

Aus der Klinik für Kinderchirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Korrelation prä- und postnataler Befunde  
bei ausgewählten Fehlbildungen Lebendgeborener**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin  
Berlin

von

Berit Winter

aus Gera

Gutachter: 1. PD Dr. med. F. Eckoldt

2. Prof. Dr. med. habil. R. Finke

3. Prof. Dr. med. S. Hosie

Datum der Promotion: 05.01.2007

## **Zusammenfassung**

**Einleitung:** In den vergangenen Jahrzehnten hat die pränatale Diagnostik einen wachsenden Stellenwert in der Erkennung kongenitaler Fehlbildungen erlangt. Die korrekte Diagnose erlaubt eine prognostische Einschätzung des Outcomes und gibt den werdenden Eltern die Möglichkeit, sich zwischen verschiedenen Therapieoptionen zu entscheiden. Ein multidisziplinäres Team kann mit korrekten pränatalen Informationen den optimalen Zeitpunkt, Modus und Ort der Geburt bestimmen. Durch eine frühzeitige Erkennung stellt die intrauterine Intervention im Falle einer Befundverschlechterung eine zusätzliche Therapieoption dar. **Material und Methoden:** Retrospektiv wurden die pränatalen Befunde der geburtshilflichen Feindiagnostik der Charité Berlin analysiert. Von 14.618 Schwangeren erfüllten 309 Fälle die Einschlusskriterien der acht nach ICD10 gebildeten Diagnosegruppen. Neben der Ermittlung des positiv prädiktiven Wertes der pränatalen Diagnose wurden die Befunde auf diagnostische, prognostische und epidemiologische Merkmale hin untersucht.

**Ergebnisse:** Bei 309 Kindern konnten 427 Einzeldiagnosen ausgewertet werden, die insgesamt einen positiv prädiktiven Wert von 80,7% zur Folge hatten. Innerhalb der einzelnen Diagnosegruppen variierte die Treffsicherheit stark (Atmungssystem 69%, Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalten 100%, Verdauungssystem 56%, Skelettanomalien 78%, Muskelsystem 100%, Komplexe Syndrome 88%, Chromosomenanomalien 95%, Neubildungen 70%). 19,5% der Mütter hatten ein erhöhtes Alter ( $\geq 35$  Jahre). Insgesamt wurde bei 72,7% der Schwangerschaften invasive Diagnostik durchgeführt. Die untersuchten Kinder wurden signifikant zu früh geboren ( $p=0,000$ ) und wiesen eine statistisch relevante Abweichung des Geburtsgewichtes auf ( $p=0,000$ ). Es fanden sich signifikant mehr Knaben als Mädchen im untersuchten Patientengut ( $p=0,021$ ). **Zusammenfassung:** Die pränatalen Diagnosen der betrachteten Anomalien können mit unterschiedlicher Sicherheit gestellt werden, wobei einige sonographische Parameter prognostische Informationen über das Outcome liefern können.

**Introduction:** In the past decades prenatal diagnostics gained increasing significance in the detection of congenital malformations. The correct diagnosis allows a prognostic assessment of the outcome of congenital anomalies and gives the parents the opportunity to decide for different options of therapy. A multidisciplinary team can determine the optimal date, mode and place for childbirth with the correct information of prenatal diagnostics. Due to early detection of congenital malformation intra-uterine intervention represents an additional option in case of aggravation of the diagnostic findings. **Methods and Materials:** An analysis of the diagnostic findings of the of the Humboldt-University Medical School, Berlin, Germany was carried out retrospectively. A total of 309 cases out of 14.618 met the ICD10 criteria of eight diagnostic groups. An evaluation of the positive predictive value for each group was done. Furthermore each group was analyzed for diagnostic, prognostic and epidemiological characteristics. **Results:** 427 diagnoses were to be analyzed in the 309 cases with an overall positive predictive value of 80.7%. The accuracy varied significantly between the diagnostic groups: Respiratory System 69%, Cleft lip/ palate 100%, Gastrointestinal System 56%, Skeletal dysplasia 78%, Anomalies of Muscles 100%, Complex Syndromes 88%, Chromosomal Anomalies 95%, Neoplasms 70%. 19.5% of the women were  $\geq 35$  years of age at the time of childbirth. Invasive diagnostics were carried out in 72.2% of the evaluated pregnancies. The examined children were significantly prematurely born ( $p=0.000$ ) and showed significant deviation of birth weight ( $p=0.000$ ). Male newborn children were significantly predominant in the patient population ( $p=0.021$ ). **Conclusion:** Prenatal diagnostics of these anomalies can be made with variable accuracy. Some sonographic parameters provide additional prognostic information about the postnatal outcome.

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
1.1	DIE SONOGRAPHIE ALS GOLDSTANDARD PRÄNATALER DIAGNOSTIK.....	8
1.2	WEITERE PRÄNATALE UNTERSUCHUNGSMETHODEN .....	9
1.3	KORRELATION PRÄ- UND POSTNATALER BEFUNDE SOWIE DEREN URSACHE .....	11
1.4	FRAGESTELLUNG.....	12
<b>2</b>	<b>MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>13</b>
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV .....	13
2.2	GRUPPENAUFTeilUNG.....	15
2.3	DIAGNOSTISCHE MITTEL.....	15
2.4	DATENERFASSUNG.....	16
2.5	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	16
2.6	METHODEN DER AUSWERTUNG IM ERGEBNISTEIL.....	17
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>21</b>
3.1	AUSWERTUNG ALLER UNTERSUCHTEN FÄLLE .....	21
3.1.1	<i>Zusammenfassung aller ausgewerteten Diagnosen .....</i>	<i>21</i>
3.1.2	<i>Korrelation prä- und postnataler Befunde.....</i>	<i>22</i>
3.1.3	<i>Angaben zur Schwangerschaft .....</i>	<i>23</i>
3.1.4	<i>Angaben zur Geburt .....</i>	<i>29</i>
3.1.5	<i>Postnatale Angaben und Koinzidenzverhalten.....</i>	<i>30</i>
3.2	KRANKHEITSBILDER IN DIAGNOSEGRUPPEN .....	31
3.2.1	<i>Angeborene Fehlbildungen des Atmungssystems.....</i>	<i>31</i>
3.2.1.1	Trachealstenose/ -atresie .....	31
3.2.1.2	Lungensequestration.....	32
3.2.1.3	Lungenhypoplasie .....	36
3.2.1.4	Congenital cystisch adenomatoide Malformation der Lunge .....	37
3.2.1.5	Unspezifische Diagnosen des Respirationstraktes .....	39
3.2.2	<i>Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten .....</i>	<i>41</i>
3.2.3	<i>Angeborene Fehlbildungen des Verdauungssystems .....</i>	<i>45</i>
3.2.3.1	Ösophagusatresie/ -stenose/ -dysmorphie .....	45
3.2.3.2	Duodenalstenose und -atresie .....	47

3.2.3.3	Jejunal- und Ileumatresie .....	51
3.2.3.4	Kolonanomalien .....	53
3.2.3.5	Analatresie.....	54
3.2.3.6	Gallenblasen- und Gallengangsfehlbildungen .....	57
3.2.3.7	Leberanomalien.....	60
3.2.3.8	Mesenterialzysten.....	62
3.2.3.9	Mekoniumperitonitis und –zysten.....	63
3.2.3.10	Unspezifische Diagnosen des Verdauungstraktes .....	65
3.2.4	<i>Fehlbildungen des Muskel–Skelett–Systems</i> .....	67
3.2.4.1	Fehlbildungen des Skelett–Systems .....	67
3.2.4.1.1	Klumpfuß .....	67
3.2.4.1.2	Anomalien der unteren Extremität .....	70
3.2.4.1.3	Anomalien der oberen Extremität .....	74
3.2.4.1.4	Anomalien von Gesicht und Hals.....	78
3.2.4.1.5	Knöcherner Fehlbildungen der Wirbelsäule und des Thorax .....	80
3.2.4.1.6	Generalisierte Fehlbildungen des Skelettsystems .....	82
3.2.4.2	Fehlbildungen des Muskel–Systems .....	86
3.2.4.2.1	Zwerchfellhernie .....	86
3.2.4.2.2	Omphalozele.....	94
3.2.4.2.3	Gastroschisis.....	97
3.2.5	<i>Angeborene komplexe Fehlbildungssyndrome</i> .....	102
3.2.6	<i>Chromosomenanomalien</i> .....	107
3.2.7	<i>Neubildungen</i> .....	115
3.2.8	<i>Störungen in Zusammenhang mit dem fetalen Wachstum</i> .....	119
3.2.8.1	Hydrops fetalis .....	120
3.2.8.2	Hydro- und Chylothorax .....	121
3.2.8.3	Hygroma colli und Auffälligkeiten des fetalen Nackens.....	123
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>125</b>
4.1	METHODEN UND STUDIENDESIGN .....	125
4.2	ALLGEMEIN.....	127
4.3	MALFORMATIONEN DES ATMUNGSSYSTEMS .....	129
4.3.1	<i>Obere Luftwege: Larynx- und Trachealatresie</i> .....	129
4.3.2	<i>Untere Luftwege: CCAM der Lunge und Lungensequester</i> .....	130
4.3.3	<i>Untere Luftwege: Lungenhypoplasie</i> .....	137

4.4	LIPPEN- / KIEFER- / GAUMENSPALTEN .....	138
4.5	GASTROINTESTINALE FEHLBILDUNGEN.....	141
4.5.1	Ösophagusatresie .....	141
4.5.2	Fehlbildungen des Darmtraktes .....	144
4.5.3	Mesenterialzysten, Fehlbildungen des Gallensystems und der Leber.....	149
4.5.4	Mekoniumperitonitis.....	151
4.6	MUSKEL- UND SKELETTANOMALIEN .....	153
4.6.1	Skelettanomalien .....	153
4.6.2	Anomalien des Muskelsystems .....	158
4.6.2.1	Kongenitale Zwerchfellhernien.....	158
4.6.2.2	Ventrale Bauchwanddefekte.....	164
4.7	KOMPLEXE SYNDROME .....	170
4.8	CHROMOSOMENANOMALIEN .....	174
4.8.1	Autosomale Anomalien.....	176
4.8.2	Geschlechtschromosomen-Anomalien.....	181
4.9	NEUBILDUNGEN .....	183
4.9.1	Bösartige Neubildungen.....	184
4.9.2	Gutartige Neubildungen.....	185
4.9.3	Neubildungen unsicheren Verhaltens (Teratome).....	186
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>187</b>
<b>6</b>	<b>ANHÄNGE .....</b>	<b>197</b>
6.1	ANHANG 1 – ANSCHREIBEN AN DIE BETROFFENEN MÜTTER.....	197
6.2	ANHANG 2 – ANSCHREIBEN AN DEN KINDERARZT .....	200
6.3	ANHANG 3 - AUFLISTUNG DER EINZELNEN FÄLLE .....	201
6.4	ANHANG 4 - EINTEILUNG DER FALLNUMMERN NACH TREFFSICHERHEIT.....	210
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>212</b>

# Abkürzungsverzeichnis

<b>AFP</b>	alpha Fetoprotein
<b>ASD</b>	Atrium-Septum-Defekt
<b>AU</b>	Abdomenumfang
<b>BPD</b>	biparietaler Durchmesser
<b>BPS</b>	bronchopulmonale Sequestration
<b>CCAM</b>	congenital cystic adenomatoid malformation
<b>CLD</b>	cystic lung disease
<b>CPAP</b>	continuous positive airway pressure
<b>CT</b>	Computertomographie
<b>CTG</b>	Cardiotokogramm
<b>DEGUM</b>	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
<b>ECMO</b>	extracorporal membrane oxygenation
<b>FB</b>	Fehlbildung
<b>FL</b>	Femurlänge
<b>FN</b>	Fallnummer
<b>FOD</b>	frontookzipitaler Durchmesser
<b>HCG</b>	human chorionic gonadotropine
<b>HELLP</b>	hemolysis, elevated liver function test, low platelet counts
<b>HLHS</b>	hypoplastisches Linksherzsyndrom
<b>ICSI</b>	intracytoplasmatic spermia injection
<b>IUGR</b>	intrauterine growth retardation
<b>KU</b>	Kopfumfang
<b>LKG</b>	Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte
<b>LHR</b>	lung to head ratio
<b>MRT</b>	Magnet-Resonanz-Tomographie
<b>NBKS</b>	Nierenbeckenkelchsystem
<b>NSA</b>	Nabelschnurarterie
<b>PAPP-A</b>	pregnancy associated plasma protein a
<b>PDA</b>	persistierender Ductus arteriosus
<b>PFO</b>	persistierendes Foramen ovale
<b>PPW</b>	positiv prädiktiver Wert
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>VATERL</b>	Vertebral, Anal, Tracheo-Esophageal, Renal, Limb abnormalities
<b>VSD</b>	Ventrikel-Septum-Defekt
<b>ZNS</b>	Zentrales Nervensystem

## Danksagung

Ich möchte mich bei meiner Betreuerin, Frau Oberärztin PD Dr. Felicitas Eckoldt, für die Überlassung des Themas recht herzlich bedanken. Durch ihre Unterstützung und anregende Kritik konnte ich meine Arbeit stetig verbessern. Jederzeit war sie bei der Lösung entstehender Probleme und Anfragen ein zuverlässiger Ansprechpartner.

Ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Marina und Siegfried Färber, deren Liebe und Unterstützung in jeder Lebenssituation dazu führten, mit Freude und Kraft an dieser Arbeit tätig zu sein.

Ich danke Andreas Lienig und Thomas Schulz für die angenehme und anregende Zusammenarbeit, die durch eine sinnvolle Arbeitsteilung - ausgerichtet auf die jeweils persönliche Stärke von uns - geprägt war.

Christian Wybranski möchte ich danken für die produktiven Streitgespräche und seine moralische Unterstützung.

Zuletzt danke ich Heike Rommel für die vielen praktischen Hilfestellungen und Korrekturen.



Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit  
nicht mit veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit  
nicht mit veröffentlicht.

## **Erklärung an Eides Statt**

Ich, Berit Winter, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Korrelation prä- und postnataler Befunde bei ausgewählten Fehlbildungen Lebendgeborener“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berit Winter

Berlin, 06.05.2006