

Diskussion

Ziel der Studie war es, die im Röntgenbild nachweisbaren Veränderungen hinsichtlich ihrer Relevanz in Hinblick auf die Einordnung in Dysostosen, Osteochondrodysplasien und zur Syndromsuche zu beurteilen.

Die erste und auch eine der größten Studien wurde 1977 von FOOTE, WILSON und STEWART [8] auf dem Internationalen Radiologenkongress in Rio de Janeiro vorgestellt, 1978 publiziert. Dabei wurden 2500 Fälle aus den Jahren 1964 – 1977 ausgewertet. Bei 18% der untersuchten Fälle ließen sich Auffälligkeiten an Skelett bzw. Weichteilen nachweisen.

An einer Serie von 340 Feten zeigten GRISCOM und DRISCOLL [11] 1979, dass mit Hilfe postmortaler Röntgenaufnahmen die autoptische Diagnose erweitert, eine physiologische und pathologische Knochenentwicklung erfasst, sowie die Teratogenese bestimmt werden können und maßen den Aussagen die entsprechende Relevanz bei.

Über einen Zeitraum von zwei Jahren werteten MUELLER et coll. [19] post-mortem Radiographien aus und verglichen diese mit den Aussagen der mikro- und makroskopischen Autopsie, bakteriellen Kulturen und Chromosomenstudien, einschließlich Photographien. Auch in dieser Studie wurde der Röntgenaufnahme eine hohe Bedeutung beigemessen, und es wurde geschlussfolgert, diese in jedem Fall durchzuführen.

Während fast ausnahmslos die hohe Wertigkeit von Röntgenaufnahmen anerkannt wird, äußerten sich CREMIN und DRAPER [6] im Jahr 1981 derart, dass diese nur im Falle echter letaler Skelettdysplasien sinnvoll seien. In späteren Studien konnten die Schlussfolgerungen der Autoren nicht gestützt werden, da diese Aussage erst möglich ist, wenn eine Dysplasie eindeutig, d. h. radiologisch ausgeschlossen ist.

1989 publiziert, führten GRØNVALL und GRÆM [12] zusätzlich zu Röntgenaufnahmen in 137 Fällen eine Angiographie in 68 Fällen durch. Dabei ließ sich kein relevanter diagnostischer Zugewinn durch die Angiographien feststellen.

Die letzte große retrospektive Studie wurde im Jahr 2003 von BOURLIÈRE-NAJEAN et coll. [3] veröffentlicht. Es kamen 1193 post-mortem Röntgenaufnahmen zur Auswertung. Bei dieser Studie lag das Augenmerk insbesondere in der Wertigkeit der Röntgenaufnahmen zur Abklärung der Todesursache der Feten. Es wurde unter dem

Aspekt der Todesursache eine Gruppierung in Auffälligkeiten, die während der Schwangerschaft diagnostiziert wurden, in maternale Pathologien sowie in Spontanaborte vorgenommen. Auffälligkeiten am Skelettsystem wurden in 34% der Fälle gefunden. Dabei wurde eine weitere Untergliederung in kleine (unbedeutende) bzw. große (bedeutende) Skelettanomalien vorgenommen.

Osteochondrodysplasien

Die International Working Group on the Classification of Constitutional Disorders of Bone hat 1997 die „International nomenclature and classification of the osteochondrodysplasias“ vorgelegt, welche 2001 aktualisiert wurde (HALL [13]).

Die konstitutionellen Störungen des Skelettsystems werden formal untergliedert in Osteochondrodysplasien und Dysostosen.

Die Osteochondrodysplasien werden untergliedert in Dysplasien, dem entsprechen Abweichungen im Knochen- bzw. Knorpelwachstum, sowie in Osteodystrophien, dem entsprechen Störungen der Knochen- bzw. Knorpeltextur.

Dabei stellen die Skelettdysplasien die weitaus größte Gruppe der Skelettfehlbildungen dar und werden daher auch fälschlicherweise auf Osteodystrophie und Dysostose angewendet.

Während bei den Osteochondrodysplasien aufgrund ihrer Genexpression die phänotypische Ausprägung variieren kann, liegt aufgrund der Störung in der Blastogenese bei den Dysostosen ein statisches Bild der Ausprägung vor.

Die International Nomenclature Group hat die Dysostosen in drei Gruppen unterteilt:

Gruppe A: überwiegend kraniofaziale Beteiligung

Gruppe B: überwiegende Beteiligung vom Achsenskelett

Gruppe C: überwiegende Beteiligung der Extremitäten

Im Untersuchungsgut fand sich bei 13% eine Skelettdysplasie. Diese Zahl liegt bedeutend höher als bei einer ähnlichen Auswertung (BOURLIÈRE-NAJEAN et al. [3]), in welcher lediglich bei 2.6% der Fälle eine Dysplasie vorlag.

Am häufigsten fanden sich die thanatophore Dysplasie, das Kurzrippen(-Polydaktylie)-Syndrom und die Osteogenesis imperfecta (OI). Hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung sollte kritisch auf die kleine Fallzahl hingewiesen werden, dennoch zeigt sich eine ähnliche Verteilung wie bei anderen Autoren mit größeren Fallzahlen (TRETTER [30], RASMUSSEN [23], SHARONY [27]).

Die **thanatophore Dysplasie (TD)** unterscheidet zwei Typen, Typ I mit einer Konfiguration der Femora, welche Telefonhörern ähnlich ist sowie mit nur leicht ausgeprägter Kraniosynostose. Der Typ II weist gerade Femora auf, hier finden sich jedoch ausgeprägte Kraniosynostosen. Beide Typen haben die deutliche Verkürzung der langen Röhrenknochen gemeinsam (WILCOX [33]). Die TD gehört zur Gruppe der letalen Skelettdysplasien. Grundlage der Erkrankung ist ein genetischer Defekt mit Spontanmutationen in FGFR3 (Fibroblast growth factor receptor 3).

Differentialdiagnostisch kommt die Achondroplasie in Betracht. Bei ihr liegt jedoch nur eine gering ausgeprägte Platyspondylie vor. Weitgehende Übereinstimmung der Skelettveränderungen liegt bei der SADDAN (severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans) vor, bei der im Vergleich mit den vorgenannten Formen ein extrauterines Leben jedoch möglich ist.

In die Gruppe der Skelettdysplasien mit hauptsächlicher Beteiligung der Wirbelsäule fällt die **Opsismodysplasie**. Dabei zeigen die Wirbelkörper als typisches Kriterium eine ausgeprägte (wafer-thin vertebra) Platyspondylie. Diese weist auch die akromesomale Dysplasie auf, jedoch weniger ausgeprägt. Im vorliegenden Fall zeigt sich wiederum die große Bandbreite des Auftretens einer Agenesie des Corpus callosum (ACC) in Zusammenhang mit den unterschiedlichsten Syndromen (PARRISH et al. [21]).

Die **Osteogenesis imperfecta** als generalisierte Skeletterkrankung mit reduzierter Knochendichte stellt eine heterogene Gruppe verschiedener Typen und Subtypen dar, welche eine fehlerhafte Typ-I-Kollagen-Synthese gemeinsam haben.

Die Unterscheidung der verschiedenen Typen und Subtypen erfolgt nach der Sillence-Klassifikation (SILLENCE et al. [29]), welche kürzlich erweitert wurde (RAUCH und GLORIEUX [24]). Ihr liegt eine phänotypische und prognostische, keine

pathogenetische Einteilung zugrunde. Neben den skelettalen Veränderungen stellen Farbe der Skleren sowie Dentitionsanomalien weitere Einteilungskriterien dar.

Typ II und III sind die einzigen Formen, die sich bereits pränatal manifestieren, Typ II manifestiert sich perinatal letal, Typ III ist mit einem extrauterinen Leben zu vereinbaren, weist jedoch eine frühe Sterblichkeit auf.

Eine Differentialdiagnose zur Osteogenesis imperfecta stellt die Hypophosphatasie dar (CASWELL et al. [4]), welche sich mit einer verminderten Aktivität der Alkalischen Phosphatase begründen lässt. Dabei beträgt die Letalität bei der perinatalen Form bei 100% (SHOHAT et al. [28]). Im vorliegenden Untersuchungsgut fand sich kein Fall einer Hypophosphatasie. Die Hypophosphatasie grenzt sich zur Osteogenesis imperfecta durch metaphysäre Defekte der langen Knochen ab. Desweiteren finden sich bei ihr keine Schaltknochen.

Die OI gehört zusammen mit der TD zu den häufigsten Skelettdysplasien (TRETTER [30], RASMUSSEN [23], SHARONY [27]). Entsprechend fanden sich im vorliegenden Untersuchungsgut 4 Fälle. In Übereinstimmung mit der Sillence-Klassifikation zeigten sich nur Typ II und III.

Die **Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrome (SRP)** als letale Skelettdysplasien mit autosomal-rezessivem Erbgang sind durch folgende Stigmata charakterisiert: extrem verkürzte Rippen, verkürzte Extremitäten, normalerweise Polydaktylie und multiple Anomalien der inneren Organe. Unterschieden werden dabei mindestens 4 Typen. In letzter Zeit finden sich Hinweise, dass es sich bei ihnen um ein kontinuierliches Spektrum mit unterschiedlich starker Ausprägung der Stigmata handelt (ELCIOGLU [7]).

- Typ 1 (Saldino-Noonan) Schmäler Thorax, ausladendes Abdomen, Aszites
- Typ 2 (Majewski) Ovale Tibiae, ansonsten unauffälliges Skelett, Lippenspalte
- Typ 3 (Verma-Naumoff) Sehr kurze Rippen und Extremitäten
- Typ 4 (Beemer-Langer) Macrocephalus, Hirnanomalien, kurze gebogene Knochen, Polydaktylie kann fehlen

Bei insgesamt 4 Fällen zeigten sich die typischen Skelettanomalien. Es gab jedoch keinen Fall mit Organanomalien.

Insgesamt fand sich zweimal ein Majewski-Typ, welcher verbogene Tibiae aufwies, im Fall des Typs Beemer-Langer zeigten sich verbogene, kurze Extremitäten sowie ein Turmschädel. Beide Typen lassen sich gegen die Saldino-Noonan- wie auch die Verma-Naumoff-Variante durch weniger starke Veränderungen des Beckenskeletts abgrenzen. Differentialdiagnostisch müssen das Jeune-Syndrom und die chondroektodermale Dysplasie ausgeschlossen werden (SPRANGER 2002).

Insgesamt 2 Fälle einer **Achondrogenesis** konnten diagnostiziert werden, dabei gelang in einem die weitere Sub-Klassifikation in einen Typ Langer-Saldino, der zweite konnte nicht näher eingeordnet werden.

Es werden dabei 2 Typen unterschieden, wobei Typ I noch einmal in Typ A und B unterteilt wird. Abzugrenzen war der vorliegende Typ II durch normal breite Rippen.

Im zweiten Fall gelang eine zweifelsfreie Abgrenzung zur Hypochondrogenesis nicht. Beide Formen werden durch Mutationen im COL2A1-Gen verursacht und resultieren in einer fehlerhaften Kollagensynthese.

Veränderungen des Schädelskeletts

Schaltknochen sind nicht pathognomonisch für Skelettdysplasien (cleidocranielle Dysplasie, Osteogenesis imperfecta, Chondrodysplasia punctata) sondern sind auch bei Kretinismus, Progerie und beim Zellweger-Syndrom zu finden (KUHN 2004). Darüberhinaus werden sie als Normvarianten betrachtet. Bei einem Fall fanden sich Schaltknochen, dabei handelte es sich um eine cleidocranielle Dysplasie.

Ein Fall mit Kleeblattschädel fand sich bei der Opsismodysplasie. Die Opsismodysplasie ist in erster Linie durch eine ausgeprägte Platyspondylie und verkürzte Röhrenknochen gekennzeichnet. Ein Kleeblattschädel ist kein

differentialdiagnostisches Hauptkriterium. Akromesomele Dysplasie und Akrodysostose müssen abgegrenzt werden.

Bei den primären Kraniosynostosen werden, je nach Beteiligung der Suturen, folgende Formen unterschieden (VANNIER [31]):

Sutur	Konfiguration der Kalotte	Bezeichnung
Kranznaht, bilateral	Kurz, breit, Hypertelorismus, kurze vordere Schädelgrube	Brachycephalus
Kranznaht, unilateral	Einseitige Abflachung frontal, Hochstand der Orbita	Plagiocephalus
Lambdanaht, bilateral	Kurze hintere Schädelgrube, prominentes Bregma	Turricephalus
Lambdanaht, unilateral	Einseitige Abflachung der hinteren Schädelgrube	Plagiocephalus
Sagittalnaht	Lange, schmale Kalotte	Scaphocephalus, Dolichocephalus
Sämtliche Nähte	Kleine, runde Kalotte	Microcephalus

Die Prävalenz von Kraniosynostosen liegt bei ca. 500 auf 1 Million Lebendgeburten. Kraniosynostosen finden sich bei bestimmten Genmutationen, im Untersuchungsgut im Zusammenhang mit folgenden Syndromen:

1. Apert-Syndrom: Neben einer turricephalen Konfiguration kommt es zu schweren Syndaktylien (sogenannte Handschuhhand). Grundlage der Erkrankung ist ein genetischer Defekt in FGFR2 (Fibroblast growth factor receptor 2). Im Untersuchungsgut fand sich ein Fall eines Apert-Syndroms mit den typischen Stigmata einer Kraniosynostose und schweren Syndaktylien an beiden Händen und Füßen.
2. Crouzon-Syndrom (kraniofaziale Dysplasie): Bis auf eine Mandibulahypoplasie keine Auffälligkeiten am Schädel, in einem vorliegenden Fall zeigten sich Hexadaktylien der Hände und Füße.

3. Thanatophore Dysplasie, Typ I und II: Bei ihr sind ebenfalls verfrühte Nahtfusionen bekannt. Bei den insgesamt 4 Fällen zeigte sich in einem Fall ein Microcephalus, in einem zweiten Fall eine deutlich verkürzte mittlere Schädelgrube.

Von den primären Kraniosynostosen sind die sekundären Formen abzugrenzen. Stellvertretend seien hier Hyperthyreoidismus, Rachitis, Mukopolysaccharidosen, Thalassämie, Sichelzellanämie, Teratogene (Retinoide, Valproinsäure), Hirnatrophie genannt.

Neuralrohrdefekte

Bei insgesamt 12 Feten ergaben sich radiologisch Hinweise auf einen Neuralrohrdefekt mit geringer Ausprägung bei Meningomyelocele bis hin zum Anencephalus. Es müssen primäre Formen von sekundären Formen (Syndrome, Chromosomenanomalien, Teratogene) abgegrenzt werden:

In mehreren Studien wurde bewiesen, dass sich das Auftreten von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezuführung bereits vor der Schwangerschaft drastisch reduzieren lässt. Bekannt ist das teratogene Risiko bei Einnahme von Folsäureantagonisten. Die Einnahme von diesen in der Frühschwangerschaft wurde in keinem der untersuchten Fälle mitgeteilt.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen maternalem Diabetes mellitus und Neuralrohrdefekten hergestellt werden (GREENE [10]). Im Untersuchungsgut wurde ein maternaler Diabetes mellitus in allen Fällen eines Neuralrohrdefektes ebenso nicht mitgeteilt.

In den vier Fällen einer Triploidie zeigten sich keine Zeichen eines Neuralrohrdefektes. Im Falle des Meckel-Gruber-Syndroms fanden sich sowohl ein Anencephalus wie auch eine Polydaktylie.

Wertigkeit der Röntgenaufnahmen zur endgültigen Diagnosefindung

Insgesamt n = 61 (30.5%) der untersuchten Fälle stammen von Spontanaborten.

Bei n = 136 (68%) erfolgte eine Schwangerschaftsbeendigung aufgrund eines auffälligen Ultraschallbefundes, aufgrund einer Infektion bzw. aufgrund einer pathologischen Zytogenetik aus Fruchtwasserzellen.

Aufgrund der notwendigen Differenzierung zwischen sporadischen Skelettanomalien und einer Zuordnung zu genetisch oder nicht genetisch bedingten Syndromen ergibt sich die Notwendigkeit einer Beurteilung des Skeletts, wie im Folgenden ausgeführt.

Bei eindeutigen chromosomalen Aberrationen gibt die Röntgenaufnahme keine zusätzliche Befunderweiterung.

Betrachtet man Spontanaborte bzw. die Fälle eines vorzeitigen Blasensprungs auf der einen und die induzierten Aborte auf der anderen Seite ergibt sich folgende Verteilung:

Befunderweiterung durch das Radiogramm (in Zahlen das Auftreten, n)

<i>Gruppe</i>	<i>Spontanaborte</i>	<i>Induzierte Aborte</i>
Klinische Syndrome	10	68
Skelettdysplasien	1	14

Im Folgenden wird, fallbezogen, das Verteilungsmuster der klinischen Dismorphiezeichen bzw. Todesursachen aufgeführt, die angeführten Syndrome weisen auf die zu erwägenden Differentialdiagnosen hin.

Kardinale pathologische Auffälligkeiten	Syndrom(e)/Stigmata	Zahl der Fälle
Potter-Sequenz (Typ II)	Pallister-Hall, Saldino-Noonan	6
PCKD mit DWM		1
Cleidocranielle Dysplasie	Arthrogrypose	1
Neuralrohrdefekt und Arnold-Chiari		1
Myelomeningocele	Meckel-Syndrom	8
COFS (Pena-Shokeir II)	Kamptodaktylie	2
Analatresie, schwere WS-Fehlbildg.	VA(C)TERL	1
VSD, DORV	VACTERL, Alagille, Holt-Oram, Kabuki	3
DORV, schwere Wirbels.-Fehlbildung	VACTERL	1
Teile des VA(C)TER(L)-Syndroms	VA(C)TER(L)	4
Fallot-Tetralogie	Oto-fazio-zervikales Syndrom	2
Situs inversus totalis	X-linked laterality sequence	1
Mikrozephalie	SLO	4
Apert-Syndrom		1
Meckel-Gruber Syndrom	Polydaktylie	1
Regressionssyndrom		2
Hemihypertrophie		2
Hydrozephalus	Achondroplasie	5
LKGS	SLO	4
Hydronephrose	Lawrence-Moon-Biedl-Bardt	1
Arthrogrypose (Guerin-Stern)	Chondrodysplasie, CCD	3
Holoprosencephalie	SLO, Pseudotrisomie 13	3
Isolierte Femurhypoplasie		1
Akrorenaler Komplex		2
DWM	SLO	2
Oro-fazio-digitales Syndrom (Mohr)		1
Fryns-Syndrom		1
VSD, PKS		1
SLO vs. Pallister-Hall		1

Komplexe skelettale Fehlbildungen		4
DORV		1
Nierenagenesie bds.	VA(C)TERL	1
Cornelia-de-Lange Syndrom		2
Neuralrohrdefekt		1
TAR	ausgeschlossen	1
Pierre-Robin-Sequenz	OPD	1
MELAS		1
Nierenhypoplasie, Fußaplasie		1
Disorganisationssyndrom		1

Abkürzungen:

CCD	cleidocranielle Dysplasie	COFS	cerebro-oculo-facio-skelettales Syndrom
DORV	double-outlet right ventricle	DWM	Dandy-Walker-Malformation
LKGS	Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte	MELAS	mitochondrial encephalomyopathy-lactic acidosis-strokes
OPD	Oto-palato-digitales Syndrom	PCKD	Polyzystische Nierenerkrankung
PKS	Pulmonalklappenstenose	SLO	Smith-Lemli-Opitz Syndrom
TAR	thrombocytopenia – absent radius syndrome	VSD	Ventrikelseptumdefekt
VACTERL	vertebral defects – anal atresia – cardiac anomalies – tracheo-esophageal fistula – esophageal atresia – renal anomalies – limb defect		

Die vorliegenden Ergebnisse erlauben folgende Schlussfolgerung:

Im Vergleich mit vorangegangenen Studien, die teilweise eine deutlich höhere Fallzahl aufweisen konnten, zeigt die obige Aufschlüsselung, dass der postmortalen Röntgenuntersuchung eine Schlüsselrolle zukommt. Neben der Klassifikation der eigentlichen Skelettdysplasien zeigt sich die Notwendigkeit der Anfertigung einer Röntgenaufnahme auch zur Einordnung in Syndrome.

In unserem Untersuchungsgut konnte mit der Röntgenaufnahme, die zum einen die pathologisch erhobenen Befunde stützte, zum anderen den pathologischen Befund erweiterte, in fast 40% der Fälle eine weitere Einordnung in Syndrome erfolgen. Hierbei sind die echten Skelettdysplasien nicht mitgerechnet.

Die vorliegende Auswertung lässt sich gut mit der Studie von Bourlière-Najean (BOURLIÈRE-NAJEAN et al. [3]) vergleichen, da ein ähnlicher Ansatz verfolgt wurde und die Daten aus dem gleichen Untersuchungszeitraum stammen:

Während die Arbeitsgruppe aus Marseille eine Prävalenz von Skelettauffälligkeiten von 40% angibt, liegt sie im vorliegenden Untersuchungsgut bei 66%. Dieses ist mit Sicherheit darauf zurückzuführen, dass in Berlin nicht jedes Totgeborene bzw. jeder induzierte Abort der Radiographie zugeführt wird [Aussage Prof. Dr. med. Stöver] und somit die für Kliniker und Pathologen unzweifelhaften Fälle nicht erfasst werden.

Hinsichtlich der Unterscheidung kleiner vs. großer Anomalien ergibt sich im Untersuchungsgut ein Verhältnis 1:3. Hier zeigt sich ein deutlicher Unterschied zu Bourlière-Najean, die häufiger kleine Anomalien nachwies.

Zu diskutieren ist die Relevanz der kleinen Anomalien wie Rippenzahlanomalien. Diese waren, wie bereits aus Voruntersuchungen bekannt, überhäufig mit Trisomien assoziiert.

Ausdrückliche Erwähnung sollte das hohe Niveau der pränatalen Diagnostik finden, da sich im Untersuchungsgut kein Fall eines aufgrund einer fetalen Pathologie induzierten Abortes findet, bei dem sich in der pathologischen, genetischen bzw. radiologischen Aufarbeitung ein kompletter Normalbefund fand. Somit bestanden keine falsch positiven pränatalen Befunde.