

Aus der Klinik für Gynäkologie mit Hochschulambulanz
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Probleme der pränatalen, sonographischen Diagnostik der
Ösophagusatresie

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Konstanze Christine Hartmann
aus Berlin

Gutachter: 1. Priv.-Doz. Dr. med. M. Entezami
2. Prof. Dr. med. K. Kalache
3. Prof. Dr. med. K. Vetter

Datum der Promotion: 18. September 2009

I. Einleitung	5
I.1 Definition	5
I.2 Zur Geschichte der Ösophagusatresie	5
I.3 Klassifikationen	7
I.4 Genese	8
I.5 Symptomatik	11
I.6 Diagnostik	11
I.7 Begleitfehlbildungen	12
I.8 Therapie	13
I.9 Outcome	14
I.10 Fragestellungen	16
II. Material und Methoden	17
II.1 Sonographische Untersuchung	17
II.2 Sonographische Darstellung des Magens	20
III. Ergebnisse	23
III.1 Feten mit sonographisch auffälligem Magen	23
III.1.1 Feten ohne Ösophagusatresie	23
III.1.3 Begleiterkrankungen und Fehlbildungen von Feten mit auffälligem Magen	.30
III.2. Feten mit sonographisch unauffälligem Magen und postpartal diagnostizierter Ösophagusatresie	39
IV. Diskussion	43
IV.1 Feten mit auffälligem Magen	43
IV.1.1 Feten mit postpartal gesundem Ösophagus	43
IV.1.2 Feten mit postpartal diagnostizierter Ösophagusatresie	46
IV.1.3 Begleiterkrankungen und Fehlbildungen von Feten mit auffälligem Magen	.48

IV.2 Feten mit sonographisch unauffälligem Magen und postnatal diagnostizierter Ösophagusatresie	50
IV.3 Andere sonographische Hinweise auf eine Ösophagusatresie	53
V. Zusammenfassung	56
VI. Danksagung.....	60
Literaturverzeichnis	61
Abkürzungsverzeichnis	73
Lebenslauf.....	74
Erklärung.....	75

I. Einleitung

I.1 Definition

Die Ösophagusatresie, die bei etwa einem von 3000 Neugeborenen auftritt, bezeichnet das teilweise oder (sehr selten) totale Fehlen des Ösophagus. Dabei kann der fehlende Teil durch Bindegewebe ersetzt sein. Meistens ist sie vergesellschaftet mit einer Fistelbildung zur Trachea.

Die unterschiedlichen Erscheinungsformen werden nach Vogt nach ihrer Morphologie eingeteilt (siehe Abschnitt Klassifikationen). Die nach dieser Einteilung am häufigsten auftretende Art der Ösophagusatresie ist der Typ III b, also das Vorhandensein eines oberen und unteren Blindsackes mit Fistel vom letzteren zur Trachea.

I.2 Zur Geschichte der Ösophagusatresie

Erste Erwähnung fand die Ösophagusatresie 1670 durch Durstons Beschreibung „A narrative of a monstrous birth at Plymouth“. Er beschrieb darin einen blind endenden Ösophagus bei einem Zwilling bei Thorakopagus.

Thomas Gibson beschrieb im Jahre 1697 das klinische Bild einer Ösophagusatresie mit distaler tracheoösophagealer Fistel.

Erst 150 Jahre später berichtet Thomas Hill über ein Neugeborenes zu dem er gerufen wurde, weil es unfähig schien zu schlucken und die Flüssigkeit immer wieder aus Mund und Nase austrat. Gleichzeitig ist dies auch die erste Dokumentation einer Begleitfehlbildung, denn das Kind litt auch an einer Analatresie. Weiterhin war es wohl auch der erste Versuch einer „posterioren sagittalen Anorektalplastik“, denn Thomas Hill versuchte das Rektum zu öffnen mittels einer Inzision zwischen Skrotum und Steißbein.

Es folgten einzelne Berichte über diese Erkrankung.

1862 fasste Hirschsprung 10 Literaturberichte zusammen und fügte 4 Fälle aus seiner eigenen Praxis hinzu, allesamt Ösophagusatresien mit distaler tracheoösophagealer Fistel.

Thomas Holmes war dann der Erste, der 1869 über eine operative Korrektur nachdachte. Zur Durchführung kam dies dann erstmals im Jahre 1888 durch Charles Steele. Er hoffte eine Membran zu finden und dann perforieren zu können. Angesichts der Lücke von mehr als 3 cm, die sich ihm während der Gastrotomie darbot, war seine Operation dann ein für das Kind erfolgloser Versuch.

1898 schlug ein weiterer, diesmal zervikaler Reparaturversuch fehl und Hoffman legte das erste Gastrostoma.

Von F.J.Steward wird berichtet, dass ihm wohl die erste, zunächst erfolgreiche Operation, im Great Ormond Street Hospital im Jahre 1902 gelang. Das Kind überlebte allerdings nur 14 Tage.

Ebenso veröffentlichte Lanman 1940 Berichte von 30 Operationen zur Korrektur der Ösophagusatresie. Doch alle Patienten starben.

Eine neue Ära in der Behandlung der Ösophagusatresie begann durch Cameron Haight, dem im Jahre 1941 die erste erfolgreiche End- zu- End-Anastomose gelang.

In der Folgezeit wurden die Techniken zur Korrektur immer wieder verändert und verfeinert, verschiedene Wege wurden beschritten.

I.3 Klassifikationen

Die klassische, auch heute noch gebräuchliche Einteilung erfolgt nach Vogt, der die Ösophagusatresien nach morphologischen Gesichtspunkten klassifizierte.

Mit einem Anteil von etwa 94 % tritt dabei Typ IIIb am häufigsten auf.

Typ I : Totale Atresie. Es besteht lediglich ein bindegewebiger Strang. (1 %)

Typ II : Segmentäre Atresie mit Blindsack oben und unten (3 %)

Typ III : Segmentäre Atresie mit ösophagotrachealer Fistel

a) Fistel zum oberen Blindsack (1 %)

b) Fistel zum unteren Blindsack (94 %)

c) Fistel zum oberen und unteren Blindsack (1 %)

Typ IV : Ösophagotracheale Fistel ohne Atresie (sogenannte H-Fistel)

(nach Friedrich Carl Sitzmann (Hrsg) : Pädiatrie, 1995; Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch, 1994)

Da diese Klassifikation nichts über die Prognose des kleinen Patienten aussagt, erstellte Waterson 1962 im Rahmen einer Studie an 218 betroffenen Kindern eine Risikoeinteilung auf.

A Geburtsgewicht > 2500 g und guter Allgemeinzustand

B Geburtsgewicht 1800 g bis 2500 g und guter Allgemeinzustand oder Geburtsgewicht > 2500 g, aber moderate Pneumonie oder kongenitale Anomalie

C Geburtsgewicht < 1800g oder Geburtsgewicht > 1800g mit schwerer Pneumonie oder ernster kongenitaler Anomalie.

Dies ist auch heute noch eine weltweit gebräuchliche Klassifikation.

Andere folgten, um eine Einschätzung der Überlebenschancen vornehmen zu können.

In allen spielen das Geburtsgewicht und Begleiterkrankungen, hier vor allem am Herzen, eine wesentliche Rolle.

I.4 Genese

Über die Ursache der Ösophagusatresie ist vielfach geforscht, spekuliert und vermutet worden. DIE Ursache ist bislang nicht gefunden.

1902 beschrieb Tandler einen physiologischen Verschluss des Duodenums während der Embryonalentwicklung . Analog dazu vermutete der deutsche Autor Kreuter 1905 einen ebensolchen physiologischen Verschluss des Ösophagus und sah in der fehlenden Rekanalisation den Grund für die Ösophagusatresie.

Populär waren auch sogenannte mechanische Theorien in der Vergangenheit: So wurde spekuliert, dass eine zu große Herzanlage die Entwicklung von Teilen des Verdauungstraktes durch ventralen Druck hemmt (Schmitz, 1923).

Andere wiederum glaubten, dass eine derartige Entwicklungshemmung durch aberrante Gefäße zustande kommen kann. Diese Theorie wurde gestützt durch die Erkenntnis, dass eine Ösophagusatresie des öfteren mit derartigen Gefäßen (Arteria dysphagia lusoria) vergesellschaftet ist (Keith, Spicer, 1906; Fluss, Poppen, 1951)

Des Weiteren existierten Theorien über eine Überdehnung des Ösophagus und einer daraus resultierenden Atresie. Politzer und Portele präsentierten 1954 Studien, in denen sie eine Zeit des schnellen Wachstums vom Ösophagus an normalen menschlichen Embryonen beobachteten und gleichzeitig eine deutliche Reduktion des ösophagealen Durchmessers feststellten, was mit einer reduzierten Biegsamkeit epithelialer Zellen einherging.

All diese Erklärungen gelten heute als obsolet, besonders seit Einführung des Adriamycin-Modells: 1978 applizierten Thomson et al. das zur Krebsbehandlung eingesetzte Zellgift Adriamycin an Rattenembryonen und -feten. Weitere Experimente dieser Art folgten.

Allerdings waren die Ergebnisse so kontrovers, dass man von einer Ursachenfindung nicht sprechen kann. So stellten Zhon et al. einen hohen Prozentsatz von Apoptose in den Lateralbrücken des Darmes bei normalen Rattenembryonen fest, währenddessen

der Prozentsatz niedrig ist bei den mit Adriamycin behandelten. Dafür fanden sie eine hohe Zahl an Apoptose im späteren oberen Blindsack des Ösophagus. Williams et al. wiederum erkannten eine hohe Apoptose –Tätigkeit im Gebiet der Septation zwischen Ösophagus und Trachea, stützten also die Theorie einer gestörten tracheoösophagealen Septierung. Eine erhöhte Apoptoserate im oberen Teil des Ösophagus verneinten sie ihrerseits. Die Apoptose, der programmierte Zelltod, stellt einen normalen Vorgang in der Embryogenese dar, der unverzichtbar für eine regelrechte Organdifferenzierung ist. Eine Adriamycin-Exposition scheint nicht die Gesamtanzahl der Apoptosen wesentlich zu verändern, sondern deren Verteilungsmuster (Orford et al., 2001), so dass die normale Entwicklung des Ösophagus in seiner Differenzierung gestört ist.

Possogel et al. beschrieben 1998 bei 13 Tage alten Adriamycin-behandelten Rattenembryonen eine gemeinsame „Ösophagotrachea“ mit dem Auftreten von nur wenigen Bronchien. Später resultierte daraus die Ösophagusatresie mit Fistelbildung durch den partiellen Verlust der posterioren Wand des Darmabschnitts während dessen sich die anteriore Wand zur Trachea differenziert. (Normalerweise existiert in der Embryonalentwicklung ein vorderes Lungenfeld und ein hinteres Ösophagealfeld, die sich im übernächsten Schritt durch das Auftreten von longitudinalen Brücken voneinander separieren, nachdem sich, kaudal beginnend, die Lateralwände einander genähert haben). Diese longitudinalen Brücken proliferieren dann schließlich und fusionieren in der Mittellinie des primitiven Darms (Kluth, Fiegel, 2003).

Sowohl Orford et al. (2001) als auch Arsic et al. (2003) beschrieben unter Adriamycin eine niedrigere Aktivität bzw. Expression des Sonic hedgehog (Shh-) Proteins. Dieses Protein ist an der Morphogenese vieler Organsysteme, unter anderem auch der des Verdauungsapparates beteiligt. Die Expression sinkt normalerweise zum Geburtszeitpunkt. Orford et al. fanden eine nahezu fehlende Aktivität dieses Proteins im Darm nach Adriamycin-Exposition, Arsic et al. ermittelten eine generell viel niedrigere Expression als in unbehandelten Ratten.

Das Adriamycin-Modell beschreibt also allenfalls manche Details der Embryonalpathologie der Ösophagusatresie, lässt aber die Beantwortung der Frage nach der Ursache offen. Eine Zusammenfassung der Ergebnisse des Adriamycin-Modells gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Ergebnisse von Untersuchungen zum Adriamycin-Modell

Autor	Jahr	These
Thomson et al.	1978	Beobachtung einer Reihe von Abnormitäten bei Adriamycin-behandelten Ratten, einschließlich Ösophagusatresie und tracheoösophageale Fistel
Possogel et al.	1998	Feststellung einer gemeinsamen Ösophagotrachea bei Adriamycin-behandelten Ratten mit späterer Atresie und Fistel, statt normalerweise vorderes Lungen- und hinteres Ösophagealfeld mit nachfolgender Separierung und Differenzierung
Zhou et al.	1999	hohe Zahl von Apoptose im (späteren) oberen Blindsack nach Adriamycin-Verabreichung
Williams et al.	2000	nach Adriamycin-Behandlung hohe Apoptose-Rate im Separationsgebiet zwischen Ösophagus und Trachea, keine höhere Apoptosetätigkeit im oberen Blindsack
Orford et al.	2001	Adriamycin verändert nicht die Gesamtzahl der Apoptosen, sondern deren Verteilungsmuster, als Ursache dafür wurde eine fehlende Aktivität des Sonic hedgehog (Shh)-Proteins im Darm-Endoderm nach Adriamycin-Exposition beschrieben
Arsic et al.	2003	Nach Adriamycin- Behandlung ist die Expression des Shh-Proteins generell viel niedriger als in unbehandelten Ratten

Auch wurde ausführlich der schädigende Einfluss von Medikamenten diskutiert, wie zum Beispiel des Thyreostatikums Methimazol. Di Gianantonio et al (2001) fanden in einer prospektiven Studie kein wesentlich häufigeres Auftreten von Ösophagusatresien bei den Kindern von methimazolbehandelten Schwangeren als in der Vergleichsgruppe.

Diskutiert wurden auch Virusinfektionen in der Frühschwangerschaft. Bislang ohne konkrete Aussagen.

Und nicht zuletzt wurde auch die Möglichkeit einer Spontanmutation in Betracht gezogen.

L. Spitz beschreibt das Auffinden eines eventuell verantwortlichen Gens für die Ösophagusatresie. Es gehört wahrscheinlich zur HOX D – Gruppe. Diese Gruppe ist zuständig für die Darmentwicklung. Deletionen oder Duplikationen von Chromosomen des identifizierten Gens konnte in mehr als einem Fall mit der Ösophagusatresie in Verbindung gebracht werden (L. Spitz, 1996).

I.5 Symptomatik

Nach der Geburt werden betroffene Kinder bereits vor der ersten Nahrungszufuhr auffällig durch Schaum vor dem Mund, durch das Herauswürgen schaumiger Flüssigkeit.

Sie sind oft zyanotisch und haben eine rasselnde Atmung durch den Übertritt von Sekret und Speichel vom Ösophagusblindsack in die Trachea (im Falle der meist bestehenden Fistel).

I.6 Diagnostik

Postpartal wird die Speiseröhre sondiert und nach etwa 11 bis 12 cm ein federnder Stop festzustellen sein.

In den Geburtskliniken wird diese Sondierung bereits bei geringstem Verdacht durchgeführt, da eine erste Fütterung des erkrankten Neugeborenen fatale Folgen hat: Bei einer Fistelbildung zwischen Ösophagus und Trachea gelangt Milch in die Lunge. Die hieraus resultierende Pneumonie würde die Prognose des Kindes deutlich verschlechtern.

Gesichert wird die Diagnose durch eine Röntgenübersichtsaufnahme des Thorax und Abdomens im Hängen. Luft im Gastrointestinaltrakt lässt eine Ösophagusatresie vom Typ IIIb oder IIIc nach Vogt vermuten. Fehlt die Darmbelüftung lässt dies den Schluss zu, dass es sich um einen Typ II oder auch IIIa nach Vogt handelt. Zur Darstellung des oberen Blindsackes wird mittels einer Katheteruntersuchung 1-2 ml Luft insuffliert, in seltenen Fällen wird auch wasserlösliches Kontrastmittel verwendet, das wegen der Aspirationsgefahr sofort wieder abgesaugt werden muss.

Zusätzlich wird ein Echokardiogramm des Herzens sowie der absteigenden Aorta durchgeführt.

I.7 Begleitfehlbildungen

Begleitfehlbildungen sind mit ca. 35 % recht häufig und betreffen vor allem folgende Organsysteme:

Herz: Ventrikelseptumdefekt, persistierender Ductus Botalli, Fallot'sche Tetralogie, Vorhofseptumdefekt, rechtsseitiger Aortenbogen.

Gastrointestinaltrakt: Duodenalatresie, Analatresie, Malrotation des Darmes.

Urogenitalsystem: Nierenagenesie /-Dysplasie, Polyzystische Nieren, Urether- und Urethral-Anomalien, Hypospadie.

Skelett: Polydaktylie, Abnormitäten des Radius, Hemivertebrae, Rippendefekte, Skoliosis

Auch im Rahmen von Syndromen tritt die Ösophagusatresie auf, z.B. VATER bzw.

VACTERL-Assoziation: Akronyme für:

Vertebrale Defekte, **A**nalatresie, **T**racheoesophageale Fistel und **E**sophagusatresie, **R**enale Defekte bzw.

Vertebrale Defekte, **A**nalatresie, **C**ardiale Defekte, **T**racheoesophageale Fistel und **E**sophagusatresie, **R**enale Defekte, **L**imb- (Extremitäten) Anomalien (Krosnar , Baxter, 2005).

I.8 Therapie

Fast 60 Jahre lang wurde die Ösophagusatresie mittels Thorakotomie operiert. Ende der 80-er Jahre wurden endoskopische Operationsverfahren entwickelt, die um die Jahrtausendwende auch Anwendung in der Korrektur der Ösophagusatresie fanden. Die Entwicklung thorakoskopischer Verfahren war ein Meilenstein in der Kinderchirurgie, denn die Thorakotomie war assoziiert mit Folgen wie Schwäche des M. latissimus dorsi, der sogenannten Flügelskapula, Rippendeformitäten, hypoplastischem Hemithorax, Skoliose und einer kosmetisch relevanten Narbe (Krosnar, Baxter, 2005).

Zunächst wurde die thorakoskopische Operation transpleural durchgeführt, was die Gefahr eines Lecks innerhalb des extrapleurales Raumes mit der möglichen Folge eines Empyems birgt. Außerdem wird so möglicherweise der transpleurale Zugang im Rahmen von im späteren Leben notwendigen thorakalen Operationen erschwert.

Und so nahmen Kuo Jen Tsao und Hamin Lee 2004 für sich in Anspruch, erfolgreich einen extrapleurales Zugang genommen zu haben (Tsao, Lee, 2005).

Ziel einer jeden Operation ist die Herstellung der Ösophaguskontinuität. Hierzu wird, wenn möglich, eine End-zu-End-Anastomose angelegt.

Im Falle einer langstreckigen Atresie (im allgemeinen spricht man von langstreckig, wenn der Spalt zwischen oberem und unterem Blindsack mehr als drei Wirbelkörper lang ist), ist eine primäre Anastomose meist nicht durchführbar. Wenn möglich, wird eine Anastomose zweizeitig erreicht: In einer ersten Operation wird die Ligatur der Fistel (so vorhanden) vorgenommen und durch proximale ösophageale Myotomie bzw. mittels einer Longitudinalbougie über einige Monate eine Verringerung des Spaltes zwischen den Blindsäcken erreicht. In einer zweiten Operation werden sie anastomosiert.

Ist dieser Weg aufgrund eines zu großen Spaltes nicht gangbar, kommt ein Ösophagusersatz durch Coloninterposition oder Magenhochzug in Frage.

Im Falle von Fistelrezidiven können diese endoskopisch mit Fibrinkleber oder Laser behandelt werden.

Zum allgemeinen Operationsmanagement gehören: Zunächst Lagerung des Kindes mit erhöhtem Oberkörper, Legen einer Dauer-Absaugsonde in den oberen Blindsack, Infusionsgabe und Antibiotikaprophylaxe. Das Anlegen eines Gastrostomas ist nicht obligat (Joppich, Hrsg., 2002; Kemmerich, 2002).

I.9 Outcome

Bis etwa 1940 betrug die Sterblichkeit von Kindern mit Ösophagusatresie aufgrund der bis dahin praktisch bestehenden Inoperabilität 100 % (der erste Überlebende einer stufenweise erfolgten Korrektur wurde von Levin und Ladd 1939 dokumentiert, die erste primäre Anastomose gelang Haight 1941).

Heute liegt die Gesamtletalität unter 5 %. Die Prognose hängt wesentlich von den Begleitfehlbildungen ab, vor allem von dem Vorhandensein von Herzfehlern und dem Tatbestand einer Frühgeburtlichkeit.

Klassifikation	Publizierte Überlebensrate
Waterston	
A Geburtsgewicht > 2500 g, guter Allgemeinzustand	95 %
B Geburtsgewicht 1800 – 2500 g oder > 2500 g, aber moderate Pneumonie oder andere kongenitale Anomalie	68 %
C Geburtsgewicht < 1800 g oder Geburtsgewicht > 1800 g mit schwerer Pneumonie oder schwerer kongenitaler Anomalie	6 %
Spitz	
I Geburtsgewicht > 1500 g, ohne großen Herzfehler	97 %
II Geburtsgewicht < 1500 g oder schwerer Herzfehler	59 %
III Geburtsgewicht < 1500 g und schwerer Herzfehler	22 %

(Konkin et al. 2003)

Auch nach erfolgreicher Korrektur hat ein hoher Prozentsatz betroffener Kinder Probleme, die allerdings oft im Laufe der Kindheit an Intensität abnehmen oder auch

ganz verschwinden. So leiden noch nach 5 Jahren ca. 45 % an einer Dysphagie, nach 10 Jahren sind es noch ca. 30 %.

Begründet sind die Schluckstörungen oft in funktionellen Engstellen. Auch kann mangelndes Training in den ersten Lebenswochen dafür verantwortlich sein: Ist längere Sondenernährung notwendig, fehlt ein wichtiger Prägungsprozess für den Schluckvorgang. In der Folgezeit können die Mahlzeiten Stunden dauern. Die Folgen der chronischen Schluckstörungen können Mangelernährung, Minderwuchs und Untergewicht sein.

Ein weiteres Problem sind häufige Atemwegsinfektionen, wie obstruktive Bronchitiden und Pneumonien. Auch daraus können Gedeih- und Entwicklungsstörungen, unter anderem durch häufige Fehlzeiten in der Schule, resultieren.

Als Ursache für die Atemwegsprobleme kommen in Frage:

- Eine Haarfistel (haarfeine Verbindung zwischen Speise- und Luftröhre oder Bronchien)
- Eine pulsierende Trachea: im Falle einer Ösophagusatresie liegen Ösophagus und Trachea besonders eng aneinander, durch die Pulswelle des Herzens am Aortenbogen wird die Trachea bei jedem Herzschlag zusammengepresst, es kommt zu röchelnder Atmung, Stridor und Erstickungsanfällen. Therapie der Wahl ist die Aortopexie

Eine weitere Folge kann die Tracheomalazie sein, die allerdings meistens in den ersten 5 Lebensjahren verschwindet.

Eine sehr häufige Folge der operierten Ösophagusatresie ist der gastroösophageale Reflux. In schweren Fällen, wenn eine medikamentöse Behandlung nicht ausreicht, wird eine Fundoplikatio nach Nissen durchgeführt. (Kemmerich, 2002)

I.10 Fragestellungen

- 1.) Welche Bedeutung hat der leere oder fast leere Magen im pränatalen Ultraschall für die antepartale Erkennung einer Ösophagusatresie?
- 2.) Welche Bedeutung hat die Kombination leerer oder fast leerer Magen mit einem Polyhydramnion für die vorgeburtliche Diagnose einer Ösophagusatresie?
- 3.) Welche weiteren Auffälligkeiten im Ultraschall zeigen die Feten mit pränatal korrekt erkannter Atresie?
- 4.) Welche sonographischen Befunde gibt es bei pränatal nicht erkannten Atresien?
- 5.) Wie häufig sind andere Erkrankungen sowie Chromosomenaberrationen bei Feten mit leerem oder fast leerem Magen?
- 6.) Gibt es andere, über den auffälligen Magen mit oder ohne Hydramnion hinausgehende Möglichkeiten der pränatalen Diagnose einer Ösophagusatresie?

II. Material und Methoden

II.1 Sonographische Untersuchung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden die sonographischen Untersuchungen von insgesamt 234 Schwangerschaften ausgewertet, die folgende Bedingungen erfüllten:

1. pränatal war beim Feten ein leerer oder fast leerer Magen festzustellen
oder bzw. und
2. postnatal wurde eine Ösophagusatresie diagnostiziert.

Von der Gesamtanzahl von 234 die Auswahlkriterien erfüllenden Schwangerschaften konnten 34 nicht in die Auswertung einfließen, da eine Rückmeldung über das Outcome der Kinder nicht oder nur sehr lückenhaft vorlag.

Ausgenommen wurde für die Fragestellung der Bedeutung eines leeren oder fast leeren Magens für die postnatale Diagnose einer Ösophagusatresie diejenigen Schwangerschaften, die durch Schwangerschaftsabbruch oder Abort vorzeitig endeten, da hier meist eine pathologische Untersuchung nicht erfolgte bzw. verfügbar war.

Eingeschlossen waren diese abgebrochenen Schwangerschaften bei der Frage der Bedeutung eines auffälligen Magens auf weitere Fehlbildungen, einschließlich einer chromosomalen Störung.

Bei 54 Schwangerschaften kam es zum Abort, bei 34 Schwangerschaften gab es keine ausreichenden Rückmeldungen. 133 Schwangerschaften endeten mit der Geburt von Säuglingen ohne Ösophagusatresie und bei 13 Schwangerschaften mit der Geburt eines Kindes mit einer Ösophagusatresie. Abbildung 1 zeigt schematisch die Aufteilung der untersuchten 234 Schwangerschaften.

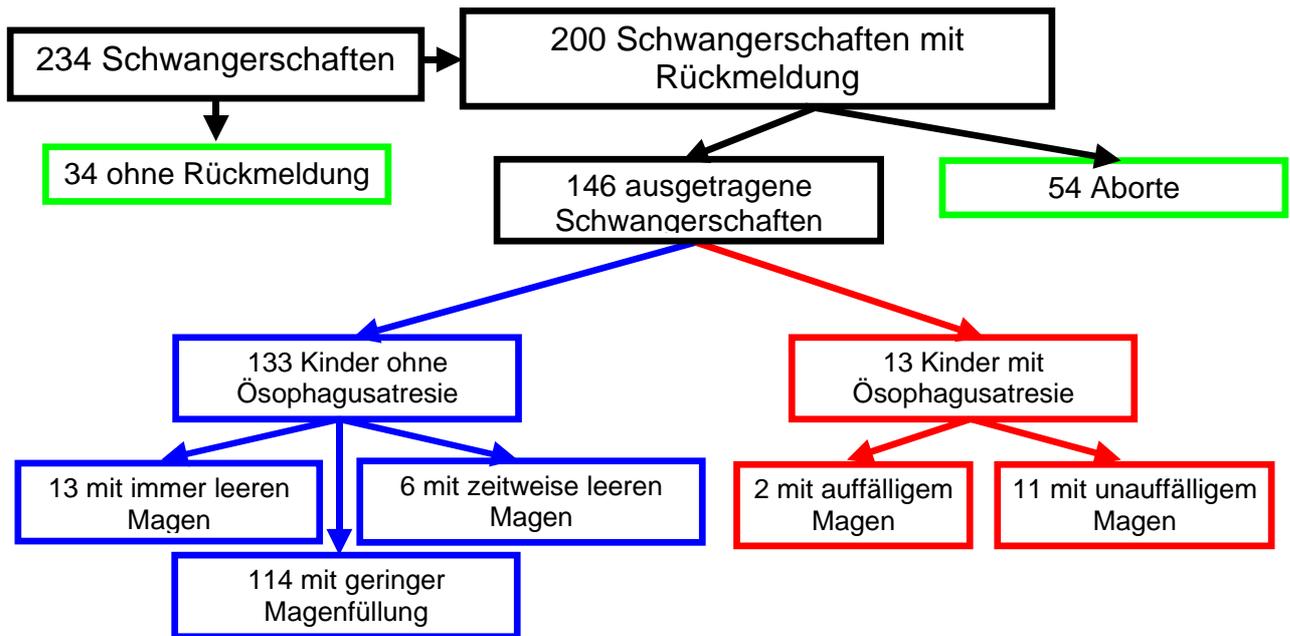


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Untersuchten 234 Schwangerschaften

Grundlage dieser Studie war die Datenerhebung durch ein pränatalmedizinisches Untersuchungszentrum (Zentrum für Pränataldiagnostik, Kurfürstendamm 199, Berlin), in dem detaillierte fetale Ultraschalluntersuchungen in großer Zahl erfolgen.

Das Indikationsspektrum für diese aufwändigen Untersuchungen war weitgefächert. Angefangen bei routinemäßig indizierten Screeninguntersuchungen über Schwangerschaften mit erhöhtem Risiko, wie es beispielsweise eine Mehrlingsschwangerschaft, ein erhöhtes mütterliches Alter oder genetische Risiken (z.B. Konsanguinität) darstellen, bis hin zum Verdacht einer fetalen Fehlbildung, diagnostiziert in einer gynäkologischen Praxis oder Zuweisung zur Mitbeurteilung bei bereits gesicherter Diagnose.

Die Methode der Wahl der nichtinvasiven, bildgebenden Pränataldiagnostik ist die Ultraschalluntersuchung. Die Diagnostik erfolgte hierbei entweder per transabdominalem oder transvaginalem Ultraschall. Zum Einsatz kamen dabei die etablierten Geräte Siemens ACUSON 128 XP10, ACUSON SEQUOIA 512 und GE Voluson 730 Expert. Diese Geräte entsprachen den derzeitigen technischen Möglichkeiten.

Gegenstand aller Untersuchungen war die detaillierte Sonographie zur Ermittlung der anatomischen Strukturen des Fötus. Eingeschlossen in diese Untersuchungen waren in

jedem Fall eine fetale Echographie zur Erkennung von fetalen Herzfehlern und die Dopplersonographie der mütterlichen uterinen und der fetalen Blutgefäße.

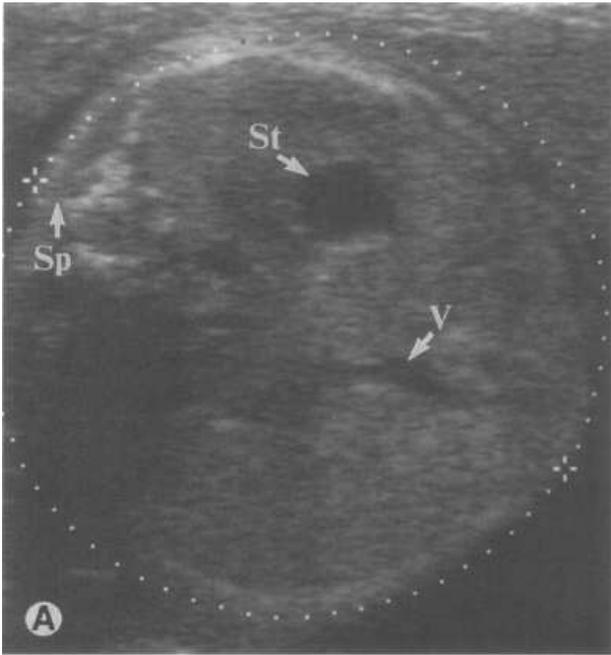
Bei Hinweisen auf eventuell vorhandene Fehlbildungen oder auf chromosomale Aberrationen bzw. deren gesteigertes Risiko durch z.B. ein erhöhtes mütterliches Alter oder genetische Disposition wurde eine Karyotypisierung angeboten und, falls dann von den Eltern erwünscht, nach üblichen, etablierten Standardverfahren (Chorionzottenbiopsie, Amniozentese, Nabelvenenpunktion) durchgeführt.

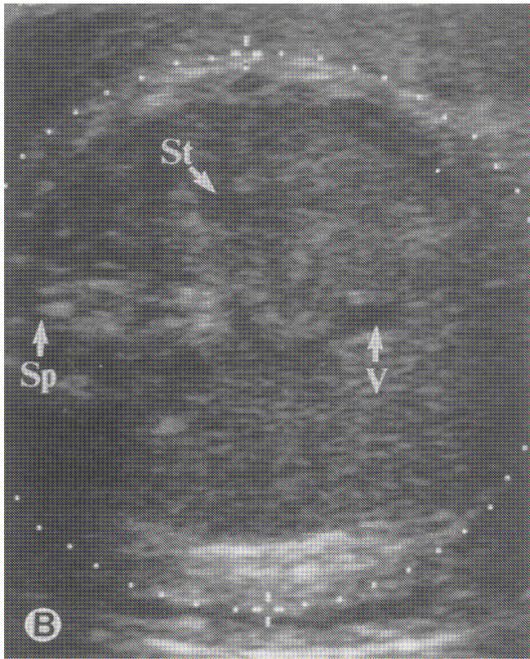
Für diese Studie herangezogen wurden die Daten aller Patientinnen, die im Zeitraum zwischen November 1998 bis November 2005 untersucht wurden im Zeitfenster zwischen der 11. und 40. SSW. Insgesamt waren dies 43 585 Fälle.

Die Datenerfassung und die Auswertung erfolgten in der PIA Fetal Database Viewpoint, GE und in Microsoft Excel.

Die hier verwendete Literatur entstammt den über Medline erfassten Veröffentlichungen und den darin angegebenen Referenzen bis zum Jahre 2007.

II.2 Sonographische Darstellung des Magens





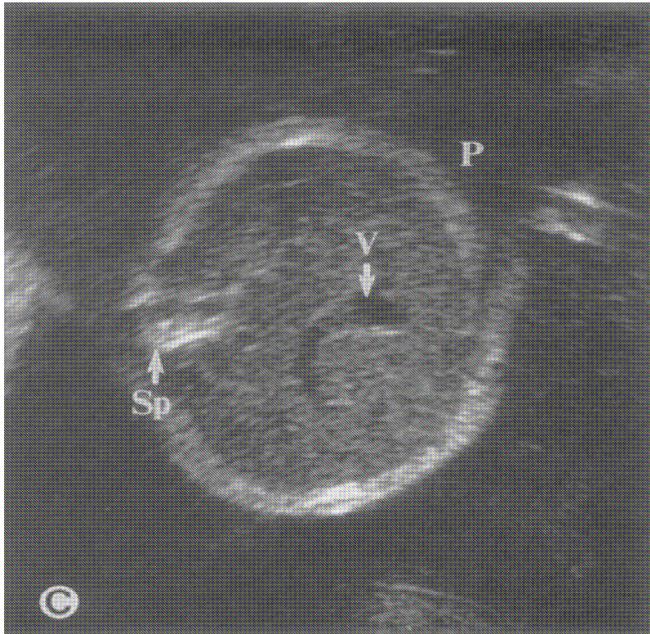


Abbildung 2: Sonogramme des Magens

Bild A : Normaler Magen in der 18 SSW

Bilder A₁: Normaler Magen in der 21. SSW

Bild B: Sehr kleine Magenblase in der 27 SSW

Bilder B₁: Gering gefüllter Magen in der 23. SSW

Bild C: Kein Magen visualisierbar in der 33.SSW (mit Polyhydramnion)

St – Magen

Sp – Wirbelsäule

V – Umbilikalvene

P – Polyhydramnion

(Stringer et al.1995 und Zentrum für Pränataldiagnostik, Kurfürstendamm 199, Berlin)

III. Ergebnisse

III.1 Feten mit sonographisch auffälligem Magen

III.1.1 Feten ohne Ösophagusatresie

Feten mit leerem Magen

Bei 13 von insgesamt 133 Feten in dieser Patientengruppe war im Rahmen der feindiagnostischen Untersuchung kein Magen darstellbar.

Davon erfolgte bei 2 Feten die Untersuchung in der 18. SSW, bei drei Kindern in der 22., bei vier Kindern in der 23. SSW, ein Kind wurde in der 25. SSW untersucht, zwei weitere in der 31. Woche und bei einem Kind war der Magen in der 35. Woche nicht darstellbar.

Tabelle 2: Aufstellung der Feten mit leerem Magen, bei denen postpartal keine Ösophagusatresie bestand

SSW	Anzahl der Untersuchungen mit nicht darstellbaren Magen
16	
17	
18	2
19	
20	
21	
22	3
23	4
24	
25	1
26	
27	
28	
29	
30	
31	2
32	
33	
34	
35	1
36	
37	
38	
39	

Bei sechs weiteren Kindern kam es zu Mehrfachuntersuchungen: So war bei einem Fetus jeweils in der 22. sowie 27. SSW kein Magen darstellbar, während eine Kontrolluntersuchung in der 32. SSW einen wenig gefüllten Magen zeigte.

Ein weiteres Kind wurde am selben Tag in der 21. Woche zweimal untersucht: Die erste Untersuchung zeigte einen leeren, die zweite einen wenig gefüllten Magen.

Die gleiche Konstellation fand sich im Falle einer Zwillingsschwangerschaft. Hier wurde zweimal am selben Tag in der 22. SSW untersucht und beim ersten Mal war kein Magen darstellbar, beim zweiten Mal lag eine geringe Füllung vor.

Die beiden Feten einer anderen Zwillingsschwangerschaft zeigten in verschiedenen Wochen unterschiedliche Ergebnisse: In der 21. Woche war bei beiden Kindern keine

Magenfüllung zu erkennen, in der 26. SSW war bei beiden Feten eine geringe Füllung nachweisbar.

Tabelle 3: Aufstellung der mehrfach untersuchten Feten mit leerem Magen, bei denen postpartal keine Ösophagusatresie nachweisbar war

Fall	SSW	Magen
1	22	nicht darstellbar
	27	nicht darstellbar
	32	wenig gefüllt
2	21	erste US nicht darstellbar
	21	zweite US wenig gefüllt
3a	22	erste US nicht darstellbar
Gemini	22	zweite US wenig gefüllt
3b	22	erste US nicht darstellbar
	22	zweite US wenig gefüllt
4a	21	nicht darstellbar
Gemini	26	wenig gefüllt
4b	21	nicht darstellbar
	26	wenig gefüllt

Feten mit wenig gefülltem Magen

Lediglich eine geringe Magenfüllung wiesen 114 Feten auf.

In einigen Fällen kam es zu Mehrfachuntersuchungen in verschiedenen Schwangerschaftswochen, ohne dass sich das Ergebnis voneinander unterschied.

Ein wenig gefüllter Magen ließ sich in 10 Untersuchungen zwischen der 16. - 19. SSW feststellen. 87 mal wurde in der 20. bis 25. SSW die Tatsache eines wenig gefüllten Magens gefunden, 8 mal in der 26. –29. Woche, 17 mal in der 30. – 35. und einmal fand sich dieses Ergebnis jeweils in der 36., 37. und 38.SSW.

Tabelle 4: Aufstellung der Untersuchungen der Feten mit wenig gefülltem Magen, bei denen postpartal keine Ösophagusatresie nachweisbar war.

SSW	Untersuchungen mit wenig gefülltem Magen
16	3
17	5
18	
19	2
20	5
21	6
22	35
23	28
24	10
25	3
26	2
27	
28	4
29	2
30	3
31	6
32	2
33	1
34	2
35	3
36	1
37	1
38	1

Polyhydramnion

Von den 133 Kindern mit auffälligem Magen ohne postpartal bestehende Ösophagusatresie wiesen 20 ein Polyhydramnion auf, bei Mehrfachuntersuchungen mindestens einmal.

So wurde ein Kind in der 22. Woche untersucht, mit dem Ergebnis eines grenzwertig vermehrten Fruchtwassers. Beim gleichen Feten konnte in der 28. SSW ein Polyhydramnion festgestellt werden.

Im ausgewerteten Fall einer Zwillingsschwangerschaft bestand ein Polyhydramnion in der 21. SSW bei gleichzeitig nicht darstellbarem Magen. Bei einer Wiederholungsuntersuchung in der 26. SSW wurde die Fruchtwassermenge als unauffällig bewertet. Der Magen war jetzt wenig gefüllt.

Bei allen anderen Feten wurde die Diagnose eines Polyhydramnions einmal in der 20. Woche, 6 mal in der 22. SSW, 4 mal in der 23., einmal in der 26., 3 mal in der 30. Woche, einmal in der 31. und einmal in der 38. Woche gestellt.

Diese Feten mit Polyhydramnion zeigten stets, bis auf eine Ausnahme, also auch im Falle von Wiederholungsuntersuchungen, eine geringe Magenfüllung.

Tabelle 5: Aufstellung der Feten mit Polyhydramnion und auffälligem Magen, bei denen postpartal keine Ösophagusatresie diagnostiziert wurde (a/b bezeichnet die Kinder von Geminigraviditäten)

Fall	SSW	Magen	Fruchtwasser	Besonderheiten
1	22	wenig gefüllt	grenzwertig vermehrt	
	28	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
2	22	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
3	22	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
4a	22	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
4b	22	wenig gefüllt	Polyhydramnie	AV-Kanal, Trisomie 21
5	22+2	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
	22+4	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
6	22	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
7	22	wenig gefüllt	Polyhydramnie	Lungensequester
8	26	wenig gefüllt	Polyhydramnie	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte einseitig
9a	21	nicht darstellbar	Polyhydramnie	
9b	21	nicht darstellbar	Polyhydramnie	
9a	26	wenig gefüllt	unauffällig	
9b	26	wenig gefüllt	unauffällig	
10	23	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
11	29	wenig gefüllt	Polyhydramnie	Kongenitale zystisch adenomatoide Malformation
12	23	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
13	30	wenig gefüllt	Polyhydramnie	Hyperplastische Niere und Riesenniere
14	38	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
15	20	wenig gefüllt	Polyhydramnie	Noonan-Syndrom
16	31	nicht darstellbar	Polyhydramnie	
17a	30	wenig gefüllt	Polyhydramnie	
17b	30	wenig gefüllt	Polyhydramnie	

III.1.2 Feten mit postpartal diagnostizierter Ösophagusatresie

Bei 2 von 135 ausgetragenen Kindern mit auffälligem Magen im Sinne eines nicht darstellbaren Magens oder einer geringen Magenfüllung wurde postpartal eine Ösophagusatresie diagnostiziert.

Das ergibt einen positiven Vorhersagewert 1,48 % für die Ösophagusatresie.

Eine 25-jährige Patientin wurde zur Feindiagnostik überwiesen mit dem Hinweis auf einen in externer Untersuchung nicht darstellbaren Magen. Hier wurde sie nun in der 21. SSW untersucht. Jetzt zeigte sich der Magen wenig gefüllt. Die Fruchtwassermenge wurde als unauffällig eingestuft.

Zur Kontrolle bezüglich der Entwicklung eines Polyhydramnions erfolgte eine weitere Untersuchung in der 32. SSW. Diese erbrachte die gleichen Ergebnisse, ein Hydramnion hatte sich also nicht herausgebildet. Biometrie und Organentwicklung wurden als regelrecht beurteilt. Das Kind wurde zeitgerecht in der 39. SSW mit einem Geburtsgewicht von 3500 g geboren. Es fand sich eine Ösophagusatresie und eine Trisomie 21.

Im 2. Fall der korrekt vermuteten Ösophagusatresie wurde eine Schwangere in der 34. SSW feindiagnostisch untersucht. Auch hier zeigte sich eine geringe Magenfüllung. Des Weiteren war ein ausgeprägtes Polyhydramnion auffällig. Die Biometrie und der Organstatus waren unauffällig. Das Kind wurde leicht verfrüht in der 37. SSW mit einem der Schwangerschaftswoche entsprechenden normalem Geburtsgewicht von 2450 g entbunden. Es fand sich eine Ösophagusatresie. Weitere Fehlbildungen waren nicht vorhanden.

Tabelle 6: Aufstellung der Feten mit auffälligem Magen bei denen postpartal eine Ösophagusatresie diagnostiziert wurde.

Fall	SSW	Magen	Fruchtwasser	Befunde pränatal	Befunde postnatal
1	21	wenig gefüllt	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie, Trisomie 21
	32	wenig gefüllt	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	
2	34	wenig gefüllt	ausgeprägtes Hydramnion	Biometrie und Organstatus unauffällig	Ösophagusatresie

III.1.3 Begleiterkrankungen und Fehlbildungen von Feten mit auffälligem Magen

Von insgesamt 189 ausgewerteten Fällen von Patientinnen, deren Kinder einen auffälligen Magen im Ultraschall zeigten (die 54 vorzeitig beendeten Schwangerschaften sind hier inbegriffen), kam es in 113 Fällen zur Geburt gesunder Kinder.

Auffälligkeiten zeigten 76 Kinder. Das Spektrum reichte vom sich spontan verschließenden Ventrikelseptumdefekt, also später kerngesunden Kind über beispielsweise Klumpfüße, (isolierte) Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, weiter chromosomale Aberrationen bis hin zu sehr komplexen Fehlbildungen und letztendlicher Unvereinbarkeit mit dem Leben.

40 % aller Kinder mit auffälligem Magen wiesen also gesundheitliche Probleme auf. In 58 Fällen, das entspricht 30,7 %, waren die Schädigungen so gravierend, dass die Schwangerschaften 54 mal (= 28,57 %) durch Abort (6x) oder Abruption (48x) endeten. Vier Kinder (= 2,1 %) starben noch im Säuglingsalter (3 davon innerhalb der ersten Lebenswoche).

III.1.3.1 Isolierte Herzfehlbildungen

Am Herz wurden dreimal eine isolierte Fehlbildung diagnostiziert, alle waren Lebendgeburten, in einem Fall verschloss sich ein Ventrikelseptumdefekt noch in der Säuglingszeit spontan.

Tabelle 7: Feten mit Herzfehlbildungen

Fall	SSW	Magen	Befunde pränatal	Befunde postnatal	Outcome
1	23	wenig gefüllt	keine Angaben	VSD	lebend
2	24	wenig gefüllt	unauffällig	VSD	lebend
3	20	wenig gefüllt	Verdacht auf Trisomie 16	DORV, TGA, VSD, PDA	lebend

III.1.3.2. Isolierte Nierenfehlbildungen

Ausschließlich die Niere war in vier Fällen von Fehlbildungen betroffen. Zweimal war die Prognose infaust, so dass eine Abruption durchgeführt wurde.

Tabelle 8: Feten mit isolierten Nierenfehlbildungen

Fall	SSW	Magen	Befunde pränatal	Befunde postnatal	Outcome
1	31	wenig gefüllt	Nierenagenesie rechts	Nierenagenesie rechts	lebend
2	22	nicht gefüllt	Nierenagenesie bds, Anhydramnie	Nierenagenesie bds	Abruption
3	30	wenig gefüllt	Beide Nieren vergrößert und echogen	Hyperplastische Niere plus Riesenniere	lebend
4	20	wenig gefüllt	Anhydramnie und Retardierung, V.a. VSD	Pottersequenz	Abruption

III.1.3.3. Isolierte Lungenfehlbildungen

In zwei weiteren Fällen wies die Lunge Fehlentwicklungen auf. Beide Kinder wurden lebend geboren.

Tabelle 9: Feten mit Lungenfehlbildungen

Fall	SSW	Magen	Befunde pränatal	Befunde postnatal	Outcome
1	29	wenig gefüllt	V.a. CCAM	CCAM	lebend
2	22	wenig gefüllt	V.a. CCAM, Herz nach links verdrängt, Polyhydramnion, White spot links	Lungensequester	lebend

Komplexe Fehlbildungen

Bei 19 weiteren Kindern lagen gesundheitliche Probleme der unterschiedlichsten Arten vor, mehrere Organe oder Organsysteme waren in Mitleidenschaft gezogen.

Bei 11 Kindern waren die Defekte so schwerwiegend (generalisierte Infektion, komplexe Fehlbildungen), dass die Schwangerschaften durch Abruption beendet wurden. Vier Kinder starben innerhalb der ersten Lebenswoche: Ein Säugling mit kombinierter Herz- und Nierenfehlbildung, ein Neugeborenes mit Nieren – und Lungenfehlentwicklung sowie ein Kind mit Steißbeinteratom sowie ein Kind mit Noonan-Syndrom.

Zweimal trat das sehr seltene Pena-Shokeir-Syndrom auf. Beide Kinder starben noch intrauterin.

Lediglich zwei Kinder, eines mit dem schwerwiegenden Befund eines Anencephalus, das andere mit einem Pallister-Hall-Syndrom, waren (von den Eltern so gewünscht) Lebendgeburten.

Tabelle 10: Feten mit komplexen Fehlbildungen

Fall	SSW	Magen	Befunde pränatal	Befunde postnatal	Outcome
1	19	wenig gefüllt	Echogene Nieren, echogener Darm, Situs inversus	Potternieren, Situs inversus	Abruptio
2	26	wenig gefüllt	Retardierung, Hydrocephalus internus	Hydrocephalus, kein Großhirn, schwere geistige und körperliche Behinderung	lebend
3	31	nicht gefüllt	Hydrops fetalis, Hydrothorax, Va sakrales Teratom	Steißbeinteratom	verstorben < 1 Woche postpartal
4	22	nicht gefüllt	Hydrocephalus, kein Kleinhirn darstellbar, Pyelektasie bds, Vitium cordis	Situs inversus	Abruptio
5	23	nicht gefüllt	gesicherte Fetale CMV Infektion, frühe Retardierung, echogener Darm	Cytomegalie	Abruptio
6	21	nicht gefüllt	auffällige Kopfform, Kleinhirnhypoplasie, frühe Retardierung, doppelte Nierenarterien, Anhängsel an Steißbein	Fehlbildungskomplex	Abruptio
7	18	nicht gefüllt	Symmetrische Retardierung, Dandy-Walker-Zyste, komplexes Vitium cordis mit Pulmonalstenose und -insuffizienz	Fehlbildungskomplex	Abruptio

8	17	wenig gefüllt	Hydrocephalus internus	Multiple Fehlbildungen	Abruptio
9	22	nicht gefüllt	DORV, VSD	DORV, VSD, Nierenagenese links	verstorben 1 Woche postpartal
10	35	nicht gefüllt	Makrosomie, Anhydramnie, polyzystische Nieren	Potternieren, Lungenhypoplasie	verstorben < 1 Woche postpartal
11	24	wenig gefüllt	Haut- und Nackenödem, Polyhydramnion, Vitium cordis	komplexes Vitium cordis; Hydrops fetalis	Abruptio
12	28	wenig gefüllt	Verdacht auf Skelettdysplasie	Pallister-Hall-Syndrom	lebend
13	13	nicht gefüllt	Retardierung, Hygroma colli, Omphalocele, WS in Höhe LWS unterbrochen	Kaudales Regressions-syndrom, Omphalocele	Abruptio
14	25	nicht gefüllt	Retardierung, Fixierte Extremitätenstellung, Mikrognathie	Pena Shokier-Syndrom	Intrauteriner Fruchttod
15	30	nicht gefüllt	Hautödem, Hypotrophe Muskulatur, Lungen Hypoplasie	Pena Shokier-Syndrom	Intrauteriner Fruchttod
16	20	wenig gefüllt	Nackenödem mit Halszysten, Gesicht mit Hautödem, Pyelektasie, Genitalhypoplasie, tiefsitzende Ohren	Noonan Syndrom	verstorben < 1 Woche postpartal
17	22	wenig gefüllt	Asymetrische Retardierung, Polydactylie, Syndactylie, Mikrognathie, Ohrdysplasie, reitende Aorta	Otocephaliekomplex	Abruptio
18	24	wenig	Polyhydramnion, Haut- und	Vitium cordis,	Abruptio

		gefüllt	Nackenödem, Vitium cordis	Hydrops fetalis	
19	23	nicht gefüllt	Nieren nicht darstellbar, Laparochisis, Thorax hypoplastisch, V.a. AVSD, Herzachse nach links verschoben, auffällige Kopfform, SUA	Große Omphalocele mit Austritt gesamter Dünn- und Dickdarm, Leber, Magen und Milz	Abruptio

Zu diesen Fehlbildungen und Erkrankungen hinzu kamen drei Fälle von zweimal beidseitiger und einmal einseitiger Lippen-Kiefer Gaumenspalte als isoliertem Befund.

Chromosomenstörungen

Von einer Chromosomenanomalie waren 20 Kinder betroffen, das entspricht einem Anteil von 10,6 % aller Kinder mit auffälligem Magen.

Dabei trat jeweils ein Fall einer Trisomie 9, einer Trisomie 13 sowie einer Deletion 4q auf. Die Diagnose einer Trisomie 18 traf auf acht Kinder zu, eine Trisomie 21 lag neunmal vor.

Bei zehn Feten bestand eine Herzauffälligkeit, fünf davon litten an einer Trisomie 21.

Weitere sonografische Befunde der von chromosomalen Aberrationen betroffenen Feten waren Nackenödeme in sieben Fällen, dreimal Retardierungen und zweimal Hygroma colli.

Tabelle 11: Feten mit Chromosomenanomalien

Fall	SSW	Chromosomenanomalie	Magen	sonographische Befunde	outcome
1	17	Trisomie 9	wenig gefüllt	Hydrops fetalis	IUF
				Aszites	
				Ventrikulomegalie	
				kurze Extremitäten	
				Singuläre Nabelarterie	
2	15	Trisomie 13	wenig gefüllt	Nackenödem	Abruptio
				echogener Dottersack	
				VSD	
				Trikuspidalinsuffizienz	
3	41	Trisomie 18	wenig gefüllt	schwere Retardierung	IUF
				Fingerkontrakturen	
				Omphalozele	
				VSD	
4	22	Trisomie 18	nicht darstellbar	diverse diskrete	Abruptio
				Auffälligkeiten	
5	12	Trisomie 18	nicht darstellbar	Hygroma colli	Abruptio
6	22	Trisomie 18	nicht darstellbar	Stigmata für	
				chromosomale	
				Anomalien	
7	12	Trisomie 18	wenig gefüllt	symmetrische Retardierung	Abruptio
				Vitium cordis	
				Nackenödem	
				Omphalocele	
8	19	Trisomie 18	wenig gefüllt	diskrete Stigmata für	Abruptio
				Trisomie 18	
9	13	Trisomie 18	nicht darstellbar	Hygroma colli	Abruptio
10	15	Trisomie 18	nicht darstellbar	symmetrische Retardierung	Abruptio
				Nackenödem	
				Megacystitis	
11	23	Trisomie 21	nicht darstellbar	unauffällig	Abruptio
12	13	Trisomie 21	nicht darstellbar	AV-Kanal	Abruptio
				VSD	
				Nackenödem	
13	22	Trisomie 21	nicht darstellbar	AV-Kanal	Abruptio
				Brachycephalie	
				Arteria lusoria	
				Pyelektasie	
14	19	Trisomie 21	wenig gefüllt	Nackenödem	Abruptio
15	18	Trisomie 21	nicht darstellbar	Brachycephalie	Abruptio
				kurze Extremitäten	
16	23	Trisomie 21	nicht darstellbar	Kleines Nasenbein	Lebendgeburt
				White Spot linker Ventrikel	
				Pyelektasie	
17	23	Trisomie 21	wenig gefüllt	kurze Extremitäten	Lebendgeburt
				doppelter White Spot	
18	22	Trisomie 21	wenig gefüllt	AV-Kanal	Lebendgeburt

				AV-Klappeninsuffizienz	(verstorben
				Nackenödem	nachHerz-OP)
19	21/32	Trisomie 21	wenig gefüllt	unauffällig	Lebendgeburt
20	23	Deletion 4q	nicht darstellbar	Lippen-Kiefer-Gaumenspalte	Abruptio
				AV-Klappeninsuffizienz	
				VSD	
				Nackenödem	

Sonographische Auffälligkeiten gesunder Kinder

Zwei Fälle von Trisomie 21 waren im Sonogramm allein auffällig durch einen wenig gefüllten bzw. im zweiten Fall durch einen nicht darstellbaren Magen. Alle anderen, also 97,3 % der kranken Kinder, zeigten im Ultraschall weitere Auffälligkeiten.

Umgekehrt boten nur 14, also 12,38 % der postpartal gesunden Kinder neben ihrem auffälligen Magen weitere sonographische Hinweise auf eine mögliche gesundheitliche Störung.

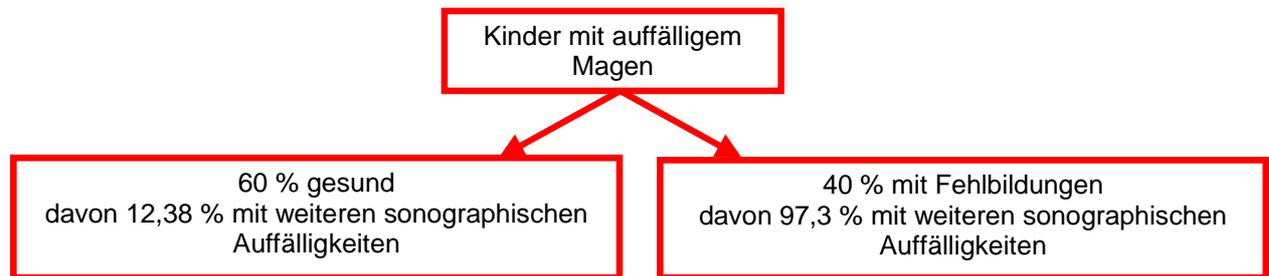


Abbildung 3: Schematische Darstellung der Verteilung gesunder und kranker Kinder

Tabelle 12: Gesunde Kinder mit sonographischen Auffälligkeiten

Fall	SSW	Magen	Befunde pränatal	Befunde postnatal
1	16	wenig gefüllt	Herz mit White Spots beidseits	gesund
2	22	wenig gefüllt	Makrosomie, Polyhydramnion	gesund
3	29	wenig gefüllt	Singuläre Nabelschnurarterie	gesund
4	16	wenig gefüllt	Situs inversus, diskrete Plexuszysten beidseits	gesund
5	32	wenig gefüllt	Singuläre Nabelschnurarterie	gesund
6	22	wenig gefüllt	Herz mit White Spots beidseits	gesund
7	25	wenig gefüllt	Diskrete Hirnventrikelasymmetrie, Herz White Spot links	gesund
8	23	wenig gefüllt	Retardierung, Oligohydramnie, Echogener Darm, Lemon sign des Kopfes	gesund
9	31	wenig gefüllt	Diskrete Pyelektasie beidseits	gesund
10	28	wenig gefüllt	Herz mit White Spots links	gesund
11	21	wenig gefüllt	Echogener Darm, Einseitige Ventrikulomegalie, Hypoplastisches Kleinhirn	gesund
12	28	wenig gefüllt	Milde Ventrikelerweiterung, diskrete Pyelektasie	gesund
13	22	wenig gefüllt	Diskrete Pyelektasie beidseits	gesund
14	31	wenig gefüllt	Multizystische Nierendysplasie links	gesund

Währenddessen der Magen bei einem Anteil von 42 % der kranken Kinder nicht darstellbar war, lag bei den gesunden Kindern keine Visualisierung des Magens bei nur 8 % der Feten vor, 92 % der gesunden Feten hatten im präpartalen Ultraschall also einen nur gering gefüllten Magen.

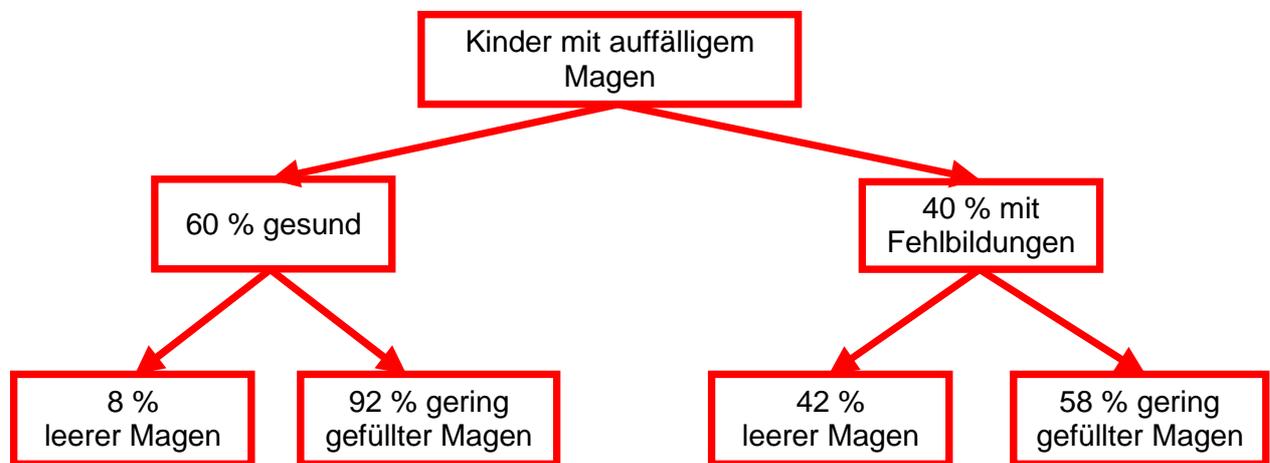


Abbildung 4: Schematische Aufteilung der Anteile leerer und gering gefüllter Magen

III.2. Feten mit sonographisch unauffälligem Magen und postpartal diagnostizierter Ösophagusatresie

Von den insgesamt 200 hier untersuchten Feten konnte postpartal bei 11 Kindern eine Ösophagusatresie festgestellt werden, ohne dass vorher diese Verdachtsdiagnose aufgrund eines leeren oder fast leeren Magens gestellt wurde.

Bei einer dieser 11 Schwangeren entwickelte sich im Laufe der Schwangerschaft ein Polyhydramnion.

Insgesamt wurde diese Schwangere 5 mal feindiagnostisch untersucht: Während in der 13. und 23. SSW die Fruchtwassermenge als normal bewertet wurde, war in der jeweiligen Untersuchung in der 32. und 34. Woche ein Hydramnion zu diagnostizieren.

In einer letzten Untersuchung in der 37. Woche lag die Fruchtwassermenge im oberen Normbereich.

Begleitfehlbildungen gab es bei 4 Kindern.

Alle betroffenen 4 Kinder hatten ein Herzvitium, 2 davon ein nicht näher klassifiziertes im Rahmen einer VACTERL-Assoziation.

Bei einem Kind bestand postpartal ein persistierender Ductus arteriosus, ein weiteres litt an einem ASD II mit Links-Rechts-Shunt.

Bei einem der von der VACTERL-Assoziation betroffenen Kinder war außerdem pränatal eine schwere intrauterine Wachstumsstörung erkennbar. Es wurde in der 38. SSW mit einem Gewicht von 1660 g geboren.

Darüber hinaus wurde bei drei Feten eine singuläre Nabelarterie diagnostiziert. Einer davon wurde in der 35. Woche geboren.

Ein weiteres Kind mit einer SUA wurde in der 31. Woche mit einem Gewicht von 1280 g ohne weitere Auffälligkeiten geboren.

Zusammenfassend war also dreimal eine singuläre Nabelarterie zu finden, davon endeten zwei Schwangerschaften als Frühgeburten, einmal lag ein niedriges

Geburtsgewicht im Zusammenhang mit einer Plazentainsuffizienz vor und 4 Kinder hatten einen Herzfehler, 2 davon im Rahmen einer VACTERL-Assoziation.

Tabelle 13: Aufstellung der Feten mit unauffälligem Magen, die postpartal eine Ösophagusatresie hatten

Fall	SSW	Magen	Fruchtwasser	Befunde pränatal	Befunde postnatal
1	16	unauffällig	grenzwertig vermehrt	schwere intrauterine Wachstumsretardierung	Ösophagusatresie IIIb, Analatresie mit Fistel rechte Niere hypoplastisch, linke Niere gestaut, WS-Röntgen auffällig, Klitoris groß, VACTERL-Assoziation, Geburt zeitgerecht, Geburtsgewicht 1660g
	22	unauffällig	grenzwertig vermehrt	schwere intrauterine Wachstumsretardierung	
2	14	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie
	17	unauffällig	unauffällig	diskrete Pyelektasie bds, sonst unauffällig	
	24	unauffällig	obere Norm	Nieren und Gesamtentwicklung unauffällig	
3	14	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie, PDA
4	14	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie ASDII mit L/R-Shunt
5	13	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie
	17	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	
	34	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	
6	12	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie FG 31. SSW
	23	unauffällig	unauffällig	Singuläre Nabelarterie links, sonst unauffällige Gesamtentwicklung	
7	12	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie
	24	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	
8	15	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie
	23	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	
9	23	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie, VACTERL-Assoziation
	29	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	

10	13	unauffällig	unauffällig	unauffällige Gesamtentwicklung	Ösophagusatresie
	23	unauffällig	unauffällig	Singuläre Nabelschnurarterie links, sonst unauffällige Gesamtentwicklung	
	32	unauffällig	Polyhydramnion		
	34	unauffällig	Polyhydramnion		
	37	unauffällig	obere Norm	Biometrie grenzwertig im unteren Normbereich	
11	11	unauffällig	unauffällig	Singuläre Nabelschnurarterie	Ösophagusatresie FG 35. SSW

IV. Diskussion

Ein Anliegen der vorliegenden Arbeit ist es herauszuarbeiten, inwieweit ein leerer oder fast leerer Magen und die Kombination mit einem Polyhydramnion in der pränatalen Ultraschalldiagnostik geeignet ist, auf eine Ösophagusatresie hinzuweisen.

Diese beiden Faktoren gelten als die beiden einzigen indirekten klinischen Merkmale in utero, um die Vermutung einer Ösophagusatresie zuzulassen.

Es handelt sich also um eine reine Verdachtsdiagnose, die seit ca. 1980 immer dann gestellt wird, wenn der Magen nicht darstellbar ist oder eine lediglich geringe Füllung zeigt in Verbindung mit einem Polyhydramnion (Farrant 1980; Stringer et al. 1995; Yagel et al. 2005).

Bezüglich des Hydramnions ist in der Literatur sogar zu lesen, dass es im Falle einer Ösophagusatresie immer vorliegt (Sitzmann / Hrsg. Pädiatrie, 1995; Joppich / Hrsg. KIC Leitlinien, 2002)

Dies soll hier hinterfragt werden.

IV.1 Feten mit auffälligem Magen

IV.1.1 Feten mit postpartal gesundem Ösophagus

Von 135 Feten mit auffälligem Magen waren 133 gesund im Sinne eines normal gebildeten Ösophagus.

Laut Literaturangaben ist die Darstellung eines leeren Magens oder dessen geringe Füllung als Hinweis auf eine Ösophagusatresie vor dem Ende des zweiten Trimesters unüblich (Sparey et al., 2000). Der Magen selber ist frühestens in der 10. SSW sichtbar (Dugoff, 2002), in der 12. Woche lässt er sich normalerweise in 92 % der Fälle visualisieren (Green, Hobbins, 1998). Deshalb war hier auch der Zeitpunkt der Untersuchung von Interesse. So fanden von den 13 Feten mit stets leerem Magen bei 9 Kindern die feindiagnostischen Untersuchungen vor der 25. SSW statt.

Bei den 114 Kindern mit stets wenig gefülltem Magen lag der Zeitpunkt der Untersuchung in 94 Fällen vor der 25. Woche.

Es verbleiben 4 Fälle mit leerem Magen und 31 Untersuchungen mit stets wenig gefülltem Magen, bei denen dieses Ergebnis ab der 25. SSW vorlag.

Es war also in vielen Fällen bereits vor Ende des zweiten Trimenons möglich, einen leeren oder fast leeren Magen sonographisch zu erfassen. Der früheste Zeitpunkt für die Diagnose eines wenig gefüllten Magens lag hier in der 16. SSW in drei Fällen vor. Die in der Literatur vertretene Ansicht erst Ende des zweiten oder im dritten Trimester sei ein kleiner oder fehlender Magen zu diagnostizieren, konnte hier nicht bestätigt werden.

Welche Bedeutung hat nun der leere oder fast leere Magen im pränatalen Ultraschall für die antepartale Erkennung einer Ösophagusatresie?

Bei einem Prozentsatz von 98,52 gesunder Kinder in dieser Studie bezüglich des Auftretens einer Ösophagusatresie, lässt sich die Aussage treffen, dass dem leeren bzw. fast leeren Magen als isoliertem Phänomen kaum eine diagnostische Bedeutung zukommt. In der Literatur findet sich eine derartige Untersuchung mit dem Ergebnis 98,27 % gesunder Kinder: Hier war einer von insgesamt 58 Fällen von Feten mit leerem Magen als solitärem sonographischem Hinweis beschrieben, bei dem nach der Geburt eine Ösophagusatresie festgestellt werden konnte (Pretorius et al., 1988, Millener et al., 1993).

Letztlich kommen für eine fehlende oder sehr kleine Magenblase auch viele andere Ursachen in Betracht, beispielsweise Schluckschwierigkeiten durch neuromuskuläre Defizite oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten oder durch Zwerchfellhernien.

Polyhydramnion

Bei 20 Untersuchten in dieser Patientengruppe ließen sich beide üblichen Parameter zur Stellung der Verdachtsdiagnose einer Ösophagusatresie nachweisen: der fast leere Magen und ein Polyhydramnion.

Auch hier wird in der Literatur darauf verwiesen, dass ein Hydramnion vor dem dritten Trimester unüblich ist (Stoll et al., 1996; Sparey, 2000)

Die Diagnose des Polyhydramnions lag 13 mal vor der 26. SSW vor.

Interessant wäre also diesbezüglich eine Wiederholungsuntersuchung nach der 30. SSW. Dies ist aber im Normalfall im Rahmen einer feindiagnostischen Untersuchung nicht vorgesehen.

5 Feten zeigten ab der 30. Woche eine geringe oder fehlende Magenfüllung in Verbindung mit einem Hydramnion.

Der früheste Zeitpunkt der Diagnose eines Polyhydramnions lag hier in der 20. SSW. So konnte also auch bezüglich eines Hydramnions die Diagnosestellung deutlich früher erfolgen als in der Literatur angegeben.

Insgesamt lag also in 21 Fällen die Kombination fast leerer Magen mit einem Polyhydramnion vor, davon waren 20 Kinder postpartal nicht von einer Ösophagusatresie betroffen.

Welche Bedeutung hat also die Kombination leerer oder fast leerer Magen mit einem Polyhydramnion für die vorgeburtliche Diagnose einer Ösophagusatresie?

Aus den vorliegenden Zahlenwerten lässt sich für das Auftreten einer Ösophagusatresie nach präpartaler Feststellung eines fast leeren Magens in Verbindung mit einem Hydramnion eine positive Prädiktion von 4,76 % errechnen. Dies unterscheidet sich deutlich von Werten, die in der Literatur zu finden sind. So konnten Stringer et al. in ihren Patientengruppen einen positiv prädiktiven Wert von 56 % bestimmen (Stringer et al., 1995).

Man kann also sagen, dass auch der Kombination des auffälligen Magens mit einem Polyhydramnion in diesen Untersuchungen wenig diagnostische Bedeutung für eine Ösophagusatresie zuerkannt werden kann.

Bei zwei der vom Hydramnion betroffenen Kindern lässt sich die Ursache dafür auch in anderen Erkrankungen finden, an denen die Kinder litten:

Im Fall 8 könnte die bestehende Lippen-Kiefer-Gaumenspalte der Grund für eine Schluckstörung und somit verminderte Zirkulation des Fruchtwassers sein.

Zu einer Schluckstörung kann auch eine kongenitale – zystische – adenomatoide Malformation, vorliegend im Fall 11, führen. Diese erklärt sich durch die Ösophaguskompression infolge des Lungentumors (Rice et al., 1994).

IV.1.2 Feten mit postpartal diagnostizierter Ösophagusatresie

Der Prozentsatz der pränatal richtig erkannten bzw. richtig vermuteten Ösophagusatresien aufgrund eines auffälligen Magens beläuft sich auf 1,48 %. In einer Untersuchungsreihe von Stringer et al. (1995) wurden 17,24 % der Feten mit kleiner oder fehlender Magenblase richtig als von Ösophagusatresie betroffen erkannt.

In anderen Untersuchungen schwanken die positiv prädiktiven Werte zwischen 8,9 und 24 %.(Depaepe et al., 1993; Stringer et al., 1995; Sparey et al., 2000). Allerdings wurden diese Verdachtsdiagnosen durch das Zusammentreffen eines leeren oder fast leeren Magens mit einem Polyhydramnion gestellt.

Bezieht man sich nun auf die 21 Fälle dieser Untersuchung, die beide Merkmale, also auffälligen Magen in Verbindung mit einem Polyhydramnion zeigten, so beläuft sich der positiv prädiktive Wert hier auf 4,7 %.

Die Ergebnisse dieser Auswertung zeigen also einen deutlich niedrigeren Anteil an sonographisch erkannten Atresien des Ösophagus. Sie bestätigen die bereits getroffene Aussage, dass das Kriterium eines sehr kleinen oder nicht darstellbaren Magens nicht ausreicht, um eine solche Verdachtsdiagnose zu stellen .

Bezieht man die Tatsache mit ein, dass insgesamt 13 Ösophagusatresien tatsächlich auftraten, von denen zwei pränatal aufgrund eines in beschriebener Weise auffälligen Magens erkannt worden waren, so lässt sich daraus eine Sensivität von 15,38 % errechnen.

Dies unterscheidet sich von Ergebnissen anderer Studien: Bei Choudhry et al. (2007) fand sich eine Sensivität von 31 %. Stoll et al. (1996) kamen zum Ergebnis einer Sensivität von 24 %, Stringer et al. (1995) werteten Untersuchungen unter den gleichen

Gesichtspunkten aus und konnten eine Sensivität von 42 % errechnen. Allerdings wurden in den beiden letztgenannten beide sonographische Hinweiszeichen berücksichtigt, der leere oder fast leere Magen und das Auftreten eines Polyhydramnions.

Unter Einbeziehung dieser beiden Parameter in unseren Daten ergibt sich eine Sensivität von 7,7 %, was sich aus der Tatsache ergeben dürfte, dass in unserem Kollektiv hauptsächlich low-risk-Schwangere untersucht wurden, während die anderen Autoren vorwiegend Feten, die mit Verdacht auf Fehlbildung zugewiesen wurden, untersucht haben.

Es stellt sich hier die Frage, ob es angesichts dieser Werte sinnvoll ist, Eltern von Feten mit einem auffälligem Magen mit der Verdachtsdiagnose einer Ösophagusatresie zu konfrontieren und sie damit sehr zu beunruhigen, obwohl die Wahrscheinlichkeit des tatsächlichen Auftretens dieser Missbildung sehr gering ist.

Andererseits ist es für das Outcome eines von der Erkrankung betroffenen Kindes wesentlich ein gutes Management rund um die Geburt zu sichern, das letztlich nur durch das Wissen über das Bestehen eines solchen Verdachtes gewährleistet werden kann. So hätte ein oraler Fütterungsversuch fatale Folgen in Form einer Aspirationspneumonie. Bei einer Entbindung in einer Klinik ohne Kinderchirurgie wären unnötige, für das Kind belastende Transportwege in Kauf zu nehmen.

Bei mittels Ultraschalluntersuchung gestelltem Verdacht einer Ösophagusatresie müssen die Eltern also unbedingt auf die große Unsicherheit einer solchen Vermutung hingewiesen werden.

Die Verdachtsdiagnose sollte eine sonographische Folgeuntersuchung in zwei bis vier Wochen nach sich ziehen. Persistieren dann Polyhydramnion und wenig gefüllter oder nicht darstellbarer Magen, so steigt die Wahrscheinlichkeit einer Ösophagusatresie. Umgekehrt fällt sie bei nachfolgender Visualisierung des Magens oder Rückbildung des Hydramnions (Pretorius et al., 1988; Millener et al., 1992; McKenna et al., 1995).

Es zeigt sich deutlich die Problematik der pränatalen Diagnose dieser Erkrankung und die Notwendigkeit, andere Möglichkeiten und Kriterien zu deren Stellung zu finden.

IV.1.3 Begleiterkrankungen und Fehlbildungen von Feten mit auffälligem Magen

Es stellt sich einerseits die Frage, ob ein auffälliger Magen nicht nur als ein mögliches Hinweiszeichen auf eine Ösophagusatresie gewertet werden kann, sondern auch assoziiert ist mit einem gehäuften Auftreten anderer Fehlbildungen.

Andererseits können manche eben dieser Fehlbildungen auch als Ursache den auffälligen Magenbefund erklären. Hierzu gehören Schluckstörungen aufgrund neuromuskulärer Defizite. Ein Beispiel ist das Pena Shokeir Syndrom, das unter anderem durch die Unfähigkeit des Feten zu schlucken und damit Flüssigkeit in den Magen zu befördern, gekennzeichnet ist (hier zwei Fälle).

Schluckstörungen können auch ein Teilaspekt des klinischen Bildes chromosomaler Aberrationen sein und damit auch einen wenig gefüllten Magen erklären. Nicolaidis et al. fanden 1992 in 75 % der Fälle eines nicht darstellbaren Magens eine Aneuploidie. Vergleicht man mit den in dieser Arbeit ermittelten insgesamt 39 Feten mit stets nicht darstellbarem Magen, so liegt hier der Anteil von Chromosomenstörungen deutlich niedriger, nämlich bei 11 Kindern, entsprechend 28,2 %. Auch dies ist wohl der Tatsache geschuldet, dass in unserem Kollektiv hauptsächlich low-risk-Schwangere untersucht wurden, während die anderen Autoren vorwiegend Feten, die mit Verdacht auf Fehlbildung zugewiesen wurden, untersucht haben.

Von den 13 Kindern mit postnatal gesicherter Ösophagusatresie war ein Kind von einer chromosomalen Aberration (Trisomie 21) betroffen. Das entspricht einem Prozentsatz von 7,7 % und liegt somit nahe des Wertes, den Sparey et al. (2000) veröffentlichten: Hier traf auf 5,3 % der an einer Ösophagusatresie erkrankten Kinder das Merkmal einer Chromosomenstörung zu.

Zu einem deutlich anderen Ergebnis kamen Nicolaidis et al. in ihrer Studie von 1992: Trisomie 18 und 21 war zu diagnostizieren in über 20 % der von ihnen publizierten Fälle von Ösophagusatresien.

Auffällig war die Verteilung der Anteile von nicht darstellbarem und wenig gefülltem Magen: Während bei gesunden Kindern der Anteil der Feten mit nicht darstellbarem Magen bei nur 8 % lag, also der größte Teil einen wenig gefüllten Magen aufwies, war der Magen bei von einer chromosomalen Störung betroffenen Kindern in 55 % der Fälle nicht sonographisch darstellbar.

Allgemein war bei den kranken Kindern gar keine sonographische Magendarstellung bei 42 % der Feten möglich.

So ist also klar erkennbar, dass nur bei einem sehr kleinen Teil der postpartal gesunden Kinder in der Schwangerschaft ein völlig leerer Magen vorlag, während bei den kranken Kindern bei einem mehr als fünf mal so großem Prozentsatz der Feten keine antepartale Magendarstellung möglich war.

Die schon erwähnte Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte als Ursache für eine Schluckstörung und daraus resultierender fehlender Magenfüllung traf hier auf drei Kinder als isolierter Befund zu. Im Rahmen eines Pallister – Hall – Syndroms und einer Trisomie 13 fand sich hier je ein Fall, der mit einer Lippen-Kiefer-Gaumenspalte einherging und somit und somit als Erklärung für den Magenbefund herangezogen werden kann.

Mit 40 % war der Anteil der Kinder mit auffälligem Magen, die zum Teil schwerwiegende gesundheitliche Defizite aufwiesen sehr hoch.

Zum Vergleich, in Deutschland wird in aktiven Erfassungssystemen eine Prävalenz von sechs bis acht Prozent und in passiven Erfassungssystemen von drei bis vier Prozent für große Fehlbildungen angegeben (aktive Erfassung: Die Untersuchung, Auswertung und Registrierung wird von speziell ausgebildeten Ärzten vorgenommen, passive Erfassung: Die Fehlbildungen werden von unterschiedlichen Personen, Institutionen mitgeteilt, die Diagnose ist meist den Akten entnommen.) (Queiße-Luft, Sprange, 2006).

Allgemein hat jede Schwangere ein Basis-Risiko von 5 % ein Kind mit einer angeborenen Störung zu bekommen (Schmidtke, 1997).

Die prognostische Signifikanz eines kleinen oder nicht darstellbaren Magens untersuchten McKenna et al. mit dem Ergebnis, dass 63 % der Feten mit in dieser Hinsicht auffälligem Magen nicht gesund waren (McKenna et al., 1995).

In der gleichen Fragestellung erbrachten die Untersuchungen von Millener et al. das Ergebnis von 48 % nicht gesunder, also von Fehlbildungen betroffener Kinder (Millener et al., 1993).

Bemerkenswert war, dass bis auf zwei von Trisomie 21 betroffenen Kindern alle kranken Feten neben dem leeren oder fast leeren Magen weitere sonographische Auffälligkeiten zeigten.

Umgekehrt boten nur 14, also 12,4 % der postpartal gesunden Kinder weitere Symptome im Sonogramm.

Dies ist somit ein wichtiges Kriterium bei der Risikoabschätzung einer Fehlbildung, wenn ein leerer oder fast leerer Magen im Sonogramm vorliegt.

Obwohl der Anteil kranker Kinder bei pränatal auffälligem Magen in der Literatur und dieser Auswertung unterschiedlich hoch ist, lässt sich im Ergebnis dessen ableiten, dass eine nicht oder nur sehr geringfügig mögliche Magendarstellung mit einem erhöhten Risiko von Fehlbildungen einhergeht, insbesondere dann, wenn sonographisch weitere Auffälligkeiten bestehen und der Magen gar nicht dargestellt werden konnte.

IV.2 Feten mit sonographisch unauffälligem Magen und postnatal diagnostizierter Ösophagusatresie

Die Tatsache, dass 11 Kinder von insgesamt 13 an einer Ösophagusatresie erkrankten pränatal nicht erkannt wurden, spricht für die Schwierigkeit und letztlich große Unsicherheit einer vorgeburtlichen Diagnose.

Diese Kinder zeigten eine normale Magenfüllung, so dass kein Verdacht auf eine Atresie des Ösophagus erhoben wurde.

Als einer der Gründe für eine Füllung des Magens trotz Ösophagusatresie kommt in Betracht, dass es sich in den meisten Fällen um einen Typ IIIb nach Vogt handelt, also um eine Vergesellschaftung mit einer tracheoösophagealen Fistelverbindung.

Diese gestattet die Passage von Flüssigkeit über die Lunge und über diese schließlich in den Magen, so dass eine gewisse Magenfüllung resultiert und auf diesem Wege eine Zirkulation des Fruchtwassers gegeben ist und somit der Entstehung eines Hydramnions entgegensteht.

Zusätzlich ist eine mäßige Magenfüllung durch eine Eigensekretion des Magens bedingt (D'Elia et al., 2002), so dass selbst in Fällen ohne Fistelverbindung ein leerer Magen nicht zwangsläufig zu erwarten ist.

Ein Hydramnion lag hier auch nur bei einer Patientin vor, das sich, wie in der Literatur beschrieben, erst im dritten Trimenon entwickelte.

Neben der Fistelverbindung als Erklärung für das Auftreten eines Hydramnions bei lediglich 15,4 % der betroffenen Schwangeren, sei hier auch auf einen Tierversuch an Schafen verwiesen, der aufzeigte, dass bei Verschluss des Ösophagus die Produktion des Fruchtwassers einerseits gedrosselt und andererseits die transmembranöse Absorption von fetalem Urin gesteigert wurde (Larry et al., 2000).

Dies macht die Nichtverwertbarkeit eines Polyhydramnions als sicherer Marker einer Ösophagusatresie deutlich. Dies bestätigen auch die Zahlenwerte der hier ausgewerteten Patientengruppen: Ein Polyhydramnion fand sich bei 14,8 % der Schwangeren, deren Kinder einen leeren bzw. fast leeren Magen aufwiesen, bei denen sich die Diagnose einer Ösophagusatresie postpartal aber nicht bestätigte.

Demgegenüber zeigte sich in den Schwangerschaften mit postpartal diagnostizierter Ösophagusatresie in 15,3 % der Fälle ein Hydramnion.

Ein Hydramnion kann schließlich auch die Folge verschiedener anderer Erkrankungen (Diabetes mellitus der Mutter, kraniale oder spinale Spaltbildungen, urogenitale Fehlbildungen des Feten, konnatale Lues) oder auch idiopathisch sein.

Bestätigt werden konnte hier der in der Literatur vielfach vorhandene Verweis auf etwa 30 % - 50 % an Begleitfehlbildungen bei betroffenen Kindern (Krosnar, Baxter, 2005 ; Sparey, 2000).

Auch die Art der Begleiterkrankungen stimmte mit denen in der Literatur angegebenen überein: In allen Fällen lag ein Herzfehler vor, davon zweimal als Teilaspekt einer VACTERL-Assoziation.

Deutliche Unterschiede in der Literatur lassen sich in der Frage nach der Häufigkeit von Chromosomenanomalien bei Kindern mit einer Ösophagusatresie aufdecken.

So berichten Rizzo et al. (1996) von 50 % chromosomaler Aberrationen, wenn eine Ösophagusatresie vorlag.

Beasley et al. kommen in ihren Studien zu dem Ergebnis, dass 5,2 % der Patienten mit Ösophagusatresie an einer Chromosomenstörung leiden (Beasley et al., 1997).

In den Daten, die Grundlage dieser vorliegenden Arbeit war, traf die Kombination Ösophagusatresie mit Chromosomenstörung, hier eine Trisomie 21, in einem Fall zu.

Das davon betroffene Kind gehörte zu der Gruppe der Feten, die antepartal durch einen wenig gefüllten Magen auffällig geworden waren.

Hier liegt also der prozentuale Anteil der Chromosomenstörungen von Kindern mit Ösophagusatresie bei 7,7 %.

Die Frühgeburtlichkeit von Kindern mit einer Ösophagusatresie wird meist in Verbindung gebracht mit einem Hydramnion und der damit assoziierten Überdehnung des Uterus. Dieser Zusammenhang stellte sich hier nicht dar. Allerdings fanden die feindiagnostischen Untersuchungen der von Frühgeburtlichkeit betroffenen Schwangeren in der 11. bzw. 23. Woche statt, so dass die Beantwortung der Frage nach der Entwicklung eines Hydramnions im dritten Trimester hier offen bleibt.

IV.3 Andere sonographische Hinweise auf eine Ösophagusatresie

Stringer et al. berichteten 1995 über das Vorhandensein einer flüssigkeitsgefüllten Aussackung im Ösophagus in Feten mit einer postpartal gesicherten Ösophagusatresie. Kalache et al. beschrieben im Jahre 2000 das gleiche Zeichen als Indikator für diese Fehlbildung.

Dieses sogenannte „pouch sign“ bezeichnet die Visualisation des blind endenden Ösophagus während des Schluckvorganges des Feten.

Allerdings sind die Fallzahlen dazu noch sehr niedrig.

Über die Zuverlässigkeit dieses Markers wird kontrovers diskutiert. So veröffentlichten Shulman et al. (2002) sechs Fälle vom Vorhandensein eines Polyhydramnions bei der Schwangeren, eines nicht darstellbaren oder gering gefüllten Magens beim Feten und der Demonstration des „pouch signs „ im zweidimensionalen Ultraschall. Bei allen Kindern konnte postpartal die Verdachtsdiagnose einer Ösophagusatresie bestätigt werden.

Demgegenüber berichteten Has und Günay (2004) von einem Fall gleicher pränataler sonographischer Konstellation, bei dem sich die Verdachtsdiagnose postpartal nicht bestätigen ließ.

Über eine sicherere Visualisierung des „pouch sign“ im dreidimensionalen Ultraschall gegenüber dem bisher verwandten zweidimensionalen berichteten Yagel et al. 2005.

Problematisch erscheint auch, dass dieses Zeichen erst ab der 26. SSW nachweisbar ist. Dies, so wird vermutet, ist damit zu begründen, dass der Fetus zu einem früheren Zeitpunkt noch nicht in der Lage ist, ausreichend Druck beim Schlucken aufzubauen, um eine solche Dilatation des blind endenden Ösophagus zu erreichen (Kalache et al., 2000).

Auch macht es die sonographische Untersuchung des Feten wesentlich aufwändiger, vor allem erhöht es die Untersuchungszeit deutlich, da immer auf eine Schluckphase des Feten gewartet werden muss.

Ein großer Vorteil scheint darin zu liegen, dass von der Lokalisation des pouch signs auf die Länge der Atresie geschlossen werden kann: Eine Dilatation im Halsbereich ist offensichtlich assoziiert mit einer langstreckigen Atresie und somit mit einem erhöhten

Aufwand bei der Korrektur verbunden. Eine Erweiterung des Ösophagus im Mediastinalbereich scheint ein Hinweis auf eine kurzstreckige Atresie mit distaler tracheoösophagealer Fistel zu sein, was wiederum eine bessere Prognose zulässt (Kalache et al 2000).

Es bleiben weitere Fallbeispiele abzuwarten, um beurteilen zu können, inwieweit dieser Marker geeignet ist, eine relativ sichere pränatale Diagnose einer Ösophagusatresie zuzulassen.

Eines anderen bildgebenden Mediums, nämlich der Magnetresonanztomographie, bedienten sich Langer et al. (2001), um eine höhere Zuverlässigkeit der Vorhersagbarkeit einer Ösophagusatresie in der Schwangerschaft zu prüfen.

Mit einer Sensivität von 100 % und einer Spezifität von 80 % sind die Ergebnisse dieser Studie zwar durchaus beeindruckend, jedoch stellt sich hier dennoch die Frage, in welchem Verhältnis der Aufwand für eine solche Untersuchung zum Ergebnis steht: Zum einen bietet der Magnetresonanztomograph für eine fortgeschritten Schwangere eine in hohem Maße unbequeme Lage und dürfte die Compliance der Patientin auf eine harte Probe stellen. Zum anderen ist auch der hohe Kostenfaktor einer solchen Untersuchung nicht zu unterschätzen, so dass man das Risiko für das Kind dadurch minimieren kann, im Falle eines in einer detaillierten Ultraschalluntersuchung aufgekommenen und in einer Wiederholungsuntersuchung bestätigten Verdachtes einer Ösophagusatresie die Geburt in einem Perinatalzentrum mit angeschlossener Kinderchirurgie zu planen, zumal postnatal die Diagnose recht einfach zu stellen ist.

Ein anderes mögliches Hinweiszeichen auf eine Ösophagusatresie diskutierten Brown und Nicolaidis (2000). Sie beschrieben, allerdings an einem Einzelfall, eine erhöhte Nackendichte in der 12. SSW bei einem Kind mit postpartal gesicherter Atresie.

Normalerweise wird die Nackendichte als sensitive Methode im Screening auf eine fetale Aneuploidie, aber auch anderer Strukturdefekte, vor allem am Herzen verwandt.

Im von Brown und Nicolaidis beschriebenen Fall betrug die Nackendichte 3 mm, war also erhöht und ließ auf ein gesteigertes Risiko einer Trisomie schließen.

Die Karyotypisierung erbrachte einen normalen Chromosomensatz. Weitere Auffälligkeiten oder Strukturdefekte lagen nicht vor. Im Laufe der Schwangerschaft

entwickelte sich ein Polyhydramnion, postpartal wurde dann eine Ösophagusatresie diagnostiziert.

Bekannt ist durchaus eine Erhöhung der Nackendichte bei anderen gastrointestinalen Atresien (z. B. Duodenalatresie) (Souka et al., 1998). Es bleibt abzuwarten, ob dies auch auf die Ösophagusatresie zutrifft.

V. Zusammenfassung

Die Ösophagusatresie, eine angeborene Missbildung der Speiseröhre, ist seit dem Jahre 1941 operativ korrigierbar. Seitdem sind die Überlebenschancen betroffener Kinder im Wesentlichen von vorhandenen Begleitfehlbildungen, hier häufig das Herz betreffend, und auch vom peripartalen Management abhängig. Letzteres vor allem deshalb, weil ein in Unwissenheit der Erkrankung durchgeführter Fütterungsversuch nach der Geburt schwerwiegende Folgen im Sinne einer Aspirationspneumonie haben kann.

Von großer Bedeutung ist deshalb eine bereits pränatal gestellte Diagnose, um dann auch in entsprechend ausgestatteten Zentren mit angeschlossener kinderchirurgischer Abteilung unter Vermeidung langer Transportwege, eine Entbindung anstreben zu können.

In der Literatur, speziell Lehrbüchern der Kinderheilkunde und Gynäkologie, wird die vorgeburtliche Diagnose mittels zweier sonographischer Auffälligkeiten als relativ einfach zu stellen dargelegt: Zum einen zeigten betroffene Feten aufgrund der fehlenden Durchgängigkeit der Speiseröhre einen leeren oder fast leeren Magen, zum anderen entwickelte sich wegen des mangelnden Abschluckens des Fruchtwassers ein Polyhydramnion.

Beides kann aber auch ganz andere Ursachen haben bzw. durch andere Mechanismen kompensiert werden.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es deshalb herauszufinden, inwieweit beide sonographische Marker geeignet sind, pränatal auf eine Ösophagusatresie hinzuweisen.

Herangezogen wurden dafür die Ergebnisse von Untersuchungen, die in einem ambulanten Zentrum für Ultraschallfeindiagnostik erhoben wurden. Zur Durchführung kamen dort detaillierte sonographische Untersuchungen der anatomischen Strukturen der Feten, inklusive einer Echokardiographie sowie bei Verdacht auf eine chromosomale Störung oder auch, auf Wunsch der werdenden Eltern, einer Karyotypisierung.

Dabei galt als Einschlusskriterium, dass entweder ein leerer oder fast leerer Magen des Feten vorliegt, dies war bei 135 Feten der Fall oder bzw. und, dass postnatal eine Ösophagusatresie diagnostiziert wurde, hier auf 13 Feten zutreffend. 54 Schwangerschaften, die aufgrund anderer gesundheitlicher Problematik nicht ausgetragen werden konnten oder auf eigenen Wunsch abgebrochen wurden, fanden keine Berücksichtigung bei der Frage nach dem Vorliegen einer Ösophagusatresie, da nach einem Abort, Abruption oder Fetocid darauf nicht gezielt untersucht wurde und die Beantwortung dieser Frage letztlich ungeklärt blieb. Eingeschlossen waren diese 54 Feten jedoch bei der Frage nach anderen Fehlbildungen bei Feten mit auffälligem Magen, da für die Beantwortung dieser Frage meist entweder eine Karyotypisierung oder ein makroskopisches Untersuchungsergebnis vorlag.

Von den insgesamt ausgewerteten 135 Schwangerschaften, deren Feten einen leeren oder fast leeren Magen aufwiesen, konnte postnatal in 1,48 % der Fälle (2 Kinder) eine Ösophagusatresie festgestellt werden.

Bei 21 Patientinnen entwickelte sich im Laufe der Schwangerschaft ein Polyhydramnion, hier lag also ein leerer oder fast leerer Magen des Feten in Kombination mit der Entwicklung eines Polyhydramnions vor. In dieser Gruppe wurde die Diagnose einer Ösophagusatresie postnatal in 4,76 % (1 Kind) der Fälle gestellt.

Bei 13 Kindern wurde insgesamt postnatal eine Ösophagusatresie diagnostiziert.

15,38 % (2 Kinder) davon wiesen pränatal einen auffälligen Magen auf.

7,69 % (1 Kind) davon zeigte pränatal einen wenig gefüllten Magen und ein Polyhydramnion.

Ebenfalls 7,69 % (1 Kind) war von einem Polyhydramnion als isoliertem Phänomen bei unauffälligen Magen betroffen.

38 % (5 Kinder) der von einer Ösophagusatresie betroffenen Neugeborenen wiesen weitere Fehlbildungen auf, 4 Kinder waren an einem Herzfehler, davon 2 im Rahmen einer VACTERL-Assoziation erkrankt, ein Kind litt an einer Trisomie 21. Ein Kind mit einer VACTERL-Assoziation war pränatal durch eine schwere Wachstumsrestriktion auffällig geworden, der andere vom gleichen Krankheitsbild betroffene Fet entwickelte

sich sonographisch unauffällig. Ebenso waren die 2 weiteren Herzprobleme (PDA, ASD) pränatal nicht zu diagnostizieren.

Eine gesundheitliche Störung musste postnatal bei 40,2 % (76 Kindern) aller (189) von einem leeren oder fast leeren Magen betroffenen Feten diagnostiziert werden.

10,6 % (20 Kinder) aller Feten mit auffälligem Magen zeigten eine chromosomale Anomalie.

Zwei von einer Trisomie 21 betroffene Kinder zeigten einen leeren bzw. fast leeren Magen als einzige Besonderheit im fetalen Ultraschall. Alle anderen, also 97,3 % (74 Feten) der postpartal kranken Kinder boten im Sonogramm weitere Auffälligkeiten. In dieser Gruppe wiesen 42 % eine völlig leeren Magen und 58 % eine geringe Magenfüllung auf.

Von den 60 % (113) gesunden Kindern waren nur 12,4 % (14 Kinder) im Ultraschall durch weitere Symptome auffällig geworden. Bei diesen Kindern lag der Anteil des leeren Magens bei 8 % (9 Kinder) und entsprechend war bei 92 % (104) der gesunden Kinder ein wenig gefüllter Magen festzustellen.

Zusammenfassend lässt sich formulieren, dass eine nicht vorhandene oder geringe Magenfüllung zur antepartalen Verdachtsdiagnose einer Ösophagusatresie in dieser Studie mit einer Sensivität von 15,38 % einhergeht, die Kombination auffälliger Magen und das Vorliegen eines Polyhydramnions eine Sensivität von 7,7 % errechnen lässt. Für die letztgenannte Konstellation finden sich in anderen Studien Sensivitäten zwischen 24 % und 42 %.

Es sind also, um Schwangere nicht unnötig zu beunruhigen, andere Hinweiszeichen oder Untersuchungsmethoden notwendig, um sie mit einem derartigen Verdacht zu konfrontieren.

Bei einem statistischen Basisrisiko von 5 % ein Kind mit Fehlbildungen zur Welt zu bringen, liegt mit 40 % der Anteil von Kindern, die postnatal von einer gesundheitlichen

Störung betroffen sind deutlich darüber. In der Literatur zeigen ähnliche Untersuchungen Fehlbildungen in 48 % - 63 % der von einem auffälligen Magen betroffenen Feten. Somit ist eine besondere Sorgfalt bei der sonographischen Untersuchung auf Fehlbildungen bzw. die Entscheidung für weitere Untersuchungen, wie z.B. eine Karyotypisierung gerechtfertigt.

VI. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Michael Entezami für die Überlassung des interessanten Themas und für die stets sehr unkomplizierte und kompetente Hilfe und zielführenden Hinweise.

Mein Dank gilt allen Mitarbeitern der Gemeinschaftspraxis für Pränatalmedizin, Kurfürstendamm 199 in Berlin, für die Unterstützung zur Komplettierung der vorhandenen Daten.

Frau Dr. Nadine Zaghaw bin ich dankbar für stets aufmunternde Unterstützung und Korrekturlesen dieser Arbeit.

Frau Dr. Ines Weinert danke ich für eine Vielzahl Zuversicht vermittelnde Telefonate.

Meinem Ehemann PD Dr. Jürgen Hartmann danke ich vor allem dafür, dass er mich mit den Tücken des Computers nicht alleine ließ.

Und schließlich möchte ich den 5 Rabauken Leon Raffael, Luisa Victoria, Lara Laetitia, Linus Valentin und Lovis Immanuel danken, die mich immer wieder erden und mir auf ihre wunderbare Weise die wichtigen Dinge im Leben bewusst machen.

Literaturverzeichnis

- Amae, S. , Y. Hayashi: Congenital esophageal atresia, *Kyobu Geka*. 57(8) 814-823 (2004)
- Arsic, D. , J. Keenan, Q.B. Quan: Differences in the levels of sonic hedgehog protein during early foregut development caused by exposure to Adriamycin give clues to the role of the SHH gene in oesophageal atresia, *Pediatr. Surg. Int.* 19 463-466 -2003
- Ashcraft, K.W. , T.M. Holder: The story of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, *Surgery* 64 332-340 (1969)
- Baarsma, R. , D.J. Bekedam, G.H.A. Visser: Qualitative abnormal fetal breathing movements, associated with tracheal atresia, *Early Hum. Dev.* 32 63-69 (1993)
- Banerjee, S. , Oesophageal atresia – the touch stone of paediatric surgery, *J. Indian Med. Assoc.* 97(10) 432-435 (1999)
- Beasley, S.W. , M. Allen, N. Myres: The effects of down syndrome and other chromosomal abnormalities on survival and management in oesophageal atresia, *Pediatr. Surg. Int.* 12 550-551 (1997)
- Beasly, S.W. : Influence of associated anomalies on the management of oesophageal atresia, *Indian J. Pediatr.* 63 743-749 (1996)
- Bergmeijer, J.H. , D. Tibboel, F.W. Hazebroek: Nissen fundoplication in the management of gastroesophageal reflux occurring after repair of esophageal atresia, *J. Pediatr. Surg.* 35 573-576 (2000)
- Bianchi, A. , O. Sowande, N.K. Alizai, et al.: Aesthetics and lateral thoracotomy in the neonate, *J. Pediatr. Surg.* 33 1798-1800 (1998)
- Bovicelli, L. , N. Rizzo, L.F. Orsini, et al.: Prenatal diagnosis and management of fetal gastrointestinal abnormalities, *Semin Perinatol* 7 109 (1983)
- Bowie, J.D. , M.R. Clair: Fetal swallowing and regurgitation: observation of normal and abnormal activity, *Radiology* 144 877-878 (1982)

- Bradley, R.M. , C.M. Mistretta: Swallowing in fetal sheep, *Science* 179 1016-1017 (1973)
- Brown, A.K. , P.K. Tam: Measurement of gap length in esophageal atresia: a single predictor of outcome, *J. Am. Coll. Surg.* 30 41 (1995)
- Brown, R.N. , K.H. Nicolaidis: Increased fetal nuchal translucency: possible association with esophageal atresia, *Ultrasound Obstet. Gynecol* 15 531-532 (2000)
- Calisti, A. , L. Oriolo, L. Nanni, P. Molle, V. Briganti, C. D'Urzo: Mortality and long term morbidity in esophageal atresia: the reduced impact of low birth weight and maturity on surgical outcome, *J. Perinat. Med.* 32(2) 171-175 (2004)
- Chen, C.-P. , C.-Y. Hsu: Prenatal identification of fetal radial aplasia and esophageal atresia in a pregnancy associated with polyhydramnios, *Prenat. Diagn.* 24 227-234 (2004)
- Chetcuti, P. , et al.: Chest wall deformity in patients with repaired esophageal atresia, *J. Pediatr. Surg.* 24 244-247 (1989)
- Choudhry, M., P.A. Boyd, P.F. Chamberlain, K. Lakhoo: Prenatal diagnosis of tracheo-oesophageal fistula and oesophageal atresia, *Prenat. Diagn.* 27 608-610 (2007)
- Choudhury, S.R. , K.W. Ashcraft, R.J. Sharp, J.P. Murphy, C.L. Snyder, D.L. Sigalet: Survival of patients with esophageal atresia: influence of birth weight, cardiac anomaly and late respiratory complications, *J. Pediatr. Surg.* 34 70-74 (1999)
- D'Elia, A. , M. Pighetti, C. Nappi: Prenatal ultrasonographic appearance of esophageal atresia, *European Journal of obstetrics and gynecology and reproductive biology* 105 77-78 (2002)
- Depaepe, A., H. Dolk, M.F. Lechat: The epidemiology of tracheo-esophageal fistula and oesophageal atresia in Europe. EUROCAT Working Group, *Archives Diseases Childhood* 68 743-746 (1993)
- Deruloo, J.A. , S. Ekkelkamp, M. Schoorl, H.A. Heij, D.C. Aronson: Esophageal atresia: historical evolution of management and results in 371 patients, *Ann. Thorac. Surg.* 73 267-272 (2002)

Desmedt, E. , O. Henry, N. Beischer: Polyhydramnios and associated maternal and fetal complications in singleton pregnancies, *Br. J. Obstet. Gynecol.* 97 1115-1122 (1990)

Deurloo, J.A. , S. Ekkelkamp, J.F.W.M. Bartelsman, F.J.W. ten Kate, M. Schoorl, H.A. Heij, D.C. Aronson: Gastroesophageal Reflux- Prevalence in adults older than 28 years after correction of esophageal atresia, *Annals of surgery* 238(5) 686-689 (2003)

Deurloo, J.A. , S. Ekkelkamp, E.E. Hartman, M.A.G. Sprangers, D.C. Aronson: Quality of life in adult survivors of correction of esophageal atresia, *Arch. Surg.* 140 976-980 (2005)

Deurloo, J.A. , S. Ekkelkamp, S. Schoorl, H.A. Heij, D.C. Aronson: Esophageal atresia: historical evolution of management and results in 371 patients, *Ann. Thorac. Surg.* 73(1) 267-272 (2002)

Deurloo, J.A. , R. de Vos, S. Ekkelkamp, H.A. Heij, D.C. Aronson : Prognostic factors for mortality of oesophageal atresia patients : Waterston revived, *Eur. J. Pediatr.* 163 624-625 (2004)

di Gianantonio, E. , C. Schaefer, P.P. Mastroiacovo, M.P. Cournot, F. Benedicenti, M. Reuvers, B. Occupati, E. Robert, B. Bellemin, A. Addis, J. Arnon, M. Clementi: Adverse effects of prenatal methimazole exposure, *Teratology* 64 262-266 (2001)

Driver, C.P. , K.R. Shankar, M.O. Jones, G.A. Lamot, R.R. Turnock, D.A. Lloyd, P.D. Losty: Phenotypic presentation and outcome of esophageal atresia in the era of Spitz classification, *J. Pediatr. Surg.* 36 1419-1421 (2001)

Dugoff, L. : Ultrasound diagnosis of structural abnormalities in the first trimester, *Prenat. Diagn.* 22 316-320 (2002)

Durning, R.P. , P.V. Scoles, O.D. Fox: Scoliosis after thoracotomy in tracheoesophageal fistula patients. A follow-up study, *J. Bone & Joint Surg. (AM)* 62 1156-1159 (1980)

Durston, W. : A narrative of a monstrous birth in plymouth, Octobre 22, 1670: Together with the anatomical observation taken thereupon, *Philos. Trans. R. Soc.* 5 1670-1671 and 2096-2098 (1670)

Emmel, M. , P. Ulbach, B. Herse, et al.: Neurogenic lesions after posterolateral thoracotomy in young children, *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 44 86-91 (1996)

Eyheremendy, E. , M. Pfister: Antenatal real-time diagnosis of esophageal atresia, *J. Clin. Ultrasound* 11 395-397 (1983)

Farrant, P. : The antenatal diagnosis of oesophageal atresia by ultrasound. *Br. J. Radiol* 53 1202-1203 (1980)

Fluss, Z. , K.J. Poppen: Embryogenesis of tracheoesophageal fistula and esophageal atresia, *Arch. Pathol.* 52 168-181 (1951)

Freeman, N.V. , J. Walkden: Previously unreported shoulder deformity following right lateral thoracotomy for esophageal atresia, *J. Pediatr. Surg.* 4 627-636 (1969)

Gaßner, I. , T.E. Geley: Sonographic evaluation of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula, *Pediatr. Radiol.* 35 159-164 (2005)

Gentili, A. , G. Ricci, F.P. di Lorenzo, A. Pigna, M. Masi, S. Baroncini: Latex allergy in children with oesophageal atresia, *Pediatric Anaesthesia* 13 668-675 (2003)

Gibson, T. : The anatomy of humane bodies epitomized (ed 5) (London, England) (Awnsham and Chrchill) (1697)

Green J.J., J.C. Hobbins: Abdominal ultrasound examination of the first-trimester fetus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 159 165–175 (1988)

Gross, RE. : The surgery of infancy and childhood: its principles and techniques, Philadelphia: Saunders (1953)

Haight, C. , H.A. Towsley: Congenital atresia of the esophagus with tracheoesophageal fistula. Extrapleural ligation of fistula and end-to-end anastomosis of esophageal segment, *Surg. Gynecol. Obstet* 76 672-688 (1943)

Has, R. , S. Günay, S. Topuz: Pouch sign in prenatal diagnosis of esophageal atresia, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 23 523-526 (2004)

Has, R. , S. Günay: Upper neck pouch sign in prenatal diagnosis of esophageal atresia, *Arch. Gynecol. Obstet.* 270 56-58 (2004)

Hcks, L.M. , P.B. Masfield: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. Review of thirteen experience, J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 81 358-363 (1981)

Hill, TP.: Congenital malformation, Boston Med. Surg. J. 21 320-321 (1840)

Hirschsprung: H. , Congenital occlusion of the oesophagus, Br. Foreign Medico-chir. Rev. 30 437-442 (1862)

Hoffman, W.: Atresia oesophagi congenita er communicatio inter oesophagum et tracheam, Inaugural dissertation, Griefswalk (1899)

Holcomb III, G.W. , S.S. Rothenberg, M.A. Klaas, M. Martinez-Ferro, C.T. Albanese, D.J. Ostlie, D.C. van der Zee, C.K. Yeung: Thorascopic repair of esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, Annales of Surgery 242 422-428 (2005)

Holmes, T. : Cattive conformazione nel collo, in Chiusura Congenita dell'Esophago (ed 2) (1869)

Joppich I. (Hrsg): Leitlinien für Diagnostik und Therapie der deutschen Gesellschaft für Kinderchirurgie (2002)

Kalache, K.D. , R. Chaoui, H. Mau, R. Bollman: The upper neck pouch sign: a prenatal sonographic marker for esophageal atresia, Ultrasound Obstet. Gynecol. 11 138-140 (1998)

Kalache, K.D. , R. Wauer, R. Chaoui, R. Bollman, H. Mau: Prognostic significance of the pouch sign in fetus with prenatally diagnosed esophageal atresia, Am. J. Obstet. Gynecol. 182 978-981 (2000)

Kalish, R.B. , S.T. Chasen, L. Rosenzweig, F.A. Chervenak: Esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: the impact of prenatal suspicion on neonatal outcome in tertiary care center, J. Perinat. Med. 31(2) 111-114 (2003)

Keith, A. , J.F. Spicer: Three cases of malformation of the tracheo-oesophageal septum, J. Anat. 41 52-55 (1906)

Kemmerich R.: Oesophagusatresie, Kinderärztliche Praxis 1 (2002)

Klaas, M.A. , B. van der Zee, D.C. van der Zee: Feasibility of Thorascopic repair of esophageal atresia with distal fistula, J. Pediatr. Surg. 192-196 (2002)

Kluth, D. , H. Fiegel: The embryology of the foregut, *Seminars in Pediatric Surgery* 12(1) 3-9 (2003)

Kluth, D. , R. Habe nicht: The embryology of usual and unusual types of esophageal atresia, *Pediatr. Surg. Int.* 2 223-227 (1987)

Konkin, D.E. , W.A. O'Hali, E.M. Webber, et al.: Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, *J. Pediatr. Surg.* 38 1726-1729 (2003)

Konkin, D.E. , W.A. O'Hali, E.M. Webber, G.K. Blair: Outcomes in esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, *J. Pediatr. Surg.* 38(12) 1726-1729 (2003)

Kreuter, E. : Die angeborenen Verschlüßung und Verengungen des Darmkanals im Lichte der Entwicklungsgeschichte, *Dtsch. Z. Chir.* 79 1-89 (1905)

Krosnar, S. , A. Baxter: Thoracoscopic repair of esophageal atresia with thracheoesophageal fistula: anesthetic and intensive care management of a series of eight neonates, *Pediatric Anesthesia* 15 541-546 (2005)

Ladd, W.E.: The surgical treatment of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistulas, *N. Engl. J. Med* 230 635-637 (1944)

Langer J.C., H. Hussain, A. Khan, R.K. Minkes, D. Gray, M. Siegel, G. Ryan: Prenatal diagnosis of esophageal atresia using sonography and magnetic resonance imaging, *J. Pediatr. Surg.* 36 804-807 (2001)

Langman, J. : Oesophageal atresia accompanied by a remarkable vessel anomaly, *Arch. Chir. Nerl.* 4 39-42 (1952)

Lanman, T.H. : Congenital atresia of esophagus, *Arch. Surg.* 41 1060-1083 (1940)

Larry, C.M. , Y.C. Cecelia, A.B. Robert: Effect of esophageal ligation on amniotic fluid volume and urinary flow rate in fetal sheep, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 182 699-705 (2000)

Leonard, H. , A.M. Barrett, J.F. Scott, C. Wren: The influence of congenital heart disease on survival of infants with oesophageal atresia, *Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed.* 85: F204-F206 (2001)

Levin N.L.: Conenital atresia of the esophagus with tracheo-esophageal fistula, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 10 648-657 (1941)

Lindahl, H. , I. Louhimo: Livaditis myotomy in lang-gap esophageal atresia, J. Pediatr. Surg. 22 109-112 (1987)

Litingtung, Y. , L. Lei, H. Westphal, C. Chiang: Sonic hedgehog is essential to foregut development, Nat. Genet. 20 58-61 (1998)

Little, D.C. , F.J. Rescorla, J.L. Grosfeld, K.W. West, L.R. Scherer, S.A. Engum: Long-term analysis of children with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula, J. Pediatr. Surg. 38(6) 852-856 (2003)

Lobe, T.E. , S.S. Rothenberg, J. Waldschmidt, et al.: Thoracoscopic repair of esophageal atresia in an infant: A surgical first, Pediatr. Endosurg. Innov. Techn 3 141-148 (1999)

Lopez Ortega, A. , J. Avalos Gonzales, M.I. Mucino Hernandez, F. Larios Arceo, J.A. Saldana Cortes, A. Gonzales Ojeda, Cervical esophagogastrostomy dehiscence after gastric pull-up for type I esophageal atresia. Case report of a patient successfully treated with fibrin glue and a review of literature, Rev. Gastroenterol. Mex. 68(4) 288-292 (2003)

Ludman, L. , L. Spitz: Quality of life after gastric transposition for oesophageal atresia, J. Pediatr. Surg. 38(1) 53-57 (2003)

Malinger, G. , A. Levine, S. Rotmensch: The fetal esophagus: anatomical and physiological ultrasonographic characterisation using a high-resolution linear transducer, Ultrasound Obstet Gynecol. 24 500-505 (2004)

McKenna, K.M. , R.B. Goldstein, M.D. Stringer: Small or absent fetal stomach: prognostic significance, Radiology 197 729-733 (1995)

Merei, J.M. , P. Farmer, S. Hasthorpe, B.Q. Qi, S.W. Beasley, N.A. Myers, J.M. Hutson: Timing and embryology of esophageal atresia and tracheo-esophageal fistula, Anat. Rec. 249 240-248 (1997)

Meyers, N.A. : The history of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula – 1670-1984, Prog. Pediatr. Surg. 20 106-157 (1986)

Millener, P.B. , N.G. Anderson, R.J. Chisholm: Prognostic significance of nonvisualization of the fetal stomach by sonography, Am. J. Roentgenol 160 827-830 (1993)

- Miller, O.F. , T. F. Kolon: Prenatal diagnosis of VACTERL association, J. Urol. 166 2389-2391 (2001)
- Nicolaides, K. , R. Snijders, H. Cheng, C. Godson : Fetal gastrointestinal and abdominal wall defects. Associated malformations and chromosomal anomalies, Fetal Diagn. Ther. 7 102-115 (1992)
- Noccioli, B. , F. Pampaloni, P. Fiorini, R. Mattei, S. Pancani, A. Elia, G.P. Donzelli, A. Pampaloni: Esophageal atresia with distal tracheo-esophageal fistula. Evolution of the treatment in the periode of 1955-2000 at the Anna Meyer Children´s hospital of Florence, Minerva Pediatr. 54(2) 131-138 (2002)
- Orford, J. , P. Manglick, D.T. cass, P.P. Tam: Mechanisms for the development of esophageal atresia, J. Pediatr. Surg. 36 985-994 (2001)
- Patel, S.B. , N. Ade-Ajayi, E.M. Kiely: Oesophageal atresia: asimplied approach to early management, Pediatr. Surg. Int. 18 87-89 (2002)
- Perttunen, K. , T. Tasmuth, E. Kaslo: Chronic pain after thoraic surgery: A follow-up study, Acta Aesthesiol. Scand. 43 563-567 (1999)
- Pigna, A. , A. Gentili, V. Landuzzi, M. Lima, S. Baroncini: Bronchoscopy in newborns with esophageal atresia, Pediatr. Med. Chir. 24(4) 297-301 (2002)
- Poenaru, D. , J.-M. Laberge, I.R. Neilson, et al.: A new prognostoc classification of esophageal atresia, Surgery 113 426-432 (1993)
- Politzer, G. , K. Portele: Die formale Genese der kongenitalen Oesophagusatresi und Oesophago-Tracheal-Fistel, Beitr. Pathol. Anat. 114 355-371 (1954)
- Possogel, A.K., J.A. Diez-Pardo, C. Morales et al.: Embryology of esophageal atresia in adriamycin rat model, J. Pediatr. Surg. 33 606-612 (1998)
- Pretorius, D.H. , P.R. Meier, M.L. Johnson: Diagnosis of esophageal atresia in utero, J. Ultrasound Med. 2 475-476 (1983)
- Pretorius, D., B. Gosnik, T. Clautice-Engle, G. Leopold, C. Minnick, Sonographic evaluation of the fetal stomach: significance of nonvisualization, Am. J. Reontengeol. 151 987-989 (1988)
- Pschyrembel: , Klinisches Wörterbuch (Walter de Gruyter, Berlin, 1994)

- Pueyo Gil, C. , J. Elias Pollina, N. Gonzales Martinez-Pardes, T. Ruiz de Temino, R. Escartin Villacampa, J. Esterban Ibarz : Mortality in patients with esophageal atresia : influence of birth weight and cardiac anomaly, *An. Esp. Pediatr.* 55(5) 453-457 (2001)
- Pueyo Gil, C. , J. Elias Pollina, N. Gonzales Martinez-Pardo, J. Pison Chacon, M. Romeo Ulecia, J.A. Esteban Ibarz: *Cir. Pediatr.* 14(4) 145-151 (2001)
- Qi, B.Q. , S.W. Beasley: Stages of normal tracheo-bronchial development in rat embryos: resolution of a controversy, *Dev. Growth Differ.* 42 145-153 (2000)
- Qi, B.Q. , S.W. Beasley, A.K. Williams: Evidence of a common pathogenesis for foregut duplication and esophageal atresia with tracheo-esophageal fistula, *Anat. Rec.* 264 93-100 (2001)
- Queißer-Luft, A., J. Spranger: Fehlbildungen bei Neugeborenen, *Deutsches Ärzteblatt*, Jg. 103, Heft 38, A2464 – A2474 (2006)
- Rizzo, N., M. C. Pittalis, G. Pilu, A. Perolo, C. Banzi, A. Visentin, L. Bovicelli: Distribution of abnormal karyotypes among malformed fetuses detected by ultrasound throughout gestation, *Prenatal Diagnosis* 16 159-163 (1996)
- Robertson, F. , T. Crombleholme, M. Paidas, B.H. Harris : Prenatal diagnosis and management of gastrointestinal disorders, *Semin. Perinatol.* 18 182-195 (1994)
- Romero, R., A. Ghidini, S. Gabrielli, P. Jeanty: Gastrointestinal tract and abdominal wall defects, In *Prenatal Diagnosis and Screening*, D.J.H. Brock, C.H. Rodeck, M.A. Ferguson-Smith (eds.), Churchill-Livingstone: Edinburgh, UK, 227-255 (1996)
- Rothenberg, S.S. : Thoracoscopy in infants and children: the state of the art, *J. Pediatr. Surg.* 40 303-306 (2005)
- Rotmensch, S. , M. Liberati, M. Bronshtein, M. Schoenfeld-Dimaio, J. Shalev, Z. Ben-Rafael, J.A. Copel: Prenatal sonographic findings in 187 fetuses with down syndrome, *Prenat. Diagn.* 17(11) 1001-1009 (1997)
- Satoh, S. , T. Takashima, H. Takeuchi, T. Konagi, H. Nakano: Antenatal sonographic detection of the proximal esophageal atresia: specific evidence for congenital esophageal atresia, *J. Clin. Ultrasound* 23(7) 419-423 (1995)

- Schmitz, J.A. : Über die formale Genese der Ösophagusmissbildung, Virchows Arch. Path. Anat. 247 278-293 (1923)
- Schmidtke, J. : *Vererbung und Ererbtes* (Rowohlt Taschenbuch Verlag GmbH, 1997)
- Séguier-Lipszyc, E. , A. Bonnard, S. Aizenfisz, G. Enezian, J. Maintenant, Y. Aigrain, P. de Lagausie : The management of long gap esophageal atresia, J. Pediatr. Surg. 40 1542-1546 (2005)
- Shulman, A. , R. Mazkereth, Y. Zalet, J. Kuint, S. Lipitz, I. Avigad, R. Achiron: Prenatal identification of esophageal atresia: the role of ultrasonography for evaluation of functional anatomy, Prenat. Diagn. 22 669-674 (2002)
- Sitzmann, F.C. (Hrsg): Pädiatrie (Hippocrates Verl., Stuttgart) (1995)
- Skandalakis, J.E. , S.W. Gray: Embryology for Surgeons, Williams&Wilkins (Baltimore, MD, USA) (1994)
- Souka, A. P., R. J. M. Snijders, A. Novakov, W. Soares, K. H. Nicolaides: Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation, Ultrasound Obstet Gynecol. 11 391–400 (1998)
- Soye, J.A. , J. Yarr, A.C. Dick, A. Paterson: Multidetector-row computed tomography three-dimensional volume reformed 'transparency' images to define an upper pouch fistula in oesophageal atresia, Pediatr. Radiol. 35 624-626 (2005)
- Sparey, C. , G. Jawaheer, A.M. Barret, S.C. Robson: Esophageal atresia in the northern region Congenital Anomaly Survey 1985-1997: prenatal diagnosis and outcome, Am. J. Obstet Gynecol. 18 427-431 (2000)
- Sparey, C. , S.C. Robson: Oesophageal atresia, Prenat. Diagn. 20 251-253 (2000)
- Spitz, L. , E.M. Kiely, J.A. Morecroft, et al.: Oesophageal atresia: At-risk groups for the 1990's, J. Pediatr. Surg. 29 723-725 (1994)
- Spitz, L. : Esophageal atresia: Past, present, and future, Journal of Pediatric Surgery 31(1) 19-25 (1996)
- Steele, C. : Case of deficient oesophagus, Lancet 2 764 (1888)

Stoll, C.G. , Y. Alembik, B. Dott: Study of 156 cases of polyhydramnios and congenital malformations in a series of 118265 consecutive birth, *Am. J. Obstet. Gynecol.* 165 586-590 (1991)

Stoll, C., Y. Alembik, B. Dott, M.P. Roth: Evaluation of prenatal diagnosis of congenital gastrointestinal atresias, *Eur. J. Epidemiol.* 12 611-616 (1996)

Stringer, M.D. , K.M. McKenna, R. B. Goldstein, R.A. Filly, N.S. Adzick, M.R. Harrison: Prenatal diagnosis of esophageal atresia, *J. Pediatr. Surg.* 30 1258-1263 (1995)

Tandler, J.: Zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Duodenum in frühen Embryonalstadien, *Morph. JB* 29 187-216 (1902)

Teich, S. , D.P. Barton, M.E. Ginn-Pease, et al.: Prognostic classification for esophageal atresia and tracheoesophageal fistula: Waterston versus Montreal, *J. Pediatr. Surg.* 32 1075-1079 (1997)

Thompson, D.J. , J.A. Molello, R.J. Strebing, et al.: Teratogenicity of adriamycin and daunomycin in the rat and rabbit, *Teratology* 17 151-157 (1978)

Töndury, G. : Zur Pathogenese der Oesophagusatresi, *Z. Kinderchir.* 16 118-133 (1975)

Tongsong, T. , C. Wanapirak, W. Piyamongkol, J. Sudasana: Prenatal sonographic diagnosis of VATER association, *J. Clin. Ultrasound* 27 378-384 (1999)

Tönz, M. , S. Köhli, G. Kaiser: Oesophageal atresia: what has changed in the last 3 decades? *Pediatr. Surg. Int.* 20 768-773 (2004)

Tsao, K.-J. , H. Lee: Extrapleural thoracoscopic repair of esophageal atresia with thracheoesophageal fistula, *Pediatr. Surg. Int.* 21 308-310 (2005)

Vijayaraghava, S.B. : Antenatal diagnosis of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula, *J. Ultrasound Med.* 15 417-419 (1996)

Waterston, D.J. , R.E. Bonham Carter, E. Aberdeen: Oesophageal atresia: Tracheo-oesophageal: A study of survival in 218 infants, *Lancet* 1 819-822 (1962)

Yagel, S., P. Sonigo, V. Rousseau, S. Sarnacki, S. Cohen, A. Benachi : Esophageal atresia diagnosed with three-dimensional ultrasonography, *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 26 307-308 (2005)

Williams A.K., B.Q. Bi, S.W. Beasley: Temporospatial aberrations of apoptosis in the rat embryo developing esophageal atresia, *J. Pediatr. Surg.* 35 1617-1620 (2000)

Zaw-Tun, H.A.: The tracheo-esophageal septum-fact or fantasy? Origin and development of the respiratory primordium and esophagus, *Acta Anat.* 114 1-21 (1982)

Zhou, B., J.M. Hutson, P.J. Farmer, et al.: Apoptosis in tracheo-esophageal embryogenesis in rat embryos with or without adriamycin treatment, *J. Pediatr. Surg.* 34 872-875 (1999)

Abkürzungsverzeichnis

ASD: Vorhofseptumdefekt

AVSD: Artrioventrikulärer Septumdefekt

CCAM: Cystisch adenomatoide Malformation

CMV: Cytomegalie-Virus

DORV: Double outlet right ventricle

FG: Frühgeburt

PDA: Persistierender Ductus arteriosus

SUA: Singuläre Nabelschnurarterie

SSW: Schwangerschaftswoche

TGA: Transposition der großen Arterien

VSD: Ventrikulärer Septumdefekt

Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird hier auf die Darstellung des Lebenslaufes verzichtet

Erklärung

„Ich, Konstanze Christine Hartmann, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Probleme der pränatalen, sonographischen Diagnostik der Ösophagusatresie“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum

Unterschrift