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

DISSERTATION

Pränatale Diagnostik bei Verdacht auf fetale Arthrogryposis
multiplex congenita: Analyse von 41 Schwangerschaften zur
besseren Prognoseeinschätzung durch Ultraschall.

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Brit Busack

aus Hamburg

Datum der Promotion: 03.12.2021

Vorwort:

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in Archives of Gynecology and Obstetrics am 29. September 2020:

„Busack B, Ott CE, Henrich W, Verlohren S.
Prognostic significance of prenatal ultrasound in fetal arthrogyrosis multiplex congenita.
Arch Gynecol Obstet. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00404-020-05828-4”

Aus der statistischen Auswertung sind die Tabellen 1- 4 sowie die Abbildung 5 der Publikation entstanden.

Die Tabellen 1 und 2 aus der Veröffentlichung finden sich auch in dieser Monographie (Tabelle 8 und 9) und wurden durch entsprechende Beschriftung und Zitate gekennzeichnet. Die Publikation behandelt eine weiterführende Fragestellung und ist somit als Ergänzung zu dieser Arbeit zu betrachten.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----|
| Vorwort..... | II |
| Inhaltsverzeichnis..... | III |
| 1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis..... | 4 |
| 2 Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| 3 Abstrakt..... | 7 |
| 3.1 Abstract..... | 9 |
| 4 Einleitung | 11 |
| 4.1 Arthrogyrosis multiplex congenita | 11 |
| 4.1.1 Definition und Geschichte | 11 |
| 4.1.2 Pathogenese und Klassifikation..... | 14 |
| 4.1.3 Symptomatik und Diagnostik | 18 |
| 4.1.4 Therapiemöglichkeiten und Prognose..... | 20 |
| 4.2 Herleitung der Aufgabenstellung..... | 23 |
| 4.2.1 Hypothesen..... | 23 |
| 5 Methodik..... | 24 |
| 5.1 Sonographische Untersuchung..... | 24 |
| 5.1.1 Sonographische Untersuchung der Gelenke | 26 |
| 5.1.2 Sonographische Untersuchung des Feten/ Feindiagnostik..... | 29 |
| 5.2 Statistische Methodik | 37 |
| 6 Ergebnisse | 38 |
| 6.1 Häufigkeit von Ultraschallzeichen | 38 |
| 6.2 Überblick der Ultraschallzeichen..... | 39 |
| 6.3 Erstmanifestation der Ultraschallzeichen nach SSW | 42 |
| 6.4 Schwangerschaftsausgang: Überblick und Diagnosen | 46 |
| 6.5 Ultraschallzeichen nach Schwangerschaftsausgang/Outcome..... | 51 |
| 6.5.1 Lebend geboren vs. präpartal verstorben | 51 |
| 6.5.2 Überlebend vs. Prä- und postpartal verstorben | 53 |
| 6.5.3 Überlebend vs. Prä- und postnatal verstorben ohne Abruptiones..... | 55 |
| 7 Diskussion..... | 60 |
| 7.1 Teil 1: Häufige Ultraschallzeichen..... | 60 |
| 7.2 Teil 2: Schwangerschaftsausgang Gruppeneinteilung | 61 |
| 7.3 Teil 3: Ultraschallzeichen mit prognostischer Relevanz | 62 |
| 8 Zusammenfassung..... | 66 |
| 9 Literaturverzeichnis | 68 |
| 10 Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung..... | 71 |
| 11 Curriculum Vitae | 73 |
| 12 Publikationsliste..... | 75 |
| 13 Danksagungen: | 76 |

1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Mechanismen der Sekundärschäden bei Arthrogryposis nach Hall ¹ | 16 |
| Abbildung 2: Nach Thomas+Smith (1974), Moessinger (1983), Rodriguez+Palacios (1991),..... | 17 |
| Abbildung 3 Handgelenk 3D..... | 26 |
| Abbildung 4 Fingerfixation 3D | 27 |
| Abbildung 5 Ellenbogen fixiert in Flexion..... | 27 |
| Abbildung 6 Kniegelenk fixiert in Extension..... | 27 |
| Abbildung 7 Kniegelenk fixiert in Flexion..... | 28 |
| Abbildung 8 Knöchel, Pes equinovarus bds. | 28 |
| Abbildung 9 Zystisches Hygrom/Nuchalödem transversal..... | 29 |
| Abbildung 10 Zystisches Hygrom/Nuchalödem sagittal..... | 29 |
| Abbildung 11 Hydrops fetalis 34. SSW transversal | 30 |
| Abbildung 12 Hydrops fetalis 34. SSW transversal | 30 |
| Abbildung 13 intrauterine Wachstumsrestriktion | 32 |
| Abbildung 14 Polyhydramnion 32. SSW SDP | 33 |
| Abbildung 15 fehlende Magenfüllung 30. SSW | 34 |
| Abbildung 16 fehlende Magenfüllung 19. SSW | 34 |
| Abbildung 17 Fetus mit Retrognathie und präfrontalem Ödem | 35 |
| Abbildung 18 3D Fetus mit Retrognathie..... | 35 |
| Abbildung 19 Fetus Sagittal Skoliose..... | 36 |
| Abbildung 20 Fetus 3D von dorsal mit deutlicher Skoliose..... | 36 |
| Abbildung 21 Graphik Häufigkeit der Ultraschallzeichen im Gesamtkollektiv in Prozent | 39 |
| Abbildung 22 Ultraschallzeichen im Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation(<19+6 SSW vs. >20+0 SSW) | 42 |
| Abbildung 23 Ultraschallzeichen im Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation (<19+6 SSW vs. 20+0-23+6 vs | 43 |
| Abbildung 24 Schwangerschaftsausgang und Geburtsmodus (N=34)..... | 46 |
| Abbildung 25 Graphik prozentuale Anteile der Diagnosen in der Gruppe der prä- und postpartal verstorbenen Kinder | 47 |

| | |
|---|----|
| Abbildung 26 Graphik Anteil der Diagnosen in der Gruppe der überlebenden Kinder (N=12) | 49 |
| Abbildung 27 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1+2 vs. Gruppe 3 | 51 |
| Abbildung 28 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1 vs. Gruppe 2+3 | 53 |
| Abbildung 29 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1 vs. Gruppe 2 vs. Gruppe 3a | 55 |
| Abbildung 30 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1 vs. Gruppe 2 + 3a | 57 |
| | |
| Tabelle 1 Häufigkeiten der Ultraschallzeichen im Gesamtkollektiv N=41 absolut und prozentual, Gelenkregionen nach Art der Fixation differenziert (Flexion/Extension) | 40 |
| Tabelle 2 Nebenbefunde im Gesamtkollektiv N=41, prozentual..... | 41 |
| Tabelle 3 Ultraschallzeichen Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation (>/< 20+0 SSW) absolut und prozentual, Signifikanzwerte $\alpha < 0,05$ fett gedruckt | 43 |
| Tabelle 4 Ultraschallzeichen Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation (> 19+6 SSW vs. 20-23+6 SSW vs. > 24+0 SSW) absolut und prozentual, Signifikanzwerte $\alpha < 0,05$ fett gedruckt..... | 44 |
| Tabelle 5 Schwangerschaftsausgang und Geburtsmodus | 46 |
| Tabelle 6 Diagnosen der prä- und postpartal verstorbenen Kinder, Anteil aus dem AMC Formenkreis, AC/ CVS Anteil, APGAR Werte bei Geburt | 48 |
| Tabelle 7 Diagnosen der 12 überlebenden Kinder, Anteil aus dem AMC Formenkreis, AC/ CVS Anteil, APGAR Werte bei Geburt | 50 |
| Tabelle 8 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1+2 vs. Gruppe 3, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben ... | 52 |
| Tabelle 9 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1 vs. Gruppe 2+3, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben ... | 54 |
| Tabelle 10 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1 vs. Gruppe 2 vs Gruppe 3a, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben | 56 |
| Tabelle 11 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1 vs. Gruppe 2 + 3a, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben | 59 |

2 Abkürzungsverzeichnis

AC – amniocentesis (dt.: Amniozentese)

AChR - Acetylcholin-Rezeptoren

AMC - Arthrogryposis multiplex congenita

CMV - Cytomegalie Virus

CVS – chorionic villus sampling (dt.: Chorionzottenbiopsie)

FADS - Fetale Akinesie Deformations Sequenz

IUFT – intrauteriner Fruchttod

IUGR – intrauterine growth restriction (dt.: intrauterine Wachstumsrestriktion)

IR – Interruptio/Schwangerschaftsabbruch

LM - Lebensmonat

MPS - Multiple Pterygium Syndrom

MRT – Magnetresonanztomographie/Kernspintomographie

MW - Mittelwert

NIFH – nicht-immunologisch vermittelter fetaler Hydrops

NT - Nackentransparenz

PNS – Peripheres Nervensystem

PSS - Pena Shokeir Syndrom

SGA – small for gestational age

SPP – Spontanpartus/Spontangeburt

SSW - Schwangerschaftswoche

STORCH – Akronym: Syphilis, Toxoplasmose, Others, Röteln, Cytomegalie, Herpes

TOP- termination of pregnancy (dt.: Schwangerschaftsabbruch)

VE – Vakuumentextraktion/Saugglockengeburt

ZNS – Zentrales Nervensystem

3 Abstrakt

Einleitung:

Die fetale Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) ist ein heterogener Symptomkomplex, der durch das Auftreten von Fehlstellungen zweier Gelenke in mindestens zwei unterschiedlichen Körperregionen definiert ist. Das Spektrum der möglichen zusätzlichen Auffälligkeiten im Ultraschall ist vielfältig und deren prognostische Bedeutung oft unklar, was die Beratungssituation verkompliziert. Ziel dieser Studie ist es daher, Ultraschallzeichen zu identifizieren, die mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet sind.

Methodik:

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurde die prognostische Bedeutung der Ultraschallauffälligkeiten bei Verdacht auf fetale AMC untersucht. Eingeschlossen wurden insgesamt 41 Schwangerschaften, die sich zwischen 1999 und 2017 in der Pränataldiagnostik der Charité - Universitätsmedizin Berlin vorstellten. Als Einschlusskriterien galt eine fetale Hypokinesie oder Akinesie in Verbindung mit Gelenkkontrakturen an mehr als zwei Körperregionen. Es wurden zunächst die für AMC typischen Sonographiebefunde deskriptiv erhoben und anschließend hinsichtlich Schwangerschaftsalter bei Erstmanifestation und in Bezug auf den Schwangerschaftsausgang verglichen.

Ergebnisse:

Sonographisch auffällig zeigten sich Kontrakturen am Sprunggelenk/Fuß (63,4%), Knie (53,6%), Ellenbogen (60,9%), Handgelenk (48,7%), sowie Fingerfehlstellungen (36,5%). In 36,5% der Fälle kam es zu einem Hydrops fetalis. Ein Polyhydramnion wurde in 31,7% der Fälle festgestellt, in 24,3% konnte keine Magenfüllung dokumentiert werden. Profilauffälligkeiten wurden bei 26,8 % diagnostiziert.

Daten zum Schwangerschaftsausgang lagen bei 34/41 Schwangerschaften vor: in 14 Fällen wurde eine Schwangerschaftsbeendigung vorgenommen, in zwei Fällen kam es zum IUFT. 18 Kinder wurden lebend geboren, davon verstarben 6 Kinder unmittelbar postpartal. Ein Hydrops fetalis zeigte sich bei 50% der Feten, die unmittelbar nach der Geburt verstarben, bei 52,9% Beendigungen gegenüber 0% in der Gruppe der überlebenden Feten. Kinder, die unmittelbar postpartal verstarben hatten in 23,5% der Fälle eine Skoliose und 5,8% ein Opisthotonus gegenüber 0% in der Gruppe der

Überlebenden. Eine fehlende Magenfüllung war bei 66,6% der postpartal verstorbenen, 29,4% der präpartal verstorbenen sowie 8,3% der überlebenden Kinder zu sehen.

Schlussfolgerung:

Zusätzlich zu den definierenden Ultraschallzeichen konnten Ultraschallzeichen mit prognostischer Bedeutung identifiziert werden. Insbesondere der Hydrops fetalis, aber auch die Skoliose sowie die fehlende Magenfüllung waren mit einem ungünstigen Ausgang vergesellschaftet und wiesen auf eine neuromuskuläre Genese hin. Dieses Wissen kann zukünftig bei Beratungen helfen, die Prognose besser abzuschätzen.

3.1 Abstract

Introduction:

Fetal arthrogryposis multiplex congenita (AMC) describes a heterogenous group of more than 400 specific conditions associated with multiple congenital contractures affecting at least two different body areas. The diverse underlying etiology may result in a varying extent in reduction of fetal movement (akinesia). The sonographic findings can show a high variety what makes the counseling situation even more difficult.

The aim of our study was to identify antenatal sonographic findings that correlate with an unfavorable prognosis.

Methods:

In this retrospective study we analyzed the different sonographic abnormalities in fetuses with arthrogryposis. 41 pregnancies of suspected AMC (akinesia with contractures in at least two body areas) diagnosed between 1999 and 2017 at our tertiary referral center were included. First the sonographic findings in prenatal sonograms, but also pediatric charts and autopsy reports were described and analyzed regarding the pregnancy outcome.

Results:

Prenatal contractures variably involved ankle (63,4%), knee (53,6%), elbow (60.9%), wrist (48,7%) as well as fingers (36,5%) without distinct patterns.

In 36,5% of the fetuses a hydrops was diagnosed. Polyhydramnios was seen in 31,7%, in 24,3% there was no filling of the stomach. Abnormal profile (micro- or retrognathia) was seen in 26,8% of the fetuses.

Data concerning the pregnancy outcome were in 34 out of 41 cases verifiable: there were 14 terminations of pregnancy (TOP) and two cases resulted in abortion or intrauterine death. 18 children were liveborn, 6 of them died during the neonatal period due to respiratory insufficiency.

Hydrops was present in 50% of those fetuses that died postnatally compared to 0% of the surviving 12 children.

Those who suffered neonatal death showed a scoliosis in 23,5% and an opisthotonus in 5,8% in comparison to none in the surviving group. Absent stomach filling was found in 66,6% of the children with neonatal death and in 8,3% of the surviving children.

Conclusion:

Besides AMC-defining sonographic findings, signs with prognostic significance could be discovered. Hydrops, nuchal edema, scoliosis and absent stomach filling were associated with unfavorable prognosis. This knowledge can help to predict the further course of the disease during a counseling situation with the future parents.

4 Einleitung

4.1 *Arthrogryposis multiplex congenita*

4.1.1 Definition und Geschichte

Definition

Die Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) wurde von J.G. Hall als Symptomkomplex beschrieben, welcher Gelenkkontrakturen an mindestens zwei unterschiedlichen Körperregionen aufweist (1,2).

AMC (von griechisch *arthron* =Gelenk; *grypos*=gebogen; *multiplex*= mehrfach; *congenita*= angeboren; *-osis*= krankhafter nicht entzündlicher Zustand) wird oftmals missinterpretiert als eigenständige Diagnose, sie ist jedoch definitionsgemäß das Zeichen einer sehr heterogenen Gruppe von über 300-400 verschiedenen Krankheiten, die als Gemeinsamkeit die definierenden multiplen Gelenkkontrakturen aufweisen (3).

Diese Kontrakturen sind bereits bei Geburt und oftmals dank Ultraschall schon pränatal sichtbar und verschlechtern sich normalerweise im Laufe des Lebens nicht (1). Laut Hall handelt es sich bei etwa einem Drittel aller AMC-Fälle um den Typ einer Amyoplasie, bei einem weiteren Drittel ist auch das Zentralnervensystem betroffen sowie die tödlich verlaufenden Fälle. Beim letzten Drittel liegt eine heterogene Gruppe von Störungen vor, bei denen die AMC nur einen Teil der Erkrankung darstellt.

Die Häufigkeit der AMC wird mit 1:3000 (1), nach neueren Studien mit 1: 4300- 5100 Lebendgeburten angegeben (4,5). Da sich dahinter allerdings eine sehr große Gruppe teils idiopathisch auftretender, teils vererbter Krankheiten verbirgt, sind diese einzeln betrachtet wiederum sehr selten. Die am häufigsten auftretende Ursache der AMC, die Amyoplasie, wird mit 1:10000 angegeben (6).

Dominiert wie bei der Amyoplasie die Gelenkbeteiligung (AMC Typ 1, s.u.), liegen also keine ausgeprägten Organ- oder Neuromuskuläre Fehlbildungen vor, kann mithilfe adäquater Physiotherapie und orthopädischen Interventionen sogar eine Verbesserung der Kontrakturen erreicht werden. Dabei ist von entscheidender Bedeutung, dass diese Therapie möglichst früh, am besten unmittelbar nach der Geburt beginnt. Bis zu 2/3 der betroffenen Patienten ist es in der Folge möglich, ein unabhängiges Leben zu führen(1).

Fetale Akinesie Deformations Sequenz (FADS)

Die fetale Akinesie Deformationssequenz bezeichnet ein klinisch und genetisch heterogenes letales Krankheitsbild und ist verbunden mit einer AMC, bei der unter anderem auch eine Lungenhypoplasie vorliegt (Typ 3, s.u.).

Die ehemals synonym gebrauchte Namensbezeichnung Pena-Shokeir-Phänotyp I bezieht sich auf die Erstbeschreibung aus dem Jahre 1974 durch die kanadischen Humangenetiker S. D. J. Peña und M. H. K. Shokeir (2,7). Diese bezieht sich auf eine heterogene Konstellation von bestimmten Merkmalen und wurde 1983 erstmals von Moessinger beschrieben (8). Er stellte bei Untersuchungen an muskelrelaxierten Rattenfeten sechs konstant auftretende Fehlbildungen fest: intrauterine Wachstumsretardierung, multiple Gelenkkontrakturen, kraniofaziale Dismorphien, Lungenhypoplasie, kurze Nabelschnur und Polyhydramnion.

Unabhängig von der Grunderkrankung sind alle diese Zeichen die Folge fetaler Akinesie/Hypokinesie (8). Die Unfähigkeit zu schlucken führt zum Polyhydramnion und einer verminderten Magenfüllung sowie durch die sekundäre Muskelhypotrophie zu Mikro- oder Retrognathie. Aus der fehlenden Bewegung des Zwerchfells und der Interkostalmuskulatur resultiert eine Lungenhypoplasie. Die kurze Nabelschnur und die vielfachen Gelenkkontrakturen sind durch das Fehlen einer normalen Beweglichkeit des Feten verursacht. Weitere Merkmale der Akinesie-Sequenz sind: Ulnardeviation der Hände, Schaukelstuhl-Füße, Kamptodaktylie, Skoliose, schwach ausgeprägte Hautleisten und fehlende Beugefurchen in den Handflächen. Das Gesicht ist ohne Mimik und zeigt oftmals einen Hypertelorismus und Telekanthus. Die Ohren sind klein, wenig gefaltet und nach hinten rotiert. Mund und Unterkiefer sind klein im Sinne einer Mikro- oder Retrognathie, der Gaumen ist hoch. Gelegentlich kommen eine Gaumenspalte und Herzfehler hinzu (9). Aufgrund der großen symptomatischen Ähnlichkeit zur Trisomie 18 wird das FADS auch als Pseudo-Trisomie 18 bezeichnet (10). Es kommt häufig zum Fehl- und Frühgeburten, wobei letztere bei vorliegender Lungenhypoplasie eine außerordentlich hohe Letalität aufweisen (1,3).

Verschiedene Mutationen in den Genen RAPSN, DOK7 und weiteren Genen konnten bei Patienten mit dem Pena-Shokeir-Phänotyp I identifiziert werden. Das RAPSN Gen kodiert für ein Protein, das postsynaptische Rezeptoren und Acetylcholin-Rezeptoren (AChR) an den neuromuskulären Synapsen verbindet (11). Das DOK7-Gen kodiert für ein muskuläres Protein, das für die neuromuskuläre Synaptogenese essentiell ist (12). Wegen der Heterogenität der Ursachen ist die genetische Beratung der Eltern

schwierig: Das Wiederholungsrisiko für sporadisch erscheinende Fälle liegt zwischen 0,01 und 25%.

Aufgrund der großen Inhomogenität des Krankheitsbildes (Alleinige Gelenkbeteiligung wie bei der Amyoplasie vs. Schwere ZNS-Erkrankung mit Kontrakturen wie bei der Vollaussprägung des PSS) ist es prä- aber auch postnatal eine Herausforderung die exakte Diagnose zu stellen.

In nur etwa 25 % der Fälle von sonographischem Verdacht auf fetales Akinesie-Syndrom gelingt dies und liegt damit unter der Rate der pädiatrischen Diagnosestellung direkt post partum von 50% (2,13,14).

Geschichte

Der spanische Maler Jusepe de Ribera portraitierte 1642 in seinem Gemälde „Le pied-bot“ (franz., Der Klumpfuß) einen jungen Mann mit den klassischen Gelenkfehlstellungen einer Arthrogryposis an Handgelenken und Füßen. Diese Abbildung ist soweit bekannt die erste künstlerische Darstellung dieser Erkrankung (15). Die erste wissenschaftliche Beschreibung stammt von Adolph Wilhelm Otto (1786-1845), einem deutschen Anatomen und Hochschullehrer. Er publizierte 1841 in seinem Lehrbuch „Monstrorum sexcentorum descriptio anatomica“ eine Zeichnung und den Pathologiebefund eines an AMC leidenden Neugeborenen in dem Kapitel „Monstrorum humanum Extremitatibus incurvatus“ (Das menschliche Monster mit den nach innen gebogenen Extremitäten) (16).

Der Begriff Arthrogryposis wurde maßgeblich durch den Chirurgen und Orthopäden Rosencranz geprägt, -eine Zusammensetzung aus dem griechischen Worten „arthros“ und „grypos“, die er 1905 in seiner Veröffentlichung „Über kongenitale Kontrakturen der oberen Extremität“ einführte (16).

1923 gebrauchte Stern erstmals den Begriff Arthrogryposis multiplex congenita in Bezug auf die auffälligen multiplen Gelenkkontrakturen bei Neugeborenen.

In den vergangenen Jahrzehnten wurde die Forschung in dem Gebiet der AMC vor allem durch J.G.Hall, einer Genetikerin und Pädiaterin aus Canada voran gebracht, sie forschte zu den Ursachen, Genloki und sorgte unter anderem dafür, dass sich viele Betroffenen und ihre Familien in Selbsthilfegruppen organisierten (1,2,9).

4.1.2 Pathogenese und Klassifikation

Alle ursächlichen Erkrankungen/Formen der Arthrogyriposis münden je nach Pathogenese über unterschiedliche Mechanismen in eine Reduktion der Bewegung des Feten, die sogenannte Akinesie. Diese verminderte Beweglichkeit verursacht sekundär die bereits vorgeburtlich sichtbaren Gelenkversteifungen. Dabei gibt es einen Zusammenhang zwischen Beginn und Dauer und Schwere der Gelenkversteifung (2,8). Nach etwa 3 Wochen Akinesie/Hypokinesie kommt es zu Umbauprozessen in der Gelenkkapsel, an Gelenkflächen, Bändern und Sehnen und in der Folge zu einer irreversiblen Gelenkfehlstellung, die im pränatalen Ultraschall sichtbar wird (3).

Die Muskelfunktion ist beeinträchtigt oder fehlt je nach Erkrankung (ZNS, PNS, neuromuskuläre Endplatte, Muskulatur) völlig, wohingegen die Sensibilität intakt ist (1).

Ätiologie:

Die Arthrogyriposis ist im allgemeinen multifaktorieller Genese und aufgrund der 300-400 verschiedenen ursächlichen Erkrankungen ist eine Ursachenbestimmung schwierig, da zu unübersichtlich(1). Hall hat diese daher in folgende 6 Untergruppen eingeteilt:

Neurologische und neuromuskuläre Erkrankungen

In gut 75% der Fälle liegt eine neurologische Erkrankung den Fehlbildungen zugrunde (17). Typischerweise sind die Extremitäten asymmetrisch befallen, postpartal sind eine Hyperreflexie und Entwicklungsstörungen sowie Intelligenzminderungen zu beobachten. Hinweise für eine Störung der neuromuskulären Endplatte sind Pterygien, deren Entstehung eine Akinesie bereits im ersten Trimester der Schwangerschaft erfordert (1). Meistens sind sowohl Gehirn, Rückenmark als auch periphere Nerven betroffen, wobei die für die Bewegung relevante Pathologie in der Vorderhornzelle im Rückenmark liegt. Sowohl Untereinheiten der Nervenstruktur, -funktion, die Synapse oder neuromuskuläre Endplatte, aber auch Entwicklung der Myelinisierung können im Einzelnen defekt sein (1,13). Sekundär führt dies über die muskuläre Atrophie zu den sichtbaren Gelenkversteifungen.

Somit können spinale Muskelatrophien, Myelodysplasien, aber auch Neuralrohrdefekte Ausgangspunkt der neurologisch bedingten AMC darstellen (15).

Muskuläre Erkrankungen

Besonders den distalen Arthrogryposen liegen oftmals muskuläre Erkrankungen zugrunde (18), gestört sein können bei dieser Gruppe sowohl die Struktur als auch die Funktion der Muskelzelle, sowie Gene, die für die muskuläre Signaltransduktion zuständig sind (19), typische Vertreter dieser Erkrankungen sind Myopathien und Muskeldystrophien, wie z.B. die Nemaline Myopathie aber auch mitochondriale Erkrankungen (1).

Bindegewebserkrankungen

Auch wenn die bindegewebigen Strukturen in und um die Gelenkkapsel herum nicht funktionsfähig sind, kann dies zu kongenitalen Kontrakturen führen. Hinweisend sind in der pädiatrischen Untersuchung beispielsweise eine artikuläre Hypermobilität (z.B. bei Marfansyndrom), aber auch knöcherne Frakturen wie beim Bruck Syndrom (einer Kombination aus Osteogenesis imperfecta und AMC) (1). Weitere typische Pathologien des Bindegewebes stellen das Ehler-Danlos-Syndrom (5), sowie Vertreter der distalen AMC, das sogenannte Beals-Syndrom (20).

Kompression/Platzmangel

Liegen strukturelle Uterusfehlbildung vor, etwa ein Uterus bicornis, ein ausgeprägter Uterus myomatosus (21), aber auch Mehrlingsschwangerschaften, Amnionstränge sowie ein Anhydramnion (nach Blasensprung oder bei Nierenagenesie), kann dies in der Folge ebenfalls zu Bewegungseinschränkungen und dadurch zu Gelenkversteifungen führen (22).

Diese sind in aller Regel, je nach Dauer, durch Physiotherapie rasch reversibel innerhalb der ersten Lebensjahre.

Vaskuläre Unterversorgung führt zu Neuronenverlust

Bedingung für das fetale Wachstum und die Entwicklung aller zellulären Strukturen, Muskeln und Nerven ist die uneingeschränkte Versorgung durch die Plazenta.

Ist die Versorgung durch ein Trauma mit z.B. Bildung eines plazentaren Hämatoms eingeschränkt, können alle sensiblen Entwicklungsschritte der fetalen Nervenstrukturen gestört werden und somit sekundär zu fetaler Akinesie mit den damit verbundenen Folgen führen (6).

Maternale Erkrankungen/Toxisch/Metabolisch

Fetale Kontraktionen aufgrund einer Erkrankung der Mutter sieht man unter anderem bei Multipler Sklerose, Diabetes, Myotone Dystrophie, Myasthenia gravis,- hervorgerufen durch den Transfer von Autoimmunantikörpern gegen den Gammateil des fetalen nikotinergen Acetylcholinrezeptor, und bei maternalen Antikörpern gegen paternal vererbte Neurotransmitterrezeptoren (1,8,17). Des Weiteren könne auch Infektionen der Mutter, wie z.B. durch Coxsackie- oder Rötelviren, aber auch Medikamente wie Phenytoin, Misoprostol, Muskelrelaxanzien wie Robaxin und Antiepileptika wie Phenobarbital oder Drogen wie beispielsweise Alkohol und Kokain zu fetaler Arthrogryposis führen (20). Maternale Hyperthermie im Rahmen von Infekten aber auch durch andauernde heiße Bäder sind ebenfalls mit einer erhöhten Rate an congenitalen Kontraktionen vergesellschaftet. Ebenso die sehr frühe Amniozentese (23). Metabolische Entgleisungen wie bei einer Azidose der Mutter kann ebenso zu AMC des Feten führen, wie diverse autosomal rezessiv vererbte Gendefekte, welche zu Stoffwechselstörungen des Kindes führen (22).

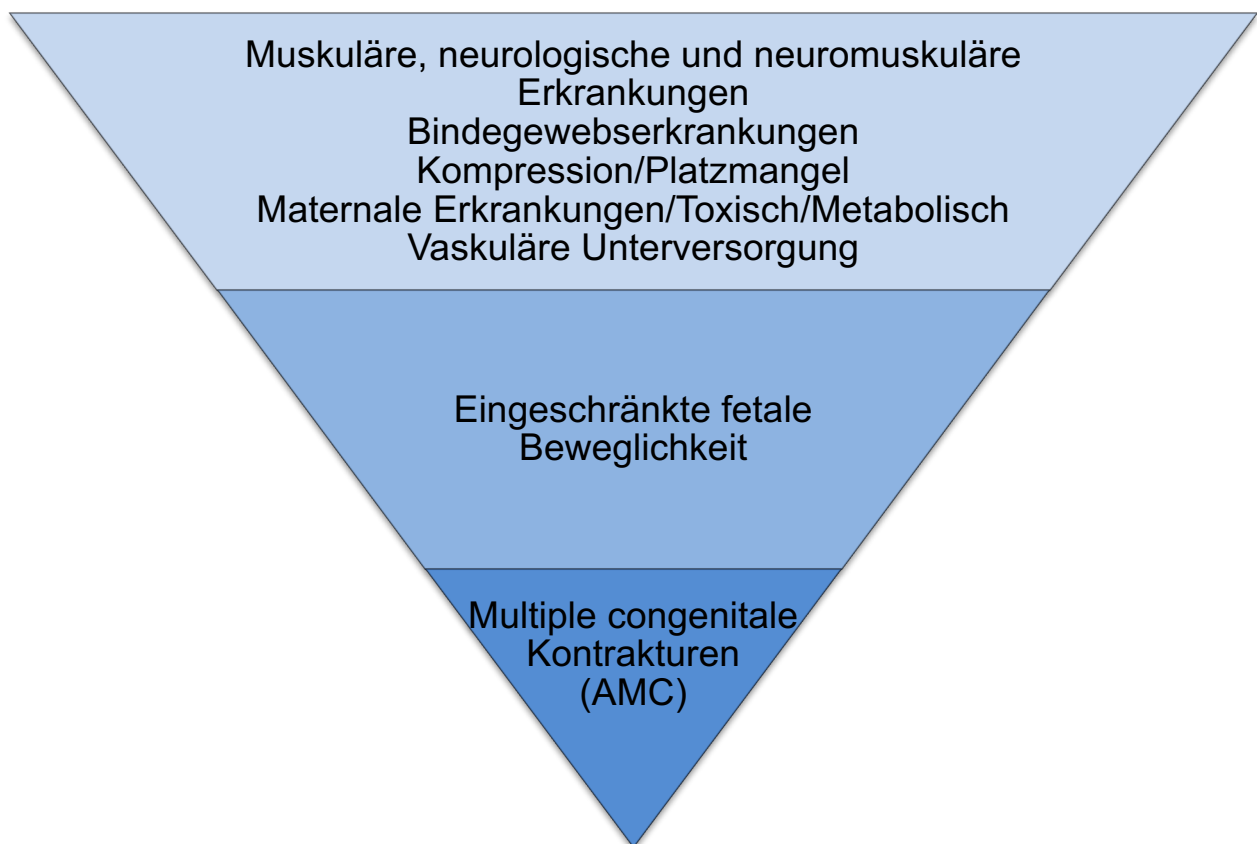


Abbildung 1: Mechanismen der Sekundärschäden bei Arthrogryposis nach Hall (1)

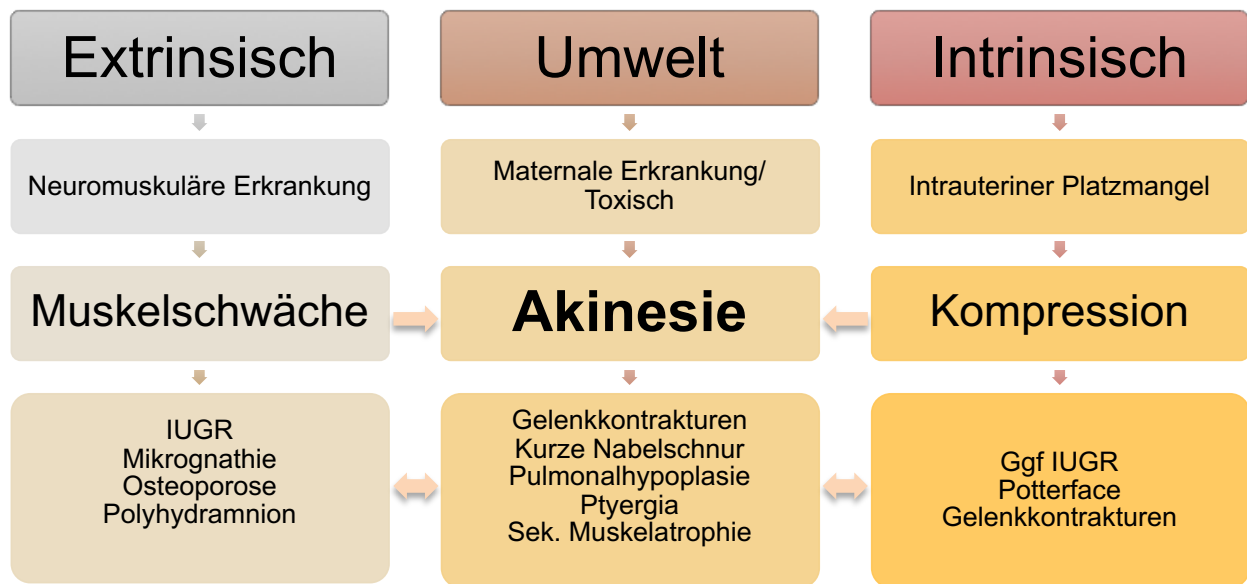


Abbildung 2: Nach Thomas+Smith (1974), Moessinger (1983), Rodriguez+Palacios (1991), Hall (2014): Ätiologie und Pathomechanismus der AMC/FADS(1)

Klinische Einteilung in drei Schweregrade („Münchener Klassifikation“):

Typ 1: Hauptsächlich die Gliedmaßen sind betroffen, evtl. Nacken und Rumpfmuskulatur.

Beispiele:

- > hauptsächlichlicher Befall der Hände und Füße (sog. distale Arthrogryposeformen, dazu gehört auch die sog. kontrakturale Arachnodaktylie; autosomal-dominant erblich);
- > Befall der gesamten Extremitäten einschließlich der Schulter- und Hüftgelenke (60-80%) mit symmetrisch innenrotierten Schultern mit streckfixierten Ellenbogen und Kniegelenksstreck-/beugekontrakturen sowie zylindrischen Unterschenkeln, Spitz-/Klumpfüßen (~85%) (sog. Amyoplasie; meist sporadisch).

Typ 2: Gelenkkontrakturen (entspricht Typ 1) verbunden mit Fehlbildungen in anderen Körperregionen/unterschiedlicher Organe (z. B. Zwerchfellhernie, ausgeprägte Skoliose), Pterygium. Vorzugsweise Mittellinienfehlbildungen. Einteilung in weitere Untergruppen der distalen Arthrogrypose.

Typ 3: Erkrankung der Gliedmaßen sowie zentralnervöse Fehlbildungen (und/oder letale Formen): Weitere Dismorphien und Fehlbildungen, Störungen des ZNS. Hier handelt es sich um vielfältige Syndrome, bei denen die AMC nur ein Teilaspekt ist und die Schwere des Syndroms durch die zusätzlichen Fehlbildungen ausgemacht wird.

4.1.3 Symptomatik und Diagnostik

Symptomatisch sind prä- und postnatal die typischen Kennzeichen des FADS zu beobachten: intrauterine Wachstumsretardierung, multiple Gelenkkontrakturen, kraniofaziale Dismorphien, Lungenhypoplasie, kurze Nabelschnur und Polyhydramnion.

Leitsymptom ist in allen Fällen die Hypokinesie/Akinesie, welche meist auch anamnestisch über abnehmende Kindsbewegungen erhebbbar ist. Die Gelenkkontrakturen können theoretisch alle Gelenke des Körpers betreffen und sowohl in Flexion oder Extension fixiert sein. Polyhydramnion und verminderte Magenfüllung sowie einer Mikro- oder Retrognathie entstehen durch die Unfähigkeit zu Schlucken. Thorax- und Lungenhypoplasie aus der fehlenden Bewegung des Zwerchfells und der Thoraxmuskulatur. Die kurze Nabelschnur und die multiplen Gelenkkontrakturen sind durch das Fehlen einer normalen fetalen Beweglichkeit verursacht. Weitere Symptome der Akinesie-Sequenz sind: Ulnardeviation der Hände, Schaukelstuhl-Füße, Kamptodaktylie, Skoliose, schwach ausgeprägte Hautleisten und fehlende Beugefurchen in den Handflächen. Das Gesicht ist ohne Mimik und zeigt oftmals einen Hypertelorismus und Telekanthus. Die Ohren sind klein, erscheinen glatt und nach hinten rotiert. Mund und Unterkiefer sind klein im Sinne einer Mikro- oder Retrognathie mit oftmals hohem Gaumen. Gelegentlich kommen eine Gaumenspalte und Herzfehler hinzu.

Es sind außer den Gelenkkontrakturen an zwei unterschiedlichen Körperregionen nicht alle Merkmale immer vertreten. Außerdem kann der Zeitpunkt des Auftretens erheblich variieren. Obwohl beispielsweise dem Pena-Shokeir-Phänotyp ein Gendefekt zugrunde liegen kann und man erwarten würde, dass daher die regulär einsetzenden Bewegungen ab der 8. SSW ausbleiben, tritt gerade hier die Akinesie oft erst später auf (24).

Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese kann Hinweise geben auf mögliche Ursachen, beispielsweise über einen stattgehabten Blasensprung, Mehrlingsschwangerschaften oder ein Uterus myomatosus. Auch der bisherige Schwangerschaftsverlauf sowie die vorangegangenen Schwangerschaften sollten genau evaluiert werden um Hinweise auf ein Trauma oder familiäre Formen sowie autoimmune Genesen der AMC zu erhalten.

Im Falle eines vermuteten fetalen Akinesiesyndromes werden engmaschige Ultraschallkontrollen mindestens 2-wöchentlich empfohlen. Das Biophysikalische Profil eines Feten gehört bisher nicht zu den routinemäßig erhobenen Parametern in der Pränataldiagnostik. Eventuell werden daher nur 25% der AMC-Fälle pränatal diagnostiziert (14,23). Bei abnehmenden Kindsbewegungen oder bei Verdacht auf einen Pes equinovarus sollte ein erfahrener Untersucher bis zur 24. SSW 15 Minuten, ab der 24. SSW mindestens 45 Minuten das fetale Bewegungsmuster insgesamt und jede Extremität einzeln analysieren um eine Aussage zu Hypo- bzw. Akinesie treffen zu können (1,23). Alternativ kann die Evaluation entsprechend einer systematischen sonographischen Bewegungsanalyse erfolgen (25,26).

Chromosomale Anomalien können ein ähnliches sonographisches Bild mit Kontrakturen, Hypokinesie und Profilauffälligkeiten zeigen. Es wird daher bei Einverständnis der Eltern empfohlen je nach Schwangerschaftsalter eine CVS oder AC zum Ausschluss verschiedener chromosomaler Aberrationen wie beispielsweise Trisomie 13, 18 oder Mosaik Trisomie 8 (3).

Weiterhin spielt die Untersuchung der Mutter bei der Diagnostik eine große Rolle. In Hinblick auf die Diagnosestellung müssen sowohl maternale Erkrankungen wie Myasthenia gravis, Myotone Dystrophie, Diabetes mellitus, aber auch Ursachen einer metabolischen Azidose sowie Infektionen (STORCH, Coxsackieviren, Enteroviren, virale Enzephalitiserreger), die über die Plazenta das Kind erreichen können untersucht werden. Bei vorangegangenen Schwangerschaften mit AMC aber auch bei Erstmanifestation ist eine humangenetische Analyse und Beratung der Eltern unerlässlich. Auch für Hinweise auf Konsanguinität sollte in der Anamnese gesucht werden. Nach Ausschluss von genetischen Ursachen bleibt ein Wiederholungsrisiko von 3-5% bestehen (3). Neben der sonographischen Beurteilung und Verlaufskontrolle kann ein fetales MRT erwogen werden. Es kann hilfreich sein um die vorhandene Muskelatrophie besser zu quantifizieren und auch Aufschluss über das fetale Lungenvolumen geben, was bei der Geburtsplanung entscheidend sein kann.

Heutzutage wird zwar immer wieder betont, dass die AMC keine eigenständige Diagnose darstellt, da aber nur in 50% die ursächliche Erkrankung diagnostiziert werden kann, existiert eine ICD-Verschlüsselung für den Symptomkomplex der AMC, die ICD-10 Q 74.3.

4.1.4 Therapiemöglichkeiten und Prognose

Die Therapiemöglichkeiten hängen im Wesentlichen von der ursächlichen Erkrankung des Feten und/oder der Mutter ab. Bei den fast 50% ausmachenden genetischen Krankheiten gibt es bisher bekanntermaßen keine kausale Therapie.

Es existieren jedoch auch Fallkonstellationen bei denen ein kausaler oder symptomatischer Therapieversuch möglich ist. Etwa im Falle von maternaler Myasthenia gravis,- hier kann durch Plasmapherese versucht werden, die Antikörperlast so weit zu senken, dass der Fet nicht oder nur marginal beeinträchtigt wird (27,28). Ein weiterer denkbarer Fall ist das fetofetale Transfusionssyndrom mit einer vaskulären Unterversorgung, die bei einem Feten zu neuronalen Entwicklungsschäden führen kann. Durch die etablierte Lasertherapie ist es an führenden Zentren möglich, die Gefäßanastomosen auf der Plazenta zu veröden und somit die Plazentakreisläufe der Feten wieder zu trennen. Ein weiteres therapierbares Szenario ist die maternale metabolische Azidose, beispielsweise bedingt durch einen Gestationsdiabetes (1). Hier kann die adäquate Einstellung der Blutzuckerwerte zu einer Normalisierung des maternalen Säure-Basen-Haushaltes führen und somit die ursächliche Störung beseitigen. Inwieweit Kontrakturen und Hypokinesie bei bereits im Ultraschall auffälligen Feten wieder reversibel sind ist bisher nicht bekannt.

Wichtig ist in allen Fällen die Beratung im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz, bestehend aus Geburtshelfern, Neonatologen, Humangenetikern und Psychologen, und serielle Gesprächstermine mit den zukünftigen Eltern. Dies ist insbesondere für die Geburtsplanung aber auch zur Festlegung des Prozederes bei infauster Prognose von großer Bedeutung. Fraglich ist, ob ein Kind bei Erreichen der Lungenreife (34 +0 SSW) von einer frühen primären Sectio caesarea profitiert (1). Einige Autoren empfehlen dies um die Kontrakturen nicht weiter zu aggravieren, andererseits gibt es bisher keine Festlegung zum Entbindungsmodus und ob eine primäre Sectio egal zu welchem Zeitpunkt überhaupt indiziert ist. Erwartet man ein schwer krankes Kind mit Lungenhypoplasie, Muskelhypotonie und daher postpartum eine ausgeprägte respiratorische Insuffizienz erscheint es von Vorteil eine primäre

Sectio anzustreben um eine möglichst gute Versorgung des Neugeborenen zu gewährleisten (3). Da eine wahrscheinlich notwendige Intubation bei zusätzlich vorliegender Skoliose, Retrognathie oder Kyphose erschwert sein kann, sollte ein erfahrener Neonatologe/ Anästhesist vor Ort sein. Es kann außerdem hilfreich sein pränatal zusätzlich zum Ultraschall ein MRT zur Messung des Lungenvolumens anzufordern, um die Schwere der respiratorischen Insuffizienz besser einschätzen zu können (3). Da es durch die Akinesie jedoch auch zu Umbauprozessen in den artikulierenden Knochen und zu sekundärer Osteoporose kommen kann, besteht eine nicht zu vernachlässigende Frakturgefahr, auf die bei der Kindsentwicklung Rücksicht genommen werden sollte. Liegen alleinige Gelenkkontrakturen im Sinne einer AMC Typ 1 vor kann auch ein Spontanpartus angestrebt werden (3). Wenn der kindliche Allgemeinzustand es zulässt, sollte möglichst früh (innerhalb der ersten Lebenswoche) mit intensiver Physiotherapie begonnen werden um Kontrakturen zu reduzieren oder zumindest nicht zu aggravieren. Orthopädische Interventionen schließen sich je nach Lokalisation und Ausprägung des Gelenkbefalls an und müssen gegebenenfalls in den ersten Lebensjahren wiederholt werden(1,15). Insgesamt bietet es sich daher an, als Geburtsklinik ein Zentrum der Maximalversorgung zu wählen, da dort alle nötigen Fachdisziplinen interdisziplinär zusammenarbeiten können und ein umfassendes Versorgungsnetzwerk für Kind und Eltern bieten. Liegen sonographische Zeichen für schwere Fehlbildungssyndrome vor, kann mit den Eltern ein Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation bei infauster Prognose diskutiert werden. Hierzu sollte die Diagnostik sehr umfangsreich durchgeführt werden um eine möglichst sichere Information über die zugrunde liegende Erkrankung und das fetale Outcome geben zu können, da dies auch für Folgeschwangerschaften wichtig sein kann (1,29). Des Weiteren ist auch in diesem Fall eine interdisziplinäre Beratung durch Geburtshelfer, Neonatologen, Humangenetiker und Psychologen wünschenswert, ggf. auch zu mehrfachen Terminen um die werdenden Eltern nicht zu überfordern oder zu Entscheidungen zu drängen.

Der Schwangerschaftsausgang sowie der kindliche Gesundheitszustand kann je nach zugrunde liegender Erkrankung recht unterschiedlich ausfallen. Ist die Gelenkbeteiligung dominant wie bei Formen der AMC Typ 1, liegen also keine schwerwiegenden Begleitfehlbildungen vor, kann mithilfe von Physiotherapie und orthopädischen Interventionen sogar eine Verbesserung der Kontrakturen erreicht werden, über 60% der betroffenen Patienten ist es in der Folge möglich ein

eigenständiges und unabhängiges Leben zu führen (1,6). Liegen Formen der AMC Typ 2 oder 3 vor, sind die Gelenkkontrakturen also nur ein Teil des vollen Krankheitsbildes hängt die Prognose sehr von dem Ausmaß der Begleitfehlbildungen ab. Der resultierende fetale Zustand bei mütterlicher Myasthenia gravis oder ähnliche Autoantikörper-Erkrankungen gegen fetale ACh-Rezeptoren sind sehr von der Antikörperlast der Mutter abhängig und somit auch vom Ansprechen des maternalen Organismus auf die Therapie (27,28).

Der Pena-Shokeir-Phänotyp ist in der Regel letal, ebenso haben das Pterygium-Syndrom und auch die Nemaline-Myopathie eine sehr schlechte Prognose mit hohen Abortraten und bei Lebendgeburt eine Lebenserwartung von nur wenigen Wochen (2,7).

4.2 Herleitung der Aufgabenstellung

Die Möglichkeit der freien Bewegung eines Feten in utero ist die Voraussetzung für eine normale fetale Entwicklung, (nicht umsonst ist die Beweglichkeit das Charakteristikum für alles Lebendige). Andersherum führt eine eingeschränkte fetale Beweglichkeit zu sekundären Fehlbildungen. Die fetale Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) ist ein heterogener Symptomkomplex, der durch das Auftreten von Fehlstellungen zweier Gelenke in mindestens zwei unterschiedlichen Körperregionen definiert ist. Hinzu kommen weitere mögliche charakteristische Sonographiezeichen, deren prognostische Bedeutung allerdings unklar ist und somit die Beratung der betroffenen werdenden Eltern erschwert.

Untersucht wurden retrospektiv alle Fälle mit V.a. AMC in der Schwangerschaft, welche an der Charité zwischen 1999 und 2017 vorstellig wurden. Insgesamt wurden somit 41 Fälle in Hinblick auf Zeitpunkt der Verdachtsdiagnose, Gelenkbeteiligung, andere Auffälligkeiten und Outcome/Ausgang der Schwangerschaft ausgewertet, mit dem Ziel den Eltern eine bessere Beratung und Entscheidungsgrundlage anbieten zu können.

4.2.1 Hypothesen

1. Welche Ultraschallzeichen sind bei neben der Gelenkbeteiligung hinweisend auf eine fetale AMC und wie häufig sind diese im Studienkollektiv?
2. Sind diese je nach Schwangerschaftsalter unterschiedlich ausgeprägt?
3. Wie ist der Schwangerschaftsausgang in diesem Kollektiv, Anteil an Aborten, Schwangerschaftsabbrüchen, Lebendgeburten (mit Geburtsmodus), Mortalität im 1. Lebensmonat?
4. Lassen sich Ultraschallzeichen identifizieren, die mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet sind?
5. Welche Ultraschallauffälligkeiten zeigen die 3 AMC Subtypen und wann ist der Zeitpunkt der Detektion?
6. Kann man einen Handlungsalgorithmus bei Verdacht auf fetale AMC ableiten?

5 Methodik

5.1 Sonographische Untersuchung

Im Rahmen dieser Studie wurden die Sonographiebefunde aller Schwangerschaften ausgewertet, die sich mit V.a. fetale Arthrogryposis, V.a. auf fetales Akinesiesyndrom oder Pena-Shokeir-Phänotyp zwischen 1999 und 2017 in der Pränataldiagnostik der Charité-Universitätsmedizin vorstellten.

Folgende Einschlusskriterien mussten erfüllt sein:

- 1.) Fixierte Gelenkfehlstellungen an zwei oder mehr unterschiedlichen Körperregionen
- 2.) V.a. Akinesie/Hypokinesie-Syndrom

Ausgeschlossen wurden alle Schwangerschaften mit weniger als 2 betroffenen Gelenkregionen, wie beispielsweise einem einseitigem Pes equinovarus, sowie alle durch CVS oder AC nachgewiesenen Trisomien.

Die Datenerhebung erfolgte zwischen 1999 und 2017 an den beiden Standorten der Charité,- Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum in den jeweiligen pränataldiagnostischen Ambulanzen, da hier ausreichend detaillierte Ultraschalluntersuchungen in großer Zahl vorlagen.

Dieses nichtinvasive bildgebende Verfahren stellt das Mittel der Wahl zur Beurteilung fetaler Fehlbildungen dar. In der überwiegenden Anzahl der Fälle kam der transabdominelle Ultraschall zum Einsatz, nur in Kombination oder zur Ergänzung die Transvaginalsonographie.

Teilweise wurden Folgeuntersuchungen auch mit invasiven Verfahren wie der CVS oder AC kombiniert, auch eine Fruchtwasserdrainage bei massivem Polyhydramnion erfolgte in einem Fall.

Zusätzlich zu der konventionellen 2D-Sonographie wurde teilweise auch 3D-Bilder und-Clips erzeugt, die erlauben bestimmte Fehlbildungen wie beispielsweise das fixierte Gelenkfehlstellungen, aber auch Profilauffälligkeiten wie eine Retrognathie anschaulicher darzustellen. Dopplersonographische Untersuchungen erfolgten als Komplettierung des Routinescreenings und wurden in dieser Studie nicht weiter berücksichtigt.

Die eingeschlossenen Fälle mit Verdacht auf fetale AMC wurden hinsichtlich verschiedener Parameter ausgewertet:

Teil 1: HÄUFIGE ULTRASCHALLZEICHEN (insgesamt und nach SSW gruppiert):

Zunächst klassifizierten wir die 41 Feten anhand der betroffenen Gelenke und Organe und identifizierten so die häufigen Ultraschallzeichen: Profilauffälligkeiten (Retrognathie, Mikrognathie, Stirnödem), Hydrops fetalis, Nuchalödem, Pterygium, geringe oder fehlende Magenfüllung, Thoraxhypoplasie, Skoliose, Opisthotonus, Polyhydramnion, intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) sowie die Gelenkfixationen an Ellenbogen-, Handgelenk, Fingergelenken, Knie- und Fußgelenken.

Des Weiteren gruppierten wir die sie anhand der Schwangerschaftswoche, in der die sonographische Auffälligkeit zuerst sichtbar wurden, und analysierten die Parameter erneut.

Es wurden außerdem zusätzliche Fehlbildungen ausgewertet, die nicht in Verbindung mit einem Akinesiesyndrom stehen, sowie Informationen über Schwangerschaftsalter bei der ersten sonographischen Auffälligkeit, Invasive Tests wie AC oder CVS mit Karyotypisierung, Familienanamnese, maternale Erkrankungen (Autoimmunerkrankungen, maternale Antikörper), genetische Auffälligkeiten.

Teil 2: OUTCOME - Schwangerschaftsausgang

Eine Information über den Schwangerschaftsausgang lag bei 34 Feten vor. Es wurden hierzu die archivierten Geburtshilflichen Briefe, Ultraschallbefunde, Neonatologie-Briefe, Physiotherapieverläufe, Orthopädische Ambulanz- und Stationsbriefe und OP-Berichte sowie Pathologieberichte und Humangenetische Befunde ausgewertet.

Teil 3: ULTRASCHALLZEICHEN mit Bezug auf den Schwangerschaftsausgang

Der dritte Teil der Arbeit bestand in der Evaluation der Sonographiezeichen in Hinsicht auf den Schwangerschaftsausgang. Daher wurden zunächst drei Gruppen unterschieden: 1= lebend geboren und leben noch, 2= lebend geboren, aber nach der Geburt innerhalb des 1. Lebensmonat gestorben, 3= vor der Geburt gestorben (3a: Abort + 3b: IR).

Zuerst wurden gegenübergestellt die Gruppe der geborenen Kinder vs. Die der präpartal verstorbenen Feten (Gruppe 1 und 2 vs. 3). Anschließend wurden die Ultraschallauffälligkeiten der Kinder, die den ersten Lebensmonat überlebten verglichen

mit den prä- und postnatal verstorbenen Kindern (Gruppe 1 vs. 2 und 3). Um das natürliche Outcome nicht zu verfälschen wurden noch einmal alle Schwangerschaftsabbrüche (N=14) ausgeschlossen und nun die Ultraschallzeichen der Gruppe 1 und Gruppe 2 mit denen der intrauterin verstorbenen Feten verglichen. In einem zweiten Schritt erfolgte der Gruppenvergleich der Parameter von Gruppe 1 vs. Gruppe 2 plus 3a (Aborte).

Die eingesetzten Ultraschallgeräte entsprachen den aktuellen Anforderungen und Standart ihrer Zeit und sind in dem geburtshilflichen Sektor seit Jahren etabliert.

Die Software PIA Fetal Database Viewpoint (GE Healthcare GmbH, Solingen, Germany) wird benutzt zur Speicherung, Archivierung und Statistikerhebung von schriftlichen Befunden sowie sonographischen Bildern und Videoclips und diente in der Studie der Datenerfassung und Auswertung.

Die statistische Auswertung und Analyse erfolgte mit Microsoft Excel sowie SPSS.

Als Grundlage der Literaturrecherche diente die Database von pubmed <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> bis zum Jahr 2020.

5.1.1 Sonographische Untersuchung der Gelenke

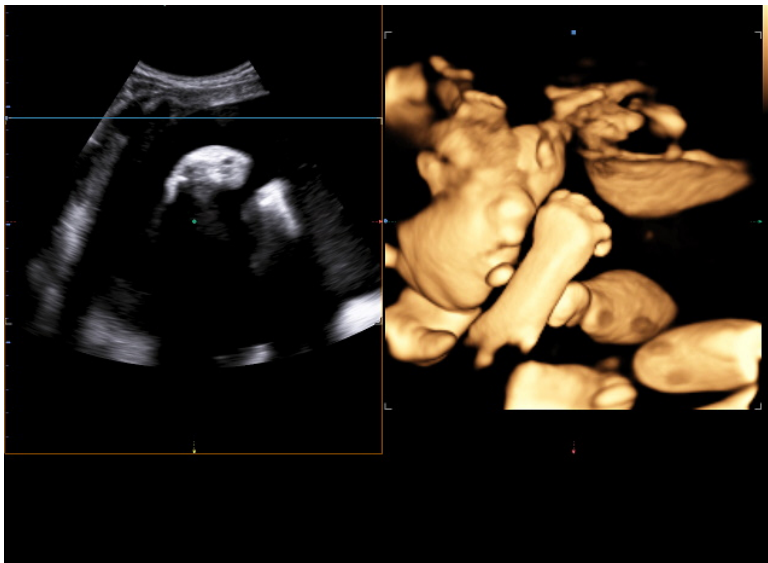


Abbildung 3 Handgelenk 3D

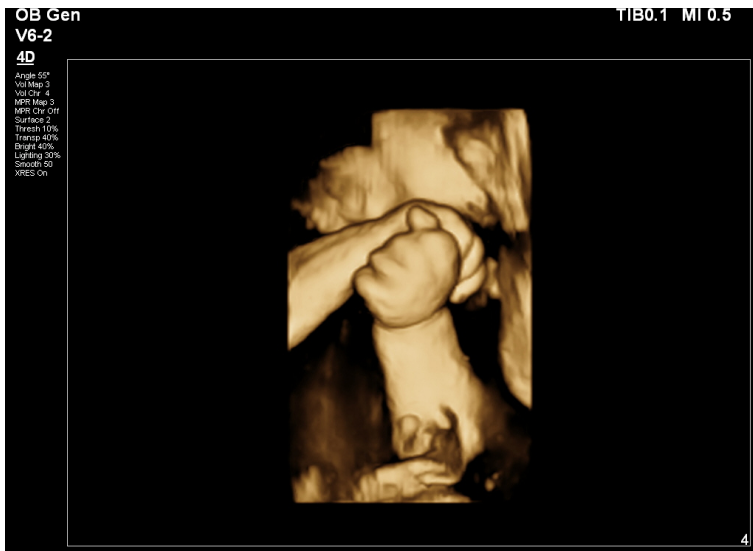


Abbildung 4 Fingerfixation 3D



Abbildung 5 Ellenbogen fixiert in Flexion



Abbildung 6 Kniegelenk fixiert in Extension



Abbildung 7 Kniegelenk fixiert in Flexion



Abbildung 8 Knöchel, Pes equinovarus bds.

5.1.2 Sonographische Untersuchung des Feten/ Feindiagnostik Pterygium/Flügelfell und Nuchalödem:

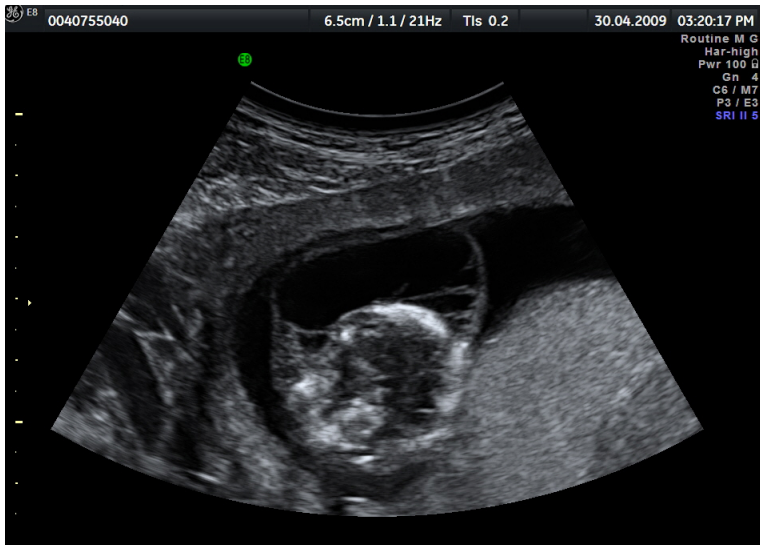


Abbildung 9 Zystisches Hygrom/Nuchalödem transversal

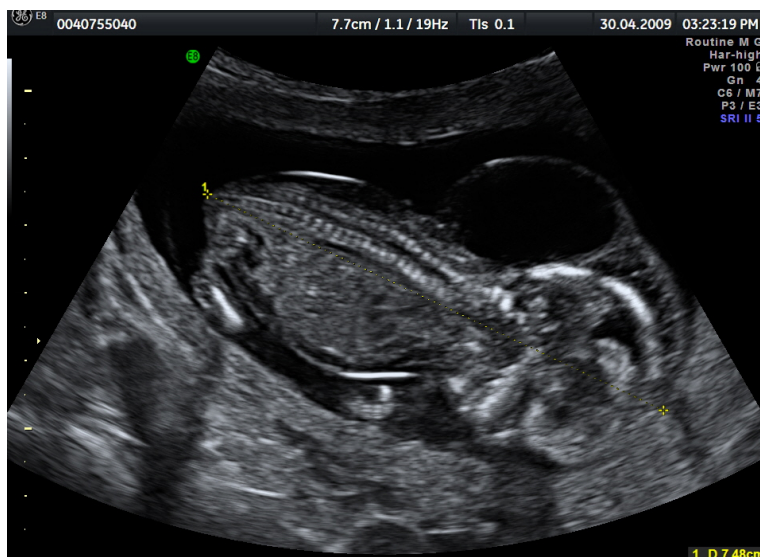


Abbildung 10 Zystisches Hygrom/Nuchalödem sagittal

Das Nuchalödem beschreibt eine vermehrte Flüssigkeitsansammlung im fetalen Subcutangewebe im Bereich des Nackens. Im Rahmen des Ersttrimesterscreenings wird die per se physiologische Flüssigkeitsschicht zwischen Haut und Wirbelsäule gemessen (11.-14-SSW). Beträgt diese sogenannte Nackentransparenz (NT) mehr als 3 mm spricht man von einer erhöhten NT, bei mehr als 6 mm von einer stark erhöhten NT. In beiden Fällen liegt ein Softmarker für Chromosomenstörungen vor. Der Begriff Nuchalödem wird als Überbegriff für eine pathologische Flüssigkeitsansammlung im Nackenbereich und unabhängig von der Schwangeschaftswoche benutzt.

Der Name Pterygium leitet sich aus dem griechischen pteryx (deutsch: Flügel) ab. In Bezug auf Hypokinesiesyndrome bezeichnet man hiermit eine überschüssige Haut- und Bindegewebswucherung im Gelenkbereich, die sich ähnlich wie Schwimmhäute zwischen den artikulierenden Körperteilen aufspannt. Es ist Namensgebend für das Multiple Pterygium Syndrom (MPS), bei dem die Pterygien mit zahlreichen weiteren Fehlbildungen assoziiert sind und einem Pena Shokeir Syndrom ähnlich sieht, aber davon abzugrenzen ist. Ursächlich für die Entstehung solcher Flügelfelle ist die eingeschränkte oder gänzlich fehlende Bewegung eines Gelenkes.

Hydrops fetalis:



Abbildung 11 Hydrops fetalis 34. SSW transversal



Abbildung 12 Hydrops fetalis 34. SSW transversal

Als Hydrops fetalis werden Flüssigkeitseinlagerungen in allen drei Kompartimenten eines Feten bezeichnet, also die Kombination aus Aszites, Pleuraerguss und Perikarderguss, welche ergänzt wird durch ein generalisiertes Hautödem. Meist tritt als erstes Symptom der Perikarderguss auf. Begleitend tritt oft ein Polyhydramnion auf, auch die Plazentare Struktur kann ödematös verdickt sein. Unterschieden werden immunologischer und nicht-immunologischer Hydrops. Ersterer beschreibt die Folge einer Rhesusinkompatibilität der Mutter, für den NIHF kommt ursächlich eine Vielzahl an Erkrankungen in Betracht, unter anderem fetale Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese, Anämien oder Hypoproteinämien, beispielsweise bedingt durch Infektionen. Die perinatale Mortalität beträgt etwa 50-90% und ist im Wesentlichen von der ursächlichen Erkrankung abhängig.

Lungenhypoplasie:

Bei der Beurteilung des Thorax wird neben Herz und Mediastinum auch die Lunge beurteilt. Ist das Lungengewicht oder das Lungenvolumen bezogen auf das Gestationsalter vermindert, spricht man von einer Lungenhypoplasie. Die exakte Bestimmung des Lungengewicht-Körpergewichtquotienten, der in diesem Falle erniedrigt ist, kann nur im Rahmen einer Autopsie erfolgen. Sonographisch gibt es unterschiedliche Verfahren die Lunge zu beurteilen. Am Häufigsten wird die Biometrische Messung des Lungendurchmessers praktiziert, die eine hohe Sensitivität aufweist(30). Des Weiteren kann aber auch die Dopplersonographie der fetalen Lungenarterien (proximal und peripher) durch die Messung der Gefäßwiderstände Aufschluss über das Ausmaß der Lungenhypoplasie geben (31). Eine weitere Möglichkeit ist ein MRT der fetalen Lunge (32).

Ursächlich für die Hypoplasie können sein ein Oligo- der Anhydramnion verschiedener Genese, neuromuskuläre Erkrankungen (z.B. Pena Shokeir Syndrom), intrathorakale Raumforderungen aber auch fetale chromosomale Anomalien.

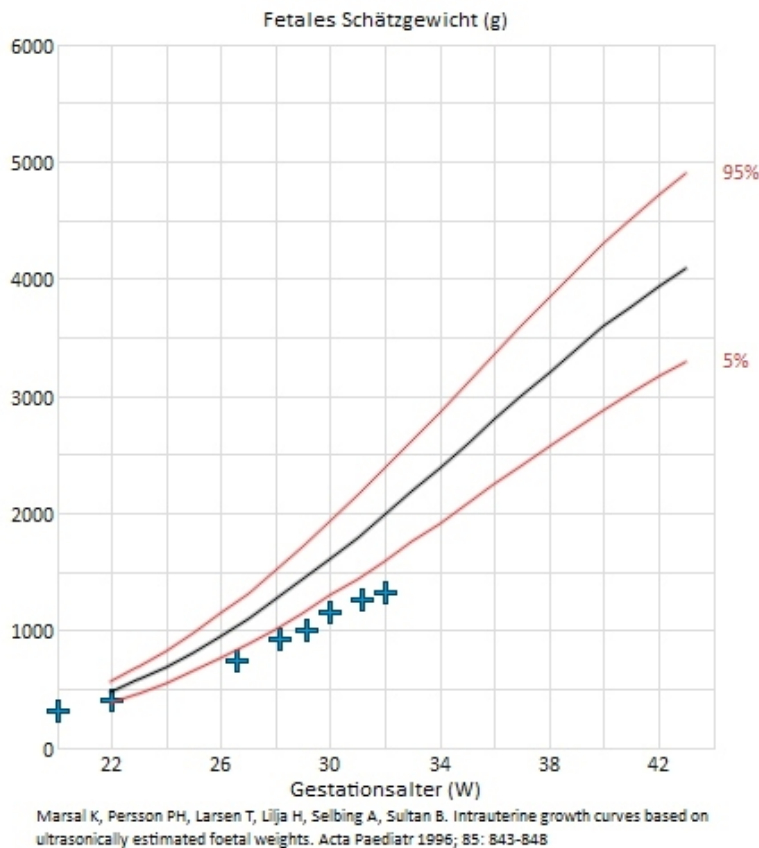
IUGR:

Abbildung 13 intrauterine Wachstumsrestriktion

Definitionsgemäß spricht man von einer intrauterinen Wachstumsrestriktion bei einem Geburtsgewicht/Schätzwicht unter der 3., 5. oder 10. Perzentile je nach Literatur. In dem hier untersuchten Kollektiv wurde die Grenze laut aktueller Leitlinie der DGGG als Wachstum unter der 10. Perzentile oder deutlicher Perzentilenabfall und zusätzlich pathologische umbilikale und/oder uterine Dopplerindizes und/oder Oligohydramnion als einheitliche Definition bestimmt. Hiervon unterschieden werden müssen small for gestational age (SGA) Kinder, welche anlagebedingt klein sind, ohne dass eine Plazentainsuffizienz vorliegt. Im sonographischen Bild zeigen sich die biometrischen Messwerte unterhalb der erwarteten Normwerte für das jeweilige Gestationsalter. Voraussetzung ist daher die stattgehabte exakte Bestimmung der Konzeption durch Frühultraschall in der 8.-12. SSW. Eine IUGR tritt bei 3-10% aller Schwangerschaften auf. Bei der symmetrischen Wachstumsretardierung sind Kopf, Abdomenumfang sowie Extremitäten gleichermaßen unter der 10. Perzentile, während bei der asymmetrischen IUGR die Kopfmaße im Normbereich liegen, während Abdomen und evtl. auch Extremitätenmaße unterhalb der Erwartungswerte liegen.

Sequenzielle Ultraschallkontrollen mit Dopplersonographie sind obligat. Die perinatale Mortalität ist bei ausgeprägter IUGR (unter der 3. Perzentile) um das 4-8fache erhöht.

Polyhydramnion:

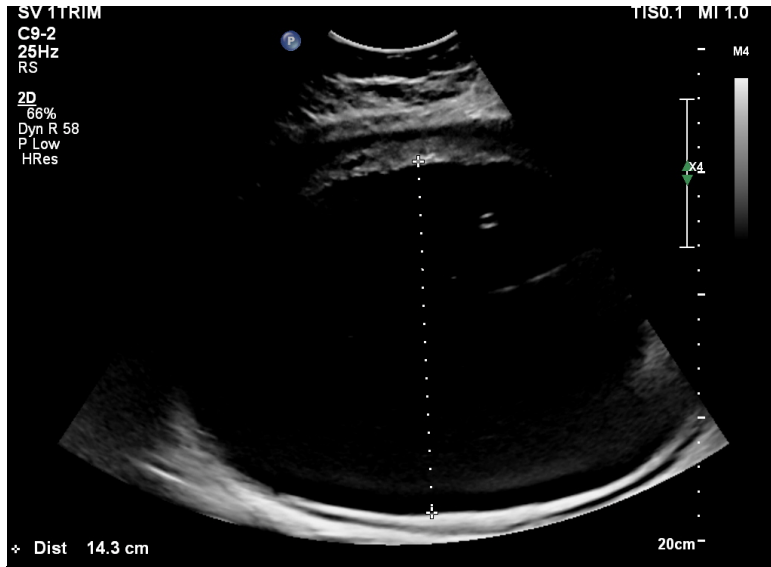


Abbildung 14 Polyhydramnion 32. SSW SDP

Als Polyhydramnion wird eine zu große Menge an Fruchtwasser bezeichnet. Sonographisch bestimmt wird entweder der Fruchtwasserindex aus der Summe von allen vier Quadranten (engl. AFI, amniotic fluid index), welcher über 20 cm beträgt oder das größte Fruchtwasserdepot (engl. SDP, single deepest pocket), welches mehr als 8 cm misst. Als Ursache kommen sowohl fetale als auch maternale Erkrankungen in Betracht, beispielsweise ein maternaler Gestationsdiabetes, fetale Ösophagusatresie, Schluckstörungen oder intrauterine Infektionen.

Fehlende Magenfüllung:

Abbildung 15 fehlende Magenfüllung 30. SSW



Abbildung 16 fehlende Magenfüllung 19. SSW

Der Magen wird im Rahmen der Abdomenuntersuchung beurteilt. In der Schnittebene, welche für die Messung des Abdomenumfangs empfohlen wird, ist der Magen physiologischerweise als echoleere runde Struktur zu erkennen. Die Füllungszustände des Magens können allerdings stark variieren, weshalb sequenzielle Ultraschallkontrollen obligat sind. Einerseits kann durch die Eigensekretion von Magensaft eine Füllung sichtbar sein, obwohl der Fetus nicht schluckt, andererseits kann der Magen als Momentaufnahme optisch leer sein ohne, dass eine Pathologie vorliegt.

Profilauffälligkeiten:



Abbildung 17 Fetus mit Retrognathie und präfrontalem Ödem



Abbildung 18 3D Fetus mit Retrognathie

Im Bereich des Gesichtes wird im Sagittalschnitt das Profil beurteilt. In der Medianlinie lässt sich die Maxillomandibularlinie darstellen und kann Aufschluss geben über Auffälligkeiten wie ein flaches Profil, einen zu kleinen Unterkiefer (Mikrognathie/Mikrogenie) oder einen nach dorsal verschobenen Unterkiefer (Retrognathie).

Skoliose:

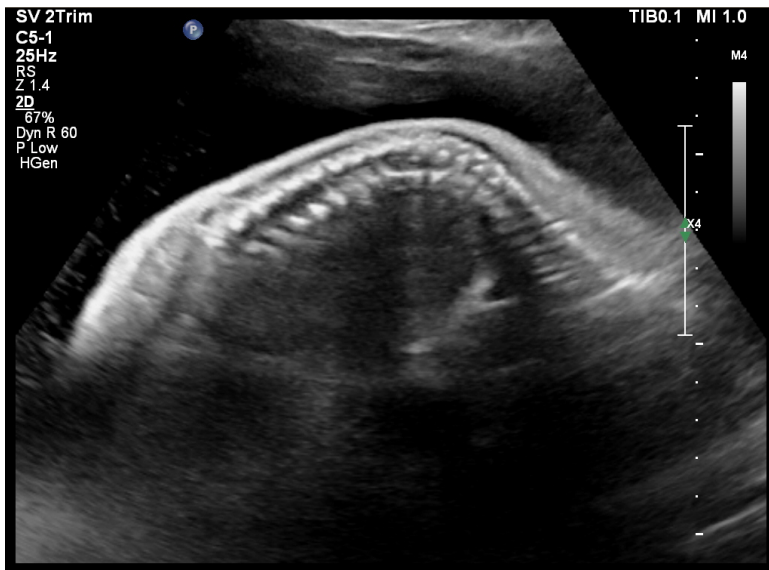


Abbildung 19 Fetus Sagittal Skoliose

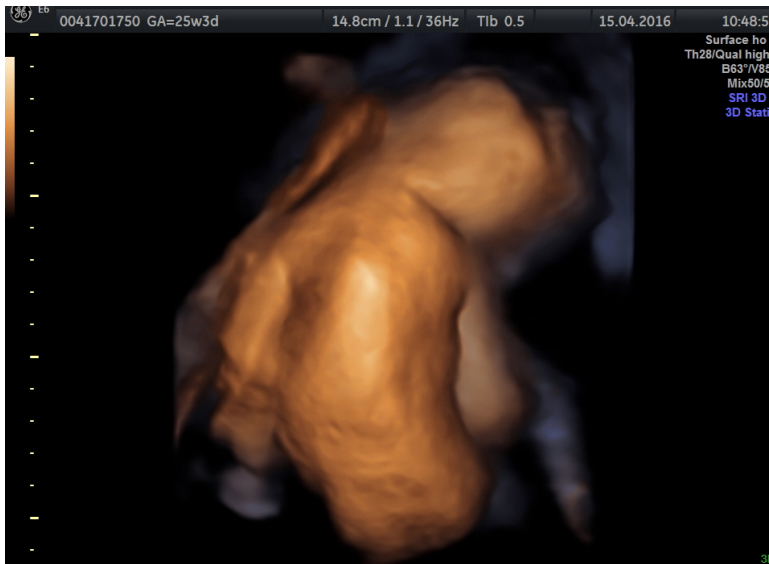


Abbildung 20 Fetus 3D von dorsal mit deutlicher Skoliose

Die Verkrümmung der Wirbelsäule ist eine Kombination aus einer seitlichen Abweichung aus der Wirbelsäulenlängsachse, einer Rotation der Wirbelkörper um diese Längsachse sowie einer Torsion und Verformung der Wirbelkörper selber. Eine fetale Skoliose ist sehr selten. Sonographisch lässt sich die Wirbelsäule ab der 12.-13. SSW von zervikal bis lumbal darstellen. Hierbei eignet sich insbesondere die Longitudinalebene als auch die 3D-Sonographie um die Achsenabweichungen einzuschätzen und zu dokumentieren. Ursächlich sind meist Wirbelkörperanomalien wie Blockwirbel und Hemivertebralwirbel, meist im Thorakolumbalbereich (33).

Opisthotonus:

Der Opisthotonus bezeichnet eine starke Überstreckung und Rückwärtsneigung von Kopf, Hals und Rumpf bzw. Wirbelsäule wie er typischerweise bei Tetanus auftritt. In der pränatalen Sonographie ist ein solches Bild hinweisend auf eine neurologische Erkrankung, kann aber auch bei Hirnblutungen, Infektionen oder Meningitiden auftreten.

Im Rahmen des sich anschließenden Screenings auf weitere vorliegende Fehlbildungen wurden alle Schwangeren von ein- oder mehrmals von Ärzten mit mindestens DEGUM II – Stufe untersucht.

Die Häufigkeit der weiteren Fehlbildungen wurde eingeteilt als zur Fetalen Akinesie-Deformations-Sequenz zugehörig und in weitere Fehlbildungen.

Neben dem sorgfältigen Screening wurde besonders auf auf sonographische Zeichen geachtet, die zum typischen Spektrum der FADS gehören wie Pterygien (Flügelfelle), Ödeme (z.B. Nuchalödeme), Hydrops fetalis, Lungen- bzw. Thoraxhypotrophie, geringe oder fehlende Magenfüllung, Profilauffälligkeiten wie Retrognathie, Micrognathie, Skoliose, Kyphoskoliose und zudem die bereits oben aufgeschlüsselten Gelenkversteifungen.

Diese wurden als vorliegend oder nicht vorliegend ausgewertet und auch in Bezug auf das Schwangerschaftsalter zum Zeitpunkt der ersten Auffälligkeiten beleuchtet.

Weitere Fehlbildungen wurden der Vollständigkeit halber ebenfalls erfasst, aber nicht in Bezug zum Outcome berücksichtigt, da es sich nicht um die Parameter der Akinesiesyndroms handelt und sie nur selten auftraten.

5.2 Statistische Methodik

Die statistische Auswertung und Analyse erfolgte mit Microsoft Excel sowie SPSS (Version 25.0.0.0). Es wurde vorab eine statistische Beratung im Institut der Charité für Biometrie und klinische Epidemiologie durchgeführt. Aufgrund des retrospektiven Charakters wurde keine Fallzahl-Analyse durchgeführt. Bei Vergleich von ausschließlich kategorialen Variablen wurde der Chi-Quadrat-Test verwendet. Als Signifikanzniveau wurde der p-Wert mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Auf eine Korrektur nach Bonferroni bei Mehrfachtestung wurde aufgrund der geringen Fallzahl verzichtet.

6 Ergebnisse

6.1 Häufigkeit von Ultraschallzeichen

Die 41 Schwangerschaften, welche die Einschlusskriterien von mindestens zwei Gelenkkontrakturen sowie Verdacht auf fetales Akinesiesyndrom vorwiesen, wurden hinsichtlich der auffälligen Ultraschallzeichen verglichen.

Im Mittel stellten sich die Schwangeren in 22+6 SSW (Min 14+0 SSW/ Max 40+5 SSW) mit einem auffälligen Ultraschallbefund in der Pränataldiagnostik der Charité vor. Die Gründe der Untersuchung waren vielfältig, von Routinescreening im Rahmen der Feindiagnostik, über auffällige ambulante Ultraschallbefunde zur Zweitmeinung, Routineultraschall bei Fehlbildungen oder Akinesiesyndrom in vorangegangenen Schwangerschaften oder Verdacht auf vorzeitigen Blasensprung über die Rettungsstelle sowie abnehmende Kindsbewegungen.

16 Schwangere waren sich zu diesem Zeitpunkt unter der 20. SSW, 13 Frauen zwischen der 21. und 24. SSW und 12 Frauen hatten die 24. SSW bereits überschritten. 18 Feten (43,9%) waren männlich, 11 Feten (26,83%) weiblich, bei den übrigen Feten wurde auf Wunsch der Eltern auf eine Bestimmung verzichtet.

6.2 Überblick der Ultraschallzeichen

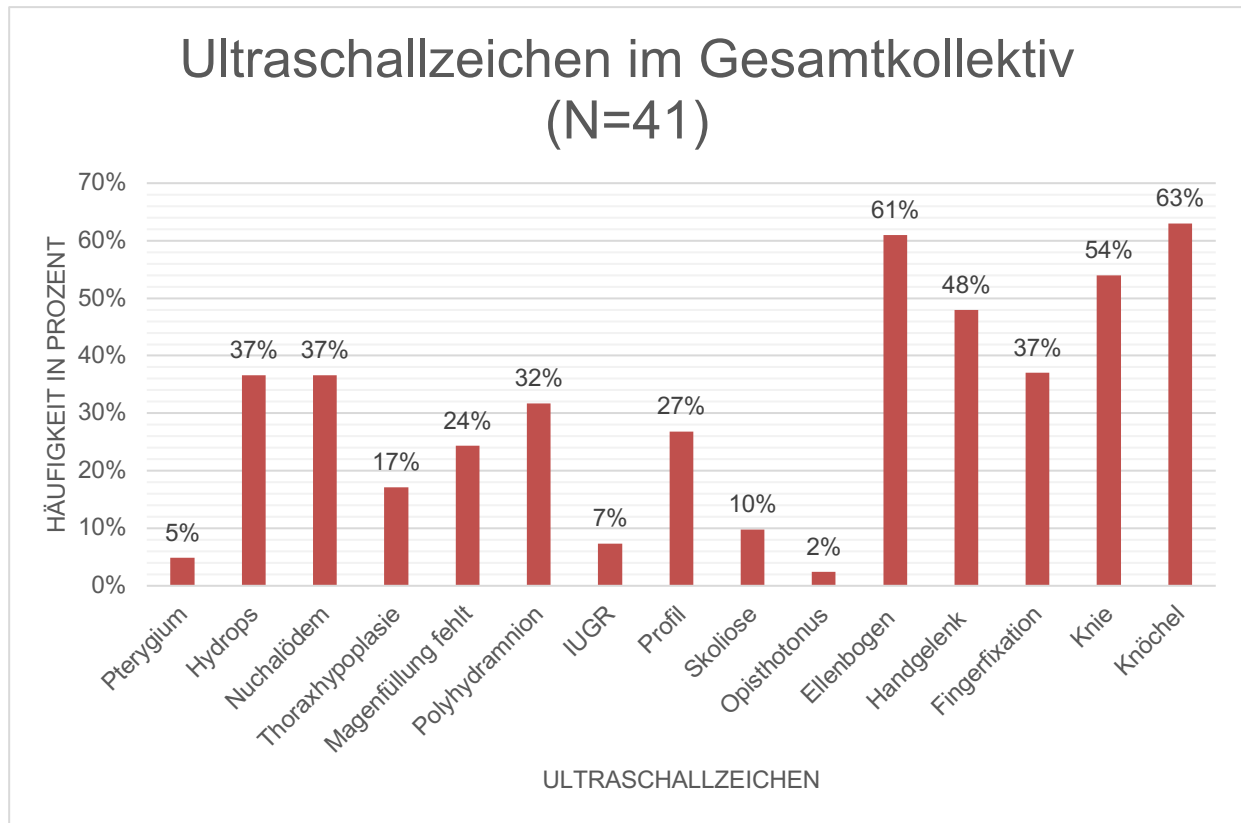


Abbildung 21 Graphik Häufigkeit der Ultraschallzeichen im Gesamtkollektiv in Prozent

| Merkmal | Summe N=41 | Prozent | Gelenke insgesamt |
|----------------------|---------------|---------|---------------------------|
| Pterygium | 2 | 4,88% | |
| Hydrops | 15 | 36,59% | |
| Nuchalödem | 15 | 36,59% | |
| Thoraxhypoplasie | 7 | 17,07% | |
| Magenfüllung fehlt | 10 | 24,39% | |
| Polyhydramnion | 13 | 31,71% | |
| IUGR | 3 | 7,32% | |
| Profil | 11 | 26,83% | |
| Skoliose | 4 | 9,76% | |
| Opisthotonus | 1 | 2,44% | |
| Ellenbogen Flexion | 21 | 51,22% | Ellenbogen alle 60,98% |
| Ellenbogen Extension | 4 | 9,76% | |
| Handgelenk Flexion | 19 | 46,34% | Handgelenk |

Ergebnisse

| | | | |
|------------------------------------|----|--------|---------------------------|
| | | | alle 48,78% |
| Handgelenk Extension | 1 | 2,44% | |
| Fingerfixation | 15 | 36,59% | |
| Knie Flexion | 13 | 31,71% | Kniegelenk alle 53,66% |
| Knie Extension | 9 | 21,95% | |
| Knöchel Pes equinovarus bilateral | 18 | 43,90% | Knöchel alle 63,41% |
| Knöchel Pes equinovarus unilateral | 1 | 2,44% | |
| Knöchel Rocker bottom | 4 | 9,76% | |
| Knöchel innenrotiert/gestreckt | 3 | 7,32% | |

Tabelle 1 Häufigkeiten der Ultraschallzeichen im Gesamtkollektiv N=41 absolut und prozentual, Gelenkregionen nach Art der Fixation differenziert (Flexion/Extension)

Die Gelenkfehlstellungen, welche die Haupteinschlusskriterien darstellen, sind dementsprechend sehr häufig. 85,3% (35/41) wiesen Fehlstellungen an allen 4 Extremitäten auf, wohingegen bei 9,7% (4/41) lediglich die obere und in 4,8% (2/41) nur die untere Extremität betroffen war. Das Ellenbogengelenk ist in 60,9% (25/41) betroffen, davon 51,2 % (21/41) in Flexion und 9,7% (4/41) in Extension. Fixation des Handgelenks betraf 48,7% aller Fälle (20/41), 46,3% (19/41) in Flexion und 2,3% (1/41) in Extension. Abnormale Fingerstellungen, wie beispielsweise eine Kamptodaktylie oder Klinodaktylie lagen bei 36,5% (15/41) der Feten vor. An der unteren Extremität war in 53,6% (22/41) eine Kontraktur des Kniegelenks zu sehen, davon 31,7% (13/41) in Flexion und 21,9% (9/41) in fixierter Extension. Fehlstellungen des Knöchels lagen bei 63,4% (26/41) aller Feten vor, hierbei handelte es sich in 43% (18/41) der Fälle um einen Pes equinovarus bilateralis, in 2,4% (1/41) um einen Pes equinovarus unilateralis, in 9,7% (4/41) war der Knöchel in Form eines Schaukelstuhlfüßchens deformiert und bei 7,3% (3/41) lag eine Kombination aus Innenrotation und Streckfuß vor.

Deformationen am Achsenskelett in Form einer Skoliose waren sichtbar bei 9,7% (4/41), 2 davon als Kyphoskoliose sowie ein Fall, 2,44% (1/41) mit Opisthotonus auf im Sinne einer Hyperextension der Wirbelsäule. Auffälligkeiten des Profils waren in 26,8% (11/41) zu sehen, dabei zeigten 2 Feten ein ausgeprägtes präfrontales Ödem, bei zweien war ein flaches Profil nachweisbar und 9 Feten wiesen eine Retrognathie oder Mikrognathie auf. Die Mehrheit der Feten wies ein perzentilengerechtes Wachstum auf, bei 7,3% (3/41) lag eine intrauterine Wachstumsretardierung vor. Ein Polyhydramnion

trat bei 31,7% (13/41) der Feten auf, Entlastungspunkten waren in einem Fall von Nöten. Bei 24,3% (10/41) aller Feten zeigte sich lediglich eine geringe oder auch überhaupt keine Magenfüllung, was insbesondere auf den fehlenden Schluckakt zurückgeführt werden kann. 17,0% (7/41) wiesen einen hypoplastischen Thorax auf. Pterygien waren in 4,88% (2/41) der Fälle sichtbar und betrafen die unteren sowie die oberen Extremitäten. Ein Hydrops fetalis lag in 36,5% (15/41) vor, ein Nuchalödem trat ebenfalls in 36,5% (15/41) der Fälle auf, in einem Fall isoliert und bei 14 Feten assoziiert mit einem Hydrops fetalis.

| Nebenbefunde: | Prozent: |
|----------------------------------|-----------------|
| dauerhaft geöffneter Mund N=1 | 2,44% |
| dilatiertes Cavum pellucidum N=2 | 4,88% |
| Cerebellumhypoplasie N=1 | 2,44% |
| Brachyzephalus N=3 | 7,32% |
| Ventrikulomegalie N=4 | 9,76% |
| Pyelektasie N=2 | 4,88% |
| persistierende Blaketasche N=1 | 2,44% |
| Splenomegalie N=1 | 2,44% |

Tabelle 2 Nebenbefunde im Gesamtkollektiv N=41, prozentual

Weitere Fehlbildungen traten bei 36,5% (15/41) der Feten auf und betrafen am häufigsten das Gehirn, -in zwei Fällen (4,8%) wurde ein dilatiertes Cavum pellucidum diagnostiziert, einmal (2,4%) lag eine Cerebellumhypoplasie vor, bei 4 Feten (9,7%) waren die Hirnventrikel im Sinne einer Ventrikulomegalie erweitert, ein Brachyzephalus lag bei 3 Fällen (7,3%) vor und einem Fall eine persistierende Blaketasche. Bei einem Fetus war der Mund dauerhaft geöffnet (2,4%). Aber auch andere Organregionen waren betroffen, in einem Fall (2,4%) , der eine Splenomegalie aufwies, sowie zwei Feten mit Pyelektasie (4,8%).

6.3 Erstmanifestation der Ultraschallzeichen nach SSW

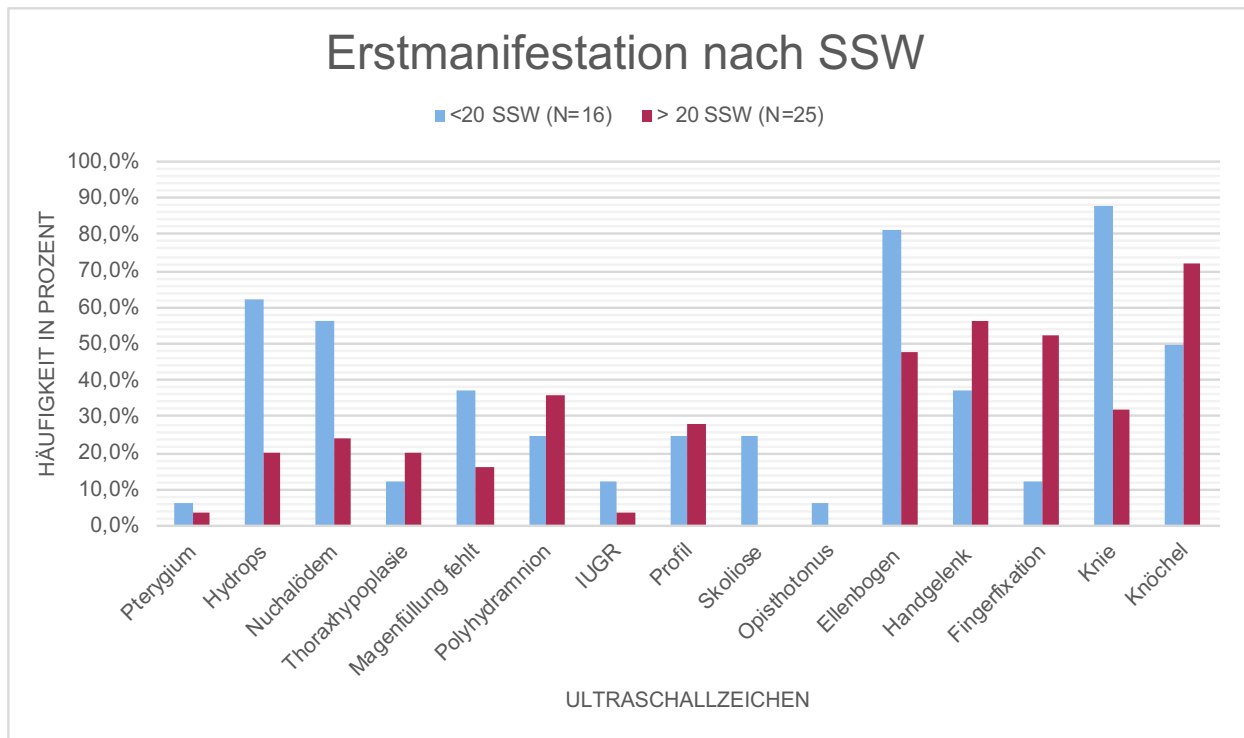


Abbildung 22 Ultraschallzeichen im Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation(<19+6 SSW vs. >20+0 SSW)

| SSW | über 20 +0 SSW N=25 | % | unter 20+0 SSW N=16 | % | p- Wert Chi ² Test |
|----------------------|------------------------------|-----|------------------------------|--------|--|
| Merkmal | | | | | |
| Pterygium | 1 | 4% | 1 | 6,25% | 0,744 |
| Hydrops | 5 | 20% | 10 | 62,50% | 0,006 |
| Nuchalödem | 6 | 24% | 9 | 56,25% | 0,036 |
| Thoraxhypoplasie | 5 | 20% | 2 | 12,50% | 0,534 |
| Magenfüllung fehlt | 4 | 16% | 6 | 37,50% | 0,118 |
| Polyhydramnion | 9 | 36% | 4 | 25,00% | 0,460 |
| IUGR | 1 | 4% | 2 | 12,50% | 0,308 |
| Profil | 7 | 28% | 4 | 25,00% | 0,388 |
| Skoliose | 0 | 0% | 4 | 25,00% | 0,008 |
| Opisthotonus | 0 | 0% | 1 | 6,25% | 0,206 |
| Ellenbogen Flexion | 9 | 36% | 12 | 75,00% | 0,015 |
| Ellenbogen Extension | 3 | 12% | 1 | 6,25% | 0,545 |

Ergebnisse

| | | | | | |
|------------------------------------|----|-----|----|--------|--------------|
| Handgelenk Flexion | 13 | 52% | 6 | 37,50% | 0,364 |
| Handgelenk Extension | 1 | 4% | 0 | 0,00% | 0,418 |
| Fingerfixation | 13 | 52% | 2 | 12,50% | 0,010 |
| Knie Flexion | 3 | 12% | 10 | 62,50% | 0,001 |
| Knie Extension | 5 | 20% | 4 | 25,00% | 0,706 |
| Knöchel Pes equinovarus bilateral | 11 | 44% | 7 | 43,75% | 0,987 |
| Knöchel Pes equinovarus unilateral | 1 | 4% | 0 | 0,00% | 0,418 |
| Knöchel Rocker bottom | 3 | 12% | 1 | 6,25% | 0,545 |
| Knöchel innenrotiert/gestreckt | 3 | 12% | 0 | 0,00% | 0,150 |

Tabelle 3 Ultraschallzeichen Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation (>/< 20+0 SSW) absolut und prozentual, Signifikanzwerte $a < 0,05$ fett gedruckt

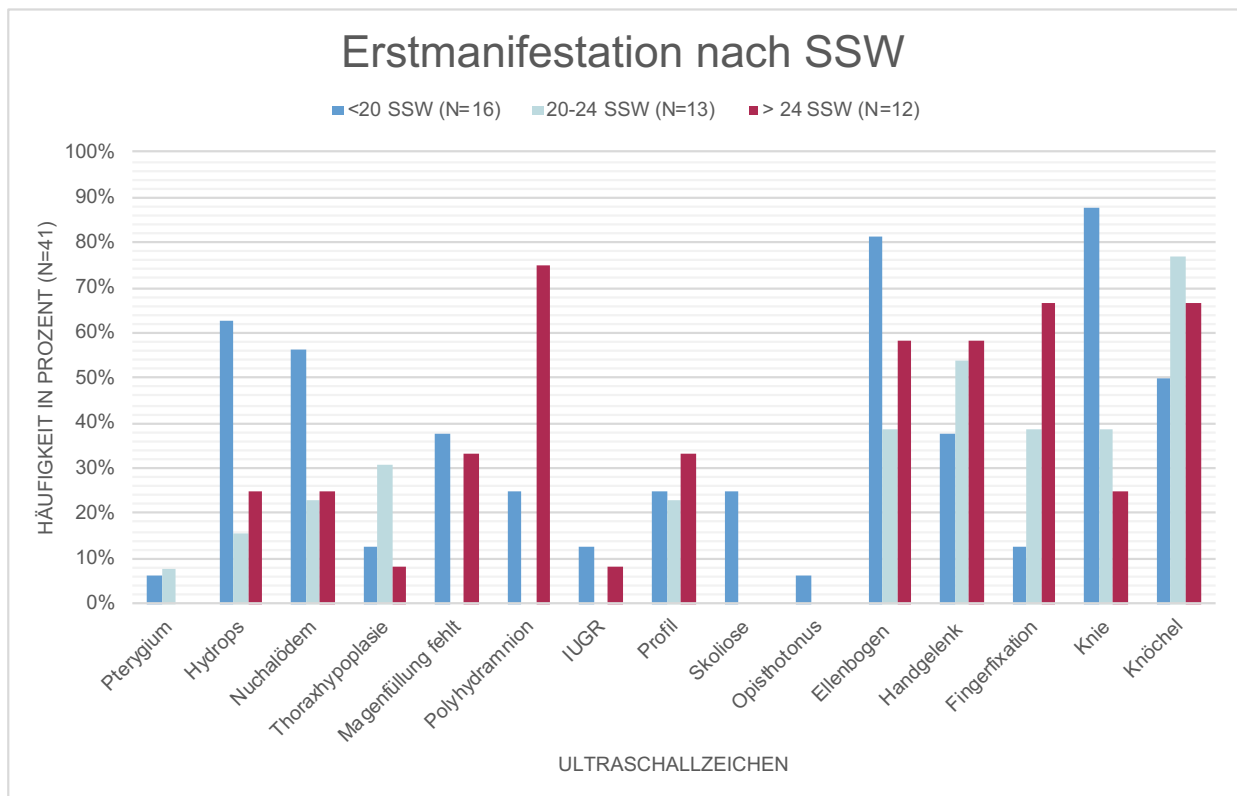


Abbildung 23 Ultraschallzeichen im Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation (<19+6 SSW vs. 20+0-23+6 vs >24+0 SSW) prozentual

Ergebnisse

| SSW | < 20 (N=16) | % | 20-24 (N=13) | % | >24 (N=12) | % | p-Wert Chi ² Test |
|---------------------------------------|--------------------|-------|-----------------|-------|---------------|-------|------------------------------------|
| Merkmal | | | | | | | |
| Pterygium | 1 | 6,25 | 1 | 7,69 | 0 | 0,00 | 0,637 |
| Hydrops | 10 | 62,50 | 2 | 15,38 | 3 | 25,00 | 0,020 |
| Nuchalödem | 9 | 56,25 | 3 | 23,08 | 3 | 25,00 | 0,112 |
| Thoraxhypoplasie | 2 | 12,50 | 4 | 30,77 | 1 | 8,33 | 0,272 |
| Magenfüllung fehlt | 6 | 37,50 | 0 | 0,00 | 4 | 33,33 | 0,045 |
| Polyhydramnion | 4 | 25,00 | 0 | 0,00 | 9 | 75,00 | 0,000 |
| IUGR | 2 | 12,50 | 0 | 0,00 | 1 | 8,33 | 0,432 |
| Profil | 4 | 25,00 | 3 | 23,08 | 4 | 33,33 | 0,827 |
| Skoliose | 4 | 25,00 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0,031 |
| Opisthotonus | 1 | 6,25 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 0,449 |
| Ellenbogen Flexion | 12 | 75,00 | 3 | 23,08 | 6 | 50,00 | 0,021 |
| Ellenbogen Extension | 1 | 6,25 | 2 | 15,38 | 1 | 8,33 | 0,698 |
| Handgelenk Flexion | 6 | 37,50 | 7 | 53,85 | 6 | 50,00 | 0,650 |
| Handgelenk Extension | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 | 8,33 | 0,290 |
| Fingerfixation | 2 | 12,50 | 5 | 38,46 | 8 | 66,67 | 0,013 |
| Knie Flexion | 10 | 62,50 | 3 | 23,08 | 0 | 0,00 | 0,001 |
| Knie Extension | 4 | 25,00 | 2 | 15,38 | 3 | 25,00 | 0,787 |
| Knöchel Pes equinovarus bilateral | 7 | 43,75 | 7 | 53,85 | 4 | 33,33 | 0,587 |
| Knöchel Pes equinovarus unilateral | 0 | 0,00 | 1 | 7,69 | 0 | 0,00 | 0,332 |
| Knöchel Rocker bottom | 1 | 6,25 | 1 | 7,69 | 2 | 16,67 | 0,626 |
| Knöchel innenrotiert/gestreckt | 0 | 0,00 | 1 | 7,69 | 2 | 16,67 | 0,245 |

Tabelle 4 Ultraschallzeichen Vergleich nach Zeitpunkt der Erstmanifestation (> 19+6 SSW vs. 20-23+6 SSW vs. > 24+0 SSW) absolut und prozentual, Signifikanzwerte $\alpha < 0,05$ fett gedruckt

Um den Zeitpunkt der Erstmanifestation der Ultraschallzeichen näher bestimmen zu können, wurden die Fälle weiter unterteilt und nach Schwangerschaftsalter bei erstmalig auffälligem Ultraschall sortiert. Dabei entstanden drei Gruppen, die erste mit Fehlbildungen unter 20 SSW (N=16), die zweite mit auffälliger Sonographie zwischen 20 und 24 SSW, sowie die dritte Gruppe, welche erst nach vollendeter 24. SSW Pathologien zeigte.

Feten, welche bereits unter 20 SSW sonographisch auffällige Befunde aufwiesen, zeigten in 62,5% (10/16) einen Hydrops fetalis, in 56,2% (9/16). Auch eine fehlende Magenfüllung war bei mehr als einem Drittel, 37,5% (6/16) zusehen. 25% (4/16) der Feten wiesen vor der 20. SSW eine Skoliose auf, verglichen mit 0% in den beiden anderen Gruppen. Vergleichsweise selten sahen wir ein Polyhydramnion mit 25% der Fälle, sowie die Thoraxhypoplasie mit 12,5%. Im Bereich der Gelenkfehlstellungen lagen in dieser Gruppe vermehrt Fixationen des Ellenbogens in Flexion (75%) und des Kniegelenks in Flexion (62,5%) vor.

Die zweite Gruppe mit Erstmanifestation der Fehlstellungen zwischen 20 und 24 SSW zeigte mit 30,7% (4/13) die höchste Rate an Thoraxhypoplasien. Interessanterweise waren bei keinem Fet dieser Gruppe eine fehlende Magenfüllung, ein Polyhydramnion oder auch eine intrauterine Wachstumsretardierung sichtbar. Die am häufigsten betroffenen Gelenke waren in diesem Schwangerschaftsalter das Handgelenk in Flexion mit 53,8% sowie der bilaterale Pes equinovarus mit ebenfalls 53,8% (7/13).

Die dritte Gruppe, welche erst über der 24. SSW einen pathologischen Befund aufwiesen, zeigte auffällig häufig mit 75% (9/12) ein Polyhydramnion, bei gut einem Drittel, 33,3% (4/12) der Feten konnte keine ausreichende Magenfüllung gesehen werden. Hydrops fetalis sowie das Nuchalödem waren mit 25% (3/12) vergleichsweise selten. Im Bereich der Gelenke war in dieser Gruppe die Fingerfehlstellungen am häufigsten vertreten mit 66,6% (8/12).

6.4 Schwangerschaftsausgang: Überblick und Diagnosen

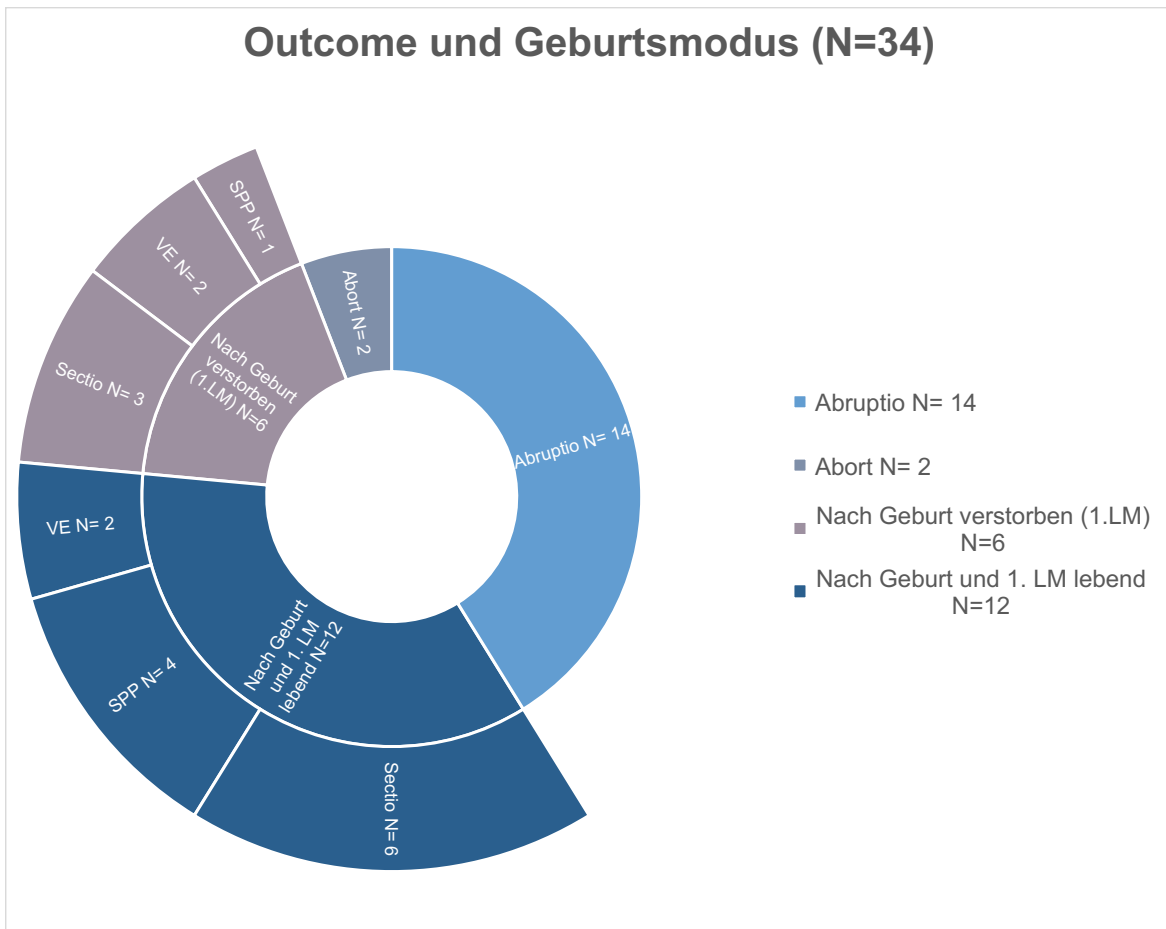


Abbildung 24 Schwangerschaftsausgang und Geburtsmodus (N=34)

| Insgesamt Outcome | | N=34 | |
|--------------------------------|-------------|-------|---------|
| | | Summe | Prozent |
| Schwangerschaftsabbrüche N= 14 | | 14 | 41,18% |
| Abort N= 2 | | 2 | 5,88% |
| Geburt verstorben | N=6 | | 17,65% |
| | SPP N= 1 | 1 | 2,94% |
| | VE N= 2 | 2 | 5,88% |
| | Sectio N= 3 | 3 | 8,82% |
| Geburt lebend | N=12 | | 35,29% |
| | SPP N= 4 | 4 | 11,76% |
| | VE N= 2 | 2 | 5,88% |
| | Sectio N= 6 | 6 | 17,65% |

Tabelle 5 Schwangerschaftsausgang und Geburtsmodus

Zur Analyse des Schwangerschaftsausganges wurden zahlreiche Ultraschallbefunde, Arztbriefe der Geburtshilfe sowie der Pädiatrie, Pathologiebefunde, Humangenetische Befundberichte, sowie Ambulanz- und OP-Berichte aus dem Fachgebiet Orthopädie und Befunde der Physiotherapie ausgewertet.

In 34 Fällen gelang es somit ein Outcome nachzuvollziehen: in 14 Fällen wurde eine Schwangerschaftsbeendigung vorgenommen (MW 19. SSW), in zwei Fällen kam es zum intrauterinen Fruchttod. 18 Kinder wurden lebend geboren, davon verstarben 6 Kinder unmittelbar postpartal innerhalb des ersten Lebensmonats.

Von den 12 überlebenden Kindern kamen 4 per Spontanpartus, 2 per Vakuumextraktion und 6 per Kaiserschnitt (Sectio caesarea) zur Welt. Der durchschnittliche APGAR-Wert lag in dieser Gruppe bei 7 (Minute 1) – 8 (Minute 5) – 9 (Minute 10).

Die postpartal verstorbenen Kinder wurden in einem Fall spontan geboren, zweimal per VE sowie dreimal durch Sectio caesarea. In dieser Gruppe betrug der APGAR-Wert bei Geburt im Mittel 3 (Minute 1) – 3 (Minute 5) – 4 (Minute 10).

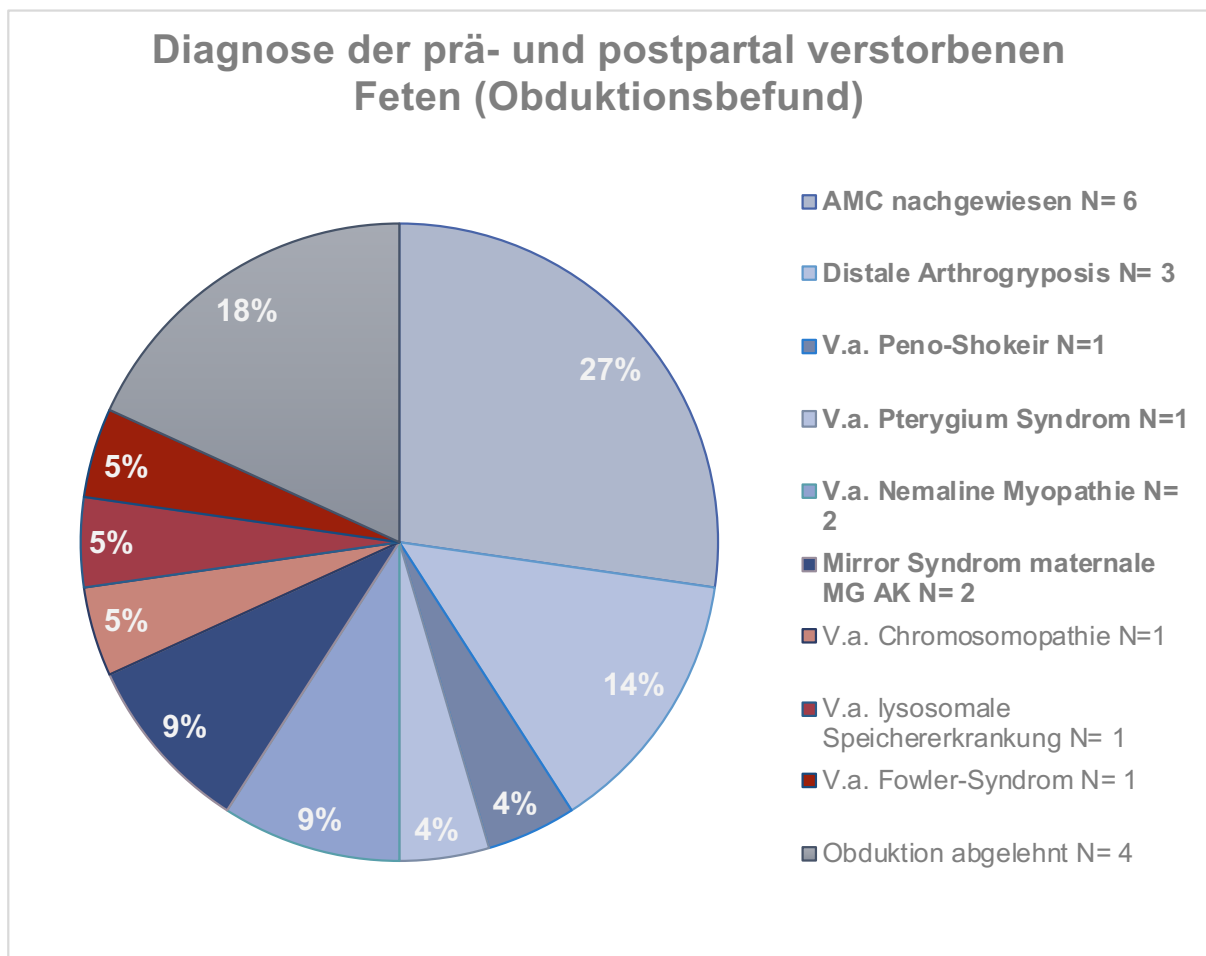


Abbildung 25 Graphik prozentuale Anteile der Diagnosen in der Gruppe der prä- und postpartal verstorbenen Kinder

Ergebnisse

| Postpartale (verstorben N=22) | Diagnose | Prozent | | |
|--|----------|---------------|-----|--------|
| AMC nachgewiesen N= 6 | | 27,27% | | |
| Distale Arthrogryposis N= 3 | | 13,64% | | |
| V.a. Pena-Shokeir N=1 | | 4,55% | | |
| V.a. Pterygium Syndrom N=1 | | 4,55% | | |
| V.a. Nemaline Myopathie N= 2 | | 9,09% | | |
| Mirror Syndrom maternale MG AK N= 2 | | 9,09% | | |
| V.a. Chromosomopathie N=1 | | 4,55% | | |
| V.a. lysosomale Speichererkrankung N= 1 | | 4,55% | | |
| V.a. Fowler-Syndrom N= 1 | | 4,55% | | |
| Obduktion abgelehnt N= 4 | | 18,18% | | |
| | | | | |
| AMC FormenkreisN= 15 | | 68,18% | | |
| | | | | |
| AC oder CVS | | 59,09% | | |
| MW SSW IR | | 18,85714286 | SSW | 19 SSW |
| APGAR Minute | | 1 | 5 | 10 |
| Apgar bei Geburt (N= 6) MW | | 2,8 | 3 | 3,6 |
| Apgar gerundet | | 3 | 3 | 4 |

Tabelle 6 Diagnosen der prä- und postpartal verstorbenen Kinder, Anteil aus dem AMC Formenkreis, AC/CVS Anteil, APGAR Werte bei Geburt

Anhand der unterschiedlichen Dokumente ließ sich der Schwangerschaftsausgang nachvollziehen. In der Gruppe der prä- sowie postnatal verstorbenen Feten (N=22, 2 Aborte, 14 Abruptiones, 6 postpartal Verstorbene) erfolgte bei 59,0 % entweder eine AC oder CVS, bei 81,8% (18/22) der Feten wurde eine Obduktion vorgenommen, in 4 Fällen lehnten die Eltern dies ab.

In 83,3% (15/18) der Fälle bestätigte sich Diagnose aus dem Formenkreis der Arthrogryposis. In 6 Fällen (27,2%) wurde das Vorliegen einer ausgeprägten Arthrogryposis mit den entsprechenden Gelenkbeteiligungen sowie Organmanifestationen diagnostiziert, dreimal konnte eine distale AMC nachgewiesen werden. Verdacht auf Pena-Shokeir-Syndrom, sowie auf Pterygiumsyndrom bestand in

jeweils einem Fall (4,5%), bei zwei Feten (9,0%) wurde eine Nemaline-Myopathie vermutet. Eine ausgeprägte AMC nach der typischen fetales Akinesie-Deformations-Sequenz lag in zwei Fällen (9,0%) aufgrund von asymptomatischen maternalen Antikörpern gegen den Acetylcholin-Rezeptor vor, betroffen waren zwei Schwangerschaften derselben Mutter. Bei einem Feten (4,5%) nach IR in der 15.SSW ergab sich der Verdacht auf eine Chromosomopathie in Zusammenhang mit Akinesiesyndrom ohne dass jedoch eine zytogenetische Untersuchung vorgenommen wurde. In einem Fall bestand Verdacht auf eine lysosomale Speichererkrankung, sowie in einem weiteren Fall (4,5%) ein Fowler-Syndrom vermutet wurde, eine autosomal rezessiv vererbte zerebrale Vaskulopathie.

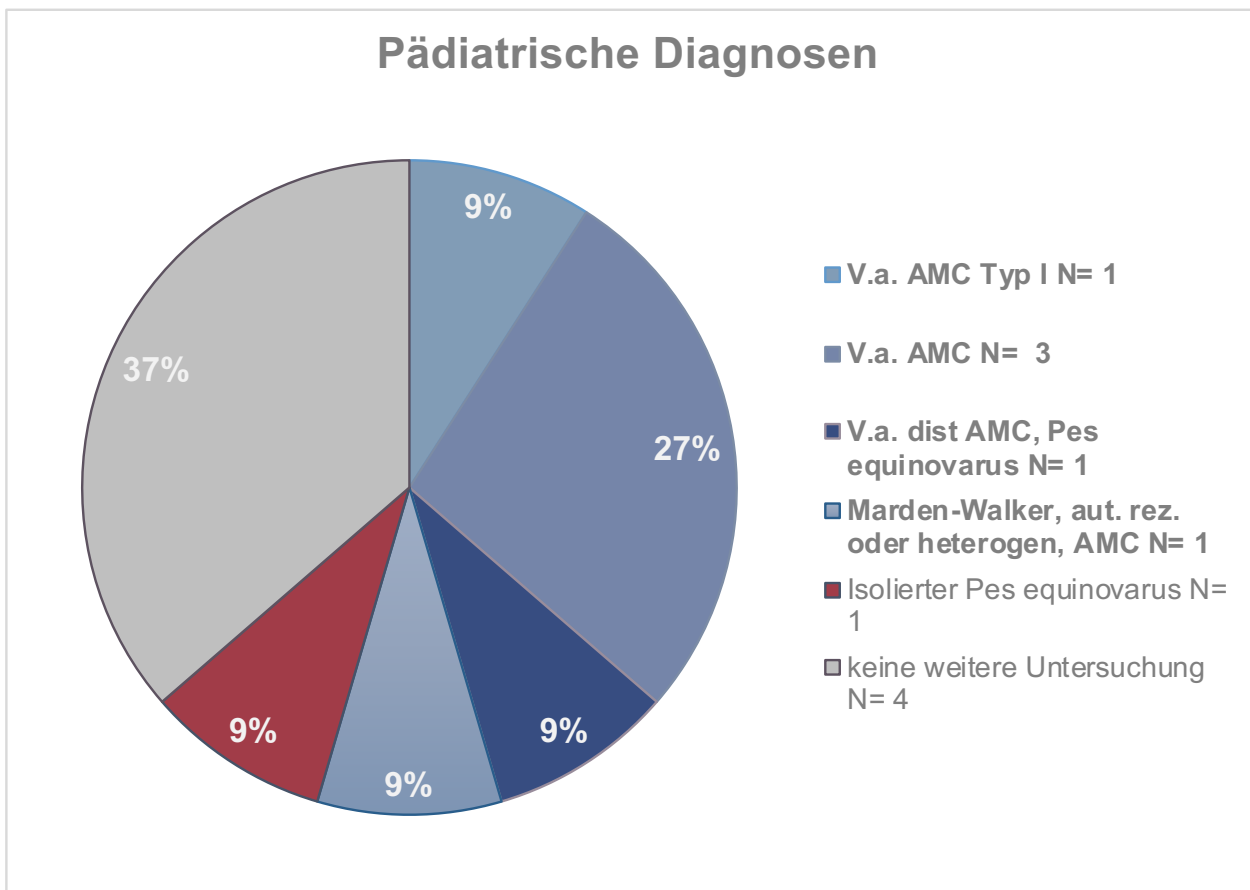


Abbildung 26 Graphik Anteil der Diagnosen in der Gruppe der überlebenden Kinder (N=12)

Ergebnisse

| | | | |
|---|---------|------|------|
| Postpartale Diagnose (lebend N=12) | Prozent | | |
| V.a. AMC Typ I N= 1 | 8,33% | | |
| V.a. AMC N= 3 | 25,00% | | |
| V.a. dist AMC, Pes equinovarus N= 1 | 8,33% | | |
| Marden-Walker, aut. rez. oder heterogen, AMC N= 1 | 8,33% | | |
| Isolierter Pes equinovarus N= 1 | 8,33% | | |
| keine weitere Untersuchung N= 4 | 33,33% | | |
| | | | |
| 3x Mutter mit dist AMC aut dom. | 25,00% | | |
| | | | |
| AC oder CVS | 75% | | |
| APGAR Minute | '1 | '5 | '10 |
| Apgar (N=12) MW | 6,875 | 7,75 | 8,75 |
| Apgar gerundet | 7 | 8 | 9 |

Tabelle 7 Diagnosen der 12 überlebenden Kinder, Anteil aus dem AMC Formenkreis, AC/CVS Anteil, APGAR Werte bei Geburt

In der Gruppe der überlebenden Kinder (N=12) wurde durch die Neonatologen in einem Fall (8,3%) eine AMC vom Typ I diagnostiziert. Die Mutter dieses Kindes litt ebenfalls unter dieser Erkrankung. In drei Fällen (25%) wurde ebenfalls eine AMC vermutet ohne bis dato die zugrunde erliegende Erkrankung zu kennen, von diesen Kindern hatten zwei (di/di Gemini) anamnestisch mütterlicherseits eine bekannte autosomal-dominante AMC. Bei einem Kind wurde eine distale Form der AMC diagnostiziert. In einem weiteren Fall wurde eine Marden-Walker-Anomalie vermutet mit autosomal rezessivem oder heterogenem Vererbungsmuster, welche dem Formenkreis der AMC zuzuordnen ist. Ein Kind zeigte nach der Geburt lediglich einen isolierten Pes equinovarus, es kam in der 26. SSW per Sectio zur Welt, während sein Zwilling infolge eines ausgeprägten FADS peripartal verstorben war. Die präpartal gesehenen Fehlstellungen an Hand, Ellenbogen und Knie könnten demnach auch durch eine Verwechslung oder Fehldokumentation zustande gekommen sein.

In vier Fällen (33,3%) gab es laut Pädiatrie und Geburtsberichten keinen Anlass zu weiterer Diagnostik oder Therapie. Diese Kinder zeigten in den sonographischen Untersuchungen vor Geburt lediglich Gelenkfehlbildungen präsentiert, davon waren bei 3 Kindern nur die oberen Extremitäten involviert.

6.5 Ultraschallzeichen nach Schwangerschaftsausgang/Outcome

6.5.1 Lebend geboren vs. präpartal verstorben

Hinsichtlich des Schwangerschaftsausganges wurden die sonographischen Auffälligkeiten der Feten erneut verglichen, um einen Aussage über den prognostischen Wert der einzelnen Parameter zu bekommen.

Hierzu wurde folgende Gruppeneinteilung verwendet:

Gruppe 1: Lebend geboren und 1. Lebensmonat überlebt

Gruppe 2: Lebend geboren, innerhalb des ersten Lebensmonats verstorben

Gruppe 3: Präpartal verstorben

Gruppe 3a: Abort/IUFT

Gruppe 3b: Abruptiones = Schwangerschaftsabbrüche

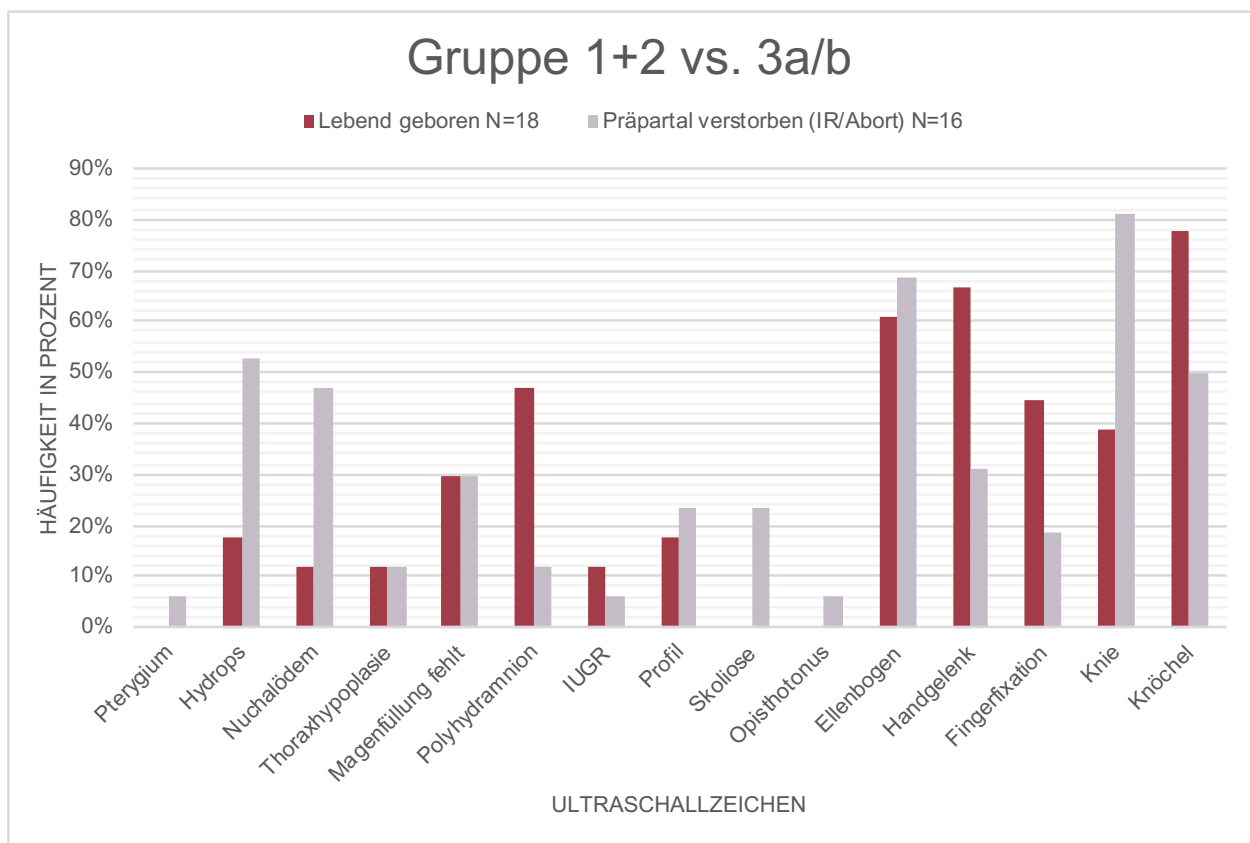


Abbildung 27 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1+2 vs. Gruppe 3

Ergebnisse

| | Lebend geboren N =18 | MW =26+3 SSW | Pränatal verstorben N=16 | MW 18+0 SSW | p-Wert Chi² Test |
|---------------------------------------|----------------------------|--------------------|--------------------------------|-------------------|--|
| Merkmal | Summe | Prozent | Summe | Prozent | |
| Pterygium | 0 | 0,00% | 1 | 5,88% | 0,282 |
| Hydrops | 3 | 17,65% | 9 | 52,94% | 0,016 |
| Nuchalödem | 2 | 11,76% | 8 | 47,06% | 0,013 |
| Thoraxhypoplasie | 2 | 11,76% | 2 | 11,76% | 0,900 |
| Magenfüllung fehlt | 5 | 29,41% | 5 | 29,41% | 0,824 |
| Polyhydramnion | 8 | 47,06% | 2 | 11,76% | 0,041 |
| IUGR | 2 | 11,76% | 1 | 5,88% | 0,618 |
| Profil | 3 | 17,65% | 4 | 23,53% | 0,549 |
| Skoliose | 0 | 0,00% | 4 | 23,53% | 0,024 |
| Opisthotonus | 0 | 0,00% | 1 | 5,88% | 0,282 |
| Ellenbogen Flexion | 10 | 58,82% | 8 | 47,06% | 0,746 |
| Ellenbogen Extension | 1 | 5,88% | 3 | 17,65% | 0,233 |
| Handgelenk Flexion | 11 | 64,71% | 5 | 29,41% | 0,082 |
| Handgelenk Extension | 1 | 5,88% | 0 | 0,00% | 0,339 |
| Fingerfixation | 8 | 47,06% | 3 | 17,65% | 0,110 |
| Knie Flexion | 3 | 17,65% | 9 | 52,94% | 0,016 |
| Knie Extension | 4 | 23,53% | 4 | 23,53% | 0,849 |
| Knöchel Pes equinovarus bilateral | 8 | 47,06% | 6 | 35,29% | 0,681 |
| Knöchel Pes equinovarus unilateral | 1 | 5,88% | 0 | 0,00% | 0,339 |
| Knöchel Rocker bottom | 2 | 11,76% | 2 | 11,76% | 0,900 |
| Knöchel innenrotiert/gestreckt | 3 | 17,65% | 0 | 0,00% | 0,087 |

Tabelle 8 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1+2 vs. Gruppe 3, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben.

Diese Tabelle wurde bereits vorab publiziert in Archives of Gynecology and Obstetrics 09/2020 (34)

Zunächst stellten wir der Gruppe 1+2 der lebend geborenen Kinder (N=18) die Gruppe 3a+b der pränatal verstorbenen Feten (N=16, Aborte und Abruptiones) gegenüber. Pterygien, Skoliose sowie der Opisthotonus waren nur in der Gruppe der pränatal verstorbenen Feten vor. Der Hydrops fetalis sowie das Nuchalödem, aber auch die Kniefixation waren in der Gruppe der verstorbenen Feten mit 52,9% versus 17,6% (Hydrops), 47,0% vs. 11,7% (Nuchalödem) und 81,2% vs. 38,8% (Kniefehlstellungen) deutlich häufiger vertreten.

6.5.2 Überlebend vs. Prä- und postpartal verstorben

Des Weiteren wurden in einem nächsten Schritt die Gruppe (1) der Kinder, die nach Geburt überlebten (N=12) der Gruppe (2+3a/b) aller prä- und postpartal verstorbenen Feten und Kinder (N=22) gegenüber gestellt.

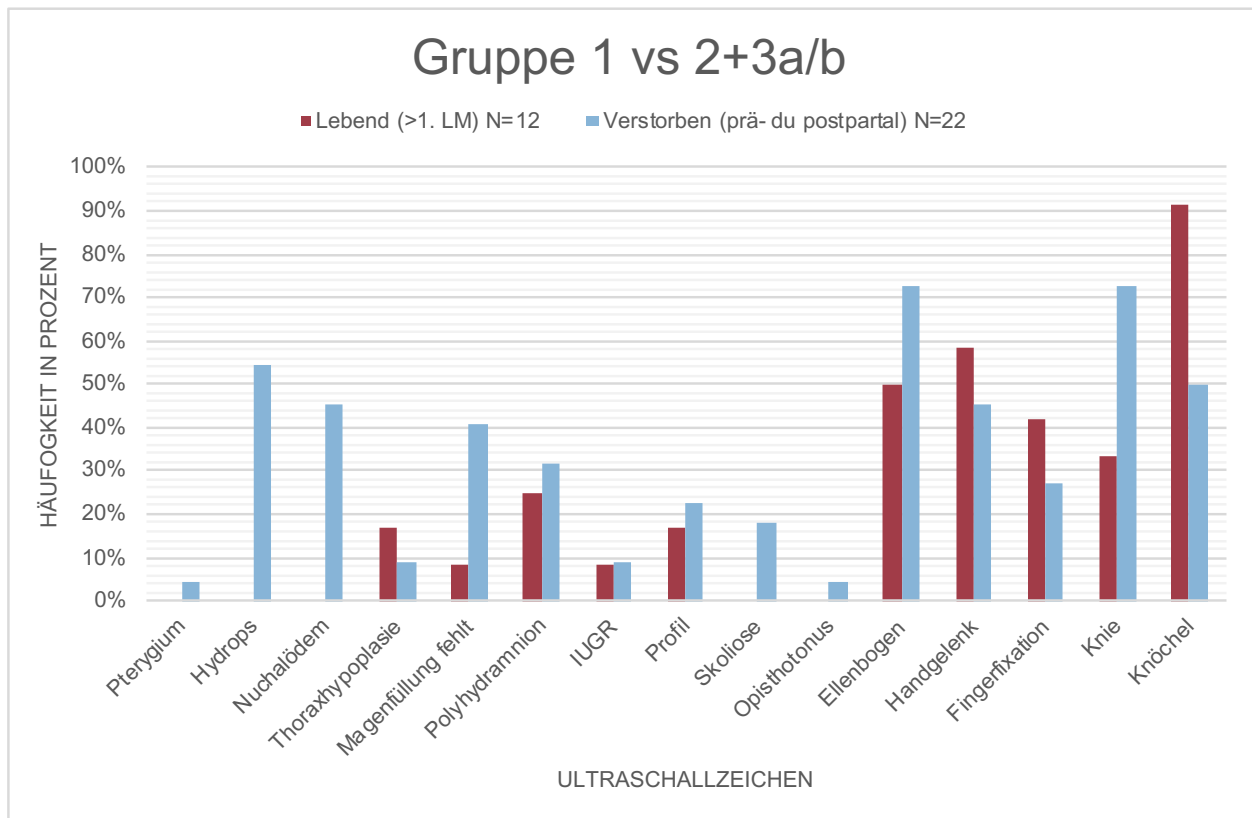


Abbildung 28 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1 vs. Gruppe 2+3

Ergebnisse

| | postnatal lebend N=12 | MW 24 +3 SSW | prä-und postnatal verstorben N=22 | MW 21+0 SSW | p-Wert Chi² Test |
|---------------------------------------|-----------------------------|--------------------|--|-------------------|--|
| Merkmal | Summe | Prozent | Summe | Prozent | |
| Pterygium | 0 | 0,00% | 1 | 4,55% | 0,453 |
| Hydrops | 0 | 0,00% | 12 | 54,55% | 0,001 |
| Nuchalödem | 0 | 0,00% | 10 | 45,45% | 0,005 |
| Thoraxhypoplasie | 2 | 16,67% | 2 | 9,09% | 0,512 |
| Magenfüllung fehlt | 1 | 8,33% | 9 | 40,91% | 0,046 |
| Polyhydramnion | 3 | 25,00% | 7 | 31,82% | 0,677 |
| IUGR | 1 | 8,33% | 2 | 9,09% | 0,941 |
| Profil | 2 | 16,67% | 5 | 22,73% | 0,676 |
| Skoliose | 0 | 0,00% | 4 | 18,18% | 0,116 |
| Opisthotonus | 0 | 0,00% | 1 | 4,55% | 0,453 |
| Ellenbogen Flexion | 6 | 50,00% | 12 | 54,55% | 0,800 |
| Ellenbogen Extension | 0 | 0,00% | 4 | 18,18% | 0,116 |
| Handgelenk Flexion | 7 | 58,33% | 9 | 40,91% | 0,331 |
| Handgelenk Extension | 0 | 0,00% | 1 | 4,55% | 0,453 |
| Fingerfixation | 5 | 41,67% | 6 | 27,27% | 0,391 |
| Knie Flexion | 2 | 16,67% | 10 | 45,45% | 0,093 |
| Knie Extension | 2 | 16,67% | 6 | 27,27% | 0,486 |
| Knöchel Pes equinovarus bilateral | 7 | 58,33% | 7 | 31,82% | 0,133 |
| Knöchel Pes equinovarus unilateral | 1 | 8,33% | 0 | 0,00% | 0,169 |
| Knöchel Rocker bottom | 2 | 16,67% | 2 | 9,09% | 0,512 |
| Knöchel innenrotiert/gestreckt | 1 | 8,33% | 2 | 9,09% | 0,941 |

Tabelle 9 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1 vs. Gruppe 2+3, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben

Diese Tabelle wurde bereits vorab publiziert in Archives of Gynecology and Obstetrics 09/2020 (34)

Hierbei zeigte sich deutlich, dass bestimmte Fehlbildungen ausschließlich in der Gruppe der verstorbenen Feten vorkamen, wie das Pterygium in 4,5% (1/22), der Hydrops fetalis in 54,5% (12/22) sowie das Nuchalödem in 45,4% (10/22). Aber auch die Skoliose in 18,1% (4/22) und der Opisthotonus in 4,5% (1/22) der Fälle dominierten in der Gruppe gegenüber 0% bei den Überlebenden. Eine fehlende Magenfüllung war ebenfalls deutlich häufiger in Gruppe 2+3a/b mit 40,9% (9/22) versus 8,3% (1/12) in Gruppe 1. Im Bereich der Gelenkfixationen zeigten sich in der Gruppe 1 häufiger Fehlstellungen im Bereich des Knöchels mit 91,6% (11/12) vs 50,0% (11/22) in der Gruppe der prä- und postnatal Verstorbenen.

Im Gegensatz dazu zeigten sich in der Gruppe 2+3a/b mehr Fixationen des Ellenbogens mit 72,7% (16/22) vs. 50% (6/12), aber auch des Kniegelenkes mit 72,7% (16/22) vs. 33,3% (4/12).

6.5.3 Überlebend vs. Prä- und postnatal verstorben ohne Abruptiones

Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die vorgenommenen Schwangerschaftsabbrüche zu vermeiden, schlossen wir diese in einem weiteren Schritt aus und verglichen nun die sonographischen Parameter der Gruppe 1: Geboren und überlebt (N=12), Gruppe 2: Geboren und verstorben innerhalb des 1. LM (N=6), sowie Gruppe 3a: Abort/IUFT (N=2).

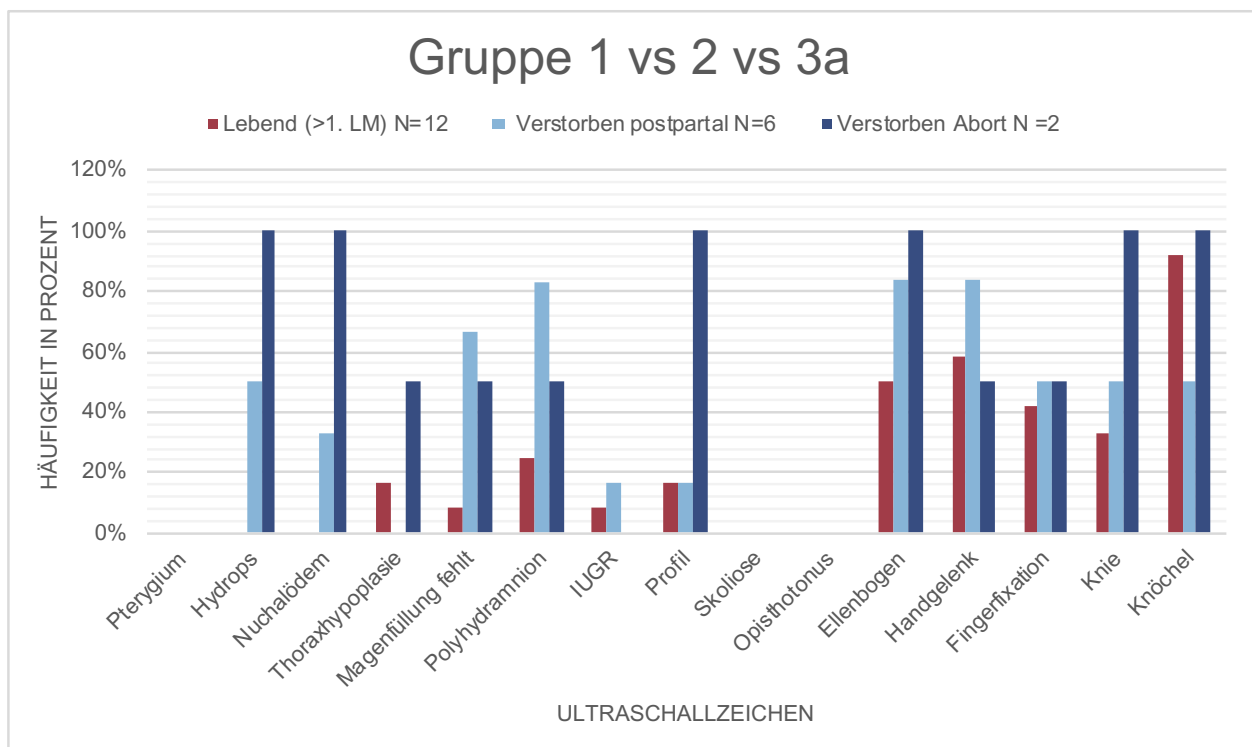


Abbildung 29 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1 vs. Gruppe 2 vs. Gruppe 3a

Ergebnisse

| Merkmal | Lebend N=12 | % | postnatal verstorben N=6 | % | Abort N =2 | % |
|---------------------------------------|----------------|--------------|--------------------------------|---------------|---------------|----------------|
| Pterygium | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% |
| Hydrops | 0 | 0,00% | 3 | 50,00% | 2 | 100,00% |
| Nuchalödem | 0 | 0,00% | 2 | 33,33% | 2 | 100,00% |
| Thoraxhypoplasie | 2 | 16,67% | 0 | 0,00% | 1 | 50,00% |
| Magenfüllung fehlt | 1 | 8,33% | 4 | 66,67% | 1 | 50,00% |
| Polyhydramnion | 3 | 25,00% | 5 | 83,33% | 1 | 50,00% |
| IUGR | 1 | 8,33% | 1 | 16,67% | 0 | 0,00% |
| Profil | 2 | 16,67% | 1 | 16,67% | 2 | 100,00% |
| Skoliose | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% |
| Opisthotonus | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% |
| Ellenbogen Flexion | 6 | 50,00% | 4 | 66,67% | 2 | 100,00% |
| Ellenbogen Extension | 0 | 0,00% | 1 | 16,67% | 0 | 0,00% |
| Handgelenk Flexion | 7 | 58,33% | 4 | 66,67% | 1 | 50,00% |
| Handgelenk Extension | 0 | 0,00% | 1 | 16,67% | 0 | 0,00% |
| Fingerfixation | 5 | 41,67% | 3 | 50,00% | 1 | 50,00% |
| Knie Flexion | 2 | 16,67% | 1 | 16,67% | 1 | 50,00% |
| Knie Extension | 2 | 16,67% | 2 | 33,33% | 1 | 50,00% |
| Knöchel Pes equinovarus bilateral | 7 | 58,33% | 1 | 16,67% | 2 | 100,00% |
| Knöchel Pes equinovarus unilateral | 1 | 8,33% | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% |
| Knöchel Rocker bottom | 2 | 16,67% | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% |
| Knöchel innenrotiert/gestreckt | 1 | 8,33% | 2 | 33,33% | 0 | 0,00% |

Tabelle 10 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1 vs. Gruppe 2 vs Gruppe 3a, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben

In dem Vergleich der drei Gruppen zeigte sich, dass die Merkmale Pterygium, Skoliose und Opisthotonus nun überhaupt nicht mehr vertreten waren, also ausschließlich bei den Feten vorkamen, bei denen eine Schwangerschaftsbeendigung vorgenommen wurde. In Gruppe 1 gab außerdem auch bei den Parametern Hydrops fetalis und Nuchalödem keinen einzigen Fall. Ein Polyhydramnion war mit 25% (3/12) vergleichsweise selten. Eine IUGR lag bei 8,3% (1/12), Profilauffälligkeiten bei 16,6% (2/12) der untersuchten Feten vor. Am Häufigsten waren in Gruppe 1 die Gelenke von Hand in Flexion mit 58,3 % (7/12) und Knöchel als Pes equinovarus bilateralis mit ebenfalls 58,3% (7/12) betroffen. Bei Gruppe 2 fiel in 50% (3/6) der Fälle ein Hydrops fetalis auf, 33,3% (2/6) hatten außerdem zum Zeitpunkt der Untersuchung ein ausgeprägtes Nuchalödem. In 66,6% (4/6) konnte keine oder nur eine geringe Füllung des Magens dokumentiert werden. Bei 83,3% (5/6) der Feten aus Gruppe 2 zeigte sich ein Polyhydramnion. Der Gelenkbefall war in dieser Gruppe bei Ellenbogen und Handgelenk in Flexion mit jeweils 66,6% (4/6) am häufigsten präsent. In Gruppe 3a fielen bei 100% (2/2) Hydrops fetalis und Nuchalödem auf. Ebenso zeigten beide Feten Profilauffälligkeiten im Sinne einer Mikro- und Retrognathie (2/2). Am Häufigsten zeigte sich in dieser Gruppe Kontrakturen von Ellenbogen in Flexion sowie ein Pes equinovarus bilateralis (2/2). Auch waren hier in 100% (2/2) Gelenke der oberen sowie unteren Extremität fixiert.

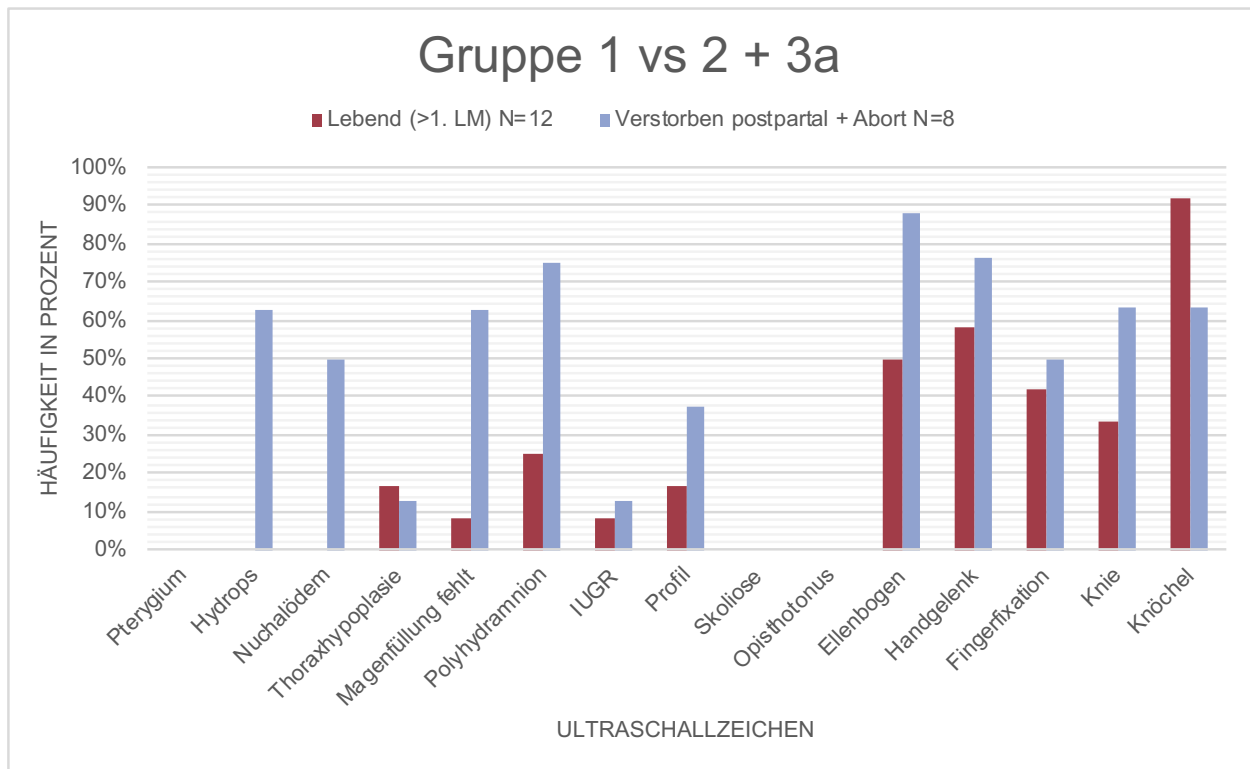


Abbildung 30 prozentuale Häufigkeit der Ultraschallzeichen Gruppe 1 vs. Gruppe 2 + 3a

Hinsichtlich des Outcomes wurden nun vormals Gruppe 2 und 3 zusammengefasst zu Gruppe 2+3a und dem Kollektiv von Gruppe 1 nochmals gegenübergestellt, um die Ultraschallauffälligkeiten von den Kindern, die überlebten zu vergleichen mit denen, die prä- und postnatal ohne iatrogene Intervention starben. Hierbei zeigte sich für den Hydrops fetalis erneut 0%(0/12) in Gruppe 1 vs. 62,5% (5/8) in Gruppe 2+3a, ähnlich auch für das Nuchalödem mit 0% vs. 50% (4/8). Eine fehlende Magenfüllung war bei 8,3% (1/12) vs. 62,5% (5/8) sichtbar, 75% (6/8) der Feten aus Gruppe 2+3a wiesen ein Polyhydramnion auf im Vergleich zu 25% (3/12) aus Gruppe 1. Im Bereich der Gelenke waren in Gruppe 1 zu 58,3% (7/12) das Handgelenk in Flexion fixiert und das Fußgelenk zu 58,3% (7/12) im Sinne eines Pes equinovarus bilateralis betroffen. 75% (6/8) der Feten aus Gruppe 2+3a zeigten Kontrakturen im Ellenbogengelenk in Flexion, bei 62,5% (5/8) war das Handgelenk ebenfalls in Flexion fixiert.

Ergebnisse

| Merkmal | Lebend N=12 | Prozent | postnatal verstorben und Aborte N=8 | Prozent | p- Wert Chi² Test |
|---------------------------------------|------------------------|----------------|--|----------------|---|
| Pterygium | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% | 1 |
| Hydrops | 0 | 0,00% | 5 | 62,50% | 0,002 |
| Nuchalödem | 0 | 0,00% | 4 | 50,00% | 0,006 |
| Thoraxhypoplasie | 2 | 16,67% | 1 | 12,50% | 0,798 |
| Magenfüllung fehlt | 1 | 8,33% | 5 | 62,50% | 0,010 |
| Polyhydramnion | 3 | 25,00% | 6 | 75,00% | 0,028 |
| IUGR | 1 | 8,33% | 1 | 12,50% | 0,761 |
| Profil | 2 | 16,67% | 3 | 37,50% | 0,292 |
| Skoliose | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% | 1 |
| Opisthotonus | 0 | 0,00% | 0 | 0,00% | 1 |
| Ellenbogen Flexion | 6 | 50,00% | 6 | 75,00% | 0,264 |
| Ellenbogen Extension | 0 | 0,00% | 1 | 12,50% | 0,209 |
| Handgelenk Flexion | 7 | 58,33% | 5 | 62,50% | 0,852 |
| Handgelenk Extension | 0 | 0,00% | 1 | 12,50% | 0,209 |
| Fingerfixation | 5 | 41,67% | 4 | 50,00% | 0,714 |
| Knie Flexion | 2 | 16,67% | 2 | 25,00% | 0,648 |
| Knie Extension | 2 | 16,67% | 3 | 37,50% | 0,292 |
| Knöchel Pes equinovarus bilateral | 7 | 58,33% | 3 | 37,50% | 0,361 |
| Knöchel Pes equinovarus unilateral | 1 | 8,33% | 0 | 0,00% | 0,402 |
| Knöchel Rocker bottom | 2 | 16,67% | 0 | 0,00% | 0,224 |
| Knöchel innenrotiert/gestreckt | 1 | 8,33% | 2 | 25,00% | 0,306 |

Tabelle 11 absolute und prozentuale Häufigkeit der sonographischen Auffälligkeiten im Vergleich Gruppe 1 vs. Gruppe 2 + 3a, Signifikanzniveau $\alpha < 0,05$ fett hervorgehoben

7 Diskussion

7.1 Teil 1: Häufige Ultraschallzeichen

Die freie Beweglichkeit in utero ist zwingende Bedingung für eine normale fetale Entwicklung (8). Die ersten Bewegungen treten bereits in der 8.SSW auf (3). Wenn allerdings die fetale Mobilität reduziert oder gänzlich verhindert wird, resultieren nach 3 Wochen irreversible Gelenkkontrakturen sowie die anderen typischen Fehlbildungen (1).

Die Inzidenz der AMC wird mit 1:3000, laut aktuelleren Studien mit 1:4300-5100 Lebendgeburten angegeben (4,5).

Die unterschiedlichen sonografischen Befunde in unserer Population spiegeln die Vielzahl von Krankheiten wider, die den AMC-Phänotyp verursachen können. Dies entspricht den Ergebnissen der aktuellen Literatur. Eine Studie von Hyett et al. evaluierte 27 Fälle von letal verlaufender AMC, wobei 41% kraniofaziale Anomalien wie hochgewölbten Gaumen oder Mikrognathie aufwies (35). 2016 veröffentlichten Hellmund et al. Eine Studie zur 79 Feten mit FADS und beschrieben bei 58% abnormale Profile (29). In dieser Arbeit waren die Profilfehlbildungen verglichen mit der Literatur mit 26,8% seltener vertreten. Dies kann unser sehr heterogenes Kollektiv von leichten und schweren Formen der AMC zurück zu führen sein. Die Mehrheit der Feten zeigte ein Wachstum entlang der jeweiligen Perzentilenkurve. Eine intrauterine Wachstumsretardierung unter der 10. Perzentile zeigten lediglich 7% der untersuchten Schwangerschaften. Feten mit Auffälligkeiten vor der 20. SSW zeigten signifikant mehr Nuchalödeme, Hydrops, Skoliose und Fixation des Kniegelenks in Flexion. Dies kann mit der höheren Rate an Schwangerschaftsabbrüchen im Vergleich zu Feten über 20SSW verbunden sein. Diese zeigten weitaus häufiger eine Fixation des Ellenbogens. Eine Thoraxhypoplasie war in 13% bei Feten unter der 20. SSW sowie bei 20% 20+0 SSW und mehr sichtbar, was darauf hindeuten könnte, dass eine lebensbeschränkende Lungenhypoplasie anfangs eine niedrige sonographische Erkennungsrate aufweist und der Schweregrad mit der Zeit zunimmt (9,10). Ein Polyhydramnion trat in 32% der Fälle auf, in einem Fall war aufgrund des massiven Hydramnions eine Drainagepunktion von Nöten. Das vermehrte Fruchtwasser ist mit einer fehlenden Magenfüllung aufgrund der Unfähigkeit zu Schlucken verbunden, welche bei 24% der Feten sichtbar war. Flüssigkeitsansammlungen im subkutanen Fettgewebe, Atonie des Zwerchfells und in der Folge veränderte lymphatische Drainage führen zunächst zum Nuchalödem und

später zum generalisierten Hydrops (36). Die Mehrzahl der Fallberichte zeigen hohe prozentuale Anteile an Nuchalödemen bei FADS (37). 15 der in unserem Patientenkollektiv untersuchten Feten hatten ein generalisiertes Ödem. Davon endeten 2 im IUFT, 7 Schwangerschaften wurden beendet.

7.2 Teil 2: Schwangerschaftsausgang Gruppeneinteilung

In 34 Fällen gelang es, Daten über den Schwangerschaftsausgang zu akquirieren. 14 Schwangerschaften endeten als Abruption, zwei Feten starben vor Geburt. 18 Kinder wurden lebend geboren, davon starben 6 im ersten Lebensmonat. Von den 12 überlebenden Kindern konnte 8 eine pädiatrische Diagnose zugeordnet werden, 4 verließen die Klinik, da außer Physiotherapie keine weitere orthopädische oder pädiatrische Therapie notwendig war. In der Gruppe der überlebenden Kinder kamen 4 spontan zur Welt, 2 per VE und 6 per Sectio. Mittlerer APGAR Wert in dieser Gruppe war 7-8-9, wohingegen der APGAR der postnatal verstorbenen Kinder bei Geburt im Mittel 3-3-4 sehr viel niedriger ausfiel und mit einer hohen neonatalen Morbidität und Mortalität verbunden ist (38). In dieser Gruppe kam ein Kind spontan zur Welt, 2 per VE und 3 per Sectio. Bezüglich des Geburtsmodus wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert, bei stark betroffenen Kindern sollte die primäre Sectio bevorzugt werden um Knochenbrüche zu verhindern und um die optimale neonatologische Versorgung zu gewährleisten, da die Intubation und Beatmung bei Neugeborenen mit Skoliose und ausgeprägter Lungenhypoplasie sehr schwierig sein kann (1,14). Hall beschreibt, dass in 50% der Fälle nach Geburt eine spezifische Diagnose gestellt werden kann, in 75% ist es möglich den ursächlichen Defekt nach dem 2. Lebensjahr zu eruieren (1). In unserem Kollektiv war die Familienanamnese in 25% positiv, Konsanguinität ergab sich nicht. In einer vergleichbaren Studie von Hellmund et al. lag der Anteil bei 20,3% (29). Im vorliegenden Patientenkollektiv litten 2 Mütter mit insgesamt 3 betroffenen Kindern an autosomal dominant vererbten Formen der AMC, in den anderen Fällen wurden autosomal rezessive Erbgänge oder sporadische Formen nachgewiesen. Bei einer Mutter mit zwei schwer betroffenen Feten wurden konnten maternale Antikörper gegen die fetale Gammaeinheit des Ach-Rezeptors nachgewiesen werden. Die Patientin zeigte sich hinsichtlich der Myasthenia gravis völlig asymptomatisch, entwickelte jedoch in beiden Schwangerschaften ein Mirror Syndrom mit erhöhten Leberwerten, Ödemen und Übelkeit. Die beiden betroffenen Feten waren beide hydropisch und zeigten das

Vollbild eines FADS. Bewegungen eines Embryos beginnen zwischen der 7. und 8. SSW, maternale IgG Antikörper können die Plazentaschranke ab der 14. SSW passieren und somit die neuromuskulären Endplatten des Fetus blockieren; in der Folge entstehen dann die typischen Kontrakturen und weiteren Fehlbildungen (28). Die fetale Gamma Untereinheit wird bis etwa zur 33. SSW exprimiert, die fetalen Auffälligkeiten werden somit zwischen der 14. und 33. SW sichtbar. Die Stellung, in der sich das fixierte Gelenk befindet hängt von der Gelenkstellung zum Zeitpunkt der Immobilisierung ab (27). Dalton et al. untersuchten die Seren von 179 Frauen, deren Kinder nach Geburt eine AMC aufwiesen und analysierten sie hinsichtlich der Ätiologie (Infektion, Toxische Genese, Maternale Erkrankung etc.). Sie identifizierten 8 Frauen mit ACh-R IgG gegen den fetalen Ach-Rezeptor, allerdings wiesen nur 5 dieser Frauen Myasthenia gravis Symptome auf, 3 waren völlig asymptomatisch (27). Die Autoren vermuten, dass neben den Antikörpern gegen die Gamma-Untereinheit noch weitere gegen unterschiedliche Komponenten von Neuronen und Muskelzellen existieren und je nach Angriffspunkt unterschiedlich schwere ZNS-Fehlbildungen verursachen. Im Gegenzug zu den asymptomatischen Müttern, leiden die Neugeborenen von symptomatischen MG-Müttern oft nicht an AMC sondern über den Leihititer unter einer transienten Myasthenia gravis und haben bei adäquater Therapie gute Überlebenschancen (28). Therapieversuche bei den schwangeren Müttern sind bisher eher experimenteller Natur. Carv et al. Versuchten es 1991 erstmals mit Plasmapherese und Prednisolon, Holmes et al. Mit Pyridostigmin in Kombination mit Thymektomie, Barnes et al. kombinierten letztere mit Prednisolon und Azathioprin, Newson-Davies dagegen 1998 mit IgG und Plasmapherese (39,40).

7.3 Teil 3: Ultraschallzeichen mit prognostischer Relevanz

Während der pränataldiagnostischen Untersuchung des ungeborenen Kindes kann die Information über potenzielle Fehlbildungen und Kontrakturen für die werdenden Eltern sehr belastend sein, da der weitere Verlauf oft nur wage vorherzusagen ist. Prognostische Parameter mit statistischer Signifikanz um zu unterscheiden zwischen Versterben in der Schwangerschaft (N=16) und Lebendgeburten (N=18) waren Nuchalödem ($p=0.01$), Hydrops fetalis ($p=0.01$), Skoliose ($p=0.02$) und Polyhydramnion ($p=0.04$). Im Vergleich zwischen den Gruppen der prä- und postnatal verstorbenen Kinder (N=22) mit den überlebenden Kindern (N=12) zeigten sich Ultraschallzeichen

wie Nuchalödem ($p=0.005$), sowie Hydrops fetalis ($p=0.001$) sowie fehlende Magenfüllung mit $p=0.04$ signifikant unterschiedlich. Nach Ausschluss aller iatrogenen Schwangerschaftsbeendigungen waren Nuchalödem ($p=0.006$), Hydrops fetalis ($p=0.002$), fehlende Magenfüllung ($p=0.01$) und Polihydramnion ($p=0.02$) immer noch signifikant hinweisend für einen letalen Verlauf. Wenn der Detektionszeitpunkt der Auffälligkeiten vor 20 +0 SSW lag, zeigten sich signifikant häufiger nuchale Ödeme, Hydrops, Skoliose und Kniegelenksfixationen, welche mit einem letalen Ausgang der Schwangerschaft korrelieren. Limitation dieser Studie in Bezug auf den Schwangerschaftsausgang ist die hohe Zahl der Schwangerschaftsabbrüche aus medizinischer Indikation. Die Entscheidung hierüber ist nicht notwendigerweise an eine letale Prognose geknüpft, sondern liegt teilweise auch (nach einer Vielzahl von interdisziplinären Beratungen) im Ermessen der Eltern, ob sie sich in der Lage sehen mit einem eventuell schwer behinderten Kind zu leben. Insgesamt ist die Fallzahl gering, da hier die Fälle von der Verdachtsdiagnose im Ultraschall ausgehend rekrutiert wurde. Das Outcome war nur bei 34 von 41 Fällen nachvollziehbar, die definitive Diagnose aus dem AMC-Formenkreis konnte in 29 Fällen gestellt werden. Hall beschreibt, dass nur etwa 25% aller Kinder, die mit AMC geboren werden pränatal erkannt werden. Das biophysikalische Profil ist aktuell kein Bestandteil des Routineultraschalls, sodass, wenn ein Hypokinesiesyndrom vermutet wird, eine Untersuchung von 20 - 45 Minuten notwendig ist und von einem Experten durchgeführt werden sollte (1,14). Um Hypo- oder Akinesiesyndrome besser zu erkennen, legten Donker et al. 2009 eine Studie zur systematischen Evaluation namens „systematic motor assessment“ vor, welche unterschiedliche Bewegungsentitäten erfasst und qualitativ sowie quantitativ bewertet, und zu einer besseren Erkennungsrate von Hypokinesiesyndromen führt (25). Gleichzeitig lässt dies bereits Rückschlüsse auf eventuell zugrunde liegende Erkrankung zu und sollte in Zukunft die Grundlage für eine dementsprechende Motorik-Diagnostik per Sonographie bilden, wie es auch Tjon et al. 2019 ausführten (26,41).

Hochrisiko-Patientinnen sollten mehrere ausführliche Ultraschalluntersuchungen erhalten, beispielsweise in 14, 16, 18, 22 und 24 SSW zusätzlich zu den vorgeschriebenen Routineultraschalls (1). Die Durchführung eines MRTs kann sinnvoll sein, um zusätzliche Informationen über den Schweregrad einer vorliegenden Lungenhypoplasie zu erhalten. Differentialdiagnostisch sollten Trisomien, z.B. Trisomie 13, 18 sowie Trisomie 8 Mosaik durch Amniocentese oder Chorionzottenbiopsie

ausgeschlossen werden (22). Bei unauffälligem Karyotyp kann ein CGH-Microarray angeboten werden. Mittlerweile sind viele Erbgänge identifiziert worden, davon wird die überwiegende Mehrheit autosomal rezessiv vererbt wie beispielsweise Pena-Shokeir-Phänotyp (AMC Typ III). Es existieren aber auch autosomal dominante (viele distale AMC-Formen), sowie X-Chromosomale oder mitochondriale Erbgänge sowie sporadische Formen wie bei Amyoplasie (6). Anamnestisch sollten Hinweise auf vorzeitigen Blasensprung, Mehrlingsschwangerschaft oder Uterusfehlbildungen erfragt werden, außerdem wird eine 3-Generationenfamilienanamnese benötigt. Infektionen wie CMV, Coxsackie, Röteln sollten serologisch ausgeschlossen werden und ggf. weitere Untersuchungen wie AC oder CVS durchgeführt werden. Maternale Antikörper gegen den Ach-Rezeptor sollten ebenfalls ausgeschlossen werden. Die Beratung des Paares durch ein interdisziplinäres Team aus den Bereichen Humangenetik, Geburtshilfe, Pädiatrie und Orthopädie ist besonders wichtig. Nach Ausschluss einer genetischen Ursache liegt das Wiederholungsrisiko bei 3-5%. Wurden maternale Ach-R Antikörper nachgewiesen kann das Wiederholungsrisiko in den Folgeschwangerschaften bei 100% liegen (10). Allerdings gilt zu beachten, dass die weiter zurückliegenden Fälle nicht erneut genetisch getestet wurden. Da die Entwicklung in der Humangenetik sehr schnell voranschreitet, könnte es sein, dass sich nun oder in naher Zukunft genetische Ursachen bei den zurückliegenden Fällen offenbaren könnten und sich auch Myasthenia gravis Antikörper zeigen würden. Da die meisten noch nicht entschlüsselten Mutationen autosomal rezessiv erfolgen, müssen die betroffenen Eltern darauf hingewiesen werden, dass das Wiederholungsrisiko trotz unauffälliger Testung zwischen 3 und 25% liegen kann.

In seltenen Fällen können Therapien sinnvoll sein, wie zum Beispiel bei maternalen Azidose oder bei Myasthenia gravis im Rahmen von Studien (27,28). Aufgrund der Immobilisation des Feten entsteht eine veränderte Knochenstruktur und eine minderwertige Kalzifikation des Knochens. Dies führt zu einem hohen Risiko für peripartale Traumata und Frakturen. Stark betroffene Kinder sollten daher per geplantem Kaiserschnitt zur Welt kommen (14). Für das erkrankte Kind ist dies schonender, außerdem kann so die beste Versorgung durch erfahrene Neonatologen gesichert werden. Das Vorliegen einer Skoliose sowie einer schweren Lungenhypoplasie können eine eventuell notwendige Intubation und die Beatmung der Neugeborenen erheblich erschweren (1). Bei milden Formen der Arthrogyrosis kann

nach ausführlicher Risikoaufklärung der Schwangeren auch eine Spontangeburt angeboten werden.

8 Zusammenfassung

Es konnten in dieser Arbeit Ultraschallzeichen für das Vorliegen einer fetalen Arthrogryposis multiplex congenita (AMC) identifiziert werden, welche mit einer ungünstigen Prognose vergesellschaftet sind. Insbesondere Nackenödeme und Hydrops, aber auch Skoliose, fehlende Magenfüllung und Polyhydramnion waren mit einem letalen Ausgang der Schwangerschaft assoziiert und wiesen auf eine AMC Typ III (inkl. FADS) hin. Bei Feten mit AMC Typ I oder II kamen sie nicht oder nur sehr selten vor. Der früheste Zeitpunkt um diese Auffälligkeiten per Ultraschall zu detektieren war in dieser Studie ab der 12. SSW.

Traten Nuchalödem, Hydrops, Skoliose und Fixation des Kniegelenks in Flexion bereits vor der 20. SSW auf, so korrelierte dies ebenfalls mit einem Versterben des Fetus noch vor Geburt oder innerhalb des ersten Lebensmonats. Skoliose und fehlende Magenfüllung wiesen in unserem Kollektiv auf eine zugrunde liegende neuromuskuläre Erkrankung hin. Profilauffälligkeiten hingegen waren mit insgesamt nur 26% vergleichsweise selten vertreten und möglicherweise bedingt durch das gemischte Patientenkollektiv mit sowohl milden als auch schweren Verlaufsformen; sie wiesen weder auf erhöhte Letalität noch auf eine bestimmte Ätiologie hin. Es ist jedoch sinnvoll bei Profilauffälligkeiten nach weiteren Ultraschallauffälligkeiten zu fahnden, die vielleicht wegweisender für den Schwangerschaftsausgang sind. Die in der Literatur häufig zitierte Lungenhypoplasie war in unserer Kohorte nicht mit einem negativen Ausgang verbunden. Des Weiteren war die Lungenhypoplasie im vorliegenden Studienkollektiv nicht geeignet um zwischen milden und schweren Verlaufsformen zu unterscheiden. Es bietet sich daher an, die Ultraschalldiagnostik im Zweifel durch ein MRT zu ergänzen, wenn der sonographische Verdacht einer Lungen- bzw. Thoraxhypoplasie besteht.

Die Diagnose der Hypo- oder Akinesie sollte nicht nur aufgrund eines subjektiven Eindrucks des Untersuchers gestellt werden, sondern im Anschluss durch eine systematische Evaluation der Motorik nach Donker et al. bzw. Tjon et al. komplettiert werden. Nur so kann das biophysikalische Profil qualitativ und quantitativ bewertet und Rückschlüsse auf zugrunde liegende Ursachen gezogen werden. Humangenetische Ursachen konnten im vorliegenden Patientenkollektiv nur in etwa der Hälfte aller Fälle festgestellt werden. Meist lagen autosomal-rezessive Erbgänge oder heterogene Mutationen vor.

In drei Fällen war eine autosomal-dominant vererbte AMC der Mutter ursächlich. Eine humangenetische Beratung ist daher bei Verdacht auf fetale AMC obligat. Insbesondere bei den weit zurückliegenden Fällen könnte eine erneute Testung sinnvoll sein. Der Wissensstand bezüglich der genetischen Mutationen bei Arthrogryposis erhöht sich jährlich immens, sodass betroffene Eltern auch bei unauffälliger genetischer Testung über ein Wiederholungsrisiko von 25% bei eventuell bisher unbekanntem autosomal-rezessivem Erbgang aufgeklärt werden müssen. Die serologische Testung auf Myasthenia gravis Antikörper gehört, ebenso wie die humangenetische Beratung, mit zur Diagnostik, da sich auch bei klinisch asymptomatischer Mutter ein Wiederholungsrisiko von bis zu 100 % ergibt, wobei gleichzeitig experimentelle Behandlungsmöglichkeiten im Rahmen von Studien zur Verfügung stehen.

Im vorliegendem Patientinnenkollektiv war die Kaiserschnittrate sowohl in der Gruppe der überlebenden als auch der postpartal verstorbenen Kinder mit 50% vergleichsweise hoch. Der bundesdeutsche Durchschnitt lag 2018 bei 31%. Für eine abschließende Empfehlung des Geburtsmodus ist unser Kollektiv zu klein. Allerdings scheint bei milden Verlaufsformen eine Spontangeburt auf ausdrücklichen Wunsch der Eltern und nach ausführlicher Aufklärung dieser denkbar. Bei schweren Verlaufsformen, insbesondere bei Feten mit sonographischem Verdacht auf Skoliose und Lungenhypoplasie, ist eine primäre Sectio zu empfehlen, um die optimale Versorgung des Neugeborenen durch Neonatologen und ggf. Kinderanästhesisten gewährleisten zu können.

Dieses Wissen bildet die Informationsgrundlage für mehrere Beratungsgespräche mit den zukünftigen Eltern, um eine angemessene Entscheidung über Interventionen in einem frühen Stadium der Schwangerschaft zu ermöglichen. Die Beratung sollte immer interdisziplinär, das heißt mit Psychologen, Physiotherapeuten, Ärzten aus Geburtshilfe, Pränataldiagnostik, Neonatologie, Humangenetik und ggf. Kinderchirurgie/Orthopädie erfolgen. Unsere Studienpopulation zeigt jedoch auch, dass bei Feten mit milden Formen von AMC die Überlebenschancen gut sind. Da die Kontraktionen nicht voranschreiten und die Kinder normal intelligent und einfallsreich sind, können sie ihre Mobilität durch Physiotherapie und orthopädische Maßnahmen verbessern und unabhängig leben. Eine frühzeitige Diagnose sowie eine angemessene interdisziplinäre Behandlung sind unabdingbar, um die besten Ausgangsbedingungen für die betroffenen Kinder zu erreichen.

9 Literaturverzeichnis

1. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): Diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet* [Internet]. 2014;57(8):464–72. Verfügbar unter: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmg.2014.03.008>
2. Hall JG. Analysis of Pena Shokeir phenotype. *Am J Med Genet.* 1986;25(1):99–117.
3. Rink BD. Arthrogryposis: A review and approach to prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol Surv.* 2011;66(6):369–77.
4. Lowry RB, Sibbald B, Bedard T, Hall JG. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2010;88(12):1057–61.
5. Darin N, Kimber E, Kroksmark AK, Tulinius M. Multiple congenital contractures: Birth prevalence, etiology, and outcome. *J Pediatr.* 2002;140(1):61–7.
6. Hall JG, Aldinger K a., Tanaka KI. Amyoplasia revisited. *Am J Med Genet Part A.* 2014;164(3):700–30.
7. Pena SDJ, Shokeir MHK. Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia: A lethal condition. *J Pediatr.* 1974;85(3):373–5.
8. Ac M. Fetal Akinesia Deformation Sequence: An Animal Model. *Pediatrics.* 1983;72(6):857–63.
9. Hall JG. Pena-Shokeir phenotype (fetal akinesia deformation sequence) revisited. *Birth Defects Res Part A - Clin Mol Teratol.* 2009;85(8):677–94.
10. Hoellen F, Schröer A, Kelling K, Krapp M, Axt-Fliedner R, Gembruch U, u. a. Arthrogryposis multiplex congenita and pena-shokeir phenotype: Challenge of prenatal diagnosis - Report of 21 cases, antenatal findings and review. *Fetal Diagn Ther.* 2011;30(4):289–98.
11. Apel ED, Roberds SL, Campbell KP, Merlie JP. Rapsyn may function as a link between the acetylcholine receptor and the agrin-binding dystrophin-associated glycoprotein complex. *Neuron.* 1995;15(1):115–26.
12. Tan-Sindhunata MB, Mathijssen IB, Smit M, Baas F, De Vries JI, Van Der Voorn JP, u. a. Identification of a Dutch founder mutation in MUSK causing fetal akinesia deformation sequence. *Eur J Hum Genet.* 2015;23(9):1151–7.
13. Xue S, Maluenda J, Marguet F, Shboul M, Quevarec L, Bonnard C, u. a. Loss-of-Function Mutations in LGI4, a Secreted Ligand Involved in Schwann Cell Myelination, Are Responsible for Arthrogryposis Multiplex Congenita. *Am J Hum Genet.* 2017;100(4):659–65.
14. Filges I, Tercanli S, Hall JG. Fetal arthrogryposis: Challenges and perspectives for prenatal detection and management. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2019;181(3):327–36.
15. Ferguson J, Wainwright A. Arthrogryposis. *Orthop Trauma.* 2013;27(3):171–80.

16. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogyrosis: An update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci.* 2016;12(1):10–24.
17. Kalampokas E, Kalampokas T, Sofoudis C, Deligeoroglou E, Botsis D. Diagnosing Arthrogyrosis Multiplex Congenita: A Review. *ISRN Obstet Gynecol [Internet].* 2012;2012:1–6. Verfügbar unter: <http://www.hindawi.com/journals/isrn/2012/264918/>
18. Bamshad M, Bohnsack JF, Jorde LB, Carey JC. Distal arthrogyrosis type 1: Clinical analysis of a large kindred. *Am J Med Genet.* 1996;65(4):282–5.
19. Coste B, Houge G, Murray MF, Stitzel N, Bandell M, Giovanni MA, u. a. Gain-of-function mutations in the mechanically activated ion channel PIEZO2 cause a subtype of Distal Arthrogyrosis. *Proc Natl Acad Sci [Internet].* 2013;110(12):4667–72. Verfügbar unter: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1221400110>
20. Hall JG. Arthrogyrosis multiplex congenita: etiology, genetics, classification, diagnostic approach, and general aspects [Internet]. Bd. 6, *Journal of pediatric orthopaedics. Part B / European Paediatric Orthopaedic Society, Pediatric Orthopaedic Society of North America.* 1997. S. 159–66. Verfügbar unter: http://journals.lww.com/jpo-b/Abstract/1997/07000/Arthrogyrosis_Multiplex_Congenita__Etiology,.2.aspx%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260643
21. Hall JG. Arthrogyrosis (multiple congenital contractures) associated with failed termination of pregnancy. *Am J Med Genet Part A.* 2012;158 A(9):2214–20.
22. Hall JG. Uterine structural anomalies and arthrogyrosis-death of an urban legend. *Am J Med Genet Part A.* 2013;161(1):82–8.
23. Filges I, Hall JG. We are failing to identify disorders of fetal movement - why? *Prenat Diagn.* 2012;32(10):919–20.
24. Paladini D, Tartaglione a., Agangi a., Foglia S, Martinelli S, Nappi C. Pena-Shokeir phenotype with variable onset in three consecutive pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(2):163–5.
25. Donker ME, Eijkelhof BHW, Tan GMB, de Vries JIP. Serial postural and motor assessment of Fetal Akinesia Deformation Sequence (FADS). *Early Hum Dev.* Dezember 2009;85(12):785–90.
26. Tjon JK, Tan-Sindhunata GM, Bugiani M, Witbreuk MM, van der Sluijs JA, Weiss MM, u. a. Fetal akinesia deformation sequence, arthrogyrosis multiplex congenita, and bilateral clubfeet: Is motor assessment of additional value for in utero diagnosis? A 10-year cohort study. *Prenat Diagn.* 1. Februar 2019;39(3):219–31.
27. Dalton P, Clover L, Wallerstein R, Stewart H, Genzel-Boroviczeny O, Dean A, u. a. Fetal arthrogyrosis and maternal serum antibodies. *Neuromuscul Disord.* 2006;16(8):481–91.
28. Polizzi a, Huson SM, Vincent a. Teratogen update: maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogyrosis. *Teratology [Internet].* 2000;62(5):332–41. Verfügbar unter: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029151%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1096-9926\(200011\)62:5%3C332::AID-TERA7%3E3.0.CO;2-E/asset/7_ftp.pdf?v=1&t=hcpwyj4o&s=7feae37b0fbcbcc0ae82f6103facc8ea0f707](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11029151%5Cnhttp://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/1096-9926(200011)62:5%3C332::AID-TERA7%3E3.0.CO;2-E/asset/7_ftp.pdf?v=1&t=hcpwyj4o&s=7feae37b0fbcbcc0ae82f6103facc8ea0f707)

2a7

29. Hellmund A, Berg C, Geipel A, Müller A, Gembruch U. Prenatal diagnosis of fetal akinesia deformation sequence (FADS): a study of 79 consecutive cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;294(4):697–707.
30. Merz E, Miric-Tesanic D, Bahlmann F, Weber G, Hallermann C. Prenatal sonographic chest and lung measurements for predicting severe pulmonary hypoplasia. *Prenat Diagn.* 1999;
31. Chaoui R, Kalache K, Tennstedt C, Lenz F, Vogel M. Pulmonary arterial Doppler velocimetry in fetuses with lung hypoplasia. In: *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 1999.
32. Zirpoli S. Fetal-MRI prenatal diagnosis of severe bilateral lung hypoplasia: alveolar capillary dysplasia case report. *J Prenat Med.* 2016;10(3/4):15.
33. Zelop CM, Pretorius DH, Benacerraf BR. Fetal hemivertebrae: Associated anomalies, significance, and outcome. *Obstet Gynecol.* 1993;81(3).
34. Busack B, Ott CE, Henrich W, Verlohren S. Prognostic significance of prenatal ultrasound in fetal arthrogryposis multiplex congenita. *Arch Gynecol Obstet [Internet].* 2020;(0123456789). Verfügbar unter: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05828-4>
35. Hyett J, Noble P, Sebire NJ, Snijders R, Nicolaides KH. Lethal congenital arthrogryposis presents with increased nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. Bd. 9, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1997. S. 310–3.
36. Madazlı R, Tüysüz B, Aksoy F, Barbaros M. Prenatal Diagnosis of Arthrogryposis multiplex congenita with Increased Nuchal Translucency but without Any Underlying Fetal Neurogenic or Myogenic Pathology. 2002;29–33.
37. Cooke S, Abiri M, Lipset E. *Us Case Day1.* 1997;15(3):1601–3.
38. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 15. Februar 2001;344(7):467–71.
39. Barnes PRJ, Kanabar DJ, Brueton L, Newsomdavis J, Huson SM, Mann NP, u. a. Recurrent congenital arthrogryposis leading to a diagnosis of myasthenia gravis in an initially asymptomatic mother. *Neuromuscul Disord.* 1995;5(1).
40. Holmes LB, Driscoll SG, Bradley WG. Contractures in a newborn infant of a mother with myasthenia gravis. *J Pediatr.* 1980;96(6).
41. De Vries JIP, Fong BF. Changes in fetal motility as a result of congenital disorders: An overview. Bd. 29, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 2007. S. 590–9.

10 Eidesstattliche Versicherung / Anteilserklärung

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Brit Busack, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Pränatale Diagnostik bei Verdacht auf fetale Arthrogryposis multiplex congenita: Analyse von 41 Schwangerschaften zur besseren Prognoseeinschätzung durch Ultraschall/ Prenatal diagnosis of fetal arthrogryposis multiplex congenita: analysis of 41 pregnancies and prognostic significance of ultrasound selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Brit Busack hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1:

Busack B, Ott CE, Henrich W, Verlohren S.
Prognostic significance of prenatal ultrasound in fetal arthrogryposis multiplex congenita.
Arch Gynecol Obstet. 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00404-020-05828-4

Beitrag im Einzelnen (bitte detailliert ausführen):

Frau Busack entwickelte die Fragestellung gemeinsam mit Professor Dr. med. Stefan Verlohren. Sie befasste sich mit der retrospektiven Datenanalyse und erhob die Rohdaten anhand der Datenbank viewpoint, von Akteneinträgen, Entlassbriefen, Pathologiebefunden, humangenetischen Analysen und OP-Berichten. Sie führte die statistische Auswertung der Daten nach den Maßgaben des Instituts der Charité für Biometrie und klinische Epidemiologie sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse durch. Aus der statistischen Auswertung sind die Tabellen 1- 4 entstanden. Des Weiteren verfasste sie als Erstautorin den gesamten Text und die Änderungen nach Einreichen des Manuskripts bis zu dessen Veröffentlichung.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

12 Publikationsliste

- 10/2020 Busack B, Ott CE, Henrich W, Verlohren S. Prognostic significance of prenatal ultrasound in fetal arthrogryposis multiplex congenita. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;(0123456789). doi:10.1007/s00404-020-05828-4
- 10/2019 Kongress-Vortrag: ISUOG Berlin "Prognostic significance of prenatal ultrasound in fetal arthrogryposis multiplex congenita"
- 10/2017 Kongress-Vortrag: Dreiländer-Treff in Linz (Österreich)
Titel: „Die prognostische Bedeutung der Ultraschallzeichen bei fetaler AMC“ (Promotionsarbeit)

13 Danksagungen:

Ich danke Herrn Professor Dr. Wolfgang Henrich, Direktor der Klinik für Geburtsmedizin, dass ich in seiner Klinik am Campus Mitte und Campus Virchow Klinikum promovieren durfte und möchte mich auch für seine hilfreichen konstruktiven Korrekturen im Rahmen der Veröffentlichung des Manuskripts bedanken.

Herrn Professor Dr. Stefan Verlohren danke ich für die Bereitstellung des Themas sowie die geduldige und ausgezeichnete Betreuung. Darüber hinaus möchte ich ihm ausdrücklich für die vielfältigen Möglichkeiten zur Mitarbeit in seiner Arbeitsgruppe sowie zur aktiven Teilnahme an den verschiedenen nationalen und internationalen Kongressen während meiner Promotionszeit danken.

Herrn Dr. med Claus-Eric Ott danke ich für die hilfreichen Korrekturen des Manuskripts.

Ich danke meinem Mann Christian für seine Geduld, immerwährende Unterstützung und Ermutigung in den richtigen Momenten.

Meinen Eltern danke ich für viele liebevolle Stunden Babysitting und den Glauben an meine Fähigkeiten.

Meinen Kindern danke ich für jede freie Minute, die ich in dieses Projekt stecken durfte.

Meiner Freundin Sina danke ich besonders für ihre positive Einstellung, Motivation und Rückendeckung.