit der gestellten Diagnosen hoch sein. Der Sinn korrekter pränataler Diagnostik liegt in der Möglichkeit, sich psychisch auf die Geburt eines kranken Kindes einzustellen. Weiterhin bietet sie die Möglichkeit, die Geburt in einem tertiären Zentrum mit neonatalen und kinderchirurgischen Möglichkeiten vorzubereiten. Wenn assoziierte Fehlbildungen vorhanden sind, können sich die Eltern für die Option der Schwangerschaftsbeendigung entscheiden (24). Ein kinderchirurgisches Team kann sich auf einen eventuell bevorstehenden Eingriff vorbereiten. Die betroffene Familie kann bereits pränatal von Neonatologen, Chirurgen und Pädiatern über die Prognose aufgeklärt und bezüglich des prä-, peri- und postnatalen Managements geführt werden. Diese intensive Betreuung kann es den Betroffenen erleichtern, die Erkrankung ihres Kindes annehmen zu können.

Die pränatale Diagnostik senkt die Prävalenz geborener Kinder mit relevanten Fehlbildungen (2).

In der vorliegenden Studie betrug der positiv prädiktive Wert aller Diagnosegruppen 80,7%. Innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen variierte die Treffsicherheit stark (Atmungssystem 69%, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte 100%, Verdauungssystem 56%, Skelettanomalien 78%, Muskelsystem 100%, Komplexe Syndrome 88%, Chromosomenanomalien 95%, Neubildungen 70%). In der Arbeit von Chitty et al. betrug der positiv prädiktive Wert für die ausgewählten Malformationen 97,9%, während er bei Levi et al. mit 94,2% beziffert wurde (25;26). Die höheren Werte sind damit zu begründen, dass nicht die komplett gleichen Diagnosegruppen wie in der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden und die Angabe von Differentialdiagnosen als richtig positive Fälle gewertet wurden. Dies wurde in der Studie des Autors nicht getan. Generell konnte durch Richmond et al. gezeigt werden, dass die

Korrektheit pränataler Diagnostik in den vergangenen 20 Jahren immer weiter angestiegen ist (27).

Bei 4,4% der Schwangerschaften fand sich im pränatalen Doppler in der vorliegenden Erhebung eine singuläre Nabelschnurarterie. Christina et al. gehen davon aus, dass die Inzidenz in einer Normalpopulation bei 0,7% liegt. Sie fanden heraus, dass die Feten mit singulärer Nabelschnurarterie in 15,4% Fehlbildungen bzw. Chromosomenanomalien aufwiesen (28). Daraus kann geschlussfolgert werden, dass beim Auffinden eines solchen Ereignisses eine detaillierte Suche nach Malformationen des Feten stattfinden sollte, was die Ergebnisse der vorliegenden Studie ebenso widerspiegeln.

Stoll et al. postulieren, dass beim Vorliegen eines Polyhydramnions immer sorgsam nach Ursachen in Form von Fehlbildungen gesucht werden sollte. 4,2% der Kinder mit angeborenen Anomalien zeigten während der Schwangerschaft zuviel Fruchtwasser, was als signifikant im Vergleich zu gesunden Fällen zu werten war. Bei mehr als 20% der Feten mit Polyhydramnion wurde eine Malformation entdeckt (29). In der vorliegenden Studie hatten 21% der Schwangeren, deren Kind eine Fehlbildung aufwies, eine auffällige Fruchtwassermenge.

Invasive Diagnostik wurde bei 72,7% der Fälle durchgeführt. Diese Zahl ist als hoch zu bewerten, da viele Fehlbildungen isoliert auftraten und das Risiko einer Chromosomenanomalie eher gering war. In der Studie von Garne et al. unterzogen sich von 25000 Frauen insgesamt 27% und somit weitaus weniger Schwangere einer solchen Maßnahme (17).

In der Arbeit des Autors gab es signifikant mehr Buben (119) als Mädchen (85), die von einer angeborenen Fehlbildung betroffen waren. Lisi et al. untersuchten diesen Aspekt in ihrer Arbeit und fanden in vielen Diagnosegruppen ebenso einen Überschuss des männlichen Geschlechts, der über der normalen Erwartung von 51,4% lag (30).

Dass bei vielen kongenitalen Fehlbildungen eine Sectio caesarea als Geburtsmodus ohne gynäkologische Indikation durchgeführt wird, präsentierte der Anteil von 56,5% Schnittentbindungen in der vorliegenden Arbeit. Diese Vorgehensweise wird in der Literatur kontrovers diskutiert. Kuller et al. konnten zeigen, dass bei einigen isolierten Anomalien das neonatale Outcome durch eine solche Vorgehensweise verbessert werden kann (31).

### 4.3 Malformationen des Atmungssystems

#### 4.3.1 Obere Luftwege: Larynx- und Trachealatresie

1989 wurde durch Arizawa et al. erstmals über die pränatale Diagnose einer hohen Luftwegobstruktion berichtet (32). Seitdem gibt es in der Literatur nur wenige Fallbeschreibungen. Önderglu et al. postulierten, dass die pränatale Diagnose einer solchen Fehlbildung extrem schwer zu stellen sei (33), was sich in den vorliegenden Ergebnissen widerspiegelte (positiv prädiktiver Wert 0%). Die Diagnose basiert auf indirekten sonographischen Zeichen wie einer bilateralen uniformen Hyperechogenität des fetalen Thorax und Aszites (33-36). In der vorliegenden Studie gab es diese Zeichen bei einer Larynxatresie, die pränatal als Trachealatresie verkannt wurde. 2 weitere Kinder hatten eine Trachealatresie und -stenose, die pränatal aufgrund eines unauffälligen Lungenbefundes nicht vermutet worden waren. In der Spätschwangerschaft entsteht begleitend häufig ein Polyhydramnion (35), was in der vorliegenden Studie dazu führte, dass eine Darmatresie vermutet wurde.

Die Ursache einer Malformation der oberen Luftwege ist unbekannt (36). In der Embryonalentwicklung entstehen Trachea und Ösophagus aus dem primitiven vorderen Darmrohr. Aus diesem Grund gehen Fehlbildungen der Luftröhre in vielen Fällen mit assoziierten Malformationen der Speiseröhre einher (35). Im untersuchten Patientengut wurde fälschlicherweise eine Tracheal- und Ösophagusatresie bei dem Fall vermutet, der postnatal eine Atresie des Larynx aufwies. Im Jahre 2000 veröffentlichten Meizner et al. erstmals die Beschreibung einer Larynxatresie mit einer singulären Nabelschnurarterie (37). Diese Koexistenz spiegelte sich ebenso im einzig vorliegenden Fall wider. Die äußerst seltene Larynxatresie ist das häufigste Substrat des „Congenital high airway obstruction Syndrom“ (CHAOS), welches normalerweise innerhalb weniger Minuten postnatal zum Tode führt. Da diese Fehlbildung durch eine erfolgreiche Notfalltracheotomie und Beatmung beherrschbar ist, kann die pränatale Diagnose dieses Zustandes lebensrettend sein (34). Bei einer Trachealatresie ist die Prognose des Kindes nur dann nicht infaust, wenn die Verengung subglottisch lokalisiert ist und ebenfalls eine Tracheotomie durchgeführt werden kann (36). Wegen der unterschiedlichen Prognosen beider Bestandteile des CHAOS ist die korrekte Diagnose während der Schwangerschaft wichtig, um betroffene Eltern hinsichtlich einer Schwangerschaftsbeendigung richtig beraten zu können (34).

Eine Verengung der oberen Luftwege manifestiert sich isoliert oder im Rahmen komplexer Syndrome (33;35). Im untersuchten Patientengut beinhaltete ein Pallister-Hall-Syndrom eine

Trachealstenose und ein komplexes Fehlbildungssyndrom eine Larynxatresie. Sowohl eine Atresie der Trachea als auch des Larynx ist häufig mit weiteren Anomalien assoziiert, was die Prognose zusätzlich verschlechtert (34). Die 3 betroffenen Fälle im Untersuchungsgut der Charité hatten alle koinzidente Fehlbildungen und 2 von ihnen verstarben innerhalb der ersten Lebensstunden (Mortalität von 66,7%). Das Neugeborene, das überlebte, wies eine Trachealstenose und keine –atresie auf.

#### 4.3.2 Untere Luftwege: CCAM der Lunge und Lungensequester

##### CCAM

Die CCAM der Lunge ist eine selten vorkommende Pathologie mit einer Inzidenz von 1,2:10.000 Lebendgeborene, die 1949 erstmals von Chin und Tang beschrieben wurde (38;39). Sie beinhaltet eine übermäßige Proliferation der terminalen Bronchioli (40). Dies geht auf Kosten der Alveolen und führt zu Zysten unterschiedlicher Größe. Die Ätiologie ist bis zum heutigen Zeitpunkt unverstanden. Obwohl die CCAM für gewöhnlich auf einen Teil der Lunge beschränkt ist, kann sie auch bilateral vorkommen (41). Im untersuchten Patientengut hatte keines der Kinder eine bilaterale Läsion, 3 CCAM waren in der linken und 4 in der rechten Lunge lokalisiert. Die Klassifikation nach Stocker et al. unterscheidet aus histologischer Sicht 3 Subtypen: Typ I ist durch wenige große Zysten charakterisiert, Typ II setzt sich aus Zysten > 1cm zusammen und das Charakteristikum von Typ III sind mikro- und multizystische Veränderungen (21). Eine andere, sonographisch orientierte Einteilung differenziert die Zysten in makro- und mikrozystisch (42). An der Charité wurden die suspekten Befunde nach der Stocker-Klassifikation eingeteilt, wobei sich unter den richtig Positiven 6 mal Typ III und 1 mal Typ II fand. Assoziierte Fehlbildungen sind selten (39;43), was sich in nur einem Fall eines VSD an der Charité widerspiegelte (14,3%). In der Studie von Gornall et al. hatten 15% der Kinder koinzidente Malformationen und bei Monni et al 17,6% (40;44). Obwohl kein erhöhtes Risiko für eine Chromosomenanomalie besteht (45), wurde in 85,7% der Fälle an der Charité eine Karyotypisierung durchgeführt.

##### Lungensequester

Mit einer Inzidenz von 1:10.000 Geburten und einer Häufigkeit von 0,15-6,4% aller kongenitalen Malformationen der Lunge ist der Lungensequester, auch Nebelunge genannt, ebenfalls eine selten auftretende Anomalie (41;46). Die erste Erwähnung fand sich 1861 als

sogenannter „Rokitansky-Lappen“ (47). Er ist definiert als eine funktionslose Masse von Lungengewebe ohne Anschluss an den Tracheobronchialbaum, der über eine eigene Gefäßversorgung aus der Aorta oder einer ihrer Äste verfügt. Die pränatale Detektion einer solchen Arterie mittels Doppler-Sonographie oder MRT kann zur Unterscheidung von einer CCAM führen und ist deshalb von großer Wichtigkeit (48;49). Die Entstehung ist bis heute ungeklärt. Durch Pryce et al. wurde die Fehlbildung 1946 in „Lungensequester“ umbenannt und in 2 Formen unterteilt (46;50): den intra- und extralobären Lungensequester. Beide unterscheiden sich wie folgt:

Merkmale	Intralobärer Sequester	Extralobärer Sequester
Anatomie	innerhalb eines Lungenlappens (ohne eigene Pleura)	durch eigene Pleura vom übrigen Lungengewebe getrennt
Häufigkeit	75%	25%
Lokalisation	posterobasales Segment, eher links gelegen	fast ausschließlich linksseitig, neben der Wirbelsäule
Blutversorgung arteriell	grosskalibriges Gefäss aus der Aorta	Arterien des Systemkreislaufs
Venöser Abfluss	Pulmonalvenen	V. cava, V. azygos, V. portae
Assoziierte Fehlbildungen	selten	etwa die Hälfte (50%)
Therapie	Lobektomie	Resektion
Geschlecht	gleichverteilt	Knaben:Mädchen = 4:1
gemeinsame Charakteristika	<ul style="list-style-type: none"> <li>➔ keine Kommunikation mit dem Tracheobronchialbaum</li> <li>➔ abnorme Gefäßversorgung aus der Aorta oder deren größeren Ästen</li> </ul>	

Tabelle 4-1 Vergleich der Merkmale des intra- und des extralobären Lungensequesters

Im untersuchten Patientengut des Autors gab es 2 intra- und 3 extralobäre Fälle, von den übrigen 3 Kindern fehlte die Angabe. Die Sequestration betraf in 7 Fällen (87,5%) die linke und nur in einem Fall (12,5%) die rechte Lunge. 37,5% der Kinder hatten weitere Fehlbildungen, was sich mit den Aussagen von Achiron et al. und Chen et al. deckt (38;51). In der Literatur gibt es einige wenige Fallberichte, die über die Koexistenz einer CCAM neben einem Lungensequester berichten, was im untersuchten Patientengut nicht der Fall war (52;53). Bei 75% der Feten wurde eine Untersuchung des Karyotypen veranlasst, obwohl die Rate an Anomalien der Chromosomen nicht erhöht ist (54). Mit 2 Mädchen (25%) und 6 Jungen (75%) war die Abweichung von der Geschlechterverteilung nicht signifikant war. Es gab aber wie bei Roggin et al. und Pumberger et al. einen deutlichen Knabenüberschuss (55;56).

## CCAM und BPS

Lungenfehlbildungen wie die CCAM und die BPS werden als seltene Malformation beschrieben und von vielen Autoren unter der Abkürzung CLD (cystic lung disease) subsumiert. Trotz der Rarität gibt es zahlreiche Arbeiten über lange Studienzeiträume zu diesem Thema. Das zeigt auf, welcher Wissensbedarf hinsichtlich der weiterhin schwierigen korrekten pränatalen Diagnose besteht, da unterschiedliche Konsequenzen auf Prognose und Behandlung folgen. So ergeben sich viele Fragen zu den Themen Nomenklatur, Embryologie, Pathogenese, reliable Prognosefaktoren, spontane in-utero-Regression, postnatale Behandlungsmöglichkeiten und Gründe für eine intrauterine Therapie (55). Der Sinn der pränatalen Erkennung liegt nicht nur in der Optimierung des fetalen und neonatalen Managements und einer pränatalen Prognoseabschätzung sondern auch in der Reifung des Verständnisses der Entwicklung und Pathogenese dieser Malformationen (38;45). Sie ermöglicht außerdem eine intensive Suche nach koinzidenten Fehlbildungen, fetale Interventionen und eine Geburt unter optimalen Bedingungen.

Der angegebene positiv prädiktive Wert hängt unter anderem von der Wachstumsdynamik der Fehlbildung sowie der Anzahl und dem Zeitpunkt der diagnostischen Maßnahmen ab. Die frühe Darstellung von spontan ausgeheilten Erscheinungen liefert eine hohe Rate falsch positiver Befunde. Frühe Normalbefunde vor dem Auftreten rasch progredienter Malformationen führen zu hohen Raten falsch negativer Befunde. Man geht davon aus, dass der Zeitpunkt der Regression einer kongenitalen Lungenerkrankung zwischen der 32. und 34. SSW liegen könnte (55). Autoren wie Wilson et al. und Bunduki et al. gehen von einer stetig ansteigenden pränatalen Identifikation aus (41;45). In der vorliegenden Studie lag die Treffsicherheit für die CCAM bei 53,8% (0,2914; 0,7679) und für die BPS bei 58,3% (0,3195; 0,8067). Gornall et al. haben in ihrer Studie mit 37 pränatal hinsichtlich einer CCAM suspekten Fällen einen positiv prädiktiven Wert von 57% erheben können (44).

In einem vorliegend untersuchten Fall wurde pränatal eine CCAM diagnostiziert, die sich postnatal als Lungensequester erwies. Eine Differenzierung zwischen diesen beiden Fehlbildungen wurde von Ushui et al. als schwierig beschrieben (57). Bei einem anderen Neugeborenen fand sich statt einer Sequestration der Lunge ein Neuroblastom, was als Alternativdiagnose bereits während der Schwangerschaft geäußert worden war. Im Rahmen der 12 pränatal vermuteten Fälle eines Lungensequesters wurden 10 Differentialdiagnosen angegeben (Zwerchfelltumor, Zwerchfellhernie, Neuroblastom, Teratom). In der Literatur

fanden sich zusätzlich bronchogene oder enterale Zysten, kongenitale Lungenemphyse, Bronchialatresien oder Hämangiome (39;43;48;54;55;58).

10 Kinder im untersuchten Patientengut hatten nach der Geburt einen unauffälligen Lungenbefund, obwohl pränatal eine Lungenläsion vermutet worden war. Das legt die Vermutung einer intrauterinen Regression der Fehlbildung nahe, da bis auf einen bei allen falsch positiven Fällen einer CCAM während der Verlaufsbeobachtung in der Schwangerschaft ein Befundrückgang dokumentiert wurde. Auch bei den richtig positiv erkannten Kindern war in 4 Fällen (57,1%) während der pränatalen Diagnostik eine Verkleinerung der Läsion verzeichnet worden. Insgesamt gab es bei der CCAM bei 8 von 12 Neugeborenen (66,7%) den Verdacht auf eine Regression und bei 4 von 11 Lungensequestern (36,4%).

<b>Autoren</b>	<b>Regression CCAM</b>	<b>Regression BPS</b>
Gornall et al. (44)	35,1%	--
Duncombe et al. (58)	19,0%	--
Bagolan et al. (59)	55,6%	--
Adzick et al. (42)	14-68%	14-68%
Hedrick et al. (60)	20,0%	67,0%
Becmeur et al. (54)	--	50,0%
Pumberger et al. (55)	--	37,9%
Lopoo et al. (61)	--	28,6%
Calvert et al. (39)	48,0%	--
Monni et al. (40)	17,6%	--
Crombleholme et al. (62)	15,0%	--
Charité	66,7%	36,4%

Tabelle 4-2 Angaben zum pränatalen Befundrückgang in der Literatur und der vorliegenden Studie

Roggin et al. gehen davon aus, dass kongenitale Lungenfehlbildungen in bis zu 70% der Fälle rückläufig sein können (56). Leider gibt es bis zum heutigen Tag keinen reliablen Faktor, der in der Lage ist vorauszusagen, ob sich eine Läsion zurückbilden wird oder nicht. Die große Spannweite der Angaben in der Literatur zum positiv prädiktiven Wert und zur Regressionsrate kann daher rühren, dass falsch positive Fälle schwer von rückgebildeten zu unterscheiden waren.

Trotz einiger Unterschiede hinsichtlich der Prognose und Behandlung gibt es gemeinsame Probleme der CCAM und der BPS. Diese sind Komplikationen wie die Entwicklung eines Hydrops fetalis, eines Hydrothorax, die Hypoplasie des übrigen Lungengewebes, Mediastinalverschiebung und Polyhydramnion. In zahlreichen Studien wurde versucht, diese sekundären pathophysiologischen Ereignisse als Prognosefaktoren für das neonatale Outcome zu evaluieren. 1994 wurde durch Thorpe-Beeston und Nicolaides et al. nach einer Untersuchung von 132 Fällen berichtet, dass vor allem 2 Tatsachen ein schlechtes Outcome determinieren: eine mikrozystische Läsion und die Entstehung eines fetalen Hydrops (63). Kahler et al. und Bunduki et al. fanden unabhängig voneinander heraus, dass die bilaterale Beteiligung, der mikrozystischer Typ einer CCAM und ein Hydrops fetalis, nicht aber eine Mediastinalverschiebung oder eine Auffälligkeit des Fruchtwassers mit einer schlechten Prognose einhergehen (43;45). Ushui et al. hingegen sahen in einem Polyhydramnion, das durch die Einengung des Ösophagus entsteht, zusätzlich einen signifikanten Prognoseparameter (57). Duncombe et al. brachten weitere Faktoren wie assoziierte Fehlbildungen, Größe der Läsion und Progression oder Regression in die Diskussion (58). Zusätzlich prognosebestimmend ist die von der Größe des Sequesters oder der CCAM abhängige Hypoplasie der eigentlich funktionstüchtigen Lunge (47). Einigkeit besteht in der Tatsache, dass die Entwicklung eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis durch die Kompression des Herzens und der zuführenden Gefäße und die vor allem beim Lungensequester entstehende Herzinsuffizienz mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für ein fetales oder neonatales Versterben einhergehen (41;50). Bagolan et al. hatten in ihrer Gruppe ohne Hydrops eine Mortalität von 8% und entsprechend mit Hydrops fetalis von 79% (59). Um voraussagen zu können in welchen Fällen sich im Laufe der Schwangerschaft ein Hydrops bilden könnte, untersuchten Crombleholme et al. retro- und prospektiv das fetale Lungenvolumen (Höhe x Weite x Länge x 0,52) und fanden einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung eines Hydrops fetalis (62). Andere Autoren fanden in dem Verhältnis von Läsion zu fetalem Kopfumfang einen zuverlässigen Parameter, der die Entstehung des Hydrops vorauszusagen vermag (48;60).

Im Patientengut des Autors gab es bis auf 3 Fälle einer Mediastinalverschiebung bei der CCAM, einem begleitenden Hydrothorax und 2 Fällen eines Poly- und einen eines Oligohydramnions bei den Lungensequestern keine zusätzlichen Auffälligkeiten während der Schwangerschaft. Aus diesem Grunde und da die Überlebensrate der Kinder mit kongenitalen zystischen Lungenfehlbildungen bei 100% lag, war es nicht möglich, die in der Literatur angegebenen Prognosefaktoren auf ihre Signifikanz hin zu prüfen.

## Pränatales und postnatales Management bei kongenital zystischen Lungenfehlbildungen

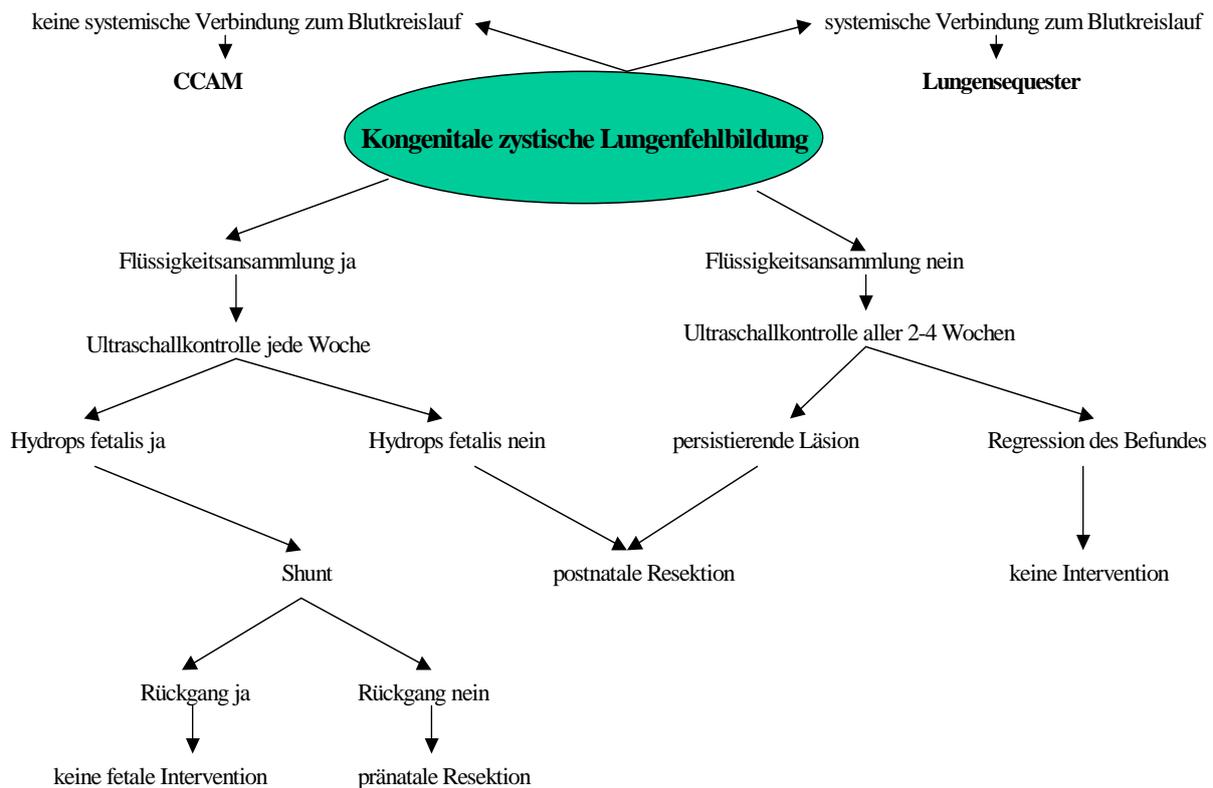


Abbildung 4-1 © modifiziert aus J. B. Lopoo, R. B. Goldstein, G. S. Lipshutz, J. D. Goldberg, M. R. Harrison, and C. T. Albanese. Fetal pulmonary sequestration: a favorable congenital lung lesion (61).

Die Krankheitsgruppen der Lungenfehlbildungen demonstrieren in eindrucksvoller Weise den Einfluss der pränatalen Diagnostik auf das Management der betroffenen Schwangerschaften. Im letzten Jahrzehnt haben intrauterine Operationen auf diesem Gebiet das Experimentalstadium verlassen und beachtenswerte Erfolge bei sonst infauster Prognose erzielen können. 1990 berichteten Harrison et al. erstmals über eine erfolgreiche Entfernung einer CCAM während der Schwangerschaft, die seitdem eine Therapieoption darstellt (64). Die Indikation für eine fetale Intervention ergibt sich aus der Entstehung eines fetalen Hydrops oder einer Lungenhypoplasie vor der 32. SSW im Falle einer isolierten Fehlbildung, die durch einen thorakoamniotischen Shunt (Thorakozentese) oder die intrauterine Resektion der Läsion therapiert werden kann (41;60;61). Nach der 32. SSW kann eine prätermere Entbindung angestrebt werden, um die Fehlbildung postnatal zu entfernen. In der Arbeit von Becmeur et al. bekamen 20% der Feten eine intrauterine Entlastung (54), in der vorliegenden Studie war dies bei keinem Fall notwendig.

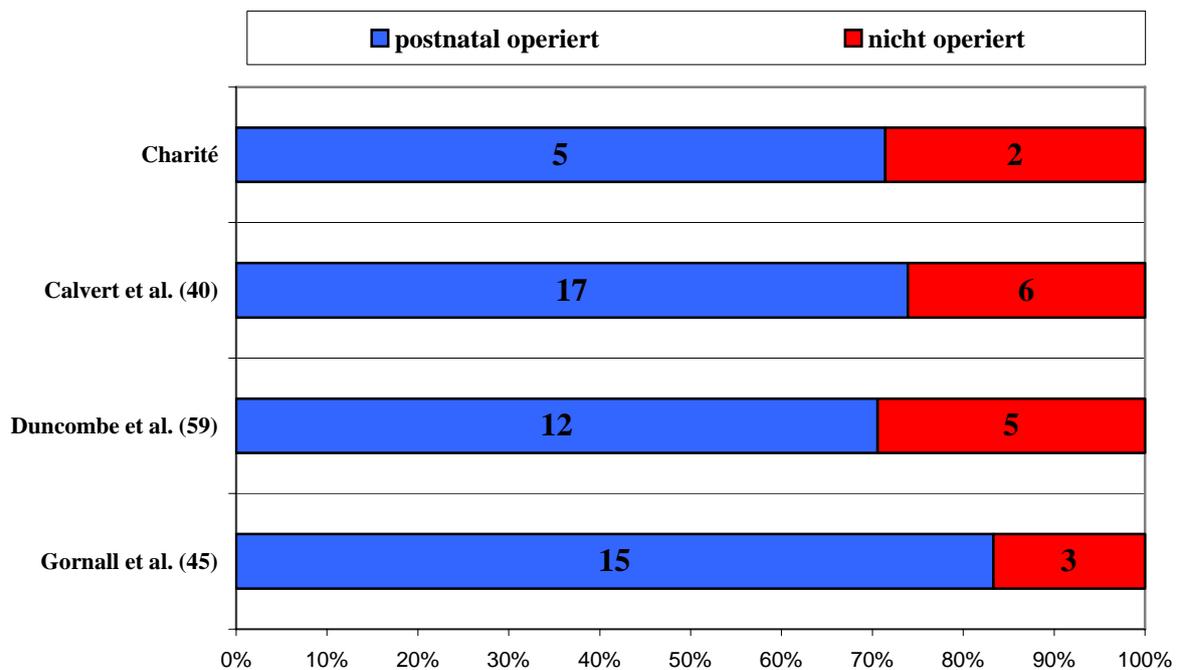


Abbildung 4-2 Anteile der während der Neonatalperiode resezierten Fälle (CCAM) in der Literatur im Vergleich zur Charité

Die chirurgische Entfernung der Läsion in den ersten Lebensstagen ist bei symptomatischen Patienten mit respiratorischen Problemen unumstritten notwendig. Bei Neugeborenen ohne eine entsprechende Klinik gibt es in der Literatur unterschiedliche Auffassungen zur Entfernung der Läsion. Einerseits kann es während den ersten Lebensjahren zu einer Regression kommen und eine frühzeitige Operation zu erheblichen Komplikationen führen. Andererseits gibt es in der Literatur 8 beschriebene Fälle einer späteren malignen Entartung der nicht-resezierten CCAM (53). Crombleholme et al. sind Anwälte der schnellstmöglichen Entfernung und beschreiben eine Benefit-Analyse. Diese ergab, dass das minimale mit der chirurgischen Intervention verbundene Risiko und das nicht notwendige lebenslange Kontrollieren des Befundes es rechtfertigen, dass man eine Resektion auch asymptomatischer Patienten mit CCAM veranlasst mit besonderem Hinblick auf die Möglichkeit der Entwicklung eines Malignoms oder sich wiederholender Infektionen (62). Bagolan et al. hingegen empfehlen die postnatale Resektion nur bei entsprechender Klinik oder einer Auffälligkeit während der regelmäßigen CT-Kontrollen des Befundes. Sie vergleichen es ansonsten mit einer prophylaktischen Nephrektomie bei multizystischer Nierendysplasie (59). Die Resektion eines Lungensequesters sollte vor allem dann postnatal durchgeführt werden, wenn er aufgrund der Blutversorgung zu einer hämodynamischen Beeinträchtigung führt (54).

Das Outcome einer kongenitalen CCAM oder BPS kann stark variieren. Es geht von einer spontanen Regression bis hin zum Versterben während der Neonatalzeit wegen respiratorischem Versagens aufgrund der begleitenden Lungenhypoplasie. In der vorliegenden Studie war die Überlebensrate mit 100% exzellent. Diese Quote war vergleichbar mit den beschriebenen Mortalitäten von Davenport et al. (3%), Duncombe et al. (5,9%), Calvert et al. (8,7%), Lopoo et al. (0%), Becmeur et al. (0%), Monni et al. (0%), de Santis et al. (0%) und Chen et al. (0%) (39;40;50;51;54;58;61;65). Mit einer Rate an Verstorbenen von 27,8% lag die Auswertung von Bunduki et al. im Gegensatz dazu relativ hoch (45). 1985 betrug die Mortalität bei Adzick et al. noch 40% (42). Die deutliche Verbesserung der Prognose kann auf verschiedene Ursachen zurück zu führen sein: die Möglichkeit der fetalen Intervention, die Beratung zur Interruptio bei Schwangerschaften mit zu erwartendem schlechten Outcome sowie der Optimierung der perinatalen Betreuung.

#### 4.3.3 Untere Luftwege: Lungenhypoplasie

Die Inzidenz der Lungenhypoplasie wurde von Ishikawa et al. mit 1,1 bis 1,4 auf 1000 Lebendgeburten angegeben (66). Sie stellt eine Unterentwicklung des Bronchial- und Lungengewebes dar, was eine Verminderung der Größe oder Anzahl der Alveolen nach sich zieht. Das Wachstum der Lunge vor der Geburt ist abhängig von der Gefäßversorgung, der Flüssigkeit in den Lungen, der räumlichen Ausbreitungsmöglichkeit und den fetalen Atembewegungen (67). Zum Zeitpunkt der Geburt wiegt die linke Lunge ca. 18g, die rechte ca. 21g (67). Die Lungenhypoplasie ist ein ernstes Problem der modernen Medizin und kommt in fast allen Fällen der Frühgeburtlichkeit vor (34). Zu unterscheiden sind eine primäre bzw. idiopathische und eine sekundäre Form (34;67;68). In der vorliegenden Arbeit gab es 15 Fälle einer sekundären Lungenhypoplasie als Begleiterscheinung anderer Malformationen. Dies waren im Einzelnen 12 kongenitale Zwerchfellhernien, ein Fall eines nicht-immunologischen Hydrops fetalis und 2 mal als Bestandteil eines komplexen Fehlbildungssyndroms. Die Koexistenz mit der kongenitalen Zwerchfellhernie wurden bereits von Kalache et al. und Bush et al. als die häufigste letale Komplikation beschrieben (34;67). Weitere Anomalien, die eine Hypoplasie der Lunge bedingen können, sind Oligohydramnion, Tumoren, Aszites, Amnionbandsyndrom, Jeune-Syndrom, ZNS- und kardiovaskuläre Fehlbildungen (67). Die pränatale Diagnose einer Lungenhypoplasie bringt insofern einen Benefit, dass eine fetale Intervention durchgeführt oder im Falle einer infausten Prognose zu einer Interruptio geraten werden kann, da die neonatale Mortalität einer solchen Fehlbildung

hoch ist (34). Von 15 betroffenen Neugeborenen verstarben 10 während der Neonatalperiode (Mortalität 66,7%). Aus diesem Grund wird nach Parametern gesucht, die eine korrekte Diagnose während der Schwangerschaft und die Abschätzung der Prognose möglich machen. So eruierten Kalache et al. in ihrer prospektiven Erhebung, dass die sonographische Messung der Lungenbiometrie nicht als Routinescreening empfohlen werden kann, um die fetale Lunge auszumessen und eine Lungenhypoplasie aufzudecken (34). Ishikawa et al. untersuchten das Verhältnis von Brustkorb- zu Rumpflänge und konnten darin einen sinnvollen Parameter finden, der eine Lungenhypoplasie voraussagen kann (66). Im vorliegenden Patientengut waren 92% der pränatalen Vermutungen einer Minderentwicklung der fetalen Lunge richtig positiv.

#### **4.4 Lippen- / Kiefer- / Gaumenspalten**

Die Inzidenz von Spalten im Gesichtsbereich bei Lebendgeborenen wurden von Berge et al. und Wayne et al. mit 1:1000 angegeben (22;69). Betrachtet man die Prävalenz einer solchen Fehlbildung intrauterin, liegt die Rate bedeutend höher, da ein erheblicher Anteil elektiv terminiert wird oder intrauterin verstirbt (70). Somit sind faziale Spalten die häufigste kongenitale Fehlbildung des Gesichtes (71).

Die Geburt eines Kindes mit einer pränatal nicht diagnostizierten Spalte im Gesichtsbereich ist für die unvorbereiteten Eltern mit großem psychischen und emotionalen Stress verbunden (72). Aus diesem Grund und um die nicht selten vorhandenen assoziierten Malformationen oder Chromosomenanomalien zu detektieren, ist eine möglichst frühe und korrekte Diagnose während der Schwangerschaft sinnvoll. Dies lässt den werdenden Eltern die Möglichkeit der Entscheidung, die Schwangerschaft auszutragen oder im Falle einer infausten Prognose wegen einer Vielzahl assoziierter Fehlbildungen elektiv terminieren zu lassen. Vor 25 Jahren wurde damit begonnen, pränatal die Diagnose einer fetalen Gesichtsspalte zu stellen (73). In der vorliegenden Arbeit lag der positiv prädiktive Wert bei 100% in einem Konfidenzintervall zwischen 0,8620 und 1,0. Bis auf eine isolierte Gaumenspalte im Rahmen einer Pierre-Robin-Sequenz waren alle pränatal gestellten Diagnosen richtig. In der Literatur herrscht Einigkeit darüber, dass eine isolierte Gaumenspalte fast nie pränatal zu erkennen ist (73), obwohl bei Clementi et al. 7% dieser Diagnosen pränatal formuliert werden konnten (74). Wie in der Arbeit von Wayne et al. (Sensitivität 75%), eine der größten prospektiven Studien an einem unselektierten Patientengut hinsichtlich fetaler Gesichtsspalten, gab es in der vorliegenden Studie keine falsch positiven Fälle (69). Die hohe Erkennungsrate begründen Wayne et al. mit

einer routinemäßigen Einstellung des fetalen Gesichtes im tangentialen und transversen Schnitt, wobei der Kopf möglichst in occipito-posteriorer Lage sein sollte. Bei Robinson et al. wurden 73% der Fälle pränatal erkannt (keine falsch Positiven), wobei ein Vergleich mit der vorliegenden Studie schwierig ist, da eine Angabe der Sensitivität nicht möglich war (72). In der Arbeit von Sohan et al. konnten 14 von 28 untersuchten Fällen pränatal erkannt werden, wobei der größte Anteil falsch Negativer eine isolierte Gaumenspalte aufwies (71). In einer Auswertung von 20 europäischen Regionen durch Clementi et al. wurden lediglich 34% aller Gesichtsspalten während der Schwangerschaft richtig gesehen. Es fand sich eine starke Varianz in den unterschiedlichen Gebieten, was vor allem damit zu begründen war, dass es teilweise keinen Routineultraschall oder eine unterschiedliche Anzahl von Sonographien während der Gravidität gab (74).

Obwohl die Gesichtsstrukturen bereits in der 8. SSW verschmelzen, ist eine korrekte Diagnose einer Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte in den meisten Fällen erst im 2. Trimenon möglich (69). So konnten Robinson et al. eruieren, dass vor der 20. SSW signifikant weniger Fälle erkannt wurden (57%) als nach der 20. SSW (83%) (72). Es gibt verschiedene Ansichten darüber, ob bessere Ergebnisse mit einem transvaginalen oder transabdominalen Ultraschall erzielt werden können. Blumenfeld et al. und Bronshtein et al. postulieren, dass eine transvaginale Sonographie zwischen der 13.-16. SSW wegen der räumlichen Nähe zum Feten die höchste Sensitivität zur Folge hat (75;76). Wayne et al. hingegen fanden keinen Vorteil gegenüber der abdominellen Untersuchung (69).

Eine genaue Diagnose der betroffenen Anteile einer Spalte ist schwierig. In der vorliegenden Studie war die pränatale Bezeichnung der Fehlbildung bei 17 der 25 Neugeborenen korrekt (68%). Die verbleibenden 7 Kinder waren Fälle, bei denen in der post- oder pränatalen Diagnose eine Spalte der Lippe, des Gaumens oder Kiefers übersehen oder zusätzlich gesehen wurde. In der Erhebung von Wayne et al. lag die Quote mit 81% vollständig richtiger Diagnosen etwas höher. Die 19% unexakter Bezeichnungen wurden mit dem Gebrauch der falschen Terminologie, dem Verwechseln von Unter- und Oberlippe und der schlechten Beurteilbarkeit des Gaumens begründet (69). Es ist wichtig die werdenden Eltern auf diesen Aspekt hinzuweisen. Um das Ausmaß der Spalte sicher zu erkennen, empfehlen Johnson et al. und Jones et al. die Darstellung des fetalen Gesichtes im 3-D-Ultraschall oder mittels MRT (73;77).

Ein weiterer Nutzen der pränatalen Diagnose einer solchen Malformation liegt in der detaillierten Suche nach assoziierten Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien. Nyberg et al. gaben 1995 bekannt, dass ca. 50% aller betroffenen Kinder unter weiteren Anomalien leiden und 22% eine Auffälligkeit der Chromosomen aufweisen würden (78). Dies wurde durch die Arbeiten von Berge et al. und Robinson et al. bestätigt (70;72). Johnson et al. gaben an, dass die häufigsten assoziierten Fehlbildungen im Bereich des ZNS zu finden waren (danach Skelettsystem, Urogenitalsystem, kardiovaskuläres System) (73).

Die vorliegende Auswertung beinhaltet alle Lebendgeborenen mit einer fazialen Spalte und somit ein selektiertes Patientengut. Im Patientenkollektiv gab es ein Kind mit einer Chromosomenaberration in Form eines Patau-Syndroms und einer zusätzlichen Omphalozele. Bei einem zweiten Neugeborenen fand sich eine Gaumenspalte im Rahmen einer Pierre-Robin-Sequenz. Die verbliebenen 23 Fälle waren isolierte Gesichtsspalten (92%) und hatten eine Überlebensrate von 100%. Bei Berge et al. hatten 3 Lebendgeborene (11%) zusätzliche Fehlbildungen und bei 90% wurde eine Karyotypisierung durchgeführt (22;70). Eine Untersuchung der Chromosomen wurde bei 95,8% der Fälle in der vorliegenden Studie durchgeführt. Nyberg et al. erarbeiteten eine Klassifizierung von 5 Gruppen innerhalb der fazialen Spalten (78): (in Klammern die Anzahl Betroffener in der vorliegenden Studie)

- 1) Lippenspalte (1)
- 2) unilaterale Lippen- / Kiefer- / Gaumen-Spalte (19)
- 2) bilaterale Lippen- / Kiefer- / Gaumen-Spalte (3)
- 3) mediane Gesichtsspalte (2)
- 4) Gesichtsspalte in Verbindung mit einem Amnionbandsyndrom (0)

Am häufigsten findet man sowohl in den Literaturangaben als auch im vorliegenden Patientengut eine unilaterale linksseitige Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalte. Wie in der Arbeit von Berge et al. wurden die untersuchten Kinder signifikant zu früh geboren (22).

Gesichtsspalten sind mit einer geringen Mortalität vergesellschaftet und haben im Vergleich zu anderen kongenitalen Fehlbildungen eine geringe Morbidität zur Folge, die eher ästhetischen Charakters ist (74). Trotzdem leiden die Kinder postnatal unter Problemen beim Essen und Trinken, Sprechen, der Zahnversorgung und benötigen aus diesem Grunde mehrere korrigierende Operationen sowie späteren Sprachunterricht. Eine psychische Morbidität stellt die Fehlbildung für Eltern und betroffene Kinder dar (71).

## 4.5 Gastrointestinale Fehlbildungen

### 4.5.1 Ösophagusatresie

Eine Ösophagusatresie kommt bei 1:3000-4000 Lebendgeburten vor. Viele Autoren sehen die Ursache in einer insuffizienten embryonalen Trennung von Speise- und Luftröhre (79). Kluth et al. hingegen stellten diese pathogenetische Theorie in Frage aufgrund von Erkenntnissen aus Raten- und Hühnerembryo-Modellen, so dass die letztendliche Klärung der Ursache derzeit offen ist (80).

Die Einteilung der Ösophagusatresie nach Voigt unterscheidet zwischen folgenden Formen:

Typ I: weitgehend fehlender Ösophagus (sehr selten)

Typ II: Atresie ohne Fistel, meist langstreckig (etwa 9,8% der Betroffenen)

Typ IIIa: Atresie mit Fistel zwischen Trachea und oberem Blindsack (selten)

Typ IIIb: Atresie mit Fistel zwischen Trachea und unterem Blindsack (87%)

Typ IIIc: Atresie mit oberer und unterer Fistel zur Trachea (2,9%)

Die 3 in der vorliegenden Studie betroffenen Fälle waren eine Ösophagusstenose- und dysmorphie, ein Typ IIIb und ein Typ IIIc. Aufgrund der geringen Fallzahl ist die prozentuale Verteilung nicht aussagekräftig. Beide Kinder mit einer Atresie der Speiseröhre hatten durch eine Fistel Verbindung zur Trachea, was sich mit den Beschreibungen von Pameijer deckt, der davon ausgeht, dass die meisten Fälle über eine tracheo-ösophageale Fistel verfügen (81).

Im fetalen Ultraschall basiert die Vermutung einer Ösophagusatresie auf einem kleinen oder gar nicht darstellbaren Magen und einem Polyhydramnion. Doch selbst die Kombination dieser indirekten Zeichen hat eine geringe Treffsicherheit zur Folge (82). Diese Unsicherheit erschwert den Entscheidungsprozess und verursacht bei den Eltern eine teilweise unbegründete Angst, da es häufige falsch positive Diagnosen gibt. In der vorliegenden Studie gab es 4 falsch positive Fälle. Aus diesem Grund wird von einigen Autoren zusätzlich das sogenannte „upper neck pouch sign“ beschrieben, welches in ihren Augen ein reliabler Faktor für die Diagnose ist (83-85). Es beschreibt das Visualisieren des blind-endenden Ösophagussackes im Bereich des Nackens bzw. Mediastinums während des fetalen Schluckaktes. Kalache et al. gehen davon aus, dass dies erst im letzten Drittel der Schwangerschaft nachweisbar wird, weil der Fet zuvor nicht in der Lage ist, beim Schlucken solch einen suffizienten Druck zu entwickeln, dass der Ösophagusstumpf sichtbar wird (84). Satoh et al. postulierten, dass bei allen Kindern mit Ösophagusatresie vorübergehend ein upper neck pouch sign zu sehen ist (86). D'Elia et al. hingegen fanden bei keiner Ultraschall-

Untersuchung ihrer Feten das beschriebene upper neck pouch sign (87). Bis zum Jahre 2004 gab es in der Literatur lediglich 12 veröffentlichte Fälle mit diesem Zeichen. Die Erstbeschreiber waren Eyheremendy und Pfister im Jahre 1983 (88). Shulman et al. fanden bei der Kombination aller 3 beschriebenen sonographischen Ereignisse einen positiv prädiktiven Wert von 100%, allerdings war die Fallzahl mit 25 nicht sehr hoch (85). Langer et al. hingegen eruierten den vollkommen abwesenden fetalen Magen als zuverlässigen Marker im Rahmen von 10 untersuchten Fällen. Die Vorstellung, dass ein erhöhter Fruchtwasserspiegel spezifisch für diese Fehlbildung ist, konnte durch eine experimentelle Studie an Schafen widerlegt werden. Beim Vorliegen einer Ösophagusatresie war die Fruchtwasserproduktion vermindert und gleichzeitig die transmembranöse Absorption des fetalen Urins stark erhöht (87). Dies konnte ebenso in der vorliegenden Studie gezeigt werden, da es bei keinem der Kinder pränatal Beschreibungen eines Polyhydramnions oder upper neck pouch signs gab. Der einzig pränatal korrekt erkannte Fall hatte während der Schwangerschaft einen nicht darstellbaren Magen. Die 4 falsch positiven Feten zeigten vermehrtes Fruchtwasser, was den Verdacht auf eine Ösophagusatresie rechtfertigte. Somit konnte auch im untersuchten Patientengut eindrucksvoll nachvollzogen werden, wie unsicher die beschriebenen sonographischen Zeichen sind. Eine Untersuchung mit größeren Fallzahlen könnte Aufschluss darüber bringen, welche Faktoren und welche der Kombinationen am sinnvollsten und mit der höchsten Treffsicherheit verbunden sind.

In der vorliegenden Studie lag der positiv prädiktive Wert bei 20%, da von 5 vermuteten Fällen nur einer nach der Geburt tatsächlich betroffen war. Es gab zusätzlich 2 Kinder, bei denen die Diagnose einer Ösophagusatresie während der Schwangerschaft nicht gestellt wurde. Has et al. fanden mit 56% einen sehr viel höheren Vorhersagewert. Die Sensitivität in dieser Studie betrug 42% (83). Stringer et al. fanden heraus, dass der positiv prädiktive Wert abhängig von den erkannten Markern stark schwankt: von 39% bei einer Magenblase bis hin zu 56% beim Vorhandensein von Polyhydramnion und nicht sichtbarem fetalen Magen (89). In anderen Studien konnte eruiert werden, dass 56-83% der Feten mit dem Verdacht auf eine Ösophagusatresie nach der Geburt eine vollkommen normal entwickelte Speiseröhre aufwiesen, so dass sich der Vorhersagewert zwischen 44-17% bewegte (89;90). Langer et al. zogen nach dem Verdacht auf eine Atresie der Speiseröhre zusätzlich eine MRT-Untersuchung zu Rate und konnten damit einen positiv prädiktiven Wert von 83,3% erurieren. Ohne diese Maßnahme hätte der Vorhersagewert lediglich 50% betragen. Daraus schlussfolgerten die Autoren, dass beim sonographischen Verdacht einer Ösophagusatresie durch ein fetales MRT die Diagnose nicht-invasiv gesichert oder verworfen werden kann (82).

Die pränatale Diagnose einer Ösophagusatresie gestaltet sich u.a. aus den folgenden Gründen schwierig:

- 1) In ca. 90% der Fälle gibt es eine tracheo-ösophageale Fistel, die eine Passage des Fruchtwassers erlaubt und somit zu einer normalen Ausdehnung des Magens führt.
- 2) Bei Betroffenen ohne eine Fistel kommt es durch die Magensekretion zu einer Flüssigkeitsansammlung im fetalen Magen.
- 3) Die typischen sonographischen Zeichen eines Polyhydramnions und eines abwesenden fetalen Magens kommen äußerst selten vor dem Beginn des 3. Trimenons vor. In vielen Ländern ist in diesem Abschnitt der Schwangerschaft kein Routine-Ultraschall mehr vorgesehen, so dass zahlreiche Studien eine geringe Sensitivität aufweisen.
- 4) Keines der Kriterien ist pathognomonisch oder definitiv.
- 5) Trotz einer pränatalen Diagnose anhand sonographischer Kriterien kann das Outcome der Betroffenen vor der Geburt nicht adäquat abgeschätzt werden.

Der Sinn der korrekten pränatalen Diagnostik liegt vor allem in der möglichst frühzeitigen Suche nach assoziierten Fehlbildungen, denn von diesen ist das Outcome der Feten im Wesentlichen abhängig. Darüber hinaus empfehlen Kalache et al. bei der Entdeckung zusätzlicher Malformationen eine Karyotypisierung, da in der Literatur ca. 20% der publizierten Fälle eine Trisomie 21 bzw. 18 aufwiesen (83;84). Von den 3 betroffenen Kindern in der vorliegenden Studie war die Ösophagusatresie nur in einem Fall eine isolierte Fehlbildung. Die Dymorphie und Stenose der Speiseröhre war bei einem Neugeborenen die Begleiterscheinung einer kongenitalen Zwerchfellhernie. Beim anderen Fall handelte es sich um eine Ösophagusatresie im Rahmen einer VATERL-Assoziation, wobei zusätzlich eine Analatresie, eine rekto-urethrale Fistel, Urethralklappen und ein ASD vorlagen. Eine Chromosomenanomalie fand sich bei keinem der Neugeborenen. Barnewolt ging davon aus, dass über 50% der Betroffenen koinzidente Anomalien aufweisen, wobei er als häufigste Varianten die VATERL-Assoziation und kardiale Fehlbildungen aufführte (91). Bei Shulman et al. hatten nur 20% weitere Anomalien, die ausschließlich das kardiovaskuläre System betrafen. Alle isolierten Fälle überlebten, was eine Mortalität von 20% zur Folge hatte (85). Auch D'Elia gehen davon aus, dass Kinder ohne zusätzliche Anomalien eine 86%-ige Überlebensrate haben (87). Bei Has et al. gab es zwischen der Gruppe mit einer isolierten Ösophagusatresie und der mit weiteren Fehlbildungen einen signifikanten Unterschied

hinsichtlich der perinatalen und postoperativen Mortalität (8,1% versus 17,1%) (83). In der vorliegenden Studie verstarb innerhalb der Neonatalperiode keines der 3 Kinder.

Somit lässt sich die Atresie der Speiseröhre als relativ benigne Anomalie mit einer guten Prognose bezeichnen. Allerdings ist laut den Erkenntnissen von Has et al. die Mortalität von pränatal erkannten Fällen höher als die von postnatal entdeckten. Dies ist mit der Tatsache zu begründen, dass die während der Schwangerschaft diagnostizierten Kinder häufiger assoziierte Fehlbildungen haben. Diese sind oft die Ursache für die pränatale Entdeckung (83).

Um eine postnatale Verlegung zu vermeiden, ist die Geburt an einem Zentrum der Perinatalmedizin von großer Wichtigkeit. Die korrekte pränatale Diagnose schafft die Voraussetzung für die Vorbereitung einer solchen Geburt. Unmittelbar postnatal besteht ein hohes Risiko für eine Aspirationspneumonie. Aus diesem Grund kann die geplante Geburt und zeitnahe postnatal-chirurgische Versorgung die Prognose der Kinder darüber hinaus verbessern. Die Eltern können sich auf die Geburt ihres Kindes psychisch vorbereiten, sich über die bevorstehende Therapie informieren und damit auseinandersetzen. Die untersuchten Kinder in der vorliegenden Studie wurden alle am ersten Lebenstag operativ versorgt.

#### 4.5.2 Fehlbildungen des Darmtraktes

In der vorliegenden Studie gab es folgende positiv prädiktive Werte in Hinblick auf Dünndarm-, Dickdarm- und Anusauffälligkeiten:

Parameter	Duodenum	Jejunum	Ileum	Kolon	Anus
PPW	90%	100%	100%	0%	40%
richtig positiv	9	2	2	0	2
falsch positiv	1	0	0	1	3

Tabelle 4-3 Darstellung des positiv prädiktiven Wertes der einzelnen Abschnitte des Magen-Darmtraktes

Bei Corteville et al. fanden sich ähnliche Ergebnisse. Der positiv prädiktive Wert für Dünndarmläsionen lag bei 72,7% und die Sensitivität bei 100%. Im Gegensatz dazu betrug die Treffsicherheit beim fetalen Dickdarm lediglich 18% und die Sensitivität 7,7% (92). Diese Unterschiede in der Erkennung von proximalen und distalen Läsionen sind mit den unterschiedlichen Funktionen des Dünn- und Dickdarmes während der Fetalzeit zu begründen. Der Dickdarm hat seine Aufgabe bis zur Geburt lediglich als Mekoniumreservoir.

Der Dünndarm ist während der Schwangerschaft verantwortlich für die Absorption des geschluckten Fruchtwassers. Eine entsprechende Obstruktion macht sich im Ultraschall deshalb durch eine proximale Dilatation deutlich bemerkbar. Häusler et al. fanden in ihrer Erhebung einer unselektierten Population aus 18 europäischen Gebieten heraus, dass 34% der gastrointestinalen Obstruktionen pränatal erkannt werden konnten. Im Einzelnen variierte die Sensitivität abhängig von der Lokalisation der Verengung: 52% Duodenum, 40% Jejunum bzw. Ileum, 29% Dickdarm. Dabei wurden isolierte Fälle generell sehr viel später in der Schwangerschaft entdeckt als Obstruktionen mit assoziierten Fehlbildungen. 9% der Kinder hatten Chromosomenanomalien (93). In der vorliegenden Studie hatten 10,5% abnorme Chromosomen. Bei Skupski et al. schwankte die Sensitivität der pränatalen Diagnostik für gastrointestinale Obstruktionen zwischen 14-86% - abhängig vom betroffenen Darmabschnitt (94). Veyac et al. untersuchten, inwieweit bei dem Verdacht auf Anomalien des gastrointestinalen Traktes die MRT Zusatzinformationen liefern kann. Malformation können vorliegen bei der Entdeckung von echogenen oder dilatierten Darmschlingen, Polyhydramnion oder dem double bubble-Zeichen. Dies alles können aber ebenso transiente physiologische Erscheinungen während der Schwangerschaft sein, so dass die Sensitivität stark schwanken kann. In diesen Fällen kann die fetale MRT bei der Diagnosestellung helfen und wird von Veyac et al. empfohlen (95). In der vorliegenden Studie fanden sich im Kapitel der unspezifischen Diagnosen des Gastrointestinaltraktes 5 pränatale Fälle von echogenen Darmschlingen, die sich postnatal unauffällig entwickelten. Corteville et al. eruierten bei 16.471 Feten 89 mit auffälligen Darmschlingen. Nach der Geburt wiesen davon lediglich 22 tatsächlich eine gastrointestinale Fehlbildung auf, was einen positiv prädiktiven Wert von 24,8% zur Folge hatte. Von den 33 isoliert echogenen Darmschlingen ohne weitere Auffälligkeiten hatte nur ein Fall eine Fehlbildung. Dies spiegelt die Unsicherheit im Umgang mit dieser Erscheinung wider.

Es stellt sich selbstverständlich die Frage, ob die korrekte pränatale Diagnostik das Outcome der Kinder verbessern kann. Die Erhebung von Romero et al. konnte belegen, dass die Gruppe der pränatal diagnostizierten Fälle eine signifikant geringere Morbidität aufzuweisen hatte (96). Dies ist durch verschiedene Maßnahmen begründet, die nur durch die Diagnose während der Schwangerschaft möglich werden:

- 1) Es kann sorgfältig nach weiteren Fehlbildungen gesucht werden und somit die Prognose des Kindes abgeschätzt werden. Bei infausten Fällen kann eine Interruptio durchgeführt werden.

- 2) Die Geburt kann optimal geplant werden hinsichtlich Termin, Ort und Modus.
- 3) Eine zeitnahe Untersuchung und Kontrolle während der Schwangerschaft führt dazu, dass bei einer Verschlechterung der Situation so schnell wie möglich therapeutische Maßnahmen ergriffen werden können.
- 4) Betroffene Eltern können auf die Geburt und nachfolgende chirurgischen Eingriffe vorbereitet werden.
- 5) Die Zusammenstellung eines multidisziplinären Teams aus Neonatalogen, Kinderchirurgen und Pränataldiagnostikern ist bereits vor der Geburt möglich.
- 6) Die operative Versorgung ist nach der vitalen Stabilisierung des Kindes schnellstmöglich durchführbar. Damit werden Sekundärkomplikationen vermieden.

Grundsätzlich ist die Prognose von intestinalen Atresien als gut einzuschätzen. Sie ist stark abhängig von assoziierten Fehlbildungen, der Frühgeburtlichkeit und damit verbundenen fetal respiratorischem Stress sowie postoperativen Komplikationen wie einem Kurzdarmsyndrom. In der vorliegenden Studie betrug die Mortalität für Anomalien des Darmtraktes 21,1%. Die Mortalität der Kinder mit Anomalien des Dünndarms lag innerhalb der Neonatalperiode bei 14,3% (Duodenalanomalien 22,2%, Jejunumanomalien 0%, Ileumanomalien 0%). Alle überlebenden Kinder wurden innerhalb der ersten Lebensstage operativ versorgt. Die verstorbenen Neugeborenen waren vital nie stabil genug für eine chirurgische Intervention. Escobar et al. beschrieben das Langzeitüberleben mit einer Quote zwischen 86-90% als exzellent. Die Morbidität der Kinder entsteht vor allem durch Gastritiden, Magen- und Duodenalobstruktionen, Pankreatitiden oder später entstehenden Magen-Karzinomen (97). Die Mortalität innerhalb der ersten 3 Lebensmonate betrug im Falle der Analatresien 40%.

Die sonographische Diagnose einer **Dünndarmatresie** basiert auf den sonographischen Zeichen eines double bubble (Ansammlung von Fruchtwasser im dilatierten Magen und proximalen Duodenum) und des begleitenden Polyhydramnions.

Autoren	Polyhydramnion	Double bubble
Veyac et al. (95)	50%	keine Angabe
Lawrence et al. (98)	keine Angabe	87%
Bittencourt et al. (99)	100%	100%
Charité	78%	78%

Tabelle 4-4 sonographische Zeichen im Literaturvergleich bei Dünndarmatresie

Die **Duodenalatresie** tritt bei 1:7500 Lebendgeburten auf und kann entweder durch einen intrinsischen oder extrinsischen Mechanismus entstehen (81). Die intrinsische Variante resultiert aus einer inkompletten Kanalisation des fetalen primitiven Darmes, während die extrinsische Variante durch einen Defekt in der Entwicklung der Nachbarstrukturen wie z.B. Pankreas, Portalvene oder dem sekundären Persistieren eines kongenitalen Bandes über dem Duodenum nach einer inkompletten Rotation des Darmes begründet ist (99). Von Weiss et al. wurde ein Pankreas annulare als Ursache in einer Fallbeschreibung analysiert (100). In der vorliegenden Studie hatten 44,4% der Kinder einen Pankreas annulare in Verbindung mit einer Duodenalatresie. Dieser war bei allen Feten pränatal sonographisch gesehen worden, wie es auch bei Weiss et al. der Fall gewesen war. Barnewolt et al. gehen davon aus, dass ca. 20% der Betroffenen durch ein Pankreas annulare eine Dünndarmobstruktion erleiden (91). In einer weiteren Erhebung hatten 62 der 169 Kinder (36,7%) eine solche Pankreasanomalie (97).

Bei Bittencourt et al. hatten 53% assoziierte Fehlbildungen inklusive Chromosomenanomalien. Sie gehen davon aus, dass die Trisomie 21 mit einer Frequenz von 30-50% die häufigste Begleiterscheinung ist (99). Escobar et al. hatten 50% mit koinzidenten Anomalien und 30% mit Down-Syndrom (97). Bei Veyac et al. waren über 50% von zusätzlichen Malformationen betroffen (95). Escobar et al. hatten einen Anteil von 46% mit koinzidenten Fehlbildungen und 27% mit Down-Syndrom (97). 60% hatten bei Lawrence et al. weitere Fehlbildungen, wobei 38% eine Chromosomenanomalie aufwiesen (73% Trisomie 21, 18% verschiedene Deletionen, 9% Triploidie) (98). Dazu stellten Barnewolt et al. fest, dass über 30% der Feten mit Duodenalatresie bzw. –stenose ein Down-Syndrom haben und über 15% der Kinder mit Trisomie 21 eine Duodenalatresie oder –stenose aufweisen (91). In der vorliegenden Studie hatten 22,2% der Neugeborenen eine Trisomie 21. Weitere 44,4% hatten koinzidente Fehlbildungen, so dass lediglich 33,3% der Fälle isolierte Fehlbildungen waren. Diese Quote liegt im Vergleich mit den Angaben in der Literatur hoch, denn es wurden nur Lebendgeborene ausgewertet. Somit muss man davon ausgehen, dass die besonders schweren Fälle durch eine Interruptio oder einen Abort bereits ausgeschlossen wurden.

Das entstehende Polyhydramnion führt in vielen Fällen zu einer Frühgeburtslichkeit, was sich in einem prozentualen Anteil von 55,5% widerspiegelte. Bei Escobar et al. kamen 45% der Kinder vor Vollendung der 37. SSW zur Welt (97).

Die Gleichverteilung der Geschlechter fand sich bei Lawrence et al. und Escobar et al. ebenso wie in der vorliegenden Studie (97;98).

Mit 67% Sectio caesarea und 33% vaginalen Entbindungen wich in der vorliegenden Studie der Geburtsmodus ebenso von der üblichen Verteilung ab wie bei Bittencourt et al. mit 70% Schnittentbindungen und 30% vaginalen Geburten (99).

Mit einer Inzidenz von 1:5000 Lebendgeburten sind **Jejunal- bzw. Ileumatresien** häufige kongenitale Fehlbildungen. Sie sind höchstwahrscheinlich das Resultat der Unterbrechung der mesenterialen Blutzufuhr nach der 12. SSW (95). Bei einer Jejunalatresie tendieren die Atresien dazu, multipel lokalisiert zu sein (91). Bei 33,3% der Fälle in der vorliegenden Studie war dies im Rahmen eines Apple-Peel-Syndroms der Fall. 40% der Kinder hatten infolge der Ileumatresie eine Mekoniumperitonitis. Diese entsteht auf dem Boden einer Darmperforation, die in den meisten Fällen den Dünndarm betrifft. In der Arbeit von Veyac et al. waren 22,2% der Kinder von einem solchen Ereignis betroffen (95). Kolonatresien sind seltener als Ileumatresien aber schwer von ihnen zu unterscheiden, insbesondere wenn das Kolon ascendens betroffen ist (101). Dies zeigte sich in der vorliegenden Studie beim einzig falsch positiven Fall einer Ileumatresie, der sich postnatal als Atresie des aufsteigenden Kolons erwies.

Da die embryologische Entwicklung des anorektalen Segmentes sehr komplex ist, können verschiedene Anomalien bei einer Fehlentwicklung daraus resultieren. Eine **Analatresie** kommt bei 1:5000 lebendgeborenen Kindern vor (102). Die pränatale Diagnose ist äußerst schwer zu stellen (103), was sich in einem positiv prädiktiven Wert von 40% in der vorliegenden Studie widerspiegelt. Die Vermutung einer solchen Diagnose sollte aufkommen beim sonographischen Entdecken eines dilatierten Kolons – vor allem bis über das Ende des 2. Trimenons hinaus. In manchen Fällen fehlt der typische Analkanal im 3. Trimenon. Häufig wird die Diagnose jedoch erst nach der Geburt gestellt wie bei den 3 untersuchten Fällen der vorliegenden Studie. Eine Analatresie ist eine seltene Fehlbildung, die isoliert oder in Kombination mit anderen Fehlbildungen auftreten kann. In der vorliegenden Studie hatten nur 20% keine weiteren Anomalien. 40% der Analatresien waren Bestandteile komplexer Syndrome (1x VATERL, 1x ohne nähere Bezeichnung). Die verbleibenden 40% hatten mehrere weitere Malformationen über die Atresie des Anums hinaus. Berrocal et al. fanden lediglich bei 40% der Kinder assoziierte Fehlbildungen (101). Die vorliegende Studie stellte ein selektiertes Patientengut dar, da viele isolierte Analatresien erst postnatal diagnostiziert werden und somit keinen Eingang in die vorliegende Untersuchung fanden. Da Kinder mit multiplen Anomalien eine größere Chance haben, dass eine vorhandene Analatresie im

Rahmen der detaillierten Suche nach assoziierten Fehlbildungen entdeckt wird, gab es im untersuchten Patientengut eine eher hohe Zahl von Kindern mit weiteren Malformationen. Besonders häufig war bei Berrocal et al. das urogenitale System von assoziierten Fehlbildungen betroffen (101). In der vorliegenden Studie hatten 75% der Kinder mit zusätzlichen Anomalien Auffälligkeiten am urogenitalen System. Aus diesem Grunde scheint es sinnvoll, bei der pränatalen Diagnose einer Analatresie ganz besonders den Urogenitaltrakt auf Malformationen hin zu untersuchen (101).

Lam et al. postulierten, dass mehr Buben als Mädchen von dieser Fehlbildung betroffen sind (102). Dies kann anhand der vorliegenden Daten mit 40% Jungen und 60% Mädchen nicht bestätigt werden, wobei die Fallzahl jedoch gering war.

#### 4.5.3 Mesenterialzysten, Fehlbildungen des Gallensystems und der Leber

In der vorliegenden Studie gab es einen richtig positiven Fall einer **gastrointestinalen Zyste**, deren Differentialdiagnose eine Choledochuszyste war. Weitere alternative Diagnosen sind laut Veyac et al. Ovarialzysten, hepatische Zysten, Mekoniumpseudozysten, Zysten des Omentum majus, Nierenzysten oder Neuroblastome (95). Der falsch positive Fall präsentierte sich postnatal als Ovarialzyste. Enterale Zysten sind eine seltene Läsion mit einer Inzidenz von 1:10.000 Lebendgeburten, die Mehrzahl findet sich im Bereich des Dünndarms (Ileum) und nur eine geringe Zahl wird pränatal erkannt (95;104). Dies spiegelt der positiv prädiktive Wert von 50% in der vorliegenden Studie wider. Ohne die korrekte pränatale Diagnose haben ca. 85% der Kinder nach der Geburt unspezifische Symptome für mehrere Monate bevor eine komplette Diagnostik und chirurgische Therapie durchgeführt werden (95). Aus diesem Grund erfahren nicht diagnostizierte Kinder oftmals lebensbedrohliche Komplikationen. Die Diagnose basiert in der Regel auf der Detektion einer zystischen Struktur mit einer dicken, mehrschichtigen Wand nahe der Darmschlinge. Richards et al. fanden heraus, dass 1/3 der Betroffenen assoziierte Fehlbildungen haben und mehr Jungen betroffen sind (105). Das untersuchte Kind des Autors hatte keine koinzidenten Anomalien und war männlichen Geschlechts. Ein einzelner Fall lässt jedoch kaum Rückschlüsse auf die Richtigkeit dieser Aussagen zu.

Redkar et al. stellten fest, dass es bis zum Zeitpunkt ihrer Studie (1998) keine Angaben zur Korrektheit der pränatalen Diagnosen von **Gallengangsanomalien** gab. Aus diesem Grund untersuchten sie 13 Kinder (3x Gallengangsatresie, 10x Choledochuszyste) und eruierten eine 15%-ige Sensitivität (103). In der vorliegenden Studie lag der positiv prädiktive Wert mit 67% sehr hoch. Allerdings gab es zusätzlich 4 falsch negative Fälle, wobei nicht alle komplett erfasst werden konnten. In der Literatur wurde die pränatale Erkennung einer Choledochuszyste erstmals durch Dewbury et al. im Jahre 1980 beschrieben (106). Sie stellt eine embryonal entstandene zystische oder fusiforme Erweiterung des Ductus choledochus dar. Eine Gallengangsatresie ist ein angeborener oder perinatal erworbener, progressiv obliterierender, segmentaler oder vollkommener Verschluss der extrahepatischen und später intrahepatischen Gallengänge. Die Ätiologie ist bis heute unklar (107). Eine korrekte pränatale Diagnose erlaubt die Möglichkeit der frühen definitiven chirurgischen Versorgung der Choledochusdilatation bzw. Gallengangsatresie und damit einer erheblich verbesserten Prognose für die betroffenen Kinder. Allerdings verstarben beide pränatal korrekt diagnostizierten Fälle in der vorliegenden Studie. Insgesamt lag die Überlebensrate bei lediglich 33%.

Die bei 4 Kindern pränatal vermutete **Leberanomalie** konnte postnatal bei 3 Fällen bestätigt werden, so dass sich ein positiv prädiktiver Wert von 75% eruiieren ließ. Es handelte sich dabei um einen Fall mit Leberzysten und 2 Fälle mit intrahepatischen Verkalkungen (AV-Malformationen). Leberkalzifikationen stellen einen häufigen pränatalen Untersuchungsbefund mit einer Inzidenz von 1:1000 bis 1750 Lebendgeborenen dar (108). Sie sind hyperechogene Gebiete, die im fetalen Ultraschall der Leber auffallen. Cohen et al. beschreiben diese Hyperechogenität der Leber als ein Phänomen mit einer unverständenen Ätiologie während der pränatalen Periode (109). Ihre Fallbeschreibung zeigte, dass eine inutero-Diagnose machbar ist, was sich auch anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie nachvollziehen lässt. Die wichtigsten Ursachen für Leberläsionen sind fetale Infektionen, vaskuläre Ereignisse, die die Leber betreffen, Steine in den Gallenwegen oder hepatische Tumoren (110). Leberverkalkungen können isoliert auftreten, wie die untersuchten Fälle in der vorliegenden Studie, oder im Rahmen von Chromosomenanomalien bzw. assoziierten Fehlbildungen. Aus diesem Grund sind sowohl eine Karyotypisierung bei der pränatalen Entdeckung Standard (wurde bei 67% der Kinder durchgeführt) als auch die Suche nach serologischen Markern für Infektionen (bei 100% untersucht). Wenn diese Untersuchungen keine Auffälligkeiten ergeben, haben die Kinder eine hervorragene Prognose (108).

Autoren	Fallzahl	Isolierte Fälle in Prozent (Anteil Überlebender bei Isolierten)
Simchen et al. (110)	61	34,4 (90,5)
Avni et al. (111)	6	50 (100)
Bronshtein et al. (108)	14	64,3 (100)
Stein et al. (112)	33	75,8 (96)
Achiron et al. (113)	5	80 (100)
Koopman et al. (114)	7	71,4 (100)
Charité	3	100 (100)

Tabelle 4-5 Literaturvergleich der isolierten Fälle mit Leberläsionen und deren Überlebensrate

#### 4.5.4 Mekoniumperitonitis

Die Mekoniumperitonitis ist eine abakterielle entzündliche Reaktion im Abdomen. Sie entsteht bei Feten oder Neugeborenen als Resultat einer intestinalen Perforation (meist Dünndarm), wobei steriles Mekonium in die Bauchhöhle austritt. Ein solches Ereignis ist laut Blumenthal et al. bereits ab der 18. Gestationswoche möglich (115). Ab diesem Zeitpunkt sind die Bedingungen für die Entstehung einer Mekoniumperitonitis mit der Bildung von Mekonium und einer genügenden Darmperistaltik gegeben. Die 3 richtig positiven Fälle der vorliegenden Studie wurden zwischen der 31. und 37. SSW diagnostiziert. Als Ursachen für die Perforation konnten eine Ileum- und eine Jejunalatresie sowie eine Mukoviszidose demaskiert werden. Im vierten Fall, der pränatal nicht erkannt worden war, fand sich postnatal keine Begründung für die Entstehung der Mekoniumperitonitis. Chan et al. geben die Inzidenz einer zystischen Fibrose im Falle einer Mekoniumperitonitis mit 15-40% an, was sich mit den eruierten 25% in der vorliegenden Arbeit deckt (116). Chalubinski et al. fanden mit 8% einen deutlich geringen Anteil als Ursache (117). Weitere Möglichkeiten für die Ätiologie einer Perforation können sein: Darmatresien an anderer Stelle, Meckel-Divertikel, peritoneales Band, kongenitale Infektion mit Parvovirus B19 oder eine Mesenterialgefäßinsuffizienz (118;119).

Intrauterin manifestiert sich die Krankheit sonographisch sichtbar oftmals als Polyhydramnion mit oder ohne einer intraabdominellen Masse und Dilatation der Darmschlingen (116;119-122). Später bildet sich häufig Aszites als Reaktion auf das ausgetretene Mekonium. Werden intrauterin Verkalkungen im fetalen Abdomen gesehen, sollte dies Anlass zu differentialdiagnostischen Überlegungen geben. Dabei steht die

Diagnose einer Mekoniumperitonitis im Vordergrund. Daneben müssen verkalkende Tumoren sowie Leberkalzifikationen in Erwägung gezogen werden.

Autoren	Fallzahl	Polyhydramnion (Oligohydramnion)	fetaler Aszites	intraabdominelle Kalzifikation
Kamata et al. (121)	7	42,9% (0)	100%	14,3%
Shyu et al. (118)	17	52,9% (0)	70,6%	94,1%
Tseng et al. (123)	19	21,1% (15,8%)	keine Angabe	78,9%
Charité	4	0 (25%)	50%	25%

Tabelle 4-6 Vergleich sonographischer auffälliger Parameter während der Schwangerschaft

Die Begleiterscheinung von vermehrtem Fruchtwasser führt häufig zu Frühgeburtlichkeit (121). In der vorliegenden Studie gab es mit einem Anteil von 50% eine signifikante Häufung von prätermen Geburten. Dies war vergleichbar mit 31,5% bei Tseng et al. (123).

Heute gilt üblicherweise die Einteilung nach de Lorimer et al., die zwischen Typ I (generalisierte Peritonitis), Typ II (Mekoniumpseudozyste) und Typ III (Kalzifikation) unterscheidet (124). Ätiologie und Zeitpunkt der Perforation spielen eine Rolle bei der Ausbildung der verschiedenen Formen. Die Studie des Autors brachte in der Hälfte der Fälle Typ I und in der anderen Typ II zutage. Tseng et al. hatten mit 58% den Hauptanteil an kalzifizierten Fällen (26% Typ I, 16% Typ II) (123). Die Erhebung von Kamata et al. erbrachte als Resultat ein höheres Risiko für die Entstehung von Komplikationen in Gruppe I und II im Vergleich zu Gruppe III (121). Diese Aussage kann durch die vorliegenden Ergebnisse unterstützt werden, da 75% der Kinder in diesen beiden Gruppen postoperative Probleme entwickelten. Typ III stellt eine intrauterine Spontanheilung dar, da die Kalzifikation entsteht, wenn die Mekoniumperitonitis lange genug persistiert. Dann kommt es in den inflammatorischen Gebieten zur Bildung eines Kalziumdepots. Die Persistenz der Perforation ist unmittelbar postnatal von großer Bedeutung in Hinblick auf die Notwendigkeit einer Operation. In der Studie von Chan et al. wurde aus diesem Grund vor der ersten oralen Nahrungsaufnahme ein CT durchgeführt, um das Entstehen einer bakteriellen Peritonitis zu vermeiden (116).

Die Mortalität innerhalb der Neonatalperiode lag bei den betrachteten Fällen bei 0%. Die Rate an verstorbenen Neugeborenen betrug bei Dirkes et al. 11%, bei Chalubinski et al. 11%, bei Forster et al. 14%, bei Shyu et al. 17,6% sowie 18% bei Eckoldt et al. (117;118;120;122;125). Im Vergleich dazu war bei Payne et al. und Tibboel et al. die Mortalität mit 40-50% noch höher (126;127). In der Studie des Autors fand sich mit einer Operation während des ersten Lebenstages bei 100% der Fälle die gleiche Vorgehensweise wie bei Eckoldt et al. (122).

## 4.6 Muskel- und Skelettanomalien

### 4.6.1 Skelettanomalien

Kongenitale Fehlbildungen des Skelettsystems können durch den pränatalen Ultraschall immer häufiger erkannt werden (128). Das hat bei Malformationen wie einer Polydaktylie eine geringere klinische Bedeutung, da es kaum Langzeitmorbidity und Notwendigkeit zur Therapie gibt, im Gegensatz zu letalen Fehlbildungen wie der thanatophoren Dysplasie.

Die Erhebung von Kevern et al. ergab einen positiv prädiktiven Wert der Pränataldiagnostik von 84% bei Extremitätenfehlbildungen (129). Lapaire et al. stellten fest, dass eine frühe Diagnose während der Schwangerschaft für die Möglichkeit sorgt, die verängstigten Eltern ausführlich beraten zu können und im Falle einer vergeblichen Suche nach assoziierten Fehlbildungen zu beruhigen (130). Verständlicherweise sind Eltern außer sich, wenn eine Malformation pränatal nicht erkannt wurde und sie davon bei der Geburt überrascht werden. Dies kann angesichts einer treffsicheren pränatalen Diagnostik verhindert werden.

Generell empfehlen Blaicher et al. eine Karyotypisierung bei der Entdeckung von fetalen Fehlbildungen des Skelettsystems (131). Durch Edmonds et al. wurde die Inzidenz von Skelettanomalien mit 0,8% der Lebendgeborenen beziffert (132).

Durch eine verbesserte pränatale Treffsicherheit kann verhindert werden, dass Feten mit letalen Fehlbildungen des Skelettsystems zur Welt kommen. Es kann gezielt nach assoziierten Malformationen gesucht und bei einem multiplen Vorliegen derselben ein Abbruch der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Isolierte Anomalien haben eine gute Prognose. Die betroffenen Eltern können sich bereits während der Schwangerschaft mit der Anomalie auseinandersetzen und werden von diesem Anblick nicht erst zur Geburt überrascht. All diese Gründe machen es sinnvoll, den positiv prädiktiven Wert für Skelettfehlbildungen stetig zu erhöhen.

Die sogenannte „Vielfingrigkeit“ oder **Polydaktylie** stellt die Anlage eines zusätzlichen Fingers oder Zehs dar. In der Studie von Castilla et al. wurden 5927 Fälle untersucht, wovon lediglich 14,6% der Betroffenen zusätzliche Malformationen aufwiesen. Mit einer Inzidenz von 1,9:1000 Geburten ist die Polydaktylie eine häufige kongenitale Fehlbildung. In 53,4% war sie mit einer Syndaktylie vergesellschaftet (133). In der Studie des Autors gab es 2 Fälle eines pränatal richtig positiv erkannten zusätzlichen Fingers. In einem Fall war er eine isolierte Malformation, die zweite Hexadaktylie war Bestandteil eines Syndroms. Aufgrund ihrer seltenen Assoziation mit koinzidenten Fehlbildungen hat die Polydaktylie eine gute Prognose (134).

In der Häufigkeit der Skelettanomalien folgen nach der Myelomenigozele an zweiter Stelle mit 1:1692 Geburten die **Reduktionsdefekte** (135). In der vorliegenden Studie gab es 3 Fälle der unteren und 7 Fälle der oberen Extremität. Die bisher größte Erhebung zu diesem Thema von Stoll et al. ergab, dass die Erkennungsrate von Kindern mit zusätzlichen Fehlbildungen mit 49,1% signifikant höher war als bei Fällen mit isolierten Reduktionsdefekten (24,8%). 55% waren isolierte Fehlbildungen, während 45% assoziierte Anomalien aufwiesen (davon 14,3% Chromosomenanomalien und 33,9% im Rahmen von komplexen Syndromen) (136). Bereits 1994 wurden von Stoll et al. eine Studie mit dem gleichen signifikanten Ergebnis zu diesem Thema veröffentlicht. Damals wurden nur 4% der isolierten und 18,2% der komplexen Fälle pränatal gesehen (137). Von den 10 betroffenen Kindern in der vorliegenden Studie hatten die Hälfte isolierte Fehlbildungen. Darüber hinaus waren 4 Reduktionsanomalien Bestandteile eines Syndroms. Der verbleibende war ein komplexer Fall mit assoziierten Fehlbildungen.

Die komplexe Fußdeformität eines Pes equinovarus, excavatus et adductus besteht aus 4 Komponenten: equinus (Spitzfuß), varus (Supinationsstellung des Fersenbeins), excavatus (Hohlfuß) und adductus (Sichelfuß) (138). Die erste Beschreibung fand sich bereits in der griechischen Mythologie (128). Der **Klumpfuß** kann als eigenständiges Krankheitsbild oder als sekundäre Erkrankung auftreten (z.B. bei intrauterinem Platzmangel aufgrund eines Oligohydramnions, einer Mehrlingsgravidität oder eines Uterustumors). Die Ursache des idiopathischen Klumpfußes ist nicht bekannt (23). In der vorliegenden Studie traten 2 Fälle im Rahmen einer komplexen Skelettfehlbildung (Arthrogryposis multiplex congenita) auf, was neben assoziierten Chromosomenanomalien oder Syndromen als zusätzliche Ursache beschrieben wurde (139).

Da sich 19 von 21 pränatal vermuteten Diagnosen von Klumpfüßen nach der Geburt als richtig herausstellten, lag der positiv prädiktive Wert in der vorliegenden Studie mit 90,5% etwas über den Angaben in der Literatur. In allen ausgewerteten Arbeiten konnten besonders die komplexen Fälle (Klumpfüße mit assoziierten Fehlbildungen) fast vollständig pränatal erkannt werden. Dieses Tatsache beschrieben bereits Shipp et al. (140). Die Ursache könnte darin liegen, dass Klumpfüße aufgrund der Diagnose anderer Fehlbildungen und der sich anschließenden detaillierten Suche aufgedeckt werden oder in der umgekehrten Reihenfolge. Barry et al. und Keret et al. beschrieben als generellen Grund für die falsch positive Diagnose eines Klumpfußes dessen transiente Erscheinung in manchen Fällen (139;141).

Autoren	Fallzahl	PPW gesamt	PPW isolierte Fälle	PPW komplexe Fälle
Mammen et al. (23)	87	82,8%	71,0%	93%
Treadwell et al. (142)	56	89,3%	60,0%	100%
Bar-On et al. (143)	43	83,0%	77,0%	100%
Charité	21	90,5%	77,8%	100%

Tabelle 4-7 Vergleich des positiv prädiktiven Wertes (PPW) in der Literatur

Die Gründe für eine erweiterte Untersuchung während der Schwangerschaft waren in der vorliegenden Studie anteilmäßig ähnlich denen bei Malone et al.: 42% vs. 45% Auffälligkeit beim Routine-Ultraschall, 16% vs. 33% erhöhtes maternales Alter, 26% vs. 10% belastende Familienanamnese. Das mediane Alter betrug 29 Jahre in der Arbeit des Autors und 30,5 Jahre bei Malone et al. (138).

Die Inzidenz eines Klumpfußes wurde mit 1:1000 Geburten angegeben, wobei eine familiäre Häufung vorkam (128). In der Arbeit von Treadwell et al. konnte eine Inzidenz des Klumpfußes bei Ungeborenen mit 0,43% eruiert werden im Gegensatz zu 0,09% bei Neugeborenen (142). Jungen sind doppelt so häufig betroffen wie Mädchen, was sich auch in der vorliegenden Studie mit einem Anteil von 68,4% männlichen und 31,6% weiblichen Individuen zeigte (138). Davon hatten 57,9% bilaterale und 42,1% unilaterale Klumpfüße – etwa wie in der Erhebung von Malone et al (138). Vergleichbar war das ebenso mit 48% ein- und 52% beidseitiger Betroffenheit in der Studie von Mammen et al (23).

Das postnatale Outcome wird in als sehr unterschiedlich beschrieben. Es reicht von einer isolierten Fehlbildung, bei der keine Therapie notwendig ist, bis hin zu chirurgischer Intervention im Rahmen von Syndromen, Chromosomenauffälligkeiten oder neuromuskulären Erkrankungen. Nach der Geburt unterziehen sich laut der Aussage von Fordham et al. 75% der pränatal diagnostizierten Fälle einer Operation, was deutlich mehr war, als Sobel et al. eruierten (128;144). Tillett et al. fanden in ihrer Erhebung heraus, dass in 26% der Fälle die Fehlbildung so mild ausfiel, dass kein therapeutisches Eingreifen notwendig wurde (145). Keinem Autor ist es bisher gelungen einen Faktor zu finden, der in der Lage war vorauszusagen, ob ein pränatal gesehener Klumpfuß postnatal therapiebedürftig wird oder nicht. Die erste Beschreibung einer operativen Versorgung in Form einer Achillessehnenverkürzung fand 1963 durch Ponseti und Smoley statt (141). Heute sind oftmals mehrere chirurgische Eingriffe bis zur vollständigen Genesung notwendig. Unter optimalen Bedingungen sollte die Therapie schon bei der Geburt beginnen durch eine entsprechende Schienung der Füße. An dieser Stelle stößt die Studie des Autors an seine

Grenzen, da entsprechende Operationen in den meisten Fällen erst nach dem Betrachtungszeitraum durchgeführt wurden, so dass die Aussage von 42% operativ versorgter Fälle möglicherweise nicht vollständig war.

In der betrachteten Studienpopulation wiesen 6 von 19 Neugeborenen (31,6%) koinzidente Fehlbildungen auf. Bei Bar-On et al. waren 60,1% isolierte Klumpfüße, was nicht zu vergleichen war mit 50% bei Bakalis et al., 33% bei Treadwell et al. oder 30% bei Jeanty et al. (142;143;146;147). Malone et al. hingegen postulierten sogar, dass nur 10% der betroffenen Fälle mit Klumpfuß assoziierte Fehlbildungen aufweisen (138). Diese unterschiedlichen Angaben hängen mit der untersuchten Studienpopulation zusammen. In einigen Arbeiten wie der vorliegenden wurden nur Lebendgeborene eingeschlossen. Fälle mit vielen zusätzlichen Malformationen und einer konsekutiv schlechten Prognose werden häufig abgetrieben oder versterben intrauterin, so dass diese keine Berücksichtigung fanden. Generell sollte bei der pränatalen Diagnose eines Klumpfußes die sorgsame Suche nach weiteren Fehlbildungen erfolgen, da diese in der Regel das Outcome determinieren (23). In diesem Zusammenhang stellt einen oft diskutierten Aspekt die Notwendigkeit einer invasiven Diagnostik im Falle isolierter Klumpfüße zum Ausschluss einer Chromosomenanomalie dar. In der vorliegenden Studie kam es in 62,5% isolierter Klumpfüße pränatal zu einer Karyotypisierung. Shipp et al. fanden bei ihrer Studie in 6% einen auffälligen Karyotypen und leiteten daraus die Schlussfolgerung ab, eine invasive Diagnostik immer durchzuführen, die von Pagnotta et al. unterstützt wurde (140;148). Katz et al. und Bar-On et al. waren jedoch der Meinung, dass es keine Indikation für eine invasive Diagnostik gibt, wenn eine detaillierte Sonographie keine assoziierten Fehlbildungen ergeben hat und keine zusätzlichen Indikationen für eine Karyotypisierung vorliegt (138;143;149). Auch Woodrow et al. konnte bei 17 isolierten Fällen keine Chromosomenanomalie finden, was sich mit den Erkenntnissen dieser Studie deckt, da keiner der Fälle einen auffälligen Karyotypen aufwies (150). Es gibt in der veröffentlichten Literatur keine nachgewiesene Assoziation zwischen Aneuploidie und Klumpfüßen. Aus diesem Grund sehen Malone et al. das Risiko einer invasiven Diagnostik in einem solchen Fall als nicht gerechtfertigt an (138).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bei einem isolierten Klumpfuß die Prognose sehr gut ist, da seine Erscheinung bei der Geburt rückläufig sein kann und/oder keiner Therapie bedarf. Dies und die teilweise hohe Rate an falsch positiven Fällen sorgt jedoch dafür, dass die betroffenen Eltern während der Schwangerschaft oft zu unrecht in Angst und Panik versetzt werden. Deshalb gilt es, die Treffsicherheit weiterhin zu steigern, um solchen Ereignissen vorzubeugen und in vielen Fällen eine ungerechtfertigte Karyotypisierung zu vermeiden. Die

Suche nach einem reliablen Faktor, der einen postnatal therapiebedürftigen von einem rückläufigen Klumpfuß unterscheiden kann, könnte zusätzlichen Informationsgewinn bei der Elternberatung bringen.

**Skelettdysplasien** sind eine heterogene Gruppe von Störungen des Knochenwachstums, die eine abnormale Form oder Größe zur Folge haben. In der vorliegenden Studie fanden sich 8 Fälle: 2 mal Arthrogryposis multiplex congenita, 1 mal tanatophore Dysplasie, asphyxierende Thoraxdysplasie Jeune und 4 mal Skelettfehlbildungen ohne nähere Angabe. Davon verstarben 2 Kinder (33,3%) mit korrekter pränataler Diagnose kurz nach der Geburt. Der positiv prädiktive Wert lag bei 66,7%, da in 3 Fällen zu unrecht eine komplexe Skelettfehlbildung vermutet wurde. Bei Parilla et al. betrug die Treffsicherheit vergleichbare 65%. Dabei waren 100% der als letal eingestuften Fehlbildungen richtig positiv wie auch in der Erhebung von Doray et al (151;152). Als Gründe für die pränatale Diagnostik an einem Level-III-Zentrum gab es bei Parilla et al. folgende: 55% Auffälligkeit bei Routineuntersuchung, 23% erhöhtes mütterliches Alter, 13% belastende Familienanamnese, 5% Mehrlingsschwangerschaft und 4% Erkrankungen der Mutter (151). In der Studie des Autors gab es in 25% erhöhtes maternales Alter, in 25% eine Mehrlingsgravidität und in 50% eine belastende Familienanamnese. Fordham et al. fanden heraus, dass viele Skelettdysplasien mit einem Polyhydramnion und auffälligen biometrischen Werten während der Schwangerschaft einhergingen (128). Von den in der vorliegenden Studie untersuchten Fällen hatten 25% zuviel Fruchtwasser. Die Biometrie wich signifikant von der Normalverteilung ab bei der fetalen Femurlänge und den Verhältnissen BPD/FL sowie AU/KU.

In der Studie fand sich ein Fall einer asphyxierenden Thoraxdystrophie. Dies ist ein seltenes, zur Gruppe der Osteochondroplasien gehörendes Krankheitsbild mit einem abnorm schmalen Thorax mit geringer Beweglichkeit und Verkürzung und Horizontalstellung der Rippen. Durch die Unbeweglichkeit des Thorax und das verminderte Atemvolumen, was im beschriebenen Fall durch eine Lungenhypoplasie noch verstärkt wurde, kam es in der Neonatalperiode zu einer starken Dyspnoeigung. Von den beiden Fällen einer Arthrogryposis multiplex congenita wurde nur eine pränatal vermutet. Es gibt einige wenige Berichte in der Literatur über richtig positiv erkannte Fälle während der Schwangerschaft aufgrund generalisierter Flexionskontrakturen (153). Die Inzidenz wurde mit 1:5000 bis 10.000 Lebendgeburten angegeben (153).

## 4.6.2 Anomalien des Muskelsystems

### 4.6.2.1 Kongenitale Zwerchfellhernien

Die kongenitale Zwerchfellhernie ist eine häufige Malformation mit einer variabel angegebenen Inzidenz von 1:2000 bis 5000 Lebendgeborene (154-167). Diese Schwankungen sind durch die von Harrison et al. beschriebene „versteckte Mortalität“ zu begründen (168). In vielen Arbeiten wurde auf dieses Paradigma der versteckten Zahl der Sterblichkeit verwiesen. Es entsteht dadurch, dass bei intrauterinem Versterben, Schwangerschaftsabbruch, Totgeburt oder dem Versterben von Neugeborenen vor dem Transport in ein tertiäres Zentrum der Perinatalmedizin die wahre Todesursache nicht gefunden wird, da durch eine fehlende pränatale Diagnose kein Verdacht auf das Vorliegen einer Zwerchfellhernie besteht und eine Sektion des Kindes ausbleibt (160;169;170).

In der Studie von Bedoyan et al. wurde dieser systematische Fehler berücksichtigt und eine Inzidenz von 1:1800 Schwangerschaften eruiert (155). Die angeborene Zwerchfellhernie macht etwa 8% aller kongenitalen schwerwiegenden Anomalien aus (169).

1848 beschrieb der Prager Anatom Bochdalek erstmals die kongenitale Zwerchfellhernie als posterolateralen Defekt (169;171). Diese Lokalisation wurde nach ihm benannt und umfasst etwa 90% der betroffenen Fälle (158). Weiterhin werden angeborenen Hernien nach ihrer Lage im Zwerchfell klassifiziert: etwa 80% der Defekte betreffen die linke Zwerchfellhälfte, 10% die rechte Seite und ca. 2% sind bilateral lokalisiert (155;160;172). In der vorliegenden Studienpopulation gab es keinen Fall einer beidseitigen Hernie. 18,2% hatten einen rechtsseitigen und 87,8% einen linksseitigen Defekt, was mit den Zahlen von Harrison et al., Enns et al. und Deprest et al. korreliert (157;159;161).

Der positiv prädiktive Wert bei der Diagnose einer Zwerchfellhernie betrug in der vorliegenden Arbeit 100% in einem Konfidenzintervall zwischen 0,8513 und 1. Die Diagnose einer Zwerchfellhernie wurde bei allen Kindern, ob mit oder ohne koinzidente Anomalien, richtig erkannt. Verglichen mit anderen Studien lag dieser Wert sehr hoch. Die Auswertung multizentrisch angelegter Studien ergab, dass etwa 50% aller kongenitalen Zwerchfellhernien pränatal erkannt wurden (160). Dazu konnte in der vorliegenden Arbeit keine verlässliche Aussage getroffen werden, da es keine Erfassung aller falsch negativen Fälle gab. Tonks et al. zeigte in seiner Erhebung, dass 66% aller betroffenen Fälle richtig positiv erkannt worden waren, wobei von den Feten mit assoziierten Fehlbildungen 84% und von denen mit isolierter Zwerchfellhernie nur 51% diagnostiziert werden konnten (173). In dieser Studie gab es 12% falsch positive Fälle, so dass sich ein positiv prädiktiver Wert von 88% erheben ließ. In der

Beschreibung von Garne et al. konnte bei der Auswertung von 20 Europäischen Regionen eine Erkennungsrate von 59% gemessen werden. Dabei wurde jedoch festgestellt, dass es große Unterschiede hinsichtlich dieser Quote in den verschiedenen Ländern gibt. Jedoch konnte kein signifikanter Unterschied in der Diagnose isolierter Hernien (51%) und solcher mit assoziierten Fehlbildungen (72%) eruiert werden (174).

Die sonographischen Zeichen, die das Vorhandensein einer kongenitalen Zwerchfellhernie nahe legen, basieren einerseits auf direkten und andererseits auf indirekten Merkmalen. Ein direktes Zeichen ist der Vorfall von Organen des Abdominalraumes wie der Leber, des Magens, des Darmes, der Niere oder Milz in den Thorax. Ein Polyhydramnion, die Verschiebung des Mediastinums oder eine abnormale Position des Herzens hingegen werden als indirekte Zeichen angesehen (160;172;174;175).

Die pränatale Diagnose einer kongenitalen Zwerchfellhernie ist heute mit dem Routine-Ultraschall vor der 15. SSW möglich. Das größte Problem im pränatalen Management besteht jedoch darin die Feten zu erkennen, die von einer fetalen Intervention profitieren und solche, die auch ohne eine solche Maßnahme gute Überlebenschancen haben. Dafür braucht man zuverlässige Prognosefaktoren. In vielen prospektiven und auch retrospektiven Studien wurden Daten mit diesem Ziel erhoben. Die Ergebnisse sind widersprüchlich und bis zum jetzigen Zeitpunkt ist es nicht gelungen, einen oder mehrere Faktoren zu finden, die eine valide Aussage zum Outcome eines Feten mit Zwerchfellhernie erlauben (160;169). Einigkeit besteht lediglich in der Tatsache, dass Fälle mit einer bereits pränatal vermuteten Zwerchfellhernie im Vergleich zur postnatal gestellten Diagnose eine schlechtere Prognose haben (155;166;167;176). Dazu kann in der vorliegenden Studie keine Aussage getroffen werden, da die Erfassung der falsch negativen Fälle nicht stattfand. Hedrick et al. und Walsh et al. postulieren, dass schlechte Prognosefaktoren eine frühe pränatale Diagnose, Mediastinalverschiebung, Polyhydramnion, Magenvorfall in den Thorax sowie eine verkleinerte LHR sind (177;178). Ruano et al. wiederum fanden keinen signifikanten Einfluss von Fruchtwassermenge oder Magen- und Leberposition auf das Überleben, sondern lediglich Mediastinalverschiebung und die LHV kristallisierten sich heraus (164). Puri et al. schrieben, dass die Lokalisation der Hernie ebenso mit der Prognose assoziiert ist. So hatten Kinder mit linksseitigem Defekt eine höhere Überlebenschance als mit rechtsseitigem (179). Wichtig für das postnatale Überleben waren in der Arbeit von Geary et al. die Position der Leber, die Seite der Hernie und die Abwesenheit assoziierter Fehlbildungen. Keinen Einfluss fanden sie wiederum bei der Fruchtwassermenge, einer Mediastinalverschiebung oder der Magenposition (180).

In der vorliegenden Arbeit konnten eine während der Schwangerschaft diagnostizierte Lungenhypoplasie und die Leberverlagerung in den Thorax als signifikante Prognosefaktoren bei der Betrachtung des postnatalen Überlebens eruiert werden. Keine statistisch belegbaren Unterschiede zwischen den Gruppen der Verstorbenen und Überlebenden fanden sich bei assoziierten Malformationen, Lokalisation der Hernie, Position des Magens, Verlagerung des Mediastinums, LHR oder Polyhydramnion, was u.a. mit den Ergebnissen von Geary et al. korrelierte (180). Hatch et al. konnten bei der ausschließlichen Evaluation des Prognosefaktors „Magenposition“ einen signifikanten Unterschied im Outcome herausarbeiten. Ohne Hernierung des Magens in den Thorax überlebten 93% und mit nur 29% der Neugeborenen (181).

Die wichtigsten Gründe für die hohe Mortalität und auch Morbidität liegen in der die Zwerchfellhernie in vielen Fällen begleitenden Lungenhypoplasie und pulmonalen Hypertonie, die das klinische Bild und die Prognose prägen. Die hernierten Viszeralorgane komprimieren nicht nur die ipsilaterale Lunge, sondern sie verschieben auch das Mediastinum zur gegenüberliegenden Seite und verhindern so das Wachstum der kontralateralen Lunge. In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen Kindern mit und ohne Lungenhypoplasie hinsichtlich des postnatalen Versterbens gab. Ähnliche Ergebnisse wurden durch Arbeitsgruppen wie die von Hedrik et al., Ruano et al., Metkus et al. oder Graham et al. publiziert (160;164;176;177). In den vergangenen Jahrzehnten wurde deshalb nach einem verlässlichen pränatalen Marker gefahndet, der die Prognose hinsichtlich einer Lungenhypoplasie voraussagen kann (182). Da die Lungenfunktion intrauterin nicht gemessen werden kann, weil zu diesem Zeitpunkt kein Gasaustausch über die fetale Lunge stattfindet, wurde die LHR als Prognosefaktor evaluiert. Die Datenlage dazu ist kontrovers. Lipshutz et al. fanden einen signifikanten Zusammenhang zwischen verminderter LHR und postnatalem Versterben jeweils in einer retrospektiv und später prospektiv angelegten Arbeit (183). In der Veröffentlichung von Metkus et al. wurde herausgearbeitet, dass eine LHR  $> 1,35$  zu einer 100-igen Überlebensrate führt und  $< 0,6$  zu einer 100-igen Mortalität (176). Gallot et al. und Heling et al. wiederum lehnten aufgrund ihrer Studienergebnisse die LHR als Prognosefaktor für das Entstehen einer Lungenhypoplasie ab, da kein Zusammenhang nachgewiesen werden konnte (169;182). Heling postulierte, dass ein komplexes Organ wie die menschliche Lunge in ihrer Entwicklung nicht mit einem schlicht zu messenden biomtrischen Verhältnis abzuschätzen sei (182). Die Erhebungen des Autors bestätigen dies, da kein messbarer Zusammenhang

gefunden werden konnte zwischen verkleinerter LHR und der Mortalität in der Diagnosegruppe.

Ein Lebervorfall in den Thorax kann neben der direkten Erkennung durch sekundäre Zeichen detektiert werden. Diese sind das Vorhandensein der Gallenblase im Thorax bzw. der Nachweise der vaskulären Versorgung der Leber mittels Doppler (160). Sollte dies nicht möglich sein, wird von Walsh et al. zusätzlich eine MRT-Untersuchung gefordert. Eine kraniale Verschiebung der Leber im Rahmen einer Zwerchfellhernie war laut Metkus et al. und Hedrik et al. mit einer signifikant schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert, was durch die Daten des Autors bestätigt werden konnte (176;177). Hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit gab es in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen links- und rechtsseitigen Hernien, wobei es in der Literatur dazu kontroverse Ergebnisse gibt. Bedoyan et al. konnten ebenfalls keine Unterschiede feststellen, wohingegen bei Okazaki et al. die Kinder mit rechtsseitigem Defekt eine signifikant schlechtere Prognose hatten (155;184). Metkus et al. konnten ein vorhandenes Polyhydramnion in 22% der Überlebenden und 26% der Verstorbenen nicht als reliablen Prognosefaktor für ein schlechtes Outcome manifestieren (176). Die vorliegende Arbeit erbrachte ein ähnliches Ergebnis. Jedoch waren die Quoten der vergrößerten Fruchtwassermenge mit 63% bei den Verstorbenen und 43% bei den Überlebenden sehr unterschiedlich. In der Arbeit von Hedrick et al. hatten 50% der Schwangeren zuviel Fruchtwasser in Form eines Polyhydramnions und Graham et al. gaben die Inzidenz eines solchen Ereignisses mit 29-76% an (160;177).

Ein weiterer häufig untersuchter Prognosefaktor sind assoziierte Fehlbildungen bei Kindern mit Zwerchfellhernie. Laut Bollmann et al. haben 73% aller Feten mit Zwerchfellhernie zusätzliche Malformationen, was einen erheblichen Einfluss auf die Prognose hatte. Von den isolierten Fällen überlebten 44%, von den Kindern mit zusätzlichen Anomalien 7%. Im Vergleich mit der vorliegenden Studie muß allerdings berücksichtigt werden, dass Abbrüche der Schwangerschaft sowie Aborte im Patientengut von Bollmann et al. berücksichtigt wurden (175). Enns et al. fanden eine Rate von 48% unter den Lebendgeborenen mit folgenden Angaben: ZNS 5-75%, kardiovaskuläres System 4-63%, Urogenitalsystem 5-27% und Gastrointestinaltrakt 1-27% (159). In der vorliegenden Arbeit hatten 27% der Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie koinzidente Anomalien, wobei am häufigsten kardiovaskuläre Malformationen auftraten, was sich mit den Aussagen vieler Autoren wie denen von Carter et al., Puri et al. und Harrision et al. deckt (161;179;185). Bedoyan et al. hatten im Patientenkollektiv der Lebendgeborenen 43% mit weiteren Fehlbildungen, wobei

ebenfalls das Herz am häufigsten davon betroffen war. Es überlebten 70% der Kinder mit isolierter Hernie und 36% mit koinzidenten Fehlbildungen (155). Die vorliegende Studie erbrachte höhere Überlebensraten mit 50% der Kinder mit und 85% ohne weiteren Anomalien. Relevante Unterschiede wurden bei Tonks et al. aufgedeckt, da bei dieser Auswertung Kinder mit assoziierten Fehlbildungen ein statistisch signifikant höheres Risiko hatten zu versterben als Neugeborene mit isolierter Zwerchfellhernie (173).

Pränatale Differentialdiagnosen einer Zwerchfellhernie sind vorwiegend Anomalien der Lunge wie CCAM, Sequestration, Bronchialatresie, bronchogene Zysten oder Raumforderungen wie mediastinale Teratome (160). Die Arbeit von Vettraino et al. zeigte, dass gerade bei untypischer Manifestation in der Sonographie das Heranziehen aller möglichen Differentialdiagnosen einer Zwerchfellhernie notwendig waren (186;187). In der vorliegenden Arbeit waren im Verlauf der Schwangerschaft unterschiedliche Differentialdiagnosen überprüft worden. Man legte sich aber vor der Geburt in allen 22 Fällen auf die definitive Diagnose einer Zwerchfellhernie fest.

Die Pathogenese der Erkrankung besteht in einer unvollständigen Vereinigung von ventraler und dorsaler Zwerchfellanlage. Ihre Ätiologie ist bis heute unbekannt, man geht von einer multifaktoriellen Genese aus. Am häufigsten findet man die isoliert sporadisch auftretende Form, außerdem gibt es seltene familiäre Häufungen. In manchen Fällen manifestiert sich eine kongenitale Zwerchfellhernie im Rahmen eines Syndroms oder einer chromosomalen Aberration wie der Trisomie 13, 18 oder 21 (159;160). Aus diesem Grunde sollten obligat bei dem pränatalen Verdacht einer Hernie ein sorgsames Screening nach assoziierten Fehlbildungen sowie eine Karyotypisierung durchgeführt werden. Der Autor der vorliegenden Studie konnte bei 22 Fällen keine chromosomale Auffälligkeit dokumentieren, obgleich bei 72,7% eine invasive Diagnostik zum Zwecke der Karyotypisierung durchgeführt wurde. Die Begründung hierfür war in dem Ausschluss aller pränatal Verstorbenen durch den Autor zu suchen. Die von vielen Arbeitsgruppen geforderten 100% Karyotypisierung konnten nicht gewährleistet werden, da sich ein Teil der Schwangeren gegen einen solchen Eingriff entschied. Auch in den Ausführungen von Tonks et al. und Geary et al. unterzogen sich ca. 70% einer invasiven Diagnostik (173;180).

Eine weitere sinnvolle Untersuchung stellt die Echokardiographie dar (160;177;182). Viele Studien belegen, dass eine, wenn nicht die häufigste assoziierte Fehlbildung bei Kindern mit Zwerchfellhernie die kardiovaskuläre Ursprungs ist. Darum gilt es, zur Prognoseabschätzung eine solche Malformation auszuschließen. Bei unklaren Befunden

sowie zum Ausmessen des Lungenvolumens und dem Bestimmen der Leberposition eignet sich als Zusatzuntersuchung die MRT (159;160;164;178).

Wie in den Auswertungen von Heling et al. wurden in dieser Arbeit 41% der Kinder zu früh per geplanter Sectio caesarea geboren mit einem medianen Geburtstermin in der 37. SSW (182). Die Geschlechtsverteilung mit einer Quote von Mädchen zu Jungen 0,6:1 war mit der ermittelten Quote von Enns et al. von 0,6:1,58 annähernd vergleichbar (159). Das mediane Alter der Schwangeren von Kindern mit Zwerchfellhernien war mit 28 Jahren in der vorliegenden Arbeit gleich der von Albanese et al. eruierten und etwas niedriger als bei Geary et al. und Harrison et al. mit 30 Jahren (161;180;188).

Heute haben Familien mit der Nachricht einer pränatal diagnostizierten Zwerchfellhernie ihres Kindes verschiedene Wahlmöglichkeiten in Form einer standardisierten postnatalen Therapie oder der fetalen Intervention bzw. Chirurgie (176). Eine standardisierte Therapie nach der Geburt beinhaltet in den meisten Zentren nach der vitalen Stabilisierung des Neugeborenen die operative Versorgung nach den ersten 24 Lebensstunden. Zusätzlich werden einige Neugeborene in der Atmung mit einer ECMO-Therapie unterstützt (171). Das Ziel der fetalen Chirurgie ist in erster Linie ein normales Lungenwachstum zu gewährleisten. Hierfür existieren heutzutage mehrere Möglichkeiten. An einigen Zentren hat die Operation des Zwerchfeldefektes in utero das Experimentalstadium verlassen, nachdem 1990 durch Harrison die erste erfolgreiche Operation eines menschlichen Feten beschrieben worden war. In einer später durchgeführten Studie von Harrison et al. konnte allerdings kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität bei operierten und nicht-operierten Kindern erhoben werden (170). Eine weitere Alternative stellt die temporäre intrauterine Okklusion der Trachea zur Anregung des Lungenwachstums dar, deren maternale sowie fetale Risiken und Komplikationen als durchaus gering eingestuft werden, da es sich um eine minimal invasive Maßnahme handelt. (154;157). Diese Methode soll dazu führen, dass die Lungenflüssigkeit geschützt und bewahrt wird, da sie einen wichtigen Trigger für das fetale Lungenwachstum darstellt. Autoren wie Cass et al. konnten den Optimismus hinsichtlich des Erfolges dieser Intervention durch ihre Arbeit nicht unterstützen, da kein Benefit durch einen solchen Eingriff nachgewiesen werden konnte (186). Im Gegensatz dazu stehen die Resultate der Studie von Bedoyan et al. und Deprest et al. (155;157). Deprest et al. führten bei 24 Feten mit linksseitiger isolierter Zwerchfellhernie und besonders schlechter Prognose (Leberherniation, LHR<1) die fetale endoluminale Trachealokklusion durch und hatten dabei keine ernsthaften maternalen oder fetalen Probleme (189).

Das Outcome der Neugeborenen mit kongenitaler Zwerchfellhernie in der Studie des Autors war mit einer Mortalität von 36,4% in der Neonatalzeit im Vergleich zu 46% in der Arbeit von Bedoyan et al. und 50% von Bollmann et al. gut (155;175). In manchen Ausführungen erreicht die Mortalität Werte von bis zu 80% trotz optimaler prä- und postnataler Betreuung (154;167). Eine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Mortalität von 30% gab es in der Gruppe um Okazaki et al. (184). Die Überlebensrate ist allerdings auch vom Zeitpunkt der Messung abhängig und variiert deshalb stark.

Die kongenitale Zwerchfellhernie stellt auch heute noch ein ungelöstes klinisches Problem dar, obwohl die Treffsicherheit der pränatalen Diagnostik wie in der vorliegenden Studie eine hohe Genauigkeit besitzt und die postnatale Betreuung ständig optimiert und erweitert wird. Eine fortschreitende Verbesserung der postnatalen Therapie allein wird die Mortalität nicht mehr wesentlich senken können. Das Problem im pränatalen Management besteht darin, Feten zu unterscheiden, die von einer intrauterinen Intervention profitieren könnten und solche, die auch ohne eine solche Maßnahme gute Überlebenschancen haben. Dafür braucht man zuverlässige und messbare Parameter. Deshalb ist es sinnvoll, weiterhin in prospektiven Studien nach Faktoren zu suchen, die eine valide Aussage darüber zulassen, ob ein Kind aufgrund der kongenitalen Hernie versterben wird oder von einer Therapie profitieren kann.

#### *4.6.2.2 Ventrale Bauchwanddefekte*

Die häufigsten kongenitalen ventralen Bauchwanddefekte sind Gastroschisis und Omphalozele. Sie werden im nachfolgenden Kapitel wie von vielen anderen Autoren gemeinsam diskutiert, da sie Ähnlichkeiten aufweisen und mit analogen operativen Verfahren postnatal korrigiert werden (24;190;191).

1940 wurde erstmals durch Bernstein über eine Gastroschisis berichtet, die einen Defekt der Bauchwand darstellt, der sich rechts vom Nabel befindet und durch den in der Regel der fetale Darm ohne eine schützende Membran in die Fruchthöhle herniert und so bis zur Geburt ständigen Kontakt mit dem Fruchtwasser hat (24;190-198).

Die Omphalozele ist definiert als eine Eventration von viszeralen Organen durch den Nabel in die umbilikale Basis, die durch Peritonium, Wharton-Sulze und Amnion von einer mehrschichtigen Hülle umgeben sind (24;194;199).

Obwohl ein ventraler Bauchwanddefekt spätestens bei der Geburt eines betroffenen Kindes augenscheinlich sichtbar wird, schwanken die Angaben zur Inzidenz von 0,8 bis 3,9 auf

10.000 Geburten bei Omphalozelen und 0,4 bis 2,3 auf 10.000 Geburten bei einer Gastroschisis (24). Gründe hierfür sehen Barisic et al. und Stoll et al. in einer unterschiedlichen Bevölkerungszusammensetzung (ethnologische Gruppierungen, ländliche Gegenden und Metropolen), dem variierenden maternalen Alter der Schwangeren sowie Umwelteinflüssen (24;190). Die Häufigkeit einer Gastroschisis hat in den letzten Jahren zugenommen. So konnten Rankin et al. in ihrer Erhebung in Nordengland einen Anstieg von 1,48 auf 10.000 Geburten im Jahre 1986 auf 5,29 auf 10.000 Geburten 1996 messen (195). In Südengland kam es zu einer Verdreifachung der Inzidenz von 1987 bis 1995 (197). Reid et al. fanden in 21 Jahren der Untersuchung (1981-2001) einen Anstieg von 1,0 auf 2,4 pro 10.000 Geburten in Westaustralien (196). Diese „Epidemie“ der Gastroschisis ist eine ungeklärte Tatsache. Da man davon ausgeht, dass Nikotingenuss und junges Alter der Mutter mit der Entstehung einer Gastroschisis assoziiert sind, ist es paradox, dass Schwangere immer älter werden, weniger rauchen und trotzdem die Prävalenz dieser Fehlbildung ansteigt.

Die pränatale Diagnose eines Bauchwanddefektes ist inzwischen zur Routine geworden und es gibt Berichte einer bis zu 98%-igen Erkennungsrate (191). Dadurch ergibt sich die Möglichkeit der Planung der Geburt hinsichtlich des optimalen Modus, Zeitpunktes und Ortes (24). Da besonders die Omphalozele häufig mit weiteren Fehlbildungen assoziiert ist, kann durch eine frühe pränatale Diagnose gezielt nach koinzidenten Malformationen gesucht und eine Karyotypisierung durchgeführt werden. Aufgrund dieser Erkenntnisse kann ein Team von Gynäkologen, Kinderchirurgen und Neonatalogen das postnatale Management planen und die Eltern in ihrer Entscheidung, die Schwangerschaft auszutragen unterstützen (24;198;200). Kinderchirurgen können sich auf den bevorstehenden Eingriff vorbereiten. Einige Teams bevorzugen die prätermale Geburt, um den fetalen Darm zu schützen und Komplikationen zu vermeiden – aber auch diese Option hat man nur mit einer korrekten pränatalen Diagnose (191).

Die von vielen Autoren geforderte und in der vorliegenden Studie größtenteils realisierte Karyotypisierung der Feten mit ventralen Bauchwanddefekten (81,3% der Kinder mit Gastroschisis und 100% bei Fällen mit Omphalozele) wird von Salvesen et al. bei einer Gastroschisis kritisch gesehen (24;190;201). Sie sollte bei Omphalozelen mit Sicherheit eine Standardprozedur sein. Bei isolierten Gastroschisen ist der Sachverhalt ein anderer. Ein betroffenes Kind hat das normale altersbezogene Risiko für eine Chromosomenanomalie, was effektiv noch niedriger als in der Normalpopulation liegt, da das durchschnittliche maternale Alter geringer ist. Die invasive Diagnostik wiederum birgt in sich das Risiko einen Spontanabort zu induzieren, welches höher liegt als die Möglichkeit, dass das Kind unter

einer Chromosomenanomalie leidet. Der Benefit einer solchen Maßnahme ist also fraglich (197). Dies kann in der untersuchten Studienpopulation bestätigt werden, da keines der 32 betroffenen Kinder eine Auffälligkeit des Karyotypen aufwies.

In der vorliegenden Studie betrug die Treffsicherheit im Rahmen der ventralen Bauchwanddefekte und für Gastroschisis und Omphalozele getrennt 100%. In der Auswertung von 19 europäischen Regionen durch Barisic et al. lag die pränatale Erkennungsrate für Omphalozelen zwischen 29 und 100% und für Gastroschisen zwischen 20 und 95%. Die falsch positiven Fälle wurden nicht erfasst, so dass der Vergleich mit der Studie des Autors eingeschränkt blieb (24). Holland et al. fanden 18 von 23 Kindern, die pränatal die korrekte Diagnose bekamen, was eine Treffsicherheit von 78,3% zur Folge hatte. Es gab 2 Fälle einer falsch positiven Diagnose, die es in der vorliegenden Studie nicht gab (202). Stoll et al. eruierten eine niedrige Erkennungsrate von 67,2% bei Omphalozelen und 57,4% bei Gastroschisen (190). In der Studie von Rankin et al. konnte in einem Beobachtungszeitraum über 20 Jahre eine signifikant steigende pränatale Detektion von fetalen Bauchwanddefekten herausgearbeitet werden. Die Begründung hierfür suchten sie in der sich stetig verbessernden Technik und der größeren Erfahrung und dem qualifizierteren Training der Untersucher (195). Axt et al. hatten in ihrer Arbeit eine Quote von 91% pränatal korrekter Diagnosen, was mit der vorliegenden Studie vergleichbar ist (201).

Ein biochemischer Marker, der einen Hinweis auf das Vorliegen eines ventralen Bauchwanddefektes liefern kann, ist das alpha-Fetoprotein, das sowohl im Fruchtwasser als auch im mütterlichen Serum signifikant erhöht sein kann (203). Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie bei 31,2% der Fälle mit Gastroschisis und 57,1% mit Omphalozele der AFP-Wert überprüft.

Die Ätiologie von Laparoschisis und Exomphalus ist bis heute unbekannt (190;196;198;204;205). In seltenen Fällen konnte ein pränataler Verschluss des Defektes ohne erklärbare Ursache beobachtet werden (206). Einigkeit bezüglich eines Risikofaktors bei der Gastroschisis besteht in der Literatur hinsichtlich des jungen maternalen Alters (24;192;202). Reid et al. haben nachweisen können, dass Frauen unter 20 Jahren im Vergleich zu Schwangeren über 25 Jahren ein 7,8-fach erhöhtes Risiko haben, ein Kind mit Gastroschisis zu gebären. In der vorliegenden Studie betrug das durchschnittliche und mediane mütterliche Alter 22 Jahre, wobei 78,1% der Frauen unter 26 Jahre alt waren. Dies war vergleichbar mit den Zahlen von Durfee et al. (Durchschnitt 21,5 Jahre), Japaraj et al. (Median 22,6 Jahre), Reid et al. (Median 23 Jahre) und Barisic et al. (Median 23,5 Jahre) (24;193;196;205). Unter 26 Jahren waren bei Stoll et al. 57,4% der Mütter (190).

Weiterhin geht man davon aus, dass der mütterliche Konsum von Nikotin sowie vasoaktiver Substanzen während der Gravidität ein Risiko für die Entstehung einer fetalen Gastroschisis darstellen (191;196;197).

Durch epidemiologische Studien konnte festgestellt werden, dass die Omphalozele häufig mit weiteren Fehlbildungen bzw. Chromosomenanomalien assoziiert ist oder sich im Rahmen eines Syndroms manifestiert. Diese Tatsache determiniert die Prognose der Kinder mit einer solchen Fehlbildung (199). In der vorliegenden Studie hatten 57,1% der Neugeborenen mit Omphalozele zusätzliche Fehlbildungen. Das einzige Kind, das postnatal verstarb, litt unter einer Chromosomenanomalie in Form einer Trisomie 13. Somit betrug die Mortalität der Fälle mit Exomphalus 14,3%. Dies findet seine Begründung in der ebenso von Kaiser et al. beschriebenen Tatsache, dass durch pränatale Diagnostik und folgender konsekutiver Interruptio die Zahl der Geburten von Fällen mit schwerwiegenden Begleitfehlbildungen stark rückläufig ist (207).

Die Gastroschisis zeigt nach der Geburt eine hohe gastrointestinale Komplikationsrate in Form von Atresien, Volvulus, Perforationen und ist weniger mit zusätzlichen Malformationen verbunden (24;205). Das zeigte sich auch in der Studie des Autors, in der 7 von 32 Kindern (21,9%) weitere Anomalien und keines der Neugeborenen eine Chromosomenaberration aufwies. 4 Kinder (12,5%) hatten Komplikationen in Form von Darmatresien (2 mal Ileumatresie, Kolon- und Duodenalatresie, Mikrokolon). Weitere 5 Neugeborene (15,6%) litten unter zum Teil lebensbedrohlichen Zuständen (katheterassoziierte Sepsis, Mekoniumileus, Ileus am 14. Lebenstag, Versterben eines Kindes im protrahiertem Schockzustand und Hyperkaliämie). In der Studie von Durfee et al. gab es nur 21% der Fälle, die keine postnatalen Probleme aufwiesen, während in der vorliegenden Studie 71,9% der Kinder einen komplikationslosen Verlauf hatten (205). Aina-Mumeney et al. fanden bei 40% und Japaraj et al bei 26% postnatale Probleme, die den Darmtrakt betrafen (193;208).

Die sonographischen Kriterien, die eine Aussage über die postnatale Mortalität und Morbidität erlauben, werden kontrovers diskutiert (204). Neben assoziierten Fehlbildungen, die besonders bei der Omphalozele den wichtigsten Prognosefaktor darstellen und das Outcome bestimmen (190;194;199), wurde nach weiteren sonographisch zu detektierenden Markern gesucht. So konnten Aina-Mumeney et al. bei einer fetalen Gastroschisis zeigen, dass eine Magendilatation mit einem signifikant schlechteren postnatalen Outcome vergesellschaftet war (208). Die intrauterin gemessene Darmdilatation im Rahmen einer Laparoschisis von über 17mm wurde von mehreren Autoren ebenfalls mit einer signifikant schlechteren Prognose in Verbindung gebracht (193). In der vorliegenden Studie hatten 11 der

32 Kinder eine solche Darmerweiterung (34,4%), unter ihnen das einzig postnatal verstorbene Neugeborene mit einem Wert von 30mm. Japaraj et al. hatten bei 45 Patienten einen Fall mit einer Darmwanddicke von mehr als 3mm, was sich in der untersuchten Studienpopulation ebenso verhielt. Das einzige Kind mit einer Dicke der Darmwand von 4mm verstarb postnatal. Möglicherweise sind dies Parameter, die in einer prospektiven Studie mit hoher Fallzahl in Bezug auf die Prognose evaluiert werden sollten.

Omphalozele			Gastroschisis		
Autor	Fallzahl	Mortalität (%)	Autor	Fallzahl	Mortalität (%)
Biard et al. (199)	8	25	Saxena et al. (198)	70	2,8
Holland et al. (202)	10	11	Reid et al. (196)	122	12,7
Rankin et al. (195)	44	27,3	Rankin et al. (195)	104	17,5
Kaiser et al. (207)	35	20,0	Kaiser et al. (207)	31	12,9
Axt et al. (201)	11	9,1	Axt et al. (201)	15	0
Charité	7	14,3	Charité	32	3,1
Summe/Durchschnitt	115	17,8	Summe/Durchschnitt	374	8,2

Tabelle 4-8 Mortalitätsangaben in der Literatur aufgeteilt in Omphalozele und Gastroschisis

Biard et al. fanden bei Kindern mit Omphalozele in 25% der Fälle eine singuläre Nabelschnurarterie, was mit 28,6% in der vorliegenden Studie korrelierte (199).

Bei den Fällen mit Exomphalus fand sich keine Fruchtwasserabweichung. 18,8% der Feten mit Gastroschisis waren von betroffen von einer veränderten Fruchtwassermenge (1 mal Polyhydramnion, 5 mal Oligohydramnion). Bei Biard et al. hatten 38% der Fälle mit Omphalozele eine Polyhydramnion, bei Reid et al. wiesen 20% der Kinder mit Gastroschisis ein Oligo- und 7% ein Polyhydramnion auf (196;199). Ein erhöhtes oder verringertes Fruchtwasser konnte allerdings in keiner Erhebung mit dem Outcome in signifikanten Zusammenhang gebracht werden.

Häufig ist vor allem die Gastroschisis mit einer intrauterinen Wachstumsretardierung vergesellschaftet. Bei Kilby et al. waren davon 20% betroffen, bei Reid et al. 66%, bei Japaraj et al. 42%, bei Axt et al. 64% und 29% bei Durfee et al.(193;194;196;201;205). In der vorliegenden Studie war der Anteil hypotropher Kinder mit einer kongenitalen Gastroschisis (Geburtsgewicht unter der 10. Perzentile) mit 18,8% geringer. Bei den Fällen mit Omphalozele gab es lediglich 2 hypertrophe Kinder (28,6%) (Geburtsgewicht über der 90. Perzentile).

Obwohl durch die korrekte pränatale Diagnose eines fetalen ventralen Bauchwanddefektes die genaue Planung der Geburt möglich wird, gibt es in der Literatur zum empfohlenen Geburtsmodus und –zeitpunkt keine einheitlichen Angaben. Einigkeit besteht lediglich in der Tatsache, dass Kinder mit einer solchen Fehlbildung an einem Level-III-Zentrum geboren werden sollten. An der Charité Berlin wurden im untersuchten Zeitraum alle 39 Kinder per Sectio caesarea zur Welt gebracht. Bei den Fällen mit Omphalozele gab es ein (14,3%), bei denen mit Gastroschisis 24 Frühgeborene (75%). Mit sehr kurzen Intervallen zwischen den Untersuchungen der Schwangeren im 3. Trimenon soll der Zeitpunkt erkannt werden, ab dem der hernierte Darm Schaden nehmen könnte und der von Kalache et al. beschriebenen erhöhten Rate an intrauterinem Versterben Rechnung getragen werden (204). Es wurde in den meisten Fällen eine präterm Sectio caesarea durchgeführt (im Durchschnitt in der 35. SSW bei Gastroschisis und 37. SSW bei Omphalozele). Es wurde davon ausgegangen, dass ein verlängerter Kontakt des Darmes mit dem Fruchtwasser zu einem erhöhten Grad an Darmwandödemen und daraus resultierender intestinaler Dysfunktion postnatal führt. Die dabei als Kriterien herangezogene Darmwanddicke und Darmdilatation konnten allerdings in der Studie von Huang et al. ebenso wenig bestätigt werden wie eine möglichst frühe Geburt. Obwohl die Sectio-Rate bei nur 24,5% lag, war die Mortalität mit 3,5% vergleichbar mit der vorliegenden Studie (200). Pelizzo et al. hatten eine 100%ige Rate von Schnittentbindungen bei Kindern mit Exomphalus, sie empfehlen eine Geburt so nahe wie möglich am Termin (209). Moir et al. konnten keinen Unterschied hinsichtlich Morbidität und Mortalität zwischen präterm und euterm geborenen Fällen mit Gastroschisis eruieren, was eine geplante Entbindung vor dem Termin in Frage stellt (210). Häusler et al. kamen in ihrer Studie mit 24 vaginalen Geburten und 14 Kaiserschnitten zu dem Ergebnis, dass der Entbindungsmodus bei Kindern mit Laparoschisis keinen Einfluss auf die postnatale Entwicklung hat und somit eine elektive Sectio caesarea nicht zwingend erforderlich ist (211). Dies wurde durch die Arbeit von Saxena et al. unterstützt (198). Kilby et al. fanden besonders bei großen Omphalozelen im Gegensatz dazu einen Vorteil bei einer Schnittentbindung im Vergleich zur vaginalen Geburt (194). In der vorliegenden Studie konnte dazu keine Aussage getroffen werden, da der Modus der Geburt bei allen Kindern einheitlich war. Eine Metaanalyse aller 22 von 1983-2000 veröffentlichten Studien zum empfohlenen Geburtsmodus bei ventralen Bauchwanddefekten brachte eine gleiche Mortalität von 8,5% bei vaginalen Geburten und Kaiserschnitt zu Tage (197). Deshalb muss davon ausgegangen werden, dass eine engmaschige Überwachung der Feten im 3. Trimenon und nachfolgend eine vaginale Geburt am Termin (bei Ausschluss gynäkologischer Indikationen für eine Sectio caesarea) als Standard empfohlen werden kann.

Die einzige Möglichkeit diese Diskussion endgültig zu beenden, wäre eine randomisierte prospektive Studie (197).

Molik et al. fanden bei ihrer Untersuchung von 103 Kindern mit Gastroschisis keine Geschlechtspräferenz (51 Jungen/ 52 Mädchen) (212). Obwohl in der vorliegenden Studie kein signifikanter Unterschied in der Geschlechtsverteilung eruiert werden konnte, gab es mit 62,5% Knaben und 37,5% Mädchen ähnlich wie bei Saxena et al. (62,9% männliches und 37,1% weibliches Geschlecht) einen Knabenüberschuss (198).

Nach der Geburt werden betroffene Kinder vital stabilisiert, diagnostiziert und schnellstmöglich operativ versorgt. Angestrebt wird dabei immer ein primärer Verschluss. Ist das nicht möglich, wird ein Defektverschluss mit Dura oder Amnion durchgeführt (Silo-Technik). Zum Outcome von Kindern mit ventralen Bauchwanddefekten ohne schwerwiegende Begleitmalformationen schlussfolgerten Kasier et al., dass nach zum Teil längerfristiger Behandlung und möglicherweise mehreren Operationen altersgemäß entwickelte Kinder mit entsprechender Lebensqualität zu erwarten sind (207). Aus diesem Grund ist es sinnvoll, die von Salvesen et al. in Europa gemessene unakzeptabel hohe Schwangerschaftsabbruchrate von 16-17% bei isolierten Fällen von Gastroschisis und Omphalozele durch eine bessere Beratung, die auf den Erkenntnissen wie die der vorliegenden Studie basieren, zu senken (197).

#### **4.7 Komplexe Syndrome**

Der Sinn der sich stetig verbessernden pränatalen Diagnostik liegt im Falle von komplexen Fehlbildungssyndromen nicht nur in der Möglichkeit, Schwangerschaften rechtzeitig abubrechen wie von Kritikern behauptet wird. Vielmehr kommt es zu einem wachsenden Erkenntnisgewinn bezüglich der Pathogenese und Ätiologie dieser Erkrankungen. Daraus resultiert die bestmögliche Betreuung sowohl der Mutter als auch des Feten. Die Entbindung kann optimal vorbereitet werden. Betroffene Eltern werden bei Austragung der Schwangerschaft psychologisch auf die Geburt ihres kranken Kindes vorbereitet.

In der vorliegenden Studie gab es 11 verschiedene komplexe Syndrome. 2 davon hatten keinen bestimmten Titel. Ansonsten gab es VATERL-Assoziationen (2x), Pierre-Robin-Sequenz, Ivemark-Syndrom, kaudales Regressionssyndrom, Pallister-Hall-Syndrom, Neurofibromatose und Pena-Shokeir-Syndrom (2x). Der positiv prädiktive Wert lag bei 87,5%, da sich ein pränatal vermutetes Amnionbandsyndrom postnatal nicht bestätigen ließ.

In der Auswertung von 20 europäischen Regionen durch Stoll et al. betrug die Sensitivität der pränatalen Diagnose für komplexe Syndrome 49%. Dabei variierte die Treffsicherheit von Syndrom zu Syndrom und auch innerhalb der verschiedenen Gebiete in Europa stark (213). Die Sensitivität war davon abhängig, wann, wo und mit welchem Equipment die Untersuchung durchgeführt wurde. Beim Studium der veröffentlichten Literatur zu komplexen Syndromen fiel auf, dass es kaum Fallbeschreibungen mit lebenden Neugeborenen gab.

Obwohl es für das **Ivemark-Syndrom** eher untypisch ist, gab es im einzig betroffenen Fall der Studie keinen Herzfehler. Es handelte sich um einen pränatal korrekt diagnostizierten isolierten Situs inversus mit begleitender Milzagenesie und dem postnatalen Verdacht auf ein Fehlen der Vena cava inferior. Batukan et al. postulieren, dass beim Auffinden eines komplexen Herzfehlers eine segmentale Suche nach komplexen Anomalien wie eine Spiegelbilderscheinung der abdominellen Organe und Gefäße stattfinden sollte, obwohl es ein weites Spektrum und kein pathognomonisches Bild des Asplenie-Syndroms gibt (214). Äußerlich finden sich keine Dismorphiezeichen, was auch im bei dem Neugeborenen der Studie der Fall war. Erstmals dokumentierte der schwedische Pädiater Ivemark 1955 das beschriebene Syndrom (215). Mit einer Inzidenz von 1:10.000-20.000 Lebendgeborenen ist es eine selten auftretende kongenitale Anomalie (216). Noak et al. zeigen in ihrer Fallbeschreibung ähnlich dem untersuchten Fall des Autors, dass eine pränatale Diagnose des Asplenie-Syndroms realisierbar war (217).

Ein **kaudales Regressionssyndrom** kommt bei 1% der Feten von schwangeren Diabetikerinnen vor und bis zu 22% der betroffenen Fälle haben eine Mutter, die unter Diabetes mellitus leidet. Frauen mit dieser Erkrankung haben im Vergleich zu gesunden Schwangeren ein 200-400fach erhöhtes Risiko, ein Kind mit kaudalem Regressionssyndrom zu gebären (218). Dies ist charakterisiert durch eine Reihe von kongenitalen Anomalien: komplette oder partiale Agenesie des Os sacrum und der lumbalen Wirbelkörper, Beckendeformität und Anomalien der unteren Extremitäten. Der einzig vorliegende Fall war pränatal nicht als solcher erkannt worden. Postnatal fanden sich bilaterale Fußfehlstellungen, eine Auffälligkeit der distalen Wirbelsäule und eine Gallengangsatresie. Die Mutter war Typ II-Diabetikerin. Die häufige Assoziation mit gastrointestinalen Fehlbildungen wurde durch Stroustrup et al. beschrieben (218).

1974 beschrieben Pena und Shokeir ein nach ihnen benanntes Syndrom mit folgenden Eigenschaften und häufig letalem Verlauf: Arthrogryposis, Lungenhypoplasie und Hypertelorismus (Gesichtsanomalie) (219). In der Fallbeschreibung von Tongsong et al. wies der Fet fehlende Bewegungen der oberen Extremität, des Gesichtes und Thorax sowie eine Fehlstellung der Arme, Lungenhypoplasie, Polyhydramnion und intrauterine Wachstumsretardierung bei Nachweis eines normalen Karyotypen auf (220). Die phänotypische Manifestation des **Pena-Shokeir-Syndroms** ist weder einheitlich noch spezifisch. Die beiden vorliegenden Fälle der Studie fielen durch folgende Erscheinungen auf und konnten damit pränatal richtig diagnostiziert werden: 1. Fall: generalisiertes Ödem, milder beidseitiger Hydrothorax, bilaterale Rocker-bottom Füße, beidseits überlappende Finger, Arthrogryposis multiplex congenita; 2. Fall: eingeschränkte Gelenkbeweglichkeit trotz intrauterinem Polyhydramnion, Ulnafrakturen beidseits, Radiusköpfchenluxation, ASD, VSD, Mikrognathie, Flexionsstellung aller Extremitäten. Die korrekte Diagnose während der Schwangerschaft basierend auf fehlender fetaler Bewegung und abnormalen Extremitätenpositionen war gegeben und ist auch durch Horrow et al. und Ajayi et al. beschrieben worden (221;222). Hall et al. wiesen nach, dass sich die Körperteile normal entwickelten, die sich intrauterin normal bewegen konnten. Daraus schlussfolgerten sie, dass der klinische Phänotyp sekundär auf abnehmende fetale Bewegungen betroffener Strukturen zurückzuführen ist (223). Die als ein Teil des Syndroms beschriebene Lungenhypoplasie determiniert die Prognose der Feten. Obwohl es bei beiden untersuchten Kindern in der vorliegenden Studie keinen Hinweis auf eine hypoplastische Lunge gab, lag die Mortalität mit einem neonatal verstorbenen Kind bei 50%.

Die **VATERL-Assoziation** wurde 1970 erstmals beschrieben und beinhaltet 5 Bestandteile:

V	A	T	E	R	L
vertebral defects	anal atresia	tracheal atresia	eosophageal atresia	renal defects	radial limb defects
Wirbelsäulendefekte	Analatresie	Trachealatresie	Ösophagusatresie	Nierendefekte	Extremitätendefekte

Tabelle 4-9 Beschreibung der Bestandteile des Begriffes „VATERL“ (224)

Seit der Erstveröffentlichung wurden weitere Fehlbildungen entdeckt, die mit diesem Syndrom assoziiert sein können. Es wurde das Akronym „VACTERL“ geschaffen, wobei die Ergänzung für kardiale Anomalien (cardiac anomaly) steht. Einige betroffene Fälle weisen alle Bestandteile auf, andere nur einen Teil. Aus diesem Grund definierten Fordham et al.,

dass die VACTERL-Assoziation beim Vorliegen von mindestens 2 der aufgeführten Kriterien diagnostiziert werden kann (225). Fujishiro et al. stellten fest, dass eine Minderheit von 8,3% betroffener Kinder 3 oder mehr festgelegte Anomalien aufwiesen (224). In dem von Botto et al. durchgeführten Review von 286 Kindern wurde eruiert, dass 82,5% der Fälle eine Analatresie hatten, 80,8% Nierenanomalien, 66,4% Skelettdefekte und 58,7% eine Ösophagusatresie (226). Die Prognose des betroffenen Kindes ist jeweils abhängig von den vorhandenen Bestandteilen des Syndroms. In der vorliegenden Studie verstarb eines der 2 Neugeborenen nach 33 Lebensminuten. Die Diagnose der VATERL-Assoziation war während der Schwangerschaft nicht gestellt worden. Der zweite Fall war pränatal bekannt. Er wies eine Ösophagusatresie, eine rekto-urethrale Fistel, Analatresie, Urethralklappen, ASD und PDA auf und überlebte die Neonatalperiode nach diversen operativen Eingriffen. Somit betrug die Mortalität 50%, was mit den von Miller et al. eruierten 57% annähernd übereinstimmt (227). Die pränatale Diagnose einer VATERL-Assoziation wurde mehrere Male in der Literatur beschrieben (224;225). Miller et al. stellten fest, dass bei Feten mit einer VATERL-Assoziation häufig nur eine Nabelschnurarterie vorhanden war (227). Diese Aussage kann durch die Studie des Autors untermauert werden, da beide Fälle (100%) ebenfalls eine singuläre Nabelschnurarterie besaßen.

Die **Pierre-Robin-Sequenz** wurde erstmals im Jahre 1923 durch den gleichnamigen französischen Zahnarzt beschrieben und ist definiert durch eine schwere Unterkieferhypoplasie, Glossoptose und mediane Gaumenspalte. Durch das Zurücksinken der Zunge kommt es häufig nach der Geburt zu einer Verlegung der Atemwege und asphyktischen Anfällen. Die Inzidenz der Sequenz wurde von Teoh et al mit 1:30.000 angegeben (228). Der einzig vorliegende Fall wurde pränatal richtig diagnostiziert und kam durch ein begleitendes Polyhydramnion bereits in der 31. SSW zur Welt. Im Ultraschall wurde die durch Rotten et al. beschriebene Mikrognathie durch prominente Lippen und ein fliehendes Kinn detektiert (229). Durch die Kenntnis der Fehlbildung war eine sofortige Intubation nach der Entbindung möglich. Die mit der Sequenz assoziierte Gaumenspalte wurde erst postnatal entdeckt, was bei Stoll et al. in 90,5% der Fälle genauso war (213). Eine pränatal diagnostizierte Mikrognathie ist in 25-60% mit Chromosomenanomalien assoziiert (228). Bei Hsieh et al. waren 10% der Fälle betroffen (230). Aus diesem Grund wurde im vorliegenden Fall eine Karyotypisierung in der 30. SSW durchgeführt und ein auffälliger Chromosomensatz ausgeschlossen, obwohl das Ergebnis wegen der vorzeitigen Entbindung erst postnatal vorlag.

Das einzige **Pallister-Hall-Syndrom** der vorliegenden Studie war pränatal nicht als solches deklariert worden. Das Kind wies nach der Geburt die typischen Zeichen in Form eines Thalamushamartoms, einer Hypophysenvorderlappeninsuffizienz, Epiglottisspalte, Trachealstenose und multiplen Skelettdeformierungen auf (231;232).

Eine **Neurofibromatose** pränatal zu detektieren ist schwierig, was der falsch negative Fall in der vorliegenden Studie beweist. Es gibt in der Literatur Berichte über die Erkennung während der Schwangerschaft bei familiär belasteten Fällen, was den Autor bewogen hat, diese Fehlbildung im Rahmen der komplexen Syndrome in der vorliegenden Arbeit mit auszuwerten (233).

#### 4.8 Chromosomenanomalien

Der positiv prädiktive Wert der Chromosomenanomalien lag in der Studie des Autors bei 94,6%, da 2 Fälle mit Trisomie 21 falsch positiv waren. Bei ihnen war pränatal keine invasive Diagnostik durchgeführt worden, da dies von den Müttern abgelehnt wurde. Somit wurde die Chromosomenanomalie aufgrund sonographischer Zeichen vermutet. Alle weiteren untersuchten Auffälligkeiten zeigten eine Treffsicherheit von 100%. Dies hatte allerdings nur eine bedingte Aussagekraft, da die Sensitivität nicht ausgewertet wurde. In der Studienpopulation wurden nur die postnatal in den ersten Lebensstagen erkannten Chromosomenanomalien mit eingeschlossen, so dass viele Geschlechtschromosomenanomalien nicht erkannt und die Fälle mit koinzidenten Fehlbildungen überrepräsentiert waren.

Die Prävalenz von Anomalien der Chromosomen wurde mit 0,6% in einer Normalpopulation beziffert (13). Die Studie von de Vigan et al. konnte aufzeigen, dass ein Routine-Ultraschall und die damit verbundene höhere Erkennungsrate von Chromosomenanomalien zu einer signifikanten Reduktion von Lebendgeburten bei Kindern mit einer Aberration der Chromosomen führte (234). Die pränatale Entdeckung bei korrigierbaren Fehlbildungen ermöglicht es, die perinatale Versorgung zu verbessern oder die Schwangerschaft in Fällen von letalen oder stark beeinträchtigenden Fehlbildungen zu beenden. Der Sinn des genetischen Screenings und der zytogenetischen Untersuchungen ist es, die Optionen für die Eltern zu maximieren und dabei die Aborte und Kosten durch die Maßnahmen zu minimieren (auf der Basis des maternalen Serums werden Hochrisikoschwangerschaften identifiziert und

erst die unterziehen sich einer invasiven Diagnostik). Die Nachteile der pränatalen Diagnostik im Hinblick auf Aneuploidien liegen in einer großen Angst der Eltern (die im Falle von falsch Positiven auch noch unbegründet ist) und den oftmals hohen Kosten während der Schwangerschaft, ohne dass dies in vielen Fällen einen Benefit in Form einer fetalen Intervention mit sich bringt (235). Chromosomenanomalien, die von geringer klinischer Bedeutung sind und eine unnötige Angst bei den Eltern verursachen (Klinefelter, Triple X), benötigen nicht unbedingt eine spezielle Screeningmethode, mit der Betroffene pränatal erkannt werden können.

Die Assoziation zwischen Chromosomenanomalien und strukturellen Defekten ist inzwischen sehr gut bekannt (234). In der vorliegenden Studie hatten 52% der Kinder Malformationen verschiedener Organsysteme aufzuweisen. Allerdings wurden nur Lebendgeborene betrachtet, so dass dieser Anteil eher als gering einzuschätzen ist. Darüber hinaus sind viele sogenannte Softmarker mit Auffälligkeiten der Chromosomen vergesellschaftet (234). Softmarker sind kleine, in der Regel vorübergehende Erscheinungen, die, wenn sie isoliert vorhanden sind, keine Konsequenz haben (236). In der Studie von de Vigan et al. wurden allein anhand dieser Softmarker 10% der Kinder mit Chromosomenanomalien erkannt (234). Beispiele sind echogene Darmschlingen, verkürzte lange Röhrenknochen (Femur, Humerus), erhöhte Nackentransparenz, echogene Foci im fetalen Herzen, Plexuszysten oder Pyelektasie (235-237). Obwohl sich diese Marker im Laufe der Schwangerschaft verändern und oft nur transient vorhanden sind, können sie bei der Diagnostik von großer Nützlichkeit sein (238). Softmarker können auch bei gesunden Feten gefunden werden, sie kommen allerdings in einer viel höheren Prozentzahl bei Fällen mit einer Aneuploidie vor. Die Ab- oder Anwesenheit spielt bei der Risikoabschätzung für das Vorliegen einer Chromosomenanomalie eine wesentliche Rolle. So beeinflussen Softmarker im Wesentlichen die Entscheidung für oder gegen eine invasive Diagnostik in Verbindung mit Ergebnissen des maternalen Serum-Screenings. In der Arbeit von Picklesimer et al. hatten nur 10% der Kinder mit Aneuploidien einen unauffälligen Ultraschallbefund ohne Softmarker (237). In der vorliegenden Studie waren insbesondere die gemessenen biometrischen Daten bei Kindern mit Chromosomenanomalien signifikant abweichend. Dies betraf die Parameter FOD, AU, FL, BPD/FOD und BPD/FL. Die Häufigkeit anderer Softmarker kann nicht angegeben werden, da viele Kinder erst im 2. oder 3. Trimenon an der Charité untersucht wurden und bereits vordiagnostiziert waren.

Ein weiterer Faktor, der Einfluss auf die Risikoabschätzung auf das Vorliegen einer Chromosomenanomalie hat, ist das erhöhte maternale Alter (239). Allein dadurch können 26% der Fälle mit Down-Syndrom und 30% der Kinder mit anderen autosomalen Aberrationen detektiert werden (240). In der vorliegenden Studie lag das mediane Lebensalter der Mütter bei 35 Jahren, was deutlich über dem bundesdeutschen Durchschnitt war. Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Kombination mehrerer Marker viel effektiver in der Erkennung von Chromosomenanomalien ist als nur einzelne Parameter zu benutzen. Die definitive Diagnose wird mit Hilfe invasiver Diagnostik in Form von Chorionzottenbiopsie, Amniozentese oder Chordozentese gestellt. In der vorliegenden Studie wurde bei 90% eine dieser Maßnahmen ergriffen.

#### 4.8.1 Autosomale Anomalien

##### **Trisomie 13**

Der positiv prädiktive Wert im Falle einer Trisomie 13 lag in der vorliegenden Studie bei 100%. Bei de Vigan et al. betrug die Sensitivität für diese Chromosomenanomalie 68,2% (234). Die assoziierten Fehlbildungen waren in der vorliegenden Studie im ersten Fall eine LKG-Spalte, bilaterale Polydaktylie, Brachyzephalus, Wurmagenesie, komplexer Herzfehler und Omphalozele. Im zweiten Fall fand man eine LKG-Spalte, einen nicht näher bezeichneten Herzfehler, Polydaktylie sowie eine intrauterine Wachstumsretardierung. Krampfl et al. fand vor allem häufig Polydaktylien und Holoprosenzephalien in Verbindung mit Trisomie 13 (241). Estroff et al. erweiterten das Spektrum der assoziierten Fehlbildungen auf Herz (VSD, ASD, PDA, HLHS, Pulmonalstenose), ZNS (Holoprosenzephalie, Dandy-Walker, Neuralrohrdefekte, Hydrozephalus), Gesichtsanomalien (Hypotelorismus, Gesichtsspalten), Urogenitalsystem (Hydronephrose, nicht-deszendierte Hoden, Mikropenis, zystische Nierendysplasie, Omphalozele, Polydaktylie, Fehlbildungen der unteren Extremitäten) und Mikrozephalie (235). Typische sonographische Zeichen sind ihrer Meinung nach ein white spots im Herzen, Ventrikulomegalie, Pyelektasie, IUGR, singuläre Nabelschnurarterie und echogene Darmschlingen (235). In 50% der Fälle der vorliegenden Studie fand sich ebenso eine singuläre Nabelschnurarterie. In einer weiteren Auswertung hatten 76% der Feten Anomalien des ZNS aufzuweisen, 53% des kardiovaskulären Systems, 24% des urogenitalen Systems, 65% des Gesichtes und 76% der Extremitäten (237). An sogenannten pränatalen Softmarkern fanden sich intrauterin 33% mit verkürztem Femur, 33% mit white spot im Herzen, 17% mit erhöhter Nackentransparenz und 11% mit Pyelektasie (237). Alle Feten in

der untersuchten Kohorte demonstrierten multiple Anomalien, die von der frühesten Schwangerschaft an sichtbar waren. Bei 67% fanden sich Softmarker (237).

Sowohl die Trisomie 13 als auch 18 sind im vorgeburtlichen Screening mit einem erhöhten maternalen Alter, einer erhöhten Nackentransparenz, einem erniedrigten beta HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum assoziiert. Dies spiegelte sich in der vorliegenden Studie insofern wider, dass eine Mutter 36 und die anderen 40 Jahre alt war. In der Studie von Picklesimer et al. lag das durchschnittliche Alter der 15 Frauen mit einem Feten mit Trisomie 13 bei 30,1 Jahren. 20% der Schwangeren waren älter als 34 Jahre alt (237).

Die Inzidenz liegt bei 1:6000 Geburten, da die meisten Feten bereits intrauterin versterben (235). Die Erstbeschreibung einer Trisomie 13 stammt von einem Herren namens Patau aus dem Jahre 1960.

Generell ist die Prognose für betroffene Kinder sehr schlecht, was auch anhand der ausgewerteten Fälle in der vorliegenden Studie nachzuvollziehen war. Beide Neugeborenen verstarben innerhalb der ersten Lebenswochen, so dass die Mortalität mit 100% zu beziffern war. Das mediane Überleben der Kinder in der Literatur liegt bei 89 Lebenstagen (235). Aus diesem Grund ist die korrekte pränatale Diagnostik mit einer hohen Treffsicherheit und Sensitivität für die betroffenen Eltern von großer Bedeutung. Es kann angesichts der infausten Prognose der Entschluss zum Abbruch der Schwangerschaft getroffen und die Leidenszeit verkürzt werden.

### **Trisomie 21**

Die Trisomie 21 stellt die häufigste Aneuploidie dar und stieg in der Erhebung von Egan et al. von 1:740 im Jahre 1974 auf 1:504 im Jahre 1997 an (239). Dies ist mit dem ansteigenden Alter der Schwangeren in den letzten Jahrzehnten zu begründen. 1974 entbanden 4,7% der über 35-jährigen lebendgeborene Kinder, 1997 ist der Anteil auf 12,6% gestiegen (239). Intrauterin liegt die Inzidenz der Trisomie 21 weitaus höher, da ca. 25% der Feten bereits während der Schwangerschaft versterben – entweder kommt es zum Spontanabort oder sie werden abgetrieben. Die erste Erwähnung dieser Erkrankung fand sich im Jahre 1866 durch Langdon Down (235).

In der vorliegenden Arbeit waren 7 lebendgeborene Kinder von einer Trisomie 21 betroffen. Der positiv prädiktive Wert betrug 60%, da bei 2 Fällen keine invasive Diagnostik durchgeführt werden konnte (lehnten die Mütter ab) und nur der Verdacht auf ein Down-Syndrom bestand. Dieser konnte postnatal nicht bestätigt werden. 2 weitere Neugeborene im untersuchten Patientenkollektiv hatten eine Trisomie 21, ohne dass dies während der

Schwangerschaft vermutet worden war. Nicolaides et al. konnten bei 325 Fällen einen positiv prädiktiven Wert von 95% eruieren (242). Den gleichen Wert eruierten Avgidou et al. in einer prospektiven Studie (243). Die Multizenter-Untersuchung von de Vigan et al. brachte eine Sensitivität von 26,4% zu Tage (234). Dabei schwankte die Erkennungsrate stark von einer Region zur anderen, was in erster Linie mit der Anzahl der Routine-Ultraschall-Untersuchungen und anderer Screening-Programme während der Schwangerschaft zu begründen war. Krampl et al. gehen davon aus, dass allein die Messung der fetalen Nackentransparenz in Kombination mit der Erhebung von freiem beta HCG und PAPP-A im mütterlichen Serum eine Erkennung von 87% der von Trisomie 21 betroffenen Feten möglich macht (241). Hat ein Fet eine erhöhte Nackentransparenz, steigt sein Risiko für eine Trisomie 21 auf das 17-fache an (244). 1970 wurde routinemäßig eingeführt, nach dem Risiko für Trisomie 21 zu screenen, wobei dadurch 30% erkannt wurden und etwa 5% falsch positiv waren. 1980 gab es eine Neuerung, indem das Alter der Mutter kombiniert wurde mit verschiedenen Markern im maternalen Serum. Dies führte zu einer Erkennungsrate von 60-70% und 5% falsch positiver Fälle. In den 90-ern wurde entdeckt, dass die Trisomie 21 in der 10.-14. SSW mit einer erhöhten Nackentransparenz assoziiert ist, erhöhtem beta HCG und erniedrigtem PAPP-A. 1999 wurde für Kinder mit Trisomie 21 ein prospektives Screening eingeführt. Es besteht aus der Kombination des mütterlichen Alters, fetaler Nackentransparenz, freiem beta-HCG und PAPP-A im Rahmen der 11. bis zur vollendeten 14. SSW (dies wurde bei 15.030 Schwangeren geprüft und führte zu einer falsch positiven Rate von 5% und einer Erkennungsrate von 90,2%) (243). Man geht davon aus, dass ca. 40-50% der betroffenen Feten eine erhöhte Nackentransparenz aufweisen. Die Arbeit von Wald et al. zeigte, dass bei der Kombination von maternalem Alter, erhöhter Nackentransparenz und freiem beta HCG 87,5% der Betroffenen erkannt werden. Die Rate an falsch Positiven betrug 14% (245;246).

<b>Autoren</b>	<b>Cut off</b>	<b>Erkennungsrate</b>	<b>falsch Positive</b>
Gasiorek-Wiens et al. (247)	1:300	87%	13%
Zoppi et al. (248)	1:100	70%	4,1%
Thilaganathan et al. (249)	1:200	76%	4,7%
Schwarzler et al. (250)	1:270	83%	4,7%
Theodoropoulos et al. (251)	1:300	91%	4,9%

Tabelle 4-10 Literaturvergleich der Erkennungsrate bei Trisomie 21

Viele Autoren denken, dass bei einer Komplettierung durch ein sonographisches Programm bei Hochrisikoschwangerschaften 90% der Betroffenen pränatal richtig positiv erkannt werden können. Avgidou et al. gehen davon aus, dass ab einem errechneten Risiko von 1:300 eine invasive Diagnostik in Form einer Chorionzottenbiopsie oder Amniozentese angeboten werden sollte. Ab diesem Zeitpunkt ist das induzierte Abortrisiko von ca. 1% durch eine solche Maßnahme gerechtfertigt (243). Das maternale Serum-Screening beispielsweise stellt dabei eine Alternative dar, Hochrisikoschwangere für eine eventuelle invasive Diagnostik zu selektieren. Die Suche nach Softmarkern in Verbindung mit neuen Serummarkern wie Inhibin A führen zu einer stetig steigenden Zahl an pränatal korrekten Diagnosen (239).

In der vorliegenden Studie lag das mediane Alter der Mütter bei 30 Jahren (43%  $\geq$  35 Jahre), was vergleichbar mit 31 Jahren in der Studie von Nicolaidis et al. war (242). Die Mütter in der Erhebung von Lee et al. hatte ein medianes Alter von 35 Jahren (244). In dem Multizenter-Projekt von Gasiorek-Wiens et al. betrug das mediane Alter 33 Jahre, wobei 36,1% in einem erhöhten maternalen Alter waren, d.h.  $\geq$  35 Jahre (247). Avgidou et al. hatten ein medianes Alter von 34 Jahren und vergleichbare 48,5%  $\geq$  35 Jahre (243). Bei Picklesimer betrug das mediane Alter 27,4 Jahre mit 37%  $\geq$  35 Jahre (237). Das Risiko für ein Kind mit Trisomie 21 bei erhöhtem maternalen Alter steigt nicht linear an. Es beträgt bei jungen Frauen ca. 1:1500 und steigt bei 48-jährigen auf bis zu 1:10 an. Allerdings haben die meisten Kinder mit Trisomie 21 eine Mutter, die weniger als 35 Jahre alt ist. Aus diesem Grund ist dieser Parameter allein nicht besonders sensitiv (235). Würde nur den Müttern über 35 Jahren ein erweitertes Screening auf Trisomie 21 angeboten werden, könnte man lediglich 25-30% der Betroffenen pränatal detektieren (252). Bei Grandjean et al. hatten 40% der Betroffenen eine oder mehrere strukturelle Auffälligkeiten. An der Charité waren davon 100% betroffen.

Betroffene Systeme	Charité Berlin	Grandjean et al. (253)	Picklesimer et al. (237)
kardiovaskulär	43%	20%	27%
ZNS	14%	3%	9%
urogenital	0%	5%	4%
gastrointestinal	29%	6%	15%
fazial	57%	2%	5%
Muskel-Skelett	14%	3%	5%

Tabelle 4-11 assoziierte Fehlbildungen nach Systemen bei Trisomie 21 im Literaturvergleich

Weiterhin gibt es sogenannte Softmarker, die auf das Vorliegen einer Trisomie 21 hinweisen können: verkürzter Humerus bzw. Femur, kalzifizierende Herde im Herzen (white spots), echogene Darmschlingen, Pyelektasie, Reduktionsdefekte der oberen Extremität, Sandalenlücke oder Hypoplasie des Nasenbeins (235). Nicolaidis et al. fanden insbesondere in der Nasenbeinhypoplasie, dem erhöhten Widerstand im Ductus venosus und einer Trikuspidalklappeninsuffizienz hoch-sensitive Marker (242). Durch Cicero et al. konnte gezeigt werden, dass allein beim Screening im 1. Trimenon auf die Abwesenheit des fetalen Nasenbeins 73% der Kinder mit Down-Syndrom gefunden werden konnten (254). Eine weitere Auffälligkeit fanden Snijders et al. mit einem signifikant erhöhtem Verhältnis von BPD zu FL (255). Das kann durch die vorliegende Studie bestätigt werden, da dieser Quotient in 2 Fällen nicht bestimmt wurde, einmal normal war und in 4 Fällen (80% der gemessenen) ebenso erhöht war. In 43% der Fälle war die Femurlänge vermindert.

Die Mortalität in der vorliegenden Studie lag bei 0%. Grandjean et al. hatten 21% Überlebende bei allen pränatal diagnostizierten Fällen mit Trisomie 21, wobei alle Abtreibungen und Spontanaborte eingeschlossen wurden (256).

### **Di George Syndrom**

Angelo Di George – zeitgenössischer Pädiater aus Philadelphia - beschrieb 1965 als Erster die Assoziation zwischen Thymushypoplasie, T-Zell-vermittelter Immunschwäche, kongenitalem Hypoparathyreodismus mit Hypokalziämie und leichten Gesichtsdysmorphien. Jahre später wurden auch Herzfehler dem Di George-Syndrom zugeordnet (257). Dieses Syndrom ist neben dem velokardiofacialem und dem conotruncal anomaly face Syndrom Folge einer 22q11 Deletion. Das Krankheitsbild kann ein breites Spektrum von phänotypischen Anomalien aufweisen. Dabei wird der Begriff CATCH 22 (cardiac anomaly, abnormal face, thymus hypoplasia, cleft palate, hypocalcaemia, 22 chromosome) als Akronym für die Kardinalsymptome benutzt, wobei es dem komplexen klinischen Erscheinungsbild nicht gerecht wird (es sind über 180 verschiedene Bilder beschrieben). Das frühzeitige Erkennen dieses Krankheitsbildes ist von enormer Wichtigkeit, da nur so die möglichen Komplikationen verhütet oder zumindest rechtzeitig behandelt werden können. Die pränatale Diagnose ermöglicht es, die betroffenen Familien psychologisch zu betreuen. In der vorliegenden Studie lag der positiv prädiktive Wert für den einzigen während der Schwangerschaft vermuteten Fall zwar bei 100%, aber im untersuchten Patientengut fand sich ein weiteres Neugeborenes, dessen Diagnose eines Di George Syndroms erst postnatal gestellt wurde. Fall 1 hatte

komplexe Fehlbildungen des Herzens, der Aorta und eine Thymusaplasie. Das zweite Kind hatte neben der Abwesenheit des Thymus einen kongenitalen Hypoparathyreodismus sowie eine Hyposplenie und eine unilaterale Nierendysplasie. Es verstarb innerhalb der Neonatalperiode, so dass die Mortalität mit 50% zu beziffern war. Allein durch diese beiden Neugeborenen zeigte sich, wie verschieden die Ausprägungen sein können. In der Arbeit von Chaoui et al. lag die Mortalität bei einem CATCH 22 in der Neonatalperiode bei 17% (258).

Die Inzidenz der Deletion 22q11 beträgt 1:5000 Geburten. 5% aller Neugeborenen mit einem Herzvitium weisen eine Deletion 22q11 auf (259). Damit ist sie nach der Trisomie 21 die zweithäufigste Ursache für einen angeborenen Herzfehler.

#### 4.8.2 Geschlechtschromosomen-Anomalien

##### **Ullrich-Turner-Syndrom (45 X0)**

Pränatal liegt die Inzidenz von Fällen mit Turner Syndrom sehr viel höher als postnatal. Die Ursache hierfür liegt in der Tatsache begründet, dass die meisten betroffenen Feten die Schwangerschaft nicht überleben und während des 1. oder 2. Trimenons spontan abgehen. Es wird ca. nur eines von 100 Kindern geboren. Das Turner-Syndrom entsteht unabhängig vom maternalen Alter (235). Das konnte in einer Untersuchung von 19 europäischen Regionen bestätigt werden, da das mediane Alter bei 29 Jahren lag (260). Dies entspricht etwa dem bundesdeutschen Durchschnitt des mütterlichen Alters bei der Geburt des Kindes im Jahre 2003. In der vorliegenden Studie waren die beiden Mütter 17 und 42 Jahre alt. Bei den lebendgeborenen Mädchen beträgt die Inzidenz eines Turner-Syndroms 1:2500 (235). Es ist die häufigste Chromosomenanomalie, die Kinder betrifft und in 25% die Ursache spontaner Aborte (235). In der vorliegenden Studie gab es 2 pränatal diagnostizierte Fälle, die sich postnatal bestätigten, so dass sich ein positiv prädiktiver Wert von 100% ergab. In der Arbeit von DeVigan et al. konnten 67,2% der Turner-Mädchen während der Schwangerschaft diagnostiziert werden (234). Die typischen ultrasonographischen Marker sind eine erhöhte Nackentransparenz bzw. ein zystisches Nackenhygrom oder/und ein Hydrops fetalis, was in beiden untersuchten Fällen an der Charité nicht eruiert werden konnte. Das lag daran, dass die Kinder bereits vordiagnostiziert waren und erst im 3. Trimenon untersucht wurden. Bei Bronshtein et al. wiesen alle 13 untersuchten Kinder die beschriebenen sonographischen Marker pränatal auf (261). Die Erhebung von Baena et al. zeigte bei 59,5% ein zystisches Hygrom und bei 19% einen Hydrops fetalis. 78,5% der Kinder hatten eines oder beide

Merkmale. Es fanden sich bei 69,1% der Neugeborenen weitere Anomalien (260). Nur 46,2% hatten assoziierte Fehlbildungen bei Bronshtein et al., was mit 50% in der vorliegenden Studie korrelierte (261). In der Arbeit von Surerus et al. fanden sich bei 62,2% koinzidente Malformationen, wobei am häufigsten das kardiovaskuläre System betroffen war (262). Nach der Neonatalperiode verstarb das Kind mit den assoziierten Fehlbildungen in der vorliegenden Studie, so dass die Überlebensrate bei 50% lag, obwohl die Mortalität nach der Lebendgeburt normalerweise äußerst gering ist (262).

### **Klinefelter-Syndrom (47 XXY)**

In der Auswertung der Treffsicherheit pränataler Diagnostik von 19 europäischen Regionen durch de Vigan et al. lag die Sensitivität für das Klinefelter-Syndrom mit 5,7% im Vergleich mit allen Chromosomenanomalien deutlich am niedrigsten (234). In der vorliegenden Studie betrug der positiv prädiktive Wert 100%, da sich 8 pränatal vermutete Fälle postnatal bestätigen ließen. Weil nicht alle falsch Negativen erfasst wurden, kann zur Sensitivität keine Aussage getroffen werden. Vermutlich würde diese aber einen geringen Wert erreichen, da betroffene Jungen intrauterin kaum Auffälligkeiten aufweisen, die das Vorliegen einer Chromosomenanomalie nahe legen, so dass viele Fälle während der Schwangerschaft unerkannt bleiben. Von den 8 pränatal Diagnostizierten hatten 25% intrauterine Unregelmäßigkeiten vorzuweisen (Nierenbeckenkelchsystemerweiterung, white spot im linken Ventrikel ohne hämodynamische Bedeutung), die sich nach der Geburt nicht bestätigen ließen. Bisher gab es in der Literatur keine Beschreibung eines falsch positiven Falles unter den pränatal diagnostizierten Kindern mit Klinefelter (263). Dies kann durch die vorliegende Studie untermauert werden. Die Ursache liegt darin, dass die Diagnose auf einer Chromosomenanalyse durch invasive Diagnostik und anschließender Karyotypisierung basiert, wodurch Fehldiagnosen selten sind. Bojesen et al. eruierten ebenso einen positiv prädiktiven Wert von 100% bei 163 Betroffenen (263). Bei einem Teil der Kinder wurde die Diagnose nach der Geburt durch eine erneute Chromosomenanalyse bestätigt. Das Klinefelter-Syndrom steht im Verdacht mit einem erhöhten väterlichen Alter assoziiert zu sein. Diese Chromosomenanomalie ist im Vergleich zu vielen anderen (Turner, Trisomie 13,18 und 21) nicht mit einer hohen intrauterinen Mortalität vergesellschaftet (263). In der Erhebung von Bojessen et al. lag die Prävalenz bei 150:100.000 (263). Der klinische Phänotyp wird als sehr variabel beschrieben.

### **Triple X-Syndrom (47 XXX)**

Die Treffsicherheit der pränatalen Diagnostik in der vorliegenden Studie bei beiden Mädchen mit dem Chromosomensatz 47 XXX lag bei 100%. Die pränatale Diagnose einer solchen Anomalie kann eher als Zufall betrachtet werden, was sich in beiden Fallbeschreibungen von Khoury-Collado et al. ebenso widerspiegelt. Die Diagnose wurde gestellt, weil das Screening des maternalen Serums auf Trisomie 21 auffällig war und bei einer Schwangeren eine singuläre Nabelschnurarterie gefunden wurde (264). In der vorliegenden Studie unterzog sich eine Mutter aufgrund ihres erhöhten Alters (38 Jahre) der invasiven Diagnostik. Die zweite Schwangerschaft wurde detaillierter untersucht, weil eine singuläre Nabelschnurarterie entdeckt wurde. Die Assoziation zwischen Nabelschnurarterienagenese und Triple X-Syndrom wurde außer durch Khoury-Collado et al. nur ein weiteres Mal in der Literatur beschrieben (264). Dies scheint ein interessanter Aspekt im Rahmen dieser Chromosomenabberation zu sein, der in Arbeiten mit größeren Fallzahlen weiter verfolgt werden sollte. Da es keine weiteren typischen Auffälligkeiten während der Schwangerschaft gibt, liegt die Rate an falsch Negativen sicherlich sehr hoch. Allerdings hat dies keine große Bedeutung, da die Konsequenzen gering sind. Nach der Geburt hatten beide Fälle der vorliegenden Studie eine unauffällige Entwicklung zu verzeichnen, was sich mit den Angaben in der Literatur deckt, so dass die korrekte pränatale Diagnose eher von akademischen Interesse ist (264). Etwa 0,1% der lebendgeborenen Mädchen weisen den beschriebenen Chromosomensatz auf (264).

### **4.9 Neubildungen**

Kongenitale Tumoren finden sich bei 1:12.500-27.500 Lebendgeborenen. Eine im Laufe der letzten Jahre angestiegene Mehrheit davon wird pränatal erkannt (265). Während des fetalen Ultraschalls wird eine Raumforderung gesehen, die in 15% der Fälle mit koinzidenten Fehlbildungen oder Chromosomenanomalien vergesellschaftet ist. Der Vorteil der korrekten Diagnose während der Schwangerschaft liegt in einem besseren Outcome des Patienten, da die optimale Strategie des perinatalen Managements verfolgt werden kann, was von einer abwartenden Haltung bis hin zur fetalen chirurgischen Intervention reicht (266;267). Weiterhin ist die Planung der Geburt hinsichtlich Zeitpunkt, Ort und Modus sowie die frühe Konsultation eines multidisziplinären Teams aus Kinderchirurgen, Neonatalogen und Gynäkologen möglich (268). Viele dieser Tumoren haben eine gute Langzeitprognose (265).

#### 4.9.1 Bösartige Neubildungen

Von pränatal 2 vermuteten Fällen eines **kongenitalen Neuroblastoms** erwies sich einer als richtig und der zweite als infradiaphragmaler Lungensequester. Dies hatte einen positiv prädiktiven Wert von 50% zur Folge. Weitere Differentialdiagnosen eines Neuroblastoms sind Nephroblastom, Nephrom oder andere renale Auffälligkeiten wie eine Pyelektasie oder eine Nierenzyste (269). Mit der von Moore et al. angegebenen Inzidenz eines Neuroblastoms von 1:7000-10.000 Lebendgeburten ist es der häufigste maligne Tumor in der Neonatalperiode (265;270). Nach der ersten Beschreibung einer pränatalen Diagnose 1983 durch Fenart et al. werden heute immer mehr intrauterin betroffener Fälle durch die sich stetig weiterentwickelnde Technik und immer größere Erfahrung der Untersucher während der Schwangerschaft entdeckt (269;271). Da die Prognose eines Neuroblastoms von seiner möglichst frühzeitigen Diagnose abhängig ist, konnten die Langzeitergebnisse deutlich verbessert werden. Im vorliegenden Fall wurde die Raumforderung in der 30. SSW entdeckt, was sich mit dem in der Literatur beschriebenen Zeitpunkt des 3. Trimenons deckte (269). Die Mutter ist in den meisten Fällen asymptomatisch. Es gibt einzelne Beschreibungen, in denen es durch in den maternalen Kreislauf übergetretenen Katecholamine zu Erscheinungen wie Präeklampsie, Hypertonie oder HELLP-Syndrom kam (270). Einige Autoren berichten über Spontanregressionen von kongenitalen Neuroblastomen (272). Kerbl et al. konnten in ihrer Studie jedoch keinen Benefit der wait-and-see-Methode eruieren, so dass eine Resektion des Tumors schnellstmöglich nach der Geburt erfolgen sollte (273). Postnatal findet die MRT zur Diagnosebestätigung Anwendung, was auch im vorliegenden Fall durchgeführt wurde (268). Dabei sollte der neonatalen Leber und dem Skelettsystem Beachtung geschenkt werden, um eine intrauterine Metastasierung auszuschließen. Bei Schneider et al. fanden sich in 51% der Fälle perinatal gestreute Herde (269). In der Literatur gibt es zusätzlich Hinweise auf eine Metastasierung in die Plazenta. Auch wenn es bisher nach keinen Fall gab, in dem der Tumor in den mütterlichen Kreislauf streute, fordern Heling et al. das Anbieten einer entsprechenden Kontrolle nach der Entbindung (269).

In der Studie des Autors gab es einen Fall einer pränatal gesehenen abdominellen Raumforderung, die sich laut pathologischem Gutachten postnatal als **mesoblastisches Nephrom** erwies. In der Literatur finden sich nur wenige Beschreibungen einer korrekten pränatalen Diagnose (274). Da man davon ausgeht, dass sich ein solcher Tumor im 3. Trimenon entwickelt, können unauffällige Nieren beim Ultraschall im 2. Trimenon eine

solche Fehlbildung nicht ausschließen (275). Im vorliegenden Fall wurde der Tumor in der 29. SSW entdeckt. Die Differentialdiagnosen waren vor allem das Neuro- oder Nephroblastom (266). Obwohl das Nephrom von Fuchs et al. und Goldstein et al. eher als benigne eingestuft wird, handelte es sich in dem vorliegenden Fall um einen malignen Tumor (274;275). Das betroffene Kind verstarb während der Operation am ersten Lebenstag. Während der Schwangerschaft ist ein Polyhydramnion wie auch im vorliegenden Fall eine häufige Begleiterscheinung (266). Fuchs et al. begründen dieses Ereignis pathophysiologisch mit einer vermehrten fetalen Urinproduktion durch eine Hyperperfusion der Niere (275).

#### 4.9.2 Gutartige Neubildungen

Es gab im untersuchten Patientengut 4 Fälle eines Hämangioms, 2 eines Lymphangioms, 2 eines Hygroma colli und eines einer Dermoidzyste. Weder die Dermoidzyste noch eines der kongenitalen Hämangiome konnte pränatal detektiert werden. Mit einer Inzidenz von 1:200 Lebendgeborenen ist das kongenitale **Hämangiom** eine häufige Erscheinung, die sich in 70-90% während der Kindheit spontan zurückbilden (276). Aus diesem Grund ist die pränatale Treffsicherheit nur von eingeschränktem Interesse. Boon et al. erkannten 3 von 23 kongenitalen Hämangiomen während der Schwangerschaft und beobachteten in 77% eine Regression ohne Therapie (277).

**Lymphangiome** sind hamartöse kongenitale Malformationen des lymphatischen Systems, die die Haut und Subcutis involvieren und 1976 erstmals durch Shaub et al. beschrieben wurden (278). Da eine Sonderform das zystische Hygroma colli darstellt, ist der Hauptort der Lokalisation der fetale Hals (70-80%). Etwa 20-30% finden sich in der Axillarregion. Selten gibt es Lymphangiome im Bereich des Mediastinums oder der Extremitäten (267). In der vorliegenden Arbeit gab es 4 betroffene Kinder, deren Lymphangiome in 3 Fällen zervikal (zwei Hygroma colli) und in einem an der Thoraxwand lokalisiert waren. Die Treffsicherheit der pränatalen Diagnostik betrug 100%, da alle pränatal vermutet worden waren. Sieht man von den Hygroma colli ab, ist die Prognose gut, da es selten assoziierte Fehlbildungen gibt. Ein zervikales Lymphangiom weist in 69% konizidante Malformation oder Chromosomenanomalien (Trisomie 13, 18, 21, Ullrich-Turner-Syndrom) auf und hat somit ein wesentlich schlechteres Outcome (267). Die untersuchten Patienten spiegeln diese Aussage aus dem Grund nicht wider, da fetales Versterben oder Totgeburt Ausschlusskriterien darstellten und somit in der Regel die Fälle mit besserer Prognose betrachtet wurden.

#### 4.9.3 Neubildungen unsicheren Verhaltens (Teratome)

Bei einem **Teratom** handelt es sich um eine häufig vorkommende kongenitale Neoplasie. Der Tumor besteht aus Elementen, die sich aus 3 Keimschichten entwickeln. Die Ätiologie ist nach wie vor ungeklärt, die Inzidenz beträgt 0,25-2,28 auf 10.000 Lebendgeborene. Die Malignitätsrate wird mit 5-30% angegeben, weshalb laut ICD 10 eine Klassifikation im Rahmen „Neubildungen unsicheren Verhaltens“ erfolgte. Nach der chirurgischen Entfernung des Tumors ist die Prognose im Allgemeinen gut, was sich in einer neonatalen Überlebensrate von 100% in der vorliegenden Studie widerspiegelte. Es gab einen Fall eines zervikalen und 2 eines Steißbeinteratoms. Besonders die korrekte pränatale Diagnose des zervikalen Teratoms muss herausgehoben werden, da es bei ca. 150 veröffentlichten nur 18 dieser Fälle gab (268). In den Untersuchungen von Isaacs et al. variierten die Mortalitätsraten von 15% bei einem zervikalen bis zu 47% bei einem sacrococcygealen Teratom (279). Die in vielen Studien aufgezeigte Mortalität war fast immer die Folge von physiologischen Sekundärkomplikationen wie einer konsekutiven Herzinsuffizienz wegen der vermehrten Pumpleistung oder einem sich daraus bildenden Hydrops fetalis (280). Eine Vergrößerung der Plazenta aufgrund der Zirkulationsstörung und ein vermehrter Fruchtwasserindex wurden ebenfalls beschrieben (281). Dies sind die von Hedrick et al., Isaacs et al. und Bond et al. postulierten schlechtesten Prognosefaktoren (4;279;281). Olutoye et al. gehen davon aus, dass die Überlebensrate von normalerweise ca. 50% bei der Entstehung eines fetalen Hydrops oder eine Plazentamegalie auf nahezu 0% sinkt (280). Keines der 3 Kinder mit Teratom in der vorliegenden Studie litt unter den beschriebenen Begleiterscheinungen oder hatte koinzidente Fehlbildungen, was das hervorragende Outcome erklären könnte. Fälle mit einer weniger guten Prognose wurden abgetrieben oder verstarben noch intrauterin und wurden somit aus dieser Studie ausgeschlossen.

Eine Möglichkeit im Falle eines sich entwickelnden Hydrops fetalis vor der 32. SSW stellt die Entfernung des Tumors während der Schwangerschaft dar, über die 1997 erstmals berichtet wurde (4). Bei einem generalisiertem Ödem nach der 32. SSW wird die prätermale Geburt des Kindes und eine postnatale Resektion angestrebt. In der Studie von Hedrick et al. wurde in 14 Fällen eine intrauterine Therapie durchgeführt (offene Resektion, Amnioreduktion, Amniontransfusion, Aspiration von Zysten), was in 85,7% erfolgreich verlief. Insgesamt lag die neonatale Mortalität bei 33,3% (282). Ob prä- oder postnatal: die einzig adäquate Therapie besteht in einer vollständigen Entfernung des nicht metastasierten Teratoms, was in allen 3 Fällen der untersuchten Kinder innerhalb der ersten 3 Lebenstage erfolgte.