

Aus dem Medizinischen Versorgungszentrum (MVZ)

Pränatal-Medizin München

Frauenärzte und Humangenetiker

Diagnostische Validität der sonographischen Diagnostik
von Skelettdysplasien im Vergleich zur Molekulargenetik

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Antonia Rieger, geb. Bölke

aus

München

2020

**Mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität München**

Berichterstatter: PD Dr. med. Thomas Schramm

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Johannes Zander

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: PD Dr. med. Moneef Shoukier

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 12.11.2020

Eidesstattliche Versicherung

Rieger, Antonia

(Name, Vorname)

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Diagnostische Validität der sonographischen Diagnostik von Skelettdysplasien im Vergleich zur Molekulargenetik“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 28.11.2020

____*Antonia Rieger*____ Unterschrift Doktorand

Inhaltsverzeichnis

1	<u>EINLEITUNG</u>	<u>6</u>
2	<u>MATERIAL UND METHODIK</u>	<u>9</u>
2.1	PATIENTENKOLLEKTIV	9
2.2	VERGLEICHSKOLLEKTIV	10
2.3	DIAGNOSTIK	10
2.3.1	SONOGRAPHIE	10
2.3.2	AUSWERTUNG DER BIOMETRISCHEN DATEN	11
2.3.3	MOLEKULARGENETISCHE ANALYTIK	13
2.3.4	PERINATALE OBDUKTION UND PÄDIATRISCHE BEURTEILUNG	14
2.3.5	BEURTEILUNG DER DIAGNOSTISCHEN VALIDITÄT DER PRÄNATALEN SONOGRAPHIE	15
3	<u>ERGEBNISSE</u>	<u>15</u>
3.1	AUSWERTUNG DES KOLLEKTIVS	15
3.1.1	ALLGEMEIN	15
3.1.2	DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT	16
3.1.3	GESTATIONSALTER	16
3.1.4	DIFFERENZIERUNG LETALER UND NON-LETALER SKELETTDYSPLASIEN	17
3.1.5	FALSCH POSITIVE DIAGNOSEN	22
3.1.6	KRANKHEITSBILDER MIT AUSWERTUNG DES EIGENEN KOLLEKTIVS UND ERSTELLEN VON Z-SCORES	23
3.1.6.1	Osteogenesis imperfecta	24
3.1.6.2	Thanatophore Dysplasie	32
3.1.6.3	Kurz-Rippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe (SRTD)	39
3.1.6.4	Achondroplasie und Hypochondroplasie	47
3.1.6.5	Achondrogenese und Hypochondrogenese	52
3.1.6.6	Chondrodysplasia punctata	58
3.1.6.7	Kampomele Dysplasie	62
3.1.6.8	Weitere Skelettdysplasien	64
3.1.6.8.1	<i>Atelosteogenesis und Bumerang-Dysplasie</i>	64
3.1.6.8.2	<i>Hypophosphatasie</i>	67
3.1.6.8.3	<i>Spondyloepiphysäre Dysplasie</i>	68
3.1.6.8.4	<i>Opsismodysplasie</i>	70
3.1.6.8.5	<i>Diastrophische Dysplasie</i>	72
3.1.6.9	Unklare Skelettdysplasie	73
3.2	AUSWERTUNG DES VERGLEICHSKOLLEKTIVS	76
3.3	MOLEKULARGENETIK	78
3.3.1	MOLEKULARGENETISCHE ANALYSE IM KOLLEKTIV	78
3.3.2	NGS-FALLBEISPIELE AUS DEM KOLLEKTIV	81
4	<u>DISKUSSION</u>	<u>83</u>
4.1	MATERIAL UND METHODIK	83
4.2	AUSWERTUNG DES KOLLEKTIVS	86
4.2.1	ALLGEMEIN	86
4.2.2	DIAGNOSTISCHE WERTIGKEIT	88
4.2.3	GESTATIONSALTER	90
4.2.4	DIFFERENZIERUNG LETALER UND NON-LETALER SKELETTDYSPLASIEN	91
4.2.5	FALSCH POSITIVE DIAGNOSEN	95
4.2.6	KRANKHEITSBILDER MIT AUSWERTUNG DES EIGENEN KOLLEKTIVS UND ERSTELLEN VON Z-SCORES	96
4.2.6.1	Osteogenesis imperfecta	97

4.2.6.2	Thanatophore Dysplasie.....	98
4.2.6.3	Kurzrippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe	99
4.2.6.4	Achondroplasie und Hypochondroplasie.....	101
4.2.6.5	Achondrogenese und Hypochondrogenese	102
4.2.6.6	Chondrodysplasia punctata	103
4.2.6.7	Kampomele Dysplasie	104
4.2.6.8	Weitere Skelettdysplasien.....	105
4.2.6.8.1	Atelosteogenesis und Bumerang-Dysplasie.....	105
4.2.6.8.2	Hypophosphatasie.....	106
4.2.6.8.3	Spondyloepiphysäre Dysplasie.....	107
4.2.6.8.4	Opsismodysplasie	108
4.2.6.8.5	Diastrophische Dysplasie	109
4.2.6.9	Unklare Skelettdysplasien	110
4.3	MOLEKULARGENETIK	110
4.3.1	STELLUNG DES NGS IN DER DIAGNOSTIK VON SKELETTDYSPLASIEN ANHAND VON FALLBEISPIELEN	110
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	114
6	<u>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</u>	117
7	<u>DIAGRAMMVERZEICHNIS</u>	119
8	<u>TABELLENVERZEICHNIS</u>	122
9	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	125

1 Einleitung

Skelettdysplasien sind monogene Krankheiten mit unterschiedlichen Erbgängen. Sie sind durch eine generalisierte Entwicklungsstörung, die vor allem das Knochen- und Knorpelgewebe betreffen, charakterisiert. Hauptmerkmale sind ein dysproportionierter Minderwuchs, pathologische Verformungen, Beschaffenheit und Größe des gesamten Skeletts. Das klinische Erscheinungsbild reicht von milden Formen, die erst nach Jahren in Erscheinung treten, bis hin zu schweren, komplexen Fehlbildungen, die letal verlaufen (Superti-Furga 2016).

Skelettdysplasien zählen zu den seltenen Erkrankungen mit einer Inzidenz von etwa 2,0 auf 10.000 Geburten in Europa (EUROCAT 2013 - 2017).

Trotz der Seltenheit ist das korrekte Erkennen von Skelettdysplasien mithilfe prägnanter Marker sehr wichtig, weil häufig schwerwiegende Begleiterkrankungen wie Lungenhypoplasie bestehen, die perinatal zum Tod führen. Non-letale Skelettdysplasien ziehen zum Großteil lebenslang kostenintensive medikamentöse, physiotherapeutische oder wiederholte operative Therapien mit unzähligen Klinikaufenthalten nach sich. Auch kommt es häufig zu einer nicht zu unterschätzenden erheblichen physischen und psychischen Belastung des Betroffenen selbst und der Angehörigen.

Der Goldstandard für die prä- und postnatale Diagnose einer Skelettdysplasie ist die Molekulargenetik (Goncalves, Espinoza et al. 2004). Das pränatale Erkennen bzw. die Verdachtsdiagnose von Skelettdysplasien erfolgt primär durch die pränatale Sonographie, sowie sekundär häufig durch die postnatale radiologische und pathologische Untersuchung. (Gaffney, Manning et al. 1998, Milks, Hill et al. 2017).

Heutzutage können alle letal verlaufenden und auch die vom Schweregrad her als moderat einzustufenden Skelettdysplasien sonographisch entdeckt werden (Witters, Moerman et al. 2008, Schramm, Gloning et al. 2009). Dennoch ist die Differenzierung einer Skelettdysplasie durch die fetale Sonographie nach wie vor eine große Herausforderung. Ursächlich sind hierfür, trotz des großen Fortschritts in der Bildgebung und der genetischen Diagnostik, die große Zahl an Skelettdysplasien mit ihrer phänotypischen Vielfalt und ihre unzähligen Überlappungen. Dazu gehören auch die unterschiedlichen Gestationsalter, in denen sich skelettale Auffälligkeiten manifestieren und sonographisch erkennbar werden (Dighe, Fligner et al. 2008).

Unter den non-letalen Formen gibt es einige, die sich sonographisch nicht oder erst spät detektieren lassen.

Die Vererbung kann autosomal-dominant, autosomal-rezessiv oder x-chromosomal erfolgen (Superti-Furga and Unger 2007).

Aktuell sind aufgrund der Vielzahl an verursachenden Genmutationen mehr als 430 verschiedene Entitäten bekannt, die vor allem molekulargenetisch definiert sind. Immerhin sind als Ursache Mutationen auf mehr als 360 Genen bekannt. Und es werden kontinuierlich neue Mutationen entdeckt (Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015, Milks, Hill et al. 2017).

Meistens sind Skelettdysplasien durch de novo Mutationen verursacht und können somit nicht auf eine familiäre Vorbelastung zurückgeführt werden (Sharony, Browne et al. 1993). Daher können nur durch eine systematische Screening-Sonographie Hinweise für Skelettdysplasien erkannt werden (G-BA 2016).

Die fetale Biometrie ist ein essentieller Bestandteil der Screening-Ultraschalluntersuchung von Schwangeren, insbesondere für das frühzeitige Erkennen von Auffälligkeiten des fetalen Wachstums und von Fehlbildungen.

Zum einen erleichtert die ständige Verbesserung hochauflösender Ultraschallgeräte die endgültige Diagnosestellung durch die differenzierte Sonographie, zum anderen lassen sich durch die großen Fortschritte in den molekulargenetischen Techniken seit Einführung des Next-Generation-Sequencing (NGS) Skelettdysplasien leichter nachweisen.

Seit circa zehn Jahren ist die Leistungsfähigkeit der genetischen Analyse extrem gestiegen. Die neuen Methoden wie das Next-Generation-Sequencing (NGS) ermöglichen durch eine massenhaft parallel verlaufende Analyse einzelner Sequenzabschnitte, dass immer mehr DNA-Information in immer kürzerer Zeit und mit geringeren Probenmengen gewonnen werden kann. Durch zusätzliche Automatisierung und Miniaturisierung der Verfahren werden diese auch zunehmend kostengünstiger (Ethikrat 2013).

Aktuell wird das sonographisch gemessene fetale Wachstum, das heißt das Wachstum der langen Röhrenknochen, des Kopf- und Abdomenumfanges etc. in den meisten Publikationen anhand von Perzentilen dargestellt. Bei Wachstumsabweichungen unterhalb der fünften bzw. oberhalb der 95sten Perzentile wird die Darstellung bezüglich des Ausmaßes wenig aussagefähig. Die Darstellung in Form von Z-Scores kann für diese extremen Wachstumsdifferenzen und den Verlauf eine deutlich genauere Methode sein (DeVore 2017).

Bezüglich Skelettdysplasien gibt es dazu nur wenige Publikationen. Die letzte große Studie, in der, ebenfalls im Rahmen der Diagnostik von Skelettdysplasien, auf Z-Scores eingegangen wurde, wurde im Jahr 2009 von Schramm et al. veröffentlicht (Schramm, Gloning et al. 2009).

In dieser Studie wurde ein Kollektiv der I. Frauenklinik der Universität München und der Pränatal-Medizin-München retrospektiv ausgewertet und insgesamt 178 Fälle eingeschlossen, bei denen pränatal durch Sonographie im Zeitraum von 1985 bis 2007 die Diagnose einer Skelettdysplasie gestellt wurde. Diese Fälle wurden in Hinblick auf die korrekte, sonographische Diagnose ausgewertet. Zusätzlich wurden erstmals für die Femurlänge, den Thoraxumfang und den Kopfumfang Z-Scores berechnet und für die zehn in dieser Studie häufigsten Skelettdysplasien grafisch dargestellt.

Das für diese Dissertation ausgewertete Datenmaterial wurde im Anschluss an die o.g. Studie gesammelt und ist somit die Fortführung einer großen Datensammlung von sonographisch diagnostizierten Skelettdysplasien.

Die Reihenfolge der in dieser Studie besprochenen Skelettdysplasien orientiert sich an der aktuellen Version der Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders von Bonafé et al. aus dem Jahr 2015 (Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015).

Bereits 1970 entstand die Ursprungsversion, die „International Nomenclature Of Constitutional-Intrinsic Bone Disease“. Diese Einteilung der genetisch vererbaren Skeletterkrankungen wurde durch eine Gruppe von Experten erstellt und soll einen besseren Überblick über die große Zahl an verschiedenen Entitäten geben und eine Hilfestellung bei der Diagnosefindung sein. Seitdem wurde die Einteilung durch die „International Skeletal Dysplasia Society“ (ISDS) kontinuierlich aktualisiert. Anfänglich wurden für die Einteilung der Entitäten lediglich klinische, radiologische und pathologische Kriterien herangezogen. Über die letzten 30 Jahre wurden die entsprechenden Genmutationen zunehmend die Basis für die Klassifikation (Hall 2002). Seitdem wurde die „Nosology and Classification of Genetic Skeletal Disorders“, kontinuierlich angepasst und verändert, zuletzt im Jahr 2015.

Aktuell besteht sie aus 42 Gruppen, die teils rein klinisch, teils durch radiologische Kriterien und teils nach ihrer genetischen Ursache definiert sind (Superti-Furga and Unger 2007, Warman, Cormier-Daire et al. 2011, Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015).

Zielsetzung

Mit dieser Studie wurde das von 2007 bis 2016 erhobene Datenmaterial in Hinblick auf die Korrektheit der sonographischen Diagnose ausgewertet und für alle in dieser Studie vorkommenden Skelettdysplasien Z-Scores erstellt und interpretiert. Ziel war es, die diagnostische Validität der differenzierten sonographischen Untersuchung herauszuarbeiten.

2 Material und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die Untersuchung erstreckt sich nach Publikation eines ersten Kollektivs mit 162 Schwangerschaften mit Skelettdysplasien von 1/1985 bis 4/2007 (Schramm, Gloning et al. 2009) über den Zeitraum Mai 2007 bis Juni 2016.

Eingeschlossen wurden alle Schwangerschaften, bei denen der sonographische Verdacht auf eine Skelettdysplasie erhoben wurde und eine Information über das Outcome nach Schwangerschaftsabbruch oder Geburt sowie die endgültige klinische Diagnose vorliegt. Zusätzlich wurden die Schwangerschaften eingeschlossen, bei denen in diesem Zeitraum die endgültige Diagnose einer Skelettdysplasie gestellt wurde, diese pränatal jedoch nicht erkannt wurde (falsch negativ).

Der Goldstandard für die klinische Diagnose war, soweit vorhanden, die molekulargenetische Diagnose. Alternativ wurden das Ergebnis der Obduktion oder die pädiatrische Beurteilung zur Diagnosestellung herangezogen.

Die molekulargenetischen Analysen wurden größtenteils im molekulargenetischen Labor der Pränatal-Medizin München durchgeführt. In einigen Fällen erfolgte die genetische Diagnostik in externen Laboratorien. Die pädiatrischen Diagnosen wurden jeweils in der Klinik gestellt, in der das betroffene Neugeborene geboren wurde.

Zur Bild- und Befunddokumentation der sonographischen Untersuchungen wurde die Datenbank Viewpoint 5 der Firma General Electrics Healthcare verwendet. Die daraus erstellten Excel-Tabellen enthalten von jedem Fall folgende Informationen:

- das Gestationsalter jeder Schwangerschaft zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung
- Datum der Erstuntersuchung

- Biometrische Daten: Biparietaler Durchmesser (BPD), Frontookzipitaler Durchmesser (FOD), Kopfumfang (HC), Thoraxumfang (ThU), Abdomenumfang (AC), Femurlänge (FL), Tibialänge (Ti), Fibulalänge (Fi), Humeruslänge (Hu), Radius- und Ulnalänge (Ra, Ul), Fußlänge (Fuß)
- Die medianen Referenzwerte und Standardabweichungen vom Referenzwert aller Messdaten
- Z-Scores der Messwerte HC, ThU, AC, FL, Ti, Fi, Hu, Ra, Ul, Fuß
- Sonographische Diagnose
- Postnatale Diagnose (Obduktion oder pädiatrische Beurteilung)
- Ergebnis der molekulargenetischen Analyse, soweit erfolgt
- Information über das Outcome (Geburt oder Abruption)

2.2 Vergleichskollektiv

Für das Vergleichskollektiv wurden im Zeitraum von Februar 2007 bis August 2016 alle Schwangerschaften zusammengetragen, bei denen außerhalb der Pränatal-Medizin München durch Ultraschall die Verdachtsdiagnose einer Skelettdysplasie gestellt wurde und Fruchtwasser, Chorionzotten oder Nabelschnurblut nach intrauteriner Nabelschnurpunktion zur molekulargenetischen Diagnostik an das Labor der Pränatal-Medizin München geschickt wurde.

In wenigen Fällen wurden zusätzlich zu dem genetischen Material die Ultraschallbilder zur Mitbeurteilung durch das Team der Pränatal-Medizin München geschickt. Für die Auswertung wurde die primäre Ultraschalldiagnose durch den zuweisenden Arzt mit dem Ergebnis der molekulargenetischen Analyse verglichen. Hierbei wurde lediglich bewertet, ob die Verdachtsdiagnose einer Skelettdysplasie genetisch gesichert werden konnte.

2.3 Diagnostik

2.3.1 Sonographie

Die sonographische Untersuchung der Feten erfolgte zu jedem Gestationsalter gemäß den Qualitätsanforderungen der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) im ersten und zweiten Trimenon an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung (Merz, Eichhorn et al. 2012, von Kaisenberg, Chaoui et al. 2016)

In den oben genannten Publikationen von Merz et al. von 2012 und von von Kaisenberg et al. von 2016 sind die zu untersuchenden Organe und Skelettabschnitte sowie die in Abschnitt 2.1. erwähnten biometrischen Messstrecken und weitere Parameter wie Kleinhirn und Augenabstände aufgeführt. Zielsetzung ist eine möglichst komplette anatomische Untersuchung des Fetus. Darüber hinaus werden die Anforderungen der Bilddokumentation festgelegt.

Die Untersuchungen erfolgten durch Untersucher, die nach den DEGUM-Richtlinien für die Stufen II und III zertifiziert sind ([www. DEGUM.de](http://www.DEGUM.de)).

Es wurden die Ultraschallgeräte Voluson E8 und Voluson E10 der Firma General Electrics (GE Healthcare, Milwaukee, USA, und Zipf, Österreich) verwendet, die sowohl zwei- als auch dreidimensionale Untersuchungen ermöglichen.

Bezogen auf die Diagnostik von Skelettdysplasien umfasste die Ultraschalluntersuchung in fast jedem Fall die komplette Messung aller langen Röhrenknochen der vier Extremitäten und den Vergleich der jeweiligen Segmente. Hierbei wurde zwischen der proportionalen Mikromelie (= gleichmäßig verkürzte lange Röhrenknochen), Rhizomelie (= Verkürzung der Oberarm-/Oberschenkelknochen), Mesomelie (= Verkürzung der Unterarm-/Unterschenkelknochen) und Acromelie (= Verkürzung der Finger-/Zehenknochen) unterschieden. Die langen Röhrenknochen wurden auf Frakturen, Verformung, metaphysäre Anomalien und Demineralisation hin beurteilt. Des Weiteren wurden die Umfänge von Kopf, Thorax und Abdomen gemessen. Die genaue Untersuchung der Hände und Füße auf Polydaktylie oder Syndaktylie sowie des Schädels, des Gesichts, der Wirbelsäule und der inneren Organe waren ebenfalls Teil der detaillierten, sonographischen Untersuchung (Goncalves, Espinoza et al. 2004).

2.3.2 Auswertung der biometrischen Daten

Für diese Studie wurden von allen Schwangerschaften die o.g. fetalen Wachstumsparameter mit standardisierten Perzentilenkurven verglichen, die auf Werten großer Vergleichsgruppen beruhen.

Diese Vergleichsgruppen repräsentieren die Maße der gesunden Normalbevölkerung. Eine Perzentile ist Maß für die Streuung einer statistischen Verteilung. Sie ist ein Wert, unter welchen ein bestimmter Prozentsatz an Beobachtungen fällt. Der Medianwert einer Gruppe von Messungen entspricht der 50. Perzentile. Befindet sich ein Wert beispielsweise auf der zehnten Perzentilenkurve, bedeutet das, dass 10 % der Werte einer

großen Vergleichsgruppe unterhalb dieses Wertes liegen. Die Perzentilen liegen zwischen eins und 100.

Bei den Perzentilenkurven werden als Obergrenze die 95 % - Werte, der Median und als Untergrenze die 5 % - Werte angegeben. Diese Cut-Offs sind willkürlich gesetzt und zielen auf eine ausreichend hohe Erkennungsrate für Krankheiten (Sensitivität) ab. Höhere Cut-offs, wie die Angabe des Bereichs zwischen der ersten und der 99. Perzentile, würden zwar die Spezifität erhöhen, jedoch wäre dafür die Sensitivität niedriger.

Gemäß dem Vorgehen der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) wurden für die Wachstumsparameter FL, BPD, FOD, HC und AC die Normkurven aus der Querschnittsstudie von R. J. Snijders und K. H. Nicolaides verwendet (Snijders and Nicolaides 1994).

Referenzkurven für den Thoraxumfang wurden der Studie von J. A. M. Laudy und J. W. Wladimiroff entnommen (Laudy and Wladimiroff 2000). Die Messdaten aller langen Röhrenknochen (Hu, Ra, Ul, Ti, Fi) wurden mit den Normkurven aus der Querschnittsstudie von L. S. Chitty und D. G. Altmann verglichen (Chitty and Altman 2002).

Die Abweichung des Wachstums sowie die Wachstumsgeschwindigkeit einzelner Skelettabschnitte lassen sich durch die Berechnung des Vielfachen der Standardabweichung (SD), der sog. Z-Scores, quantifizieren (De Vore 2017).

Für die Berechnung von Z-Scores werden der Median und die Standardabweichung einer Studienpopulation benötigt, die eine Normalverteilung aufweist:

$$\text{Z-Score} = \frac{\text{Gemessener Wert} - \text{Median der Werte der Normalbevölkerung}}{\text{Standardabweichung der Werte der Normalbevölkerung}}$$

(Sananes, Guigue et al. 2009).

In diesem Kollektiv wurden für alle Messwerte der Extremitäten, des Kopfumfangs und des Knochenthorax die entsprechenden Z-Scores mit o.g. Formel kalkuliert.

Die Ergebnisse der Z-Scores wurden in Form von Graphen dargestellt.

Die Standardnormalverteilung mit -1 bis +1 SD, umfasst 68 % der Vergleichspopulation. Ein Intervall von -2 bis +2 SD schließt 95 % der Vergleichspopulation ein. Die fünfte Perzentile entspricht daher -1,645 SD und die 95. Perzentile +1,645 SD (Sananes, Guigue et al. 2009).

Alle Berechnungen der Parameter und Grafiken wurden mit dem Programm Microsoft Excel und dem dazugehörigen Grafiktool erstellt.

2.3.3 Molekulargenetische Analytik

Bei sonographischen Auffälligkeiten erhielt die Schwangere das Angebot einer diagnostischen Punktion der Plazenta (Chorionzottenbiopsie bzw Plazentazentese), Entnahme von Fruchtwasser (Amniozentese) oder Untersuchung fetalen Blutes aus der Nabelschnurvene sowie eine genetische Beratung. In 17 Fällen erfolgte pränatal keine Entnahme fetaler Zellen zur genetischen Analyse.

DNA-Sequenzierung nach Sanger

Zum Erkennen genetisch bedingter Erkrankungen sind mehrere Verfahren bekannt. Grundlage jedes Verfahrens ist das Ablesen der Basensequenz in einem bestimmten Abschnitt der DNA und somit das Erkennen von Veränderungen in der Nukleotidabfolge, sog. Mutationen beispielsweise durch einen Basenaustausch oder die Deletion einer oder mehrerer Basen. In diesem Kollektiv wurden zwei Verfahren für die molekulargenetische Analyse angewandt, die sogenannte Sanger-Sequenzierung und das „Next generation sequencing (NGS)“.

Die DNA-Sequenzierung nach Sanger gehört zu den klassischen Analysemethoden und wurde im Jahre 1977 erstmals vom britischen Biochemiker Frederik Sanger vorgestellt. Bei dieser Methode wird ein mit Fluoreszenzfarbstoffen markierter DNA-Strang in vitro hergestellt. Diese Methode besteht aus zahlreichen, nacheinander geschalteten Zyklen. Ein Zyklus besteht aus drei Schritten. Im ersten Schritt erfolgt die Aufteilung der DNA-Doppelhelix in zwei Einzelstränge durch Denaturierung. Als nächstes setzt ein sequenzspezifischer Primer jeweils komplementär an der Zielsequenz des DNA-Stranges an und dient als Startpunkt für die DNA-Polymerase. Die DNA-Polymerase bildet mit den beigefügten vier 2-Desoxyribonucleotriphosphaten (dATP, dTTP, dCTP und dGTP) in vier parallelen Reaktionen je einen komplementären Strang. Die ebenfalls zugefügten Didesoxytriphosphat (ddATP, ddTTP, ddCTP und ddGTP) werden ebenfalls durch DNA-Polymerase eingebaut und bewirken dabei einen Abbruch des Vorganges. Dieser Zyklus wiederholt sich vielfach. Die dabei zahlreich entstandenen DNA-Stränge von unterschiedlicher Länge werden durch Gelelektrophorese ihrer Größe nach sortiert. Als Ergebnis entsteht die Basenabfolge einer bestimmten DNA-Sequenz (Passarge 2004).

Die Auswertung und der Sequenzabgleich zur entsprechenden Referenz erfolgten mittels der Software SequencePilot (www.jsi-medisys.com). Für die Beurteilung von Varianten wurden die Datenbanken dbSNP, HGMD und UniProt, sowie die Prediktionsprogramme

PredictSNP, MAPP, PhDSNP, SNAP, nsSNPAnalyzer, SIFT, PolyPhen-1, PolyPhen-2 und Panther verwendet.

Next generation sequencing (NGS)

NGS ist die Bezeichnung für neuartige genanalytische Verfahren, die eine massive parallele Sequenzierung von Millionen DNA-Molekülen in einem einzigen Sequenzierlauf ermöglichen. Hierbei werden die kodierenden Exons und angrenzenden intronischen Sequenzen (Spleißstellen) von mehreren hundert Krankheitsgenen, nachdem diese zerlegt und klonal amplifiziert worden sind, simultan und vielfach sequenziert. Zur Erleichterung bei der Auswahl der Gene werden sogenannte Gen-Panels herangezogen, die alle Gene, die nach aktueller Literaturlage mit dem entsprechenden Phänotyp assoziiert sind, analysiert werden (Robert-Koch-Institut 2013).

In den Fällen, in denen die genetische Analyse mittels NGS durchgeführt wurde, erfolgte die Untersuchung der kodierenden Bereiche einschließlich angrenzender Intronregionen von 174 Genen eines Skelettdysplasie-Panels.

Mit der True-Sight One/Nextera Methode wurde die genomische DNA prozessiert, relevante Bereiche angereichert und mittels PCR amplifiziert. Hierfür wurde in der Praxis für Pränatal-Medizin München die NGS- Methode der Firma Illumina verwendet (Illumina 2018). Die Analyse erfolgte anschließend mittels massiver paralleler Sequenzierung aus dem MiSeq Benchtop System (Illumina 2018).

Mittels herkömmlicher Sanger-Sequenzierung auf dem Genetic Analyzer (Applied Biosystem / Life Technologies) werden gefundene, potentiell pathogene Varianten, sowie unklare Varianten mit einer Allelfrequenz von >20 % ggf. nachsequenziert.

2.3.4 Perinatale Obduktion und pädiatrische Beurteilung

Zur Sicherung der pränatal erhobenen Befunde wurde nach Abbruch der Schwangerschaft in der Mehrzahl der Fälle eine Röntgenuntersuchung, Obduktion und histologische Untersuchung vorgenommen. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Obduktion von einem spezialisierten Pathologen, Prof. Dr. Andreas Nerlich, durchgeführt.

Die pädiatrische Beurteilung erfolgte in der Regel in der jeweiligen Geburtsklinik, Kinderklinik oder durch den niedergelassenen Pädiater im Rahmen der zweiten Vorsorgeuntersuchung (U2).

2.3.5 Beurteilung der diagnostischen Validität der pränatalen Sonographie

Um die diagnostische Validität der pränatalen Sonographie zu beurteilen, wurden die Diagnosen der pränatalen Ultraschalluntersuchung und die postnatalen Diagnosen nach ihrer Richtigkeit in vier Kategorien eingeteilt: Bei kompletter Übereinstimmung der prä- und postnatalen Diagnose wurde der Befund als komplett richtig positiv (krp) gewertet. Als partiell richtig positiv wurde die Diagnose bezeichnet, wenn eine Skelettdysplasie erkannt, jedoch die falsche Diagnose gestellt wurde (prp). Bei falscher Diagnosestellung wurde die Diagnose als falsch negativ (fn) oder falsch positiv (fp) bewertet.

Zudem wurde jede Diagnose prä- und postnatal auf ihre Letalität hin bewertet und in „obligat letal“ (l) und „fakultativ letal“ (fl) und „non letal“ (nl) eingeteilt.

3 Ergebnisse

3.1 Auswertung des Kollektivs

3.1.1 Allgemein

Bei 167 Schwangerschaften wurde pränatal die Diagnose einer Skelettdysplasie gestellt. Von acht Schwangerschaften konnten die Daten über das Outcome und die endgültige Diagnose nicht eingeholt werden (lost to follow up). In zwei Fällen wurde pränatal die Diagnose einer Skelettdysplasie fälschlich nicht gestellt (falsch negativ). In beiden Fällen konnte jedoch die Skelettdysplasie pädiatrisch und molekulargenetisch diagnostiziert werden. Das im Rahmen dieser Arbeit berichtete Kollektiv umfasst somit 161 Schwangerschaften.

Bei 146 Feten konnte die Diagnose der Skelettdysplasie endgültig gestellt werden. Davon wurde der Verdacht auf Skelettdysplasie in 99 % (144/146) auch pränatal gestellt. Eine molekulargenetische Diagnostik aus Fetalblut, Plazentazotten oder Fruchtwasser erfolgte in 140 Fällen. 100mal wurde anhand des molekulargenetischen Befundes die endgültige Diagnose gestellt. Die sonographische Diagnose konnte somit in 86 Fällen molekulargenetisch bestätigt werden. In 40 Fällen wurden Mutationen bestimmter Gene ausgeschlossen. In diesen Fällen konnte die Diagnose nur klinisch durch Obduktion bzw. pädiatrische Untersuchung erfolgen. Bei 21 Schwangerschaften erfolgte keine molekulargenetische Diagnostik.

3.1.2 Diagnostische Wertigkeit

Sonographisch wurde die Diagnose komplett richtig positiv (krp) in 78 % (114/146) gestellt. In 20 % (30/146) wurde eine Skelettdysplasie diagnostiziert, bei denen entweder eine unklare oder eine falsche spezielle Diagnose vorlag. Diese Fälle wurden als partiell richtig positiv (prp) klassifiziert. In 15 Fällen (9 %) wurde pränatal eine Skelettdysplasie diagnostiziert, die postnatal nicht bestätigt wurde (Falsch positiv (fp)).

	Fälle	%
Eingeschlossene Schwangerschaften	161	
Endgültige Diagnose Skelettdysplasie	146	90,7 (146/161)
Komplett richtig positiv (krp)	114	78,1 (114/146)
Partiell richtig positiv (prp)	30	20,5 (30/146)
Falsch negativ (fn)	2	1,4 (2/146)
Falsch positiv (fp)	15	9,3 (15/161)

Tabelle 1. Aufteilung aller in dieses Kollektiv eingeschlossene endgültige Skelettdysplasien in „komplett richtig positiv“ (krp), „partiell richtig positiv“ (prp), „falsch negativ“ (fn), „falsch positiv“ (fp).

3.1.3 Gestationsalter

Das Gestationsalter bei Erstvorstellung variiert zwischen den einzelnen Skelettdysplasien. Der früheste Zeitpunkt, zu dem die Diagnose einer Skelettdysplasie gestellt wurde, war in 12+1 Wochen. Sowohl die Achondrogenese als auch die Ellis-van Creveld Dysplasie und Thanatophore Dysplasie Typ 1 wurden bereits zu diesem Zeitpunkt jeweils einmal korrekt erkannt.

Insgesamt wurden 78 % aller bestätigten Skelettdysplasie (113/146) bis zur 24. Woche, 8 % (12/146) bis zur 13. Woche und 23 % (33/146) zwischen der 24. und 40. Woche erkannt (siehe Diagramm 1). In Diagramm 2 werden die Gestationsalter für die sieben häufigsten Skelettdysplasien aufgeführt.

Mehrheitlich im dritten Trimenon der Schwangerschaft erkannt wurde die Achondroplasie. In diesem Kollektiv wurde sie in 83 % (15/18) nach der 30. Woche diagnostiziert. Die späteste Diagnosestellung einer Skelettdysplasie war in 35+6 Wochen.

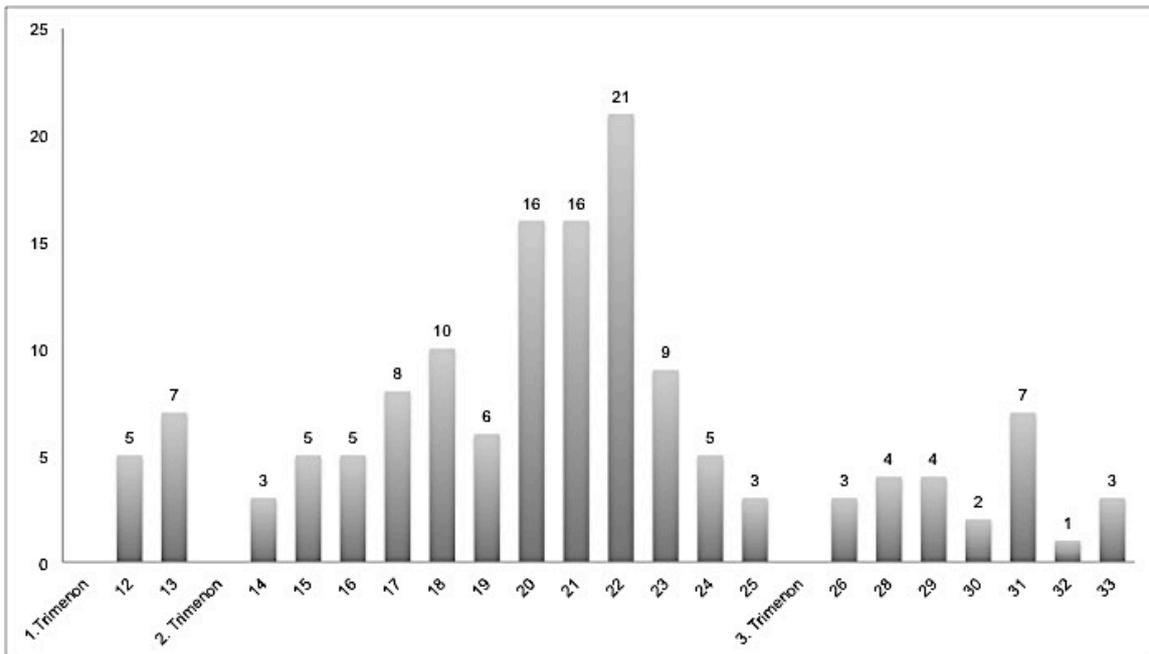


Diagramm 1. Verteilung der Fälle nach Gestationsalter in Wochen bei Erstvorstellung.

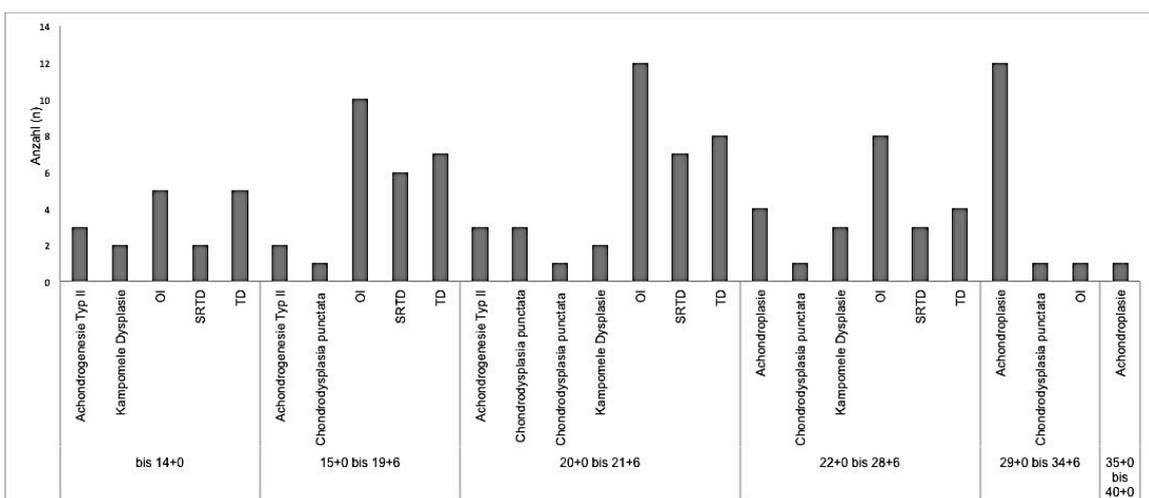


Diagramm 2. Anzahl der häufigsten Skelettdysplasien nach Gestationsalter in Wochen bei Erstvorstellung.

3.1.4 Differenzierung letaler und non-letaler Skelettdysplasien

In diesem Kollektiv wurde in 62 % (90/146) der Schwangerschaften eine letale Form der Skelettdysplasien diagnostiziert. In 93 % (84/90) davon wurde die Letalität sonographisch korrekt erkannt. 31 % der letal verlaufenden Skelettdysplasien wurden vor der 18. Woche, 62 % vor der 24. Woche erkannt. In lediglich 7 % wurde eine letale Form der Skelettdysplasie nach 23+0 Wochen nachgewiesen. In sechs Fällen wurde von einer

non-letalen Skelettdysplasie ausgegangen, die sich postnatal jedoch als letale Formen herausstellten.

In dieser Studie erfolgte die zusätzliche Unterscheidung zwischen letaler und fakultativ letaler Skelettdysplasie. Acht von zwölf fakultativ-letalen Skelettdysplasien wurden korrekt erkannt. In vier Fällen war die Diagnose partiell korrekt. In elf Fällen (92 %) lag die endgültige Diagnose eines Ellis-van-Creveld-Syndroms vor. In drei Fällen konnte die Diagnose einer unklaren, fakultativ-letalen Skelettdysplasie pränatal nicht präzisiert werden. Im Rahmen der Obduktion nach Abruption wurde in allen drei Fällen ein Ellis-van-Creveld-Syndrom diagnostiziert, das sich jedoch molekulargenetisch nicht nachweisen ließ. In einem Fall bestand pränatal die Verdachtsdiagnose eines unklaren Dysmorphie-Syndroms. Nach Abruption wurde ein Three-M-Syndrom diagnostiziert, das sich molekulargenetisch durch Mutation im OBSL-1-Gen bestätigen ließ.

Die folgenden letal verlaufenden Skelettdysplasien wurden mit diesem Kollektiv erfasst:

Osteogenesis imperfecta Typ II
Thanatophore Dysplasie Typ I und II
Kurz-Rippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe (SRTD)
Atelosteogenesis und Boomerang Dysplasie
Achondrogenese und Hypochondrogenese
Chondrodysplasia punctata
Kampomele Dysplasie
Hypophosphatasie

In vier Fällen wurde in der zwölften bis 14. Woche eine non-letale Osteogenesis imperfecta diagnostiziert, die sich postnatal als letale Form herausstellte. In drei Fällen erfolgte die Abruption nach Diagnosestellung. In einem Fall verstarb das Neugeborene nach der Geburt.

In einem weiteren Fall zeigte sich sonographisch in der 16. Woche das Bild einer Atelosteogenesis Typ III. Die Obduktion ergab jedoch eine Atelosteogenesis Typ I.

In einem Fall konnte die fetale Erkrankung weder pränatal sonographisch noch durch die postnatale Obduktion einer bestimmten Skelettdysplasie zugeordnet werden. Das Neugeborene verstarb jedoch unmittelbar nach Geburt an respiratorischer Globalinsuffizienz.

In diesem Kollektiv wurde bei den non-letalen Skelettdysplasien der Thoraxumfang in 43 % und die Femurlänge in 100 % unterhalb der fünften Perzentile ($< -1,6449$ SD)

gemessen. Bei den letalen Skelettdysplasien zeigten die Feten in 71 % einen verminderten Thoraxumfang und in 99 % einen verkürzten Femur unterhalb der fünften Perzentile. Bei den fakultativ letalen Skelettdysplasien lag der Thoraxumfang in 67 % und die Femurlänge in 92 % unterhalb der fünften Perzentile (siehe Tabelle 2 und Diagramme 3, 4).

	Thoraxumfang	Femurlänge
	% (n < 5. Perz./n gesamt)	% (n < 5. Perz./n gesamt)
non-letal	43% (18/42)	100% (42/42)
fakultativ-letal	67% (8/12)	92% (11/12)
letal	71% (65/91)	99% (90/91)
unklar	0% (0/1)	0% (0/1)

Tabelle 2 Thoraxumfang und Femurlänge aller echten Skelettdysplasien in Prozent und absoluter Anzahl, aufgeteilt in non-letal, fakultativ-letal, letal und unklar.

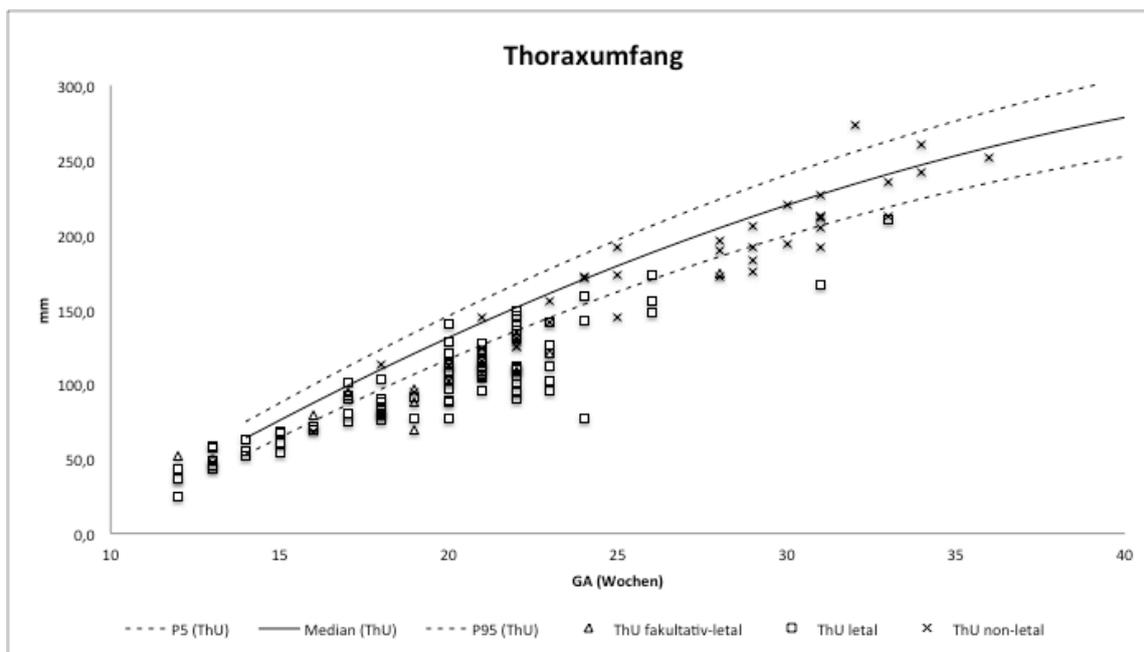


Diagramm 3. Darstellung aller Thoraxumfänge anhand von Perzentilen mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.

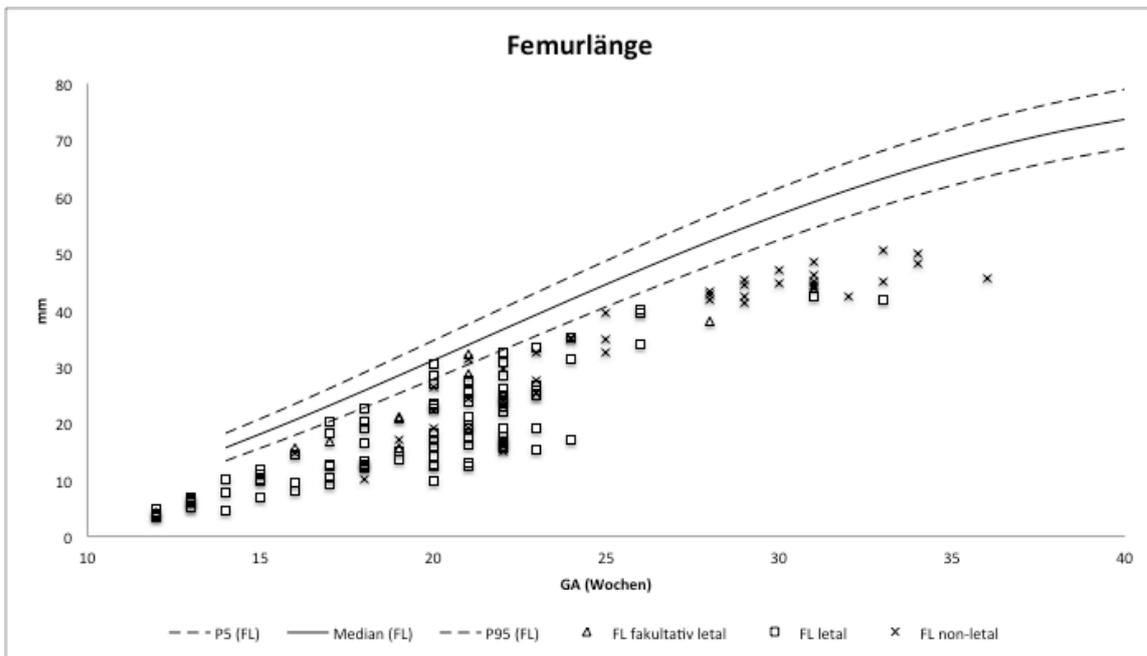


Diagramm 4. Darstellung aller Femurlängen anhand von Perzentilen mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.

In der Gruppe der non-letalen Skelettdysplasie kann man beim Thoraxumfang eine Zunahme der Z-Score-Werte mit steigendem Gestationsalter beobachten, wohingegen die Z-Score-Werte des Thoraxumfangs bei den letalen und fakultativ-letalen Formen

der Skelettdysplasie mit steigendem Gestationsalter deutlich abnehmen (siehe Diagramm 5). Ebenfalls lässt sich deutlich erkennen, dass das Wachstum des Femurs bei den letalen Skelettdysplasien mit steigendem Gestationsalter deutlich abnimmt. Der Z-Score der Femurlänge der non-letalen Skelettdysplasien bleibt mit steigendem Gestationalter nahezu gleich (siehe Diagramm 6).

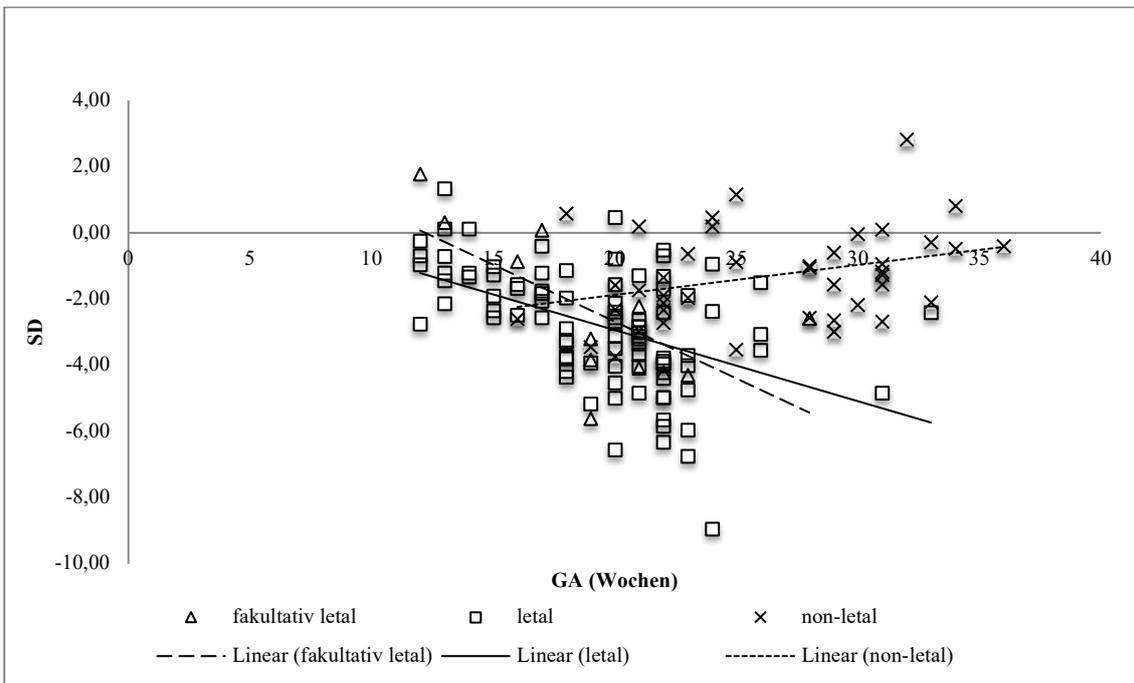


Diagramm 5. Darstellung der Thoraxumfänge aller echten Skelettdysplasien in diesem Kollektiv in Z-Scores mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.

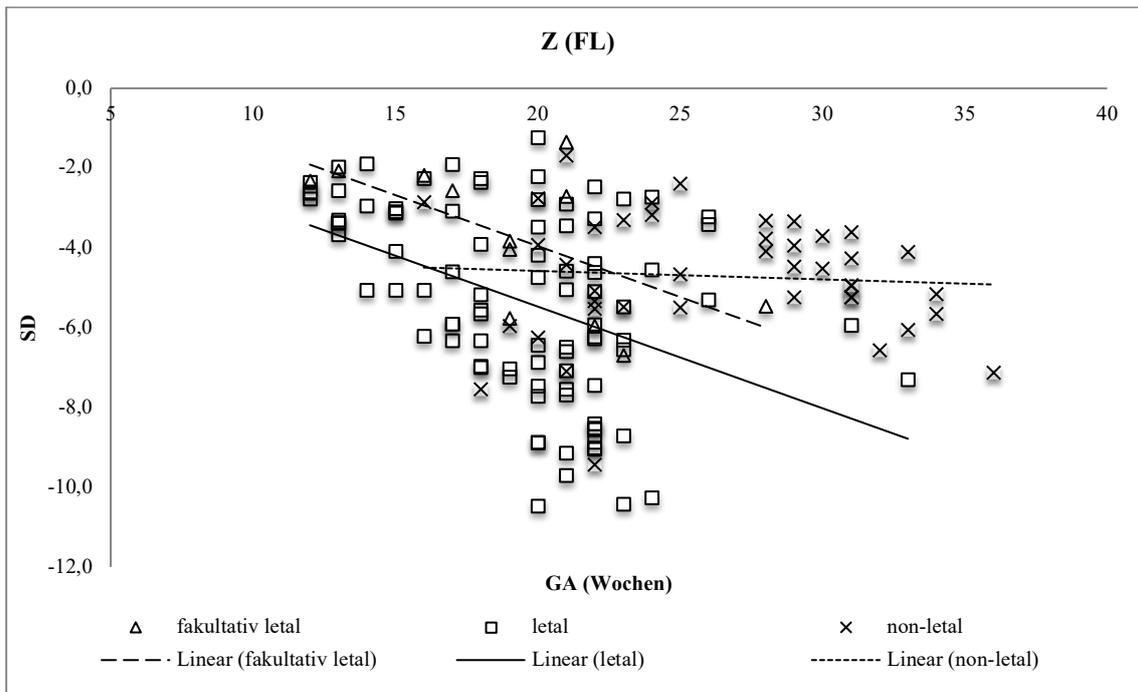


Diagramm 6. Darstellung der Femurlängen aller echten Skelettdysplasien in diesem Kollektiv in Z-Scores mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.

3.1.5 Falsch positive Diagnosen

In 15 Fällen wurde pränatal die Diagnose einer Skelettdysplasie gestellt, die sich postnatal nicht bestätigte. Die korrekte Einschätzung der Letalität erfolgte in dieser Untergruppe in 87 % (13/15).

In elf Fällen wurde pränatal eine unklare, non-letale Skelettdysplasie diagnostiziert. Nach Geburt wurden in drei Fällen eine intrauterine Wachstumsrestriktion (IUGR), in vier Fällen ein Small-for-Gestational-Age (SGA), in einem Fall ein unklares Dysmorphie-Syndrom diagnostiziert und in drei Fällen keine Auffälligkeiten entdeckt. Die sonographische Diagnosestellung erfolgte zwischen der 17. und 33. Woche.

In einem weiteren Fall wurde in der 29. Woche der Verdacht auf eine Achondroplasie DD Hypochondroplasie geäußert. Postnatal zeigte sich lediglich das Bild einer IUGR.

Bei einem SGA wurde pränatal in der 17. Woche fälschlicherweise von einer Osteogenesis imperfecta Typ IV ausgegangen.

In einem Fall wurde pränatal die Diagnose einer Atelosteogenesis Typ III gestellt. Die Obduktion nach erfolgter Abruption diagnostizierte ein Pallister-Killian-Syndrom, das aufgrund seiner breitgefächerten, teils schweren Symptome als fakultativ letal einzustufen ist (Stone, Tripuraneni et al. 2017). Im letzten Fall wurde in der 35. Woche

der Verdacht auf eine akampomele kampomele Dysplasie geäußert, der sich nach Geburt nicht bestätigen lies. Es zeigte sich das Bild einer milden Form der Pierre-Robin-Sequenz.

3.1.6 Krankheitsbilder mit Auswertung des eigenen Kollektivs und Erstellen von Z-Scores

Das Kollektiv umfasst 13 verschiedene Krankheitsbilder. Dazu kommen sechs Fälle, die keiner bestimmten Skelettdysplasie zugeordnet werden konnten. Die sieben häufigsten Diagnosen waren Osteogenesis imperfecta (36/146, 25 %), Thanatophore Dysplasie (24/146, 16 %), Kurz-Rippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe (18/146, 12 %), Achondroplasie/Hypochondroplasie (18/146, 12 %), Achondrogenesie (8/146, 0,5 %), Chondrodysplasia punctata (7/146, 0,4 %) und Kampomele Dysplasie (7/146, 0,4 %).

In Tabelle 3 sind alle in diesem Kollektiv diagnostizierten Skelettdysplasien aufgeführt. Außerdem wird hier gezeigt, zu welchem Zeitpunkt die Erstvorstellung und die sonographische Diagnosestellung erfolgten. Die meisten Diagnosen wurden zwischen der 20. bis 29. Woche gestellt.

Skelettdysplasie	n	bis	15+0	20+0	22+0	29+0	35+0
	(%)	14+6	bis	bis	bis	bis	bis

			19+6	21+6	28+6	34+6	Termin
Osteogenesis imperfecta	36 (24,7)	5	10	12	8	1	0
Thanatophore Dysplasie	24 (16,4)	5	7	8	4	0	0
Kurz-Rippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe	18 (12,3)	2	6	7	3	0	0
Achondroplasie/ Hypochoondroplasie	18 (12,3)	0	0	0	5	12	1
Achondrogenesie	8 (5,5)	3	2	3	0	0	0
Chondrodysplasia punctata	7 (4,8)	0	1	4	1	1	0
Kampomele Dysplasie	7 (4,8)	2	0	2	3	0	0
Ateloosteogenesis + Boomerang Dysplasie	5 (3,4)	1	2	0	1	1	0
Spondyloepiphysäre Dysplasie	4 (2,7)	0	1	0	2	1	0
Hypophosphatasie	3 (2,1)	1	0	1	1	0	0
Hypochoondrogenesie	3 (2,1)	0	1	1	1	0	0
Opsismodysplasie	3 (2,1)	0	0	1	2	0	0
Diastrophische Dysplasie	2 (1,4)	0	0	2	0	0	0
Three-M-Syndrom	1 (0,1)	0	0	1	0	0	0
Schwartz-Jampel- Syndrom	1 (0,1)	0	1	0	0	0	0
Unklare Skelettdysplasie	6 (4,1)	0	2	1	2	1	0
	146	19	33	43	33	17	1
		(13 %)	(23 %)	(29 %)	(23 %)	(12 %)	(0,1 %)

Tabelle 3. Krankheitsbilder und Gestationsalter bei Erstvorstellung (Anzahl (%)).

3.1.6.1 Osteogenesis imperfecta

Klinik und Molekulargenetik

Osteogenesis imperfecta (OI) ist ein Sammelbegriff für eine sehr heterogene Gruppe von Syndromen mit einer Knochen- und Bindegewebsstörung auf der Basis einer veränderten Kollagenstruktur. Die große Variabilität findet man nicht nur genetisch, sondern auch im Phänotyp.

Sonographische Merkmale sind unterschiedlich häufige Knochenfrakturen und reduzierte Knochendichte aufgrund einer zu geringen Mineralisierung. Sonographisch außerdem gut erkennbar sind die skelettalen Deformierungen der langen Röhrenknochen und der Wirbelsäule, aber auch der Schädelknochen (Superti-Furga 2016). Die Symptome können in ihrem Schweregrad extrem variieren: Von einer letalen Form mit multiplen, ubiquitären Knochenbrüchen und weicher Knochenstruktur, bis hin zu einer non-letalen Form mit normalem Längenwachstum und nur gelegentlichen Knochenbrüchen. Weitere klinische Charakteristika können die Blauverfärbung der Skleren, eine angeborene Hörminderung, Myopie, Dentinogenesis imperfecta, Herzfehler in Form von Fehlbildungen an den Herzklappen und eine Überelastizität der Gelenke mit daraus resultierenden Luxationen sein. (Van Dijk and Silience 2014)

Die Klassifikation der OI erfolgte ursprünglich im Jahre 1979 durch Silience et al. In einem Artikel mit dem Titel „Genetic Heterogeneity in Osteogenesis imperfecta“ (Silience, Senn et al. 1979). Sie wurde durch die konstante Entdeckung neuer genetischer Ursachen sukzessive verändert und weiterentwickelt.

Die aktuelle Klassifikation von 2015 (Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015) orientiert sich nicht mehr, wie teilweise in den vorangegangenen Versionen an den mutierten Genen, sondern am klinischen und radiologischen Erscheinungsbild und wird in fünf Gruppen (Typ I-V) unterteilt.

Bei der OI Typ I handelt es sich um eine milde Variante, die durch folgende Merkmale gekennzeichnet ist:

- Frakturneigung ohne Deformitäten,
- normales bis leicht vermindertes Körperwachstum
- blaue Skleren

Typ II stellt die perinatal letale Form und somit die schwerste Form der OI dar und ist charakterisiert durch:

- multiple Frakturen und Deformitäten der langen Röhrenknochen

- vielfache Rippenfrakturen, die durch eine unregelmäßige, perlenkettenförmige Anordnung imponieren
- Fehlende Kalzifikation der Schädelknochen
- malformierte Schlüsselbeine und Beckenknochen
- deutlich reduzierter, glockenförmig erscheinender Thoraxumfang mit konsekutiver Lungenhypoplasie durch multiple Rippenfrakturen.

Der Typ III ist die schwerste non-letale Form der OI und ist durch folgende Merkmale gekennzeichnet:

- fortschreitende Deformierung des gesamten Skeletts
- sukzessive entstehende, multiple, kleine Frakturen und nachfolgend zur Verkrümmung aufgrund einer generalisierten Osteopenie
- Frakturen und winkelartige Verkrümmung der langen Röhrenknochen
- Kleinwuchs
- Gehäuft Entwicklung einer Kyphoskoliose im Kleinkindalter mit Neuverformungen der langen Röhrenknochen im Bereich des Schaftes und metaphysär (Van Dijk and Sillence 2014)

OI Typ IV ist vom Schweregrad moderat einzustufen und zeigt mildere Verformungen der Knochen. Im Laufe des Lebens kann sich eine Skoliose entwickeln. Sonographisch können pränatal vor allem isolierte Frakturen oder eine Verkrümmung des Femurs nachgewiesen werden (Superti-Furga 2016).

Bei der OI Typ V kommt es neben klinischen Ähnlichkeiten zur Typ IV zu Kalzifizierungen der interossären Membranen und überschießender Kallusbildung.

Nahezu 90 % der Genmutationen beruhen auf einer Substitution von Glycin in der Tripel-Helix-Domäne des Gens COL1A1 oder COL1A2 und führen dadurch zu deren Funktionsverlust. Diese Gene sind hauptverantwortlich für die Bildung von Kollagen Typ I, welches den Hauptbestandteil des Bindegewebes und der Knochenmatrix bildet. Diese Mutationen werden zum Großteil autosomal-dominant vererbt.

Ab dem Jahr 2006 wurden kontinuierlich diverse weitere Gene entdeckt, deren Mutation, sei es durch Deletion, Insertion oder Austausch einer Aminosäure unter anderem Auswirkung auf die Bildung der Kollagentriplehelix haben und eine OI hervorrufen können. Aktuell sind 15 weitere Gene bekannt (OMIM.org).

Auswertung des eigenen Kollektivs

In diesem Kollektiv wurde in 36 Fällen eine OI diagnostiziert. Bei der Diagnosestellung durch Pädiater oder durch Obduktion wurden 27 Fälle als letal und neun Fälle als non-letal eingestuft. In 29 Fällen wurde die Diagnose pränatal sonographisch komplett richtig gestellt, in sieben Fällen war die Diagnose partiell richtig (siehe Tabelle 4): Bei monochorioten-diamnioten Gemini war in 21+5 Wochen jeweils von einer kampomelen Dysplasie ausgegangen worden. Postnatal zeigte sich klinisch eine OI Typ I. Beide Feten wurden lebend geboren. In diesen beiden Fällen wurde keine molekulargenetische Analyse durchgeführt. In einem weiteren Fall wurde in 12+4 Wochen die Diagnose einer kampomelen Dysplasie gestellt. Postnatal zeigte sich das Bild einer OI Typ II, was sich molekulargenetisch auch bestätigte. In vier Fällen war im zweiten Trimester (20+2 bis 23+6 Wochen) von einer non-letalen Form der OI ausgegangen worden, davon in zwei Fällen vom Typ IV. In allen vier Fällen erfolgte dennoch die Abruption mit nachfolgender Obduktion, bei der jeweils eine OI Typ II diagnostiziert wurde. Die genetische Analyse bestätigte diesen Befund in drei Fällen. Im vierten Fall erfolgte keine Analyse.

Mutationen im COL1A1-Gen wurde in 19 Fällen und im COL1A2-Gen in zehn Fällen gefunden. Zweimal konnte in korrekt diagnostizierten Fällen keine genetische Mutation als Ursache nachgewiesen werden. In vier Fällen wurde keine molekulargenetische Analyse durchgeführt.

In fünf Fällen wurde fälschlich eine OI diagnostiziert: zweimal bei letaler Hypophosphatasie, je einmal bei kampomeler Dysplasie, Thanatophorer Dysplasie Typ 1 sowie bei Boomerang-Dysplasie.

Osteogenesis imperfecta	Fälle	%
insgesamt	36	24,7 (36/146)
korrekt	29	80,6 (29/36)
partiell korrekt	7	19,4 (7/36)
falsch negativ	0	0

Tabelle 4. Alle Fälle von OI und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit, in Anzahl und Prozent.

Z-Scores

Die Messdaten für die Extremitäten erstrecken sich von einem Z-Score von -0,4 SD bis -11,2 SD. Maximale Werte der Abweichung werden bei Messung aller Extremitäten bei der letalen Form der OI erreicht.

Der früheste Zeitpunkt der korrekten Diagnosestellung einer letalen Form der OI erfolgte in 13+2 Wochen. Hier stellte sich bereits eine proportionierte Verkürzung aller langen Röhrenknochen heraus (Z-Scores: FL -3,7; Ti -3,7; Fi -3,4; HL -4,6; Ul -3,8; Ra -3,3). Maximale Werte der Abweichung wurden in 20+4 Wochen bei der Diagnose eines Falles der letalen OI erreicht. Auch hier konnte eine proportionierte Mikromelie festgestellt werden (Z-Scores: FL -10,5; Ti -11,2; Fi -11,0; HL -10,2; Ul -11,0; Ra -9,7). Minimale Werte der Abweichung wurden in einem Fall von OI in 21+6 Wochen gemessen (Z-Scores: FL +0,2; Ti -1,0; Fi +0,4; HL -0,6; Ul -0,6; Ra -0,8), wobei in diesem Fall bei einem Thoraxumfang mit einem Z-Score von -6,3 SD von einer OI II ausgegangen wurde. Die Femurlänge lag in diesem Kollektiv, bis auf den oben genannten Feten, unterhalb der fünften Perzentile. Für die letale Form der OI kann eine Abnahme des Z-Scores für die Femurlänge mit steigendem Gestationsalter beobachtet werden. Sowohl bei der letalen als auch bei der non-letalen Form sind dennoch sehr unterschiedliche Messwerte für die jeweiligen Extremitäten bei gleichem Gestationsalter gemessen worden. Beispielsweise wurden für die Femurlänge der non-letalen OI in einigen Fällen in der 23. Woche Z-Scores von -3,5 bis -9,4 SD und in der 21. Woche Z-Scores von -2,2 bis -10,5 SD für die letale Form der OI gefunden.

Bei Berechnung der medianen Z-Scores der einzelnen Extremitätenknochen bei OI lässt sich für die Extremitäten eine überwiegend proportionierte Mikromelie feststellen (siehe Tabelle 5). Bei Betrachtung der jeweiligen Graphen zeigt sich bei der unteren Extremität eine Tendenz zur mesomelen Mikromelie. Im Vergleich zu den non-letalen Formen nimmt die Verkürzung bei der letalen OI mit steigendem Gestationsalter zu (siehe Diagramme 7, 8 und 9).

Extremitäten	letal			non-letal		
	Min.	Max.	Median	Min.	Max.	Median
Femur	+0,2	-10,5	-5,1	-2,8	-9,4	-5,5
Tibia	-2,2	-11,2	-4,5	-2,7	-7,0	-4,6

Fibula	+0,4	-11,0	-4,3	-1,8	-6,9	-4,5
Humerus	-0,6	-10,2	-3,2	-0,9	-4,3	-2,7
Ulna	-0,6	-11,0	-3,4	-0,7	-4,0	-2,2
Radius	-0,8	-9,7	-2,9	-0,4	-3,7	-2,1

Tabelle 5. Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von OI.

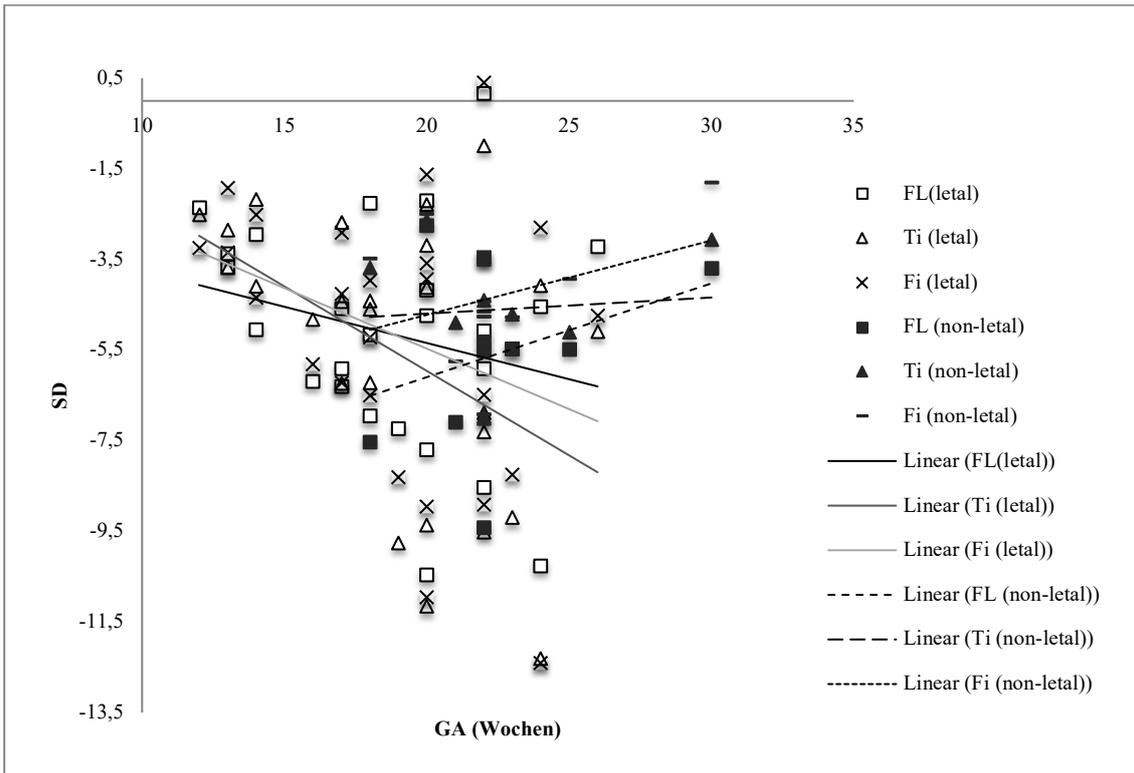


Diagramm 7. Darstellung der Femur-/Tibia-/Fibulalängen aller Fälle von OI in Z-Scores mit Unterscheidung in letal und non-letal.

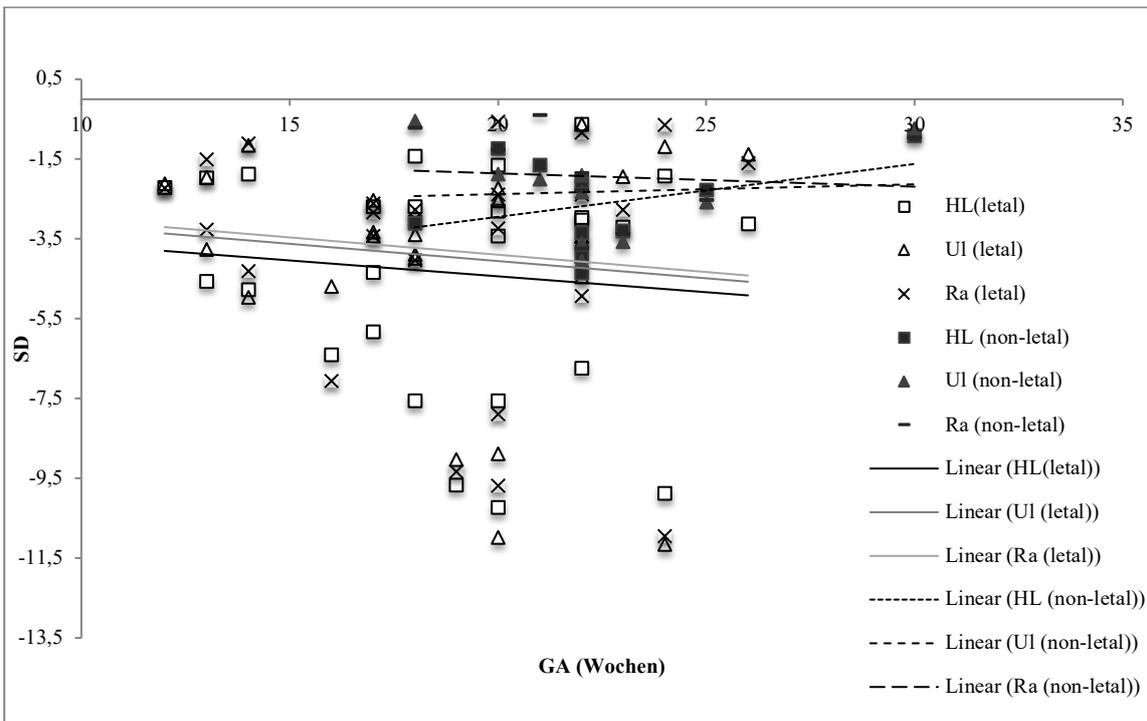


Diagramm 8. Darstellung der Humerus-/Ulna- und Radiuslängen aller Fälle von OI in Z-Scores mit Unterscheidung in letal und non-lethal.

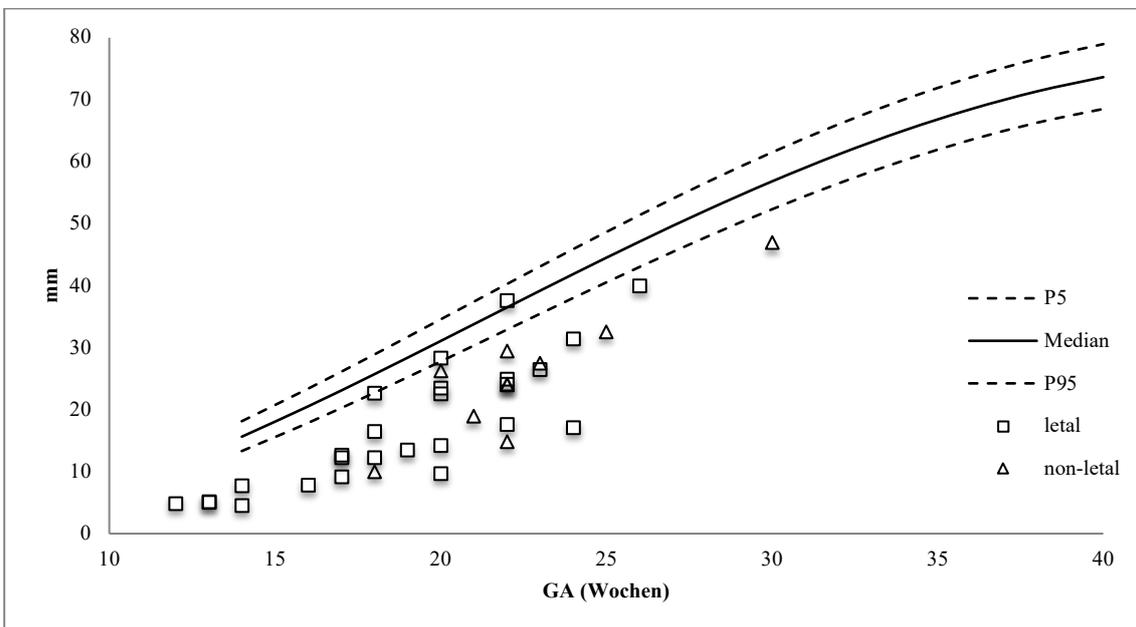


Diagramm 9. Darstellung der Femurlänge aller Fälle von OI in mm anhand von Perzentilen mit Unterscheidung in letal und non-lethal.

Die Messwerte für den Thoraxumfang der non-letalen Formen der OI bewegen sich zwischen +0,6 SD und -2,9 SD. Die letale OI umfasst Messwerte von +0,5 SD bis -8,9 SD. Insgesamt hatten 54 % (14/26) der an der letalen Form der OI erkrankten Feten und

50 % (5/10) der an non-letaler Form der OI erkrankten Feten einen Thoraxumfang unterhalb der fünften Perzentile. Jedoch weist die letale Form deutlich niedrigere Z-Score-Werte mit steigendem Gestationsalter auf als die non-letalen Formen. Ein Z-Score von +0,5 SD für den Thoraxumfang wurde in einem Fall mit 20+4 Wochen gemessen. Hier wurde pränatal von einer OI IV ausgegangen. Nach erfolgter Abruption wurde jedoch die Diagnose einer OI II gestellt. Der maximal abweichende Z-Score von -8,94 SD für den Thoraxumfang wurde in einem Fall von OI II in 23+5 Wochen gemessen. In diesem Fall wiesen auch die Extremitäten deutliche Verkürzungen mit Z-Scores zwischen -9,9 SD und -12,4 SD auf.

In Diagramm 10 imponiert für die letale Form der OI eine zunehmende Thoraxhypoplasie, wohingegen der Thoraxumfang bei der non-letalen Form eine Wachstumstendenz beschreibt. Mithilfe der Z-Score-Berechnung lässt sich das Maß der Thoraxhypoplasie gut darstellen, wohingegen die Messwerte unterhalb der fünften Perzentile ungenau zuzuordnen sind (siehe Diagramm 11).

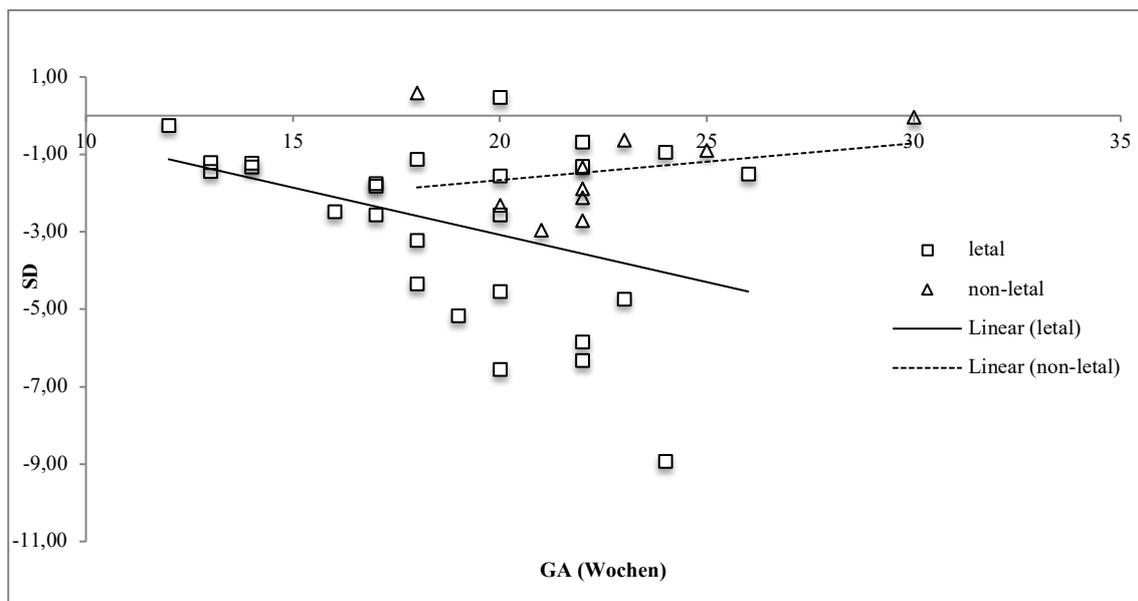


Diagramm 10. Darstellung des Thoraxumfangs aller Fälle von OI in Z-Scores mit Unterscheidung in letal und non-letal.

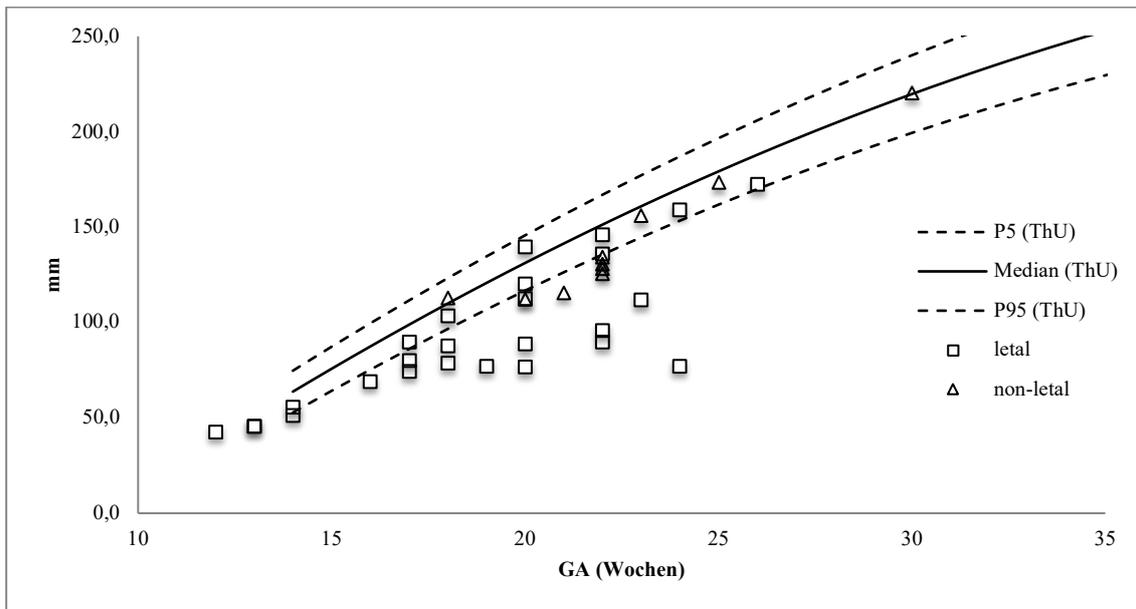


Diagramm 11. Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von OI anhand von Perzentilen in mm mit Unterscheidung in letal und non-letal.

3.1.6.2 Thanatophore Dysplasie

Klinik und Molekulargenetik

Die Thanatophore Dysplasie (TD) gehört zur Gruppe der Chondrodysplasien der FGFR3-Gruppe.

Die Erkrankungen dieser Gruppe umfassen die häufigsten Skelettdysplasien. Dazu zählen außerdem unter anderen die Achondroplasie und Hypochondroplasie (Lemyre, Azouz et al. 1999, Superti-Furga and Unger 2007, Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015).

Diese Erkrankungen beruhen auf Mutationen im Gen des Fibroblast-Growth-Factor-Rezeptors-3 (FGFR3). Hierbei handelt es sich um eine Thyrosinkinase, die die Proliferation der Chondrozyten in der Wachstumsfuge und somit das Längenwachstum regelt. Durch Missense-Mutationen kommt es zu einer Rezeptor-Überaktivierung und zur verminderten Proliferation der Chondrozyten und dadurch zu einer verstärkten Hemmung des Längenwachstums. Die drei Entitäten dieser Gruppe sind klinisch unterschiedlich stark ausgeprägt (allelische Reihe). Es handelt sich hierbei um autosomal dominante Mutationen, welche zum Großteil de novo entstanden sind (Zankl, Elakis et al. 2008, Chitty, Khalil et al. 2013).

Klinische und sonographische Hauptmerkmale der TD sind

- proportionierte Mikromelie (bei Typ 1 Biegung der langen Röhrenknochen, bei Typ 2 gerade lange Röhrenknochen),
- plumpe kurze Hände und Finger sowie Füße und Zehen,
- hypoplastischer Thorax,
- Makrozephalie, frontal bossing (vorgewölbte Stirn),
- eingesunkene Nasenwurzel,
- Mittelgesichtshypoplasie,
- gelegentlich bei Typ 2 Kleeblattschädel.

Die Erkrankung beruht auf einer Mutation im FGFR3 Gen auf Chromosom 4p16.3. Am häufigsten treten Arg248Cys-Tyr373Cys- und Lys650Glu-Mutationen auf (Tavormina, Shiang et al. 1995).

Auswertung des eigenen Kollektivs

Die endgültige Diagnose einer TD wurde 24mal gestellt. In 22 Fällen lag eine TD Typ 1 und zweimal eine TD Typ 2 vor. Die Diagnosestellung erfolgte zwischen der 13. und der 24. Schwangerschaftswoche und wurde in 92 % (22/24) durch Obduktion und/oder Nachweis der entsprechenden Mutation bestätigt. 33 % der Fälle von TD wurden bis zur 18. Woche und 67 % der Fälle zwischen der 19. bis 24. Woche diagnostiziert. In zwei Fällen war die pränatale Diagnose partiell korrekt (siehe Tabelle 6). In einem Fall wurde die Verdachtsdiagnose einer OI mit 15+1 Wochen gestellt. Im zweiten Fall wurde die Verdachtsdiagnose einer TD Typ 2, differentialdiagnostisch ein Ellis-van Creveld Syndrom, in 22+2 Wochen erhoben. In beiden Fällen ergab die endgültige Diagnose sowohl in der Obduktion als auch molekulargenetisch eine TD Typ 1. In einem Fall erfolgte die sonographische Diagnose einer TD mit 17+2 Wochen. Bei der Obduktion konnte die Erkrankung nicht eindeutig einer Skelettdysplasie zugeordnet werden. Molekulargenetisch konnten weder Mutationen im FGFR3- noch im SLC26A2-Gen nachgewiesen werden. In Betrachtung der unklaren Obduktionsergebnisse wurde somit differentialdiagnostisch die Achondrogenese Typ 1B sowie die Atelosteogenese Typ 2 ausgeschlossen.

Molekulargenetisch wurde der Befund 23mal bestätigt. In einem Fall ließ sich keine Mutation im FGFR3-Gen nachweisen.

Thanatophore Dysplasie	Fälle	%
insgesamt	24	16 (24/146)
korrekt	22	92 (22/24)
partiell korrekt	2	8 (2/24)
falsch negativ	0	0

Tabelle 6. Alle Fälle von TD und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).

Z-Scores

Alle Messdaten der Extremitäten lagen unter der fünften Perzentile. Die fünfte Perzentile entspricht einem Z-Score von -1,645 SD. Die Verkürzung nimmt proportional zum Gestationsalter zu. Bei Betrachtung der Messwerte anhand von Perzentilenkurven zeigt sich eine deutliche Abflachung der Wachstumskurve ab der 19. Woche. Da beispielweise die Werte für die Femurlänge weit unterhalb der ersten Perzentile liegen, lässt sich hier das Maß der Verkürzung im Vergleich zu den Referenzwerten nicht mehr genau (adäquat) darstellen (siehe Diagramm 12). Dagegen kann bei Betrachtung der Z-Scores sowohl für die langen Röhrenknochen als auch für den Thoraxumfang auch bei extrem abweichenden Messwerten eine lineare Abnahme mit steigendem Gestationsalter beschrieben werden (siehe Diagramm 13, 14, 16). Der früheste Zeitpunkt der Diagnosestellung für die Thanatophore Dysplasie erfolgte in 12+1 Wochen. Hier stellten sich bereits alle Gliedmaßen erheblich verkürzt da. Die Femurlänge wurde mit einem Z-Score von -2,0 SD gemessen. Die größte Verkürzung mit -10,4 SD wurde in 23+0 Wochen gesehen. Folgende Z-Scores wurden für die einzelnen Extremitäten gemessen (siehe Tabelle 7):

Extremität	Min.	Max.	Median
Femur	-2,0	-10,4	-6,4
Tibia	-1,7	-11,8	-7,0
Fibula	-1,7	-12,2	-6,8
Humerus	-1,9	-10,0	-6,6
Ulna	-1,7	-9,1	-5,2
Radius	-1,2	-8,3	-5,2

Tabelle 7. Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von TD.

Bei Betrachtung der Wachstumskurven lässt sich für die TD eine Tendenz zur proportionierten Mikromelie erkennen (siehe Diagramm 13 und 14).

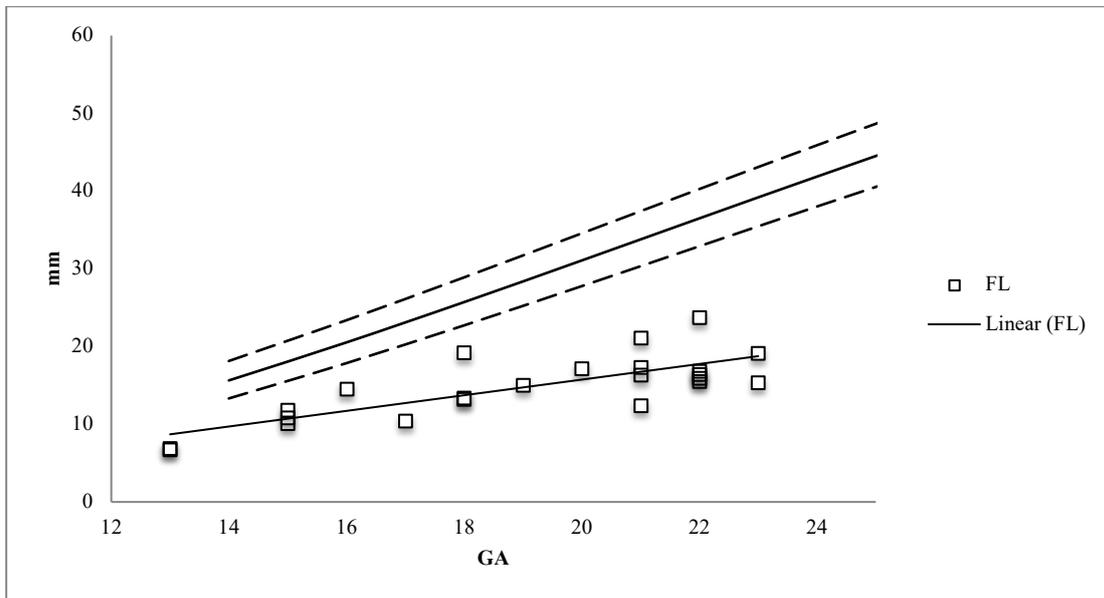


Diagramm 12. Darstellung der Femurlänge aller Fälle von TD in mm anhand von Perzentilen.

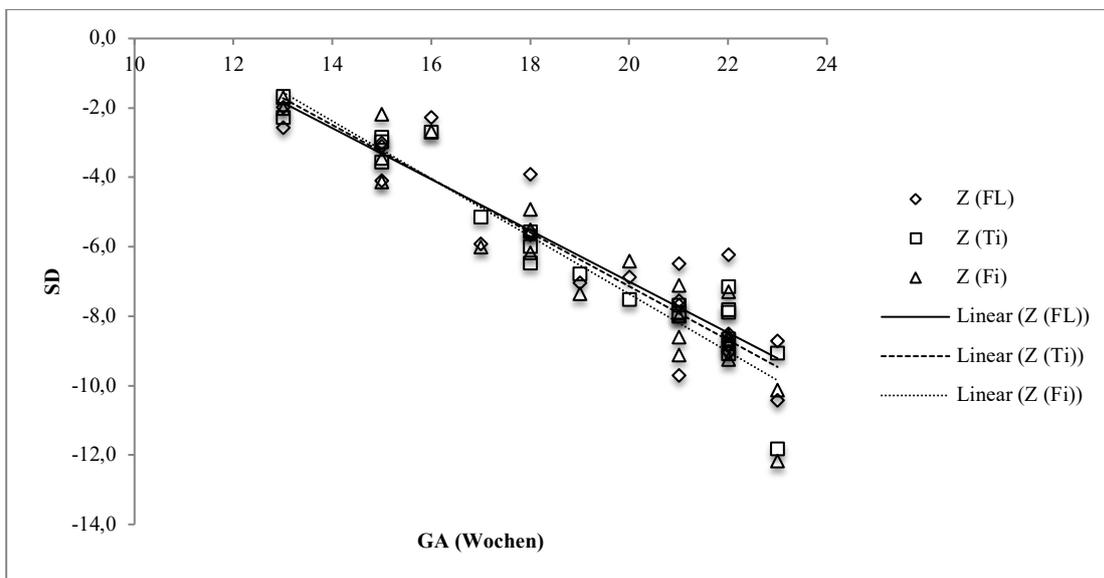


Diagramm 13. Darstellung der Femur (FL)-/Tibia (Ti)-/und Fibula (Fi)länge aller Fälle von TD in Z-Scores.

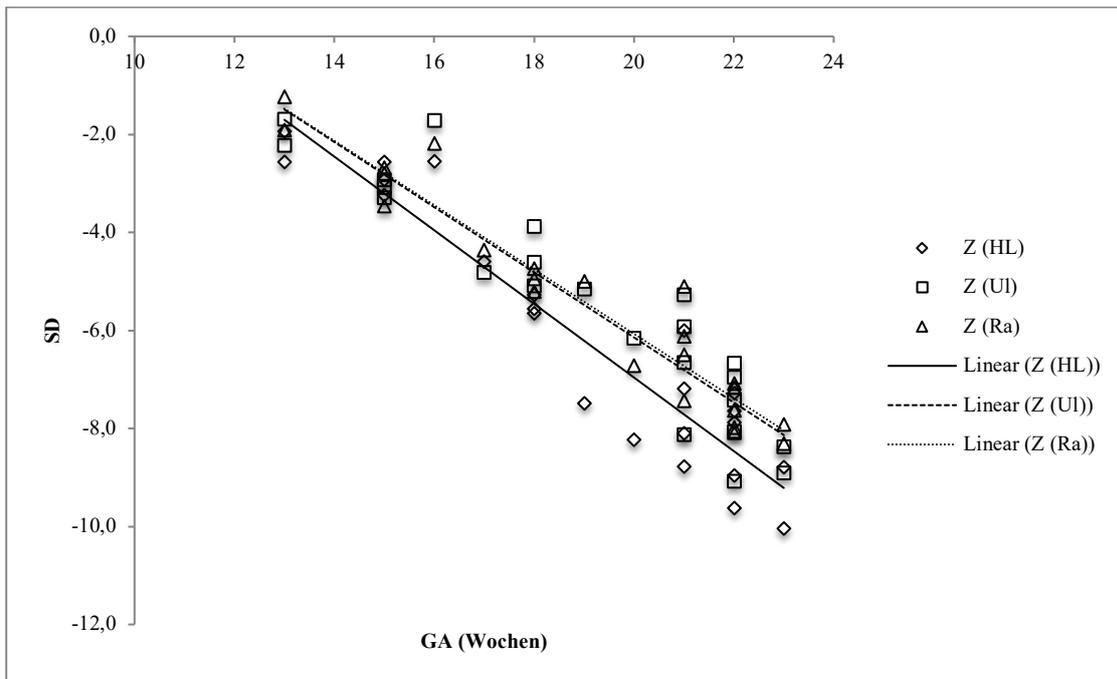


Diagramm 14. Darstellung der Humerus (HL)-/Radius (Ra)-/ und Ulna (Ul)länge aller Fälle von TD in Z-Scores.

Der Kopfumfang lag in 63 % (15 Fälle) über der 95. Perzentile ($>1,645$ SD). Lediglich bei der in diesem Kollektiv am frühesten korrekt diagnostizierten TD bestand eine Mikrozephalie mit einem Z-Score von $-3,9$ SD in $12+1$ Wochen (siehe Diagramm 15). In diesem Fall bestand gleichzeitig bereits eine ausgeprägte Mikromelie aller langen Röhrenknochen. Der Thoraxumfang war für das Schwangerschaftsalter erwartungsgemäß mit $-0,68$ SD noch im Normbereich.

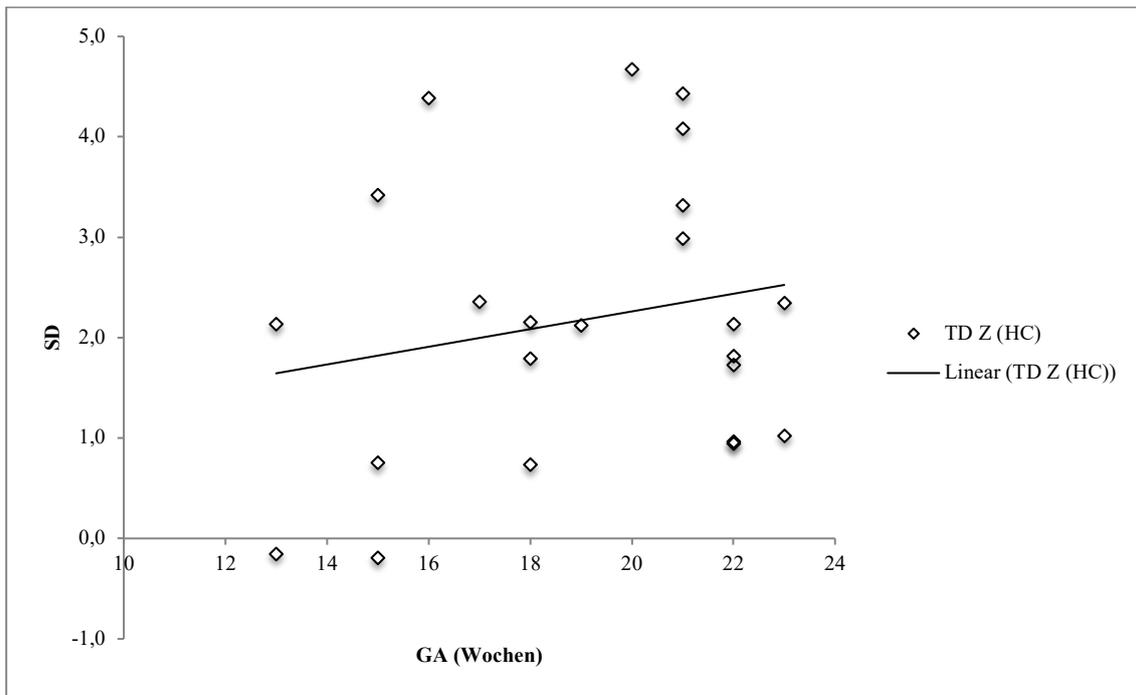


Diagramm 15. Darstellung des Kopfumfanges (HC) aller Fälle von TD in Z-Scores.

Die Abweichung der Messwerte für den Thoraxumfang steigt mit steigendem Gestationsalter stetig an (siehe Diagramm 16). Hier lässt sich ebenfalls eine linear zum Gestationsalter verlaufende Wachstumsabweichung erkennen. Ab der 16. Woche fallen die Messwerte unter $-2,0$ SD und reichen bis zu einem minimalen Wert von $-5,9$ SD bei der in diesem Kollektiv am spätesten diagnostizierten Thanatophoren Dysplasie in 23+0 Wochen.

Bei Betrachtung der Messwerte für den Thoraxumfang, anhand von Perzentilen, unterkreuzt diese Kurve bereits um die 17. Woche die fünfte Perzentile. Danach flacht die Wachstumskurve ab und die Darstellung der Messwerte in Perzentilen wird mit steigendem Gestationsalter zunehmend ungenau (siehe Diagramm 12 und 17).

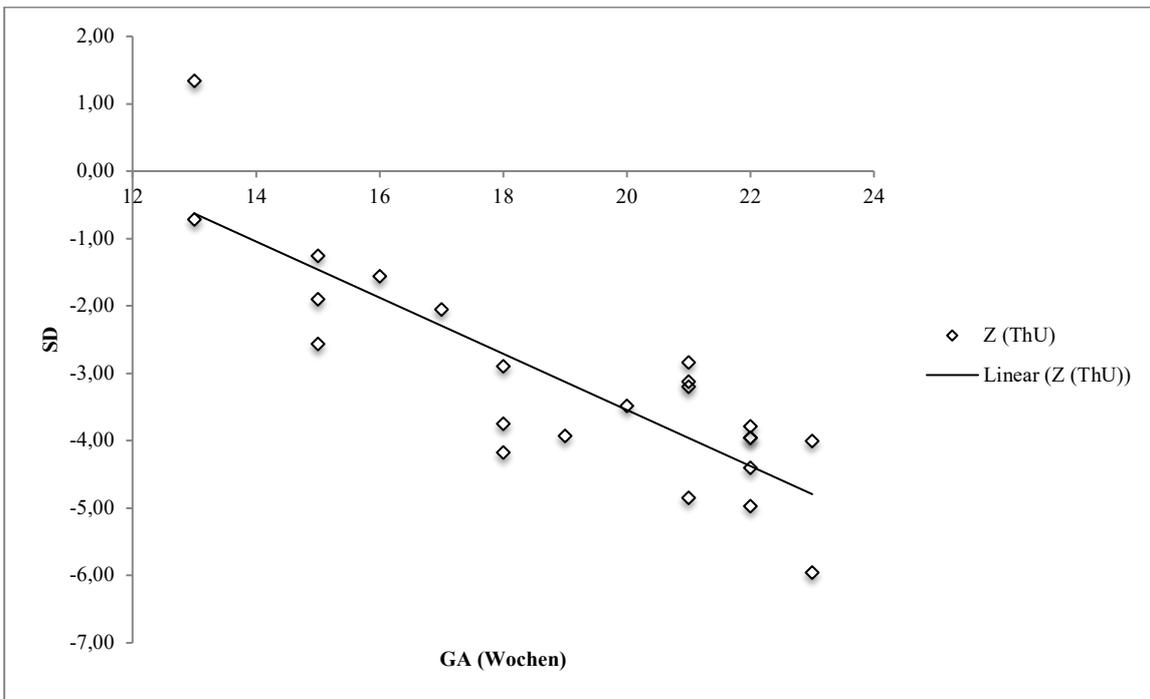


Diagramm 16. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von TD in Z-Scores.

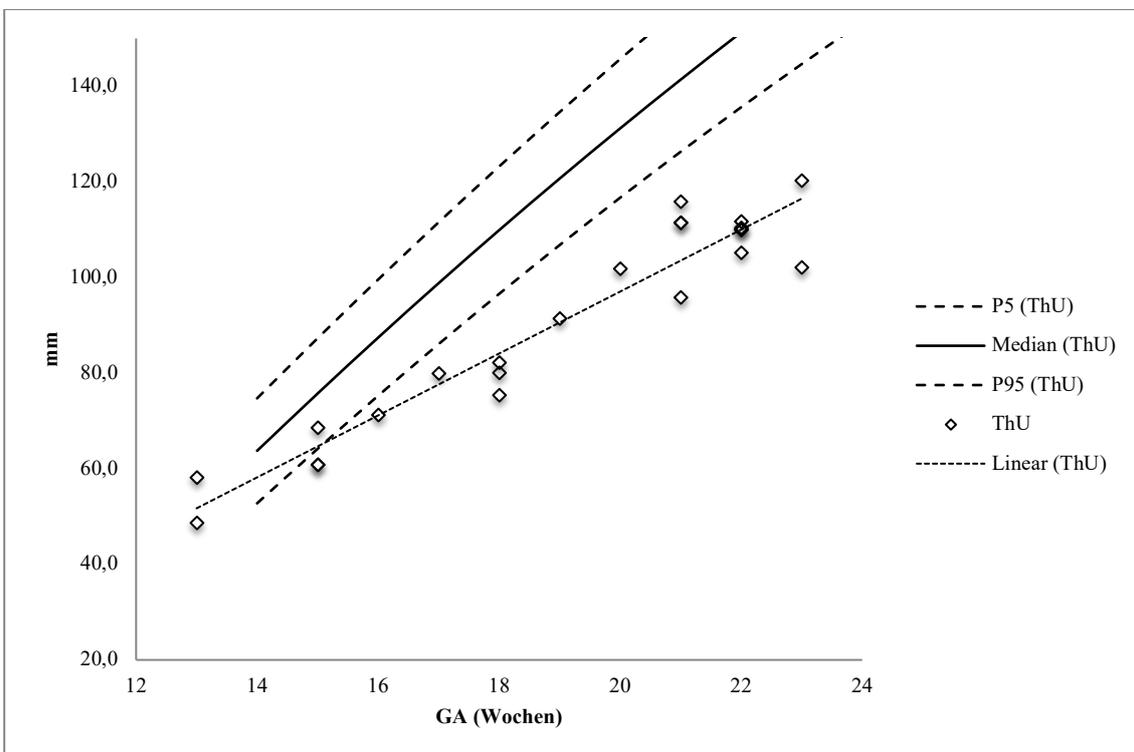


Diagramm 17. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von TD in mm anhand von Perzentilen.

3.1.6.3 Kurz-Rippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe (SRTD)

Klinik und Molekulargenetik

Unter der großen Gruppe der Kurz-Rippen-Thorax-Dysplasie (SRTD) werden die früher als eigenständige Krankheitsbilder geführten Entitäten Kurz-Rippen-Polydaktylie-Syndrome (SRPS), asphyxierende Thoraxdysplasie Typ Jeune (ATD), die chondroektodermale Dysplasie (Ellis-van-Creveld-Syndrom; EvC) und das orofaziodigitale Syndrom Typ 4 zusammengefasst (OMIM.org , Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015). Es handelt sich dabei um Ziliopathien mit Skelettbeteiligung. Ziliopathien sind genetisch bedingte Erkrankungen, bei denen es zur Fehlfunktion von Zilien oder der sie tragenden eukaryotischen Zellen kommt. Zilien sind zytoplasmatische Ausstülpungen des Zellkörpers und kommen auf nahezu allen eukaryotischen Zellen vor. Sie sind maßgeblich an der interzellulären Signalübertragung beteiligt, die für eine adäquate Organogenese und Gewebemöostase entscheidend sind. Somit können Ziliopathien nahezu jedes Organ und Gewebe, inklusive Leber, Niere, Gehirn, Knochengewebe, etc. betreffen. Das primäre Zilium spielt beispielsweise eine bedeutende Rolle in der Hedgehog-Signalübertragung, die entscheidend für die Entwicklung des Skelettsystems ist. Die zahlreichen, für den Aufbau der Zilien wichtigen Proteine, erklären auch die große genetische Heterogenität (Huber and Cormier-Daire 2012).

Insgesamt sind für die SRTD bis jetzt Mutationen auf 22 verschiedenen Genen beschrieben worden (OMIM.org).

Das EvC-Syndrom zeichnet sich durch ein heterogenes Krankheitsbild aus und kann multiple Organfehlbildungen aufweisen. Sonographisch können pränatal bereits früh die speziellen Fehlbildungen erkannt werden. Dazu gehören folgende charakteristische Merkmale:

- Akromesomele Mikromelie
- Meist postaxiale, selten präaxiale Polydaktylie an den Händen und gelegentlich an den Füßen
- Abgerundete Metaphysen
- schmaler Thoraxumfang durch kurze Rippen
- Herzfehlbildungen in 60 %, vor allem ASD, VSD und gelegentlich Dandy-Walker-Malformation des Gehirns
- Dorsonuchales Ödem

Das EvC-Syndrom zählt aufgrund des schmalen Thoraxumfangs und einer konsekutiven Lungenhypoplasie sowie der möglichen Herzfehlbildung zu den fakultativ letalen Erkrankungen (Baujat and Le Merrer 2007, Chen, Chen et al. 2012).

Diesem Syndrom liegt eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im EVC-Gen oder EVC2-Gen zugrunde (Chromosom 4p16) (Polymeropoulos, Ide et al. 1996). Eine Mutation auf dem EVC- oder EVC2-Gen führt in beiden Fällen zu einem phänotypisch identischen Krankheitsbild. (Baujat and Le Merrer 2007). Jedoch kann nur bei 2/3 der Betroffenen eine Mutation auf einem der beiden Gene gefunden werden. Man geht von einer genetischen Heterogenität aus (Tompson, Ruiz-Perez et al. 2007).

Das SRPS gehört zu den letalen Skelettdysplasien und wird in vier klinische Typen eingeteilt: Typ 1 (Saldino-Noonan), Typ 2 (Majewski), Typ 3 (Verma-Naumoff), Typ 4 (Beemer-Langer).

Charakteristisch für alle Typen sind folgende Merkmale:

- ausgeprägte Mikromelie
- Thoraxdysplasie mit stark verkürzten, horizontal ausgerichteten Rippen
- postaxiale oder seltener eine präaxiale Polydaktylie in einem Großteil der Fälle
- Dreizack-ähnliche Verformung des Pfannendachs im Hüftgelenk
- multiple Fehlbildungen innerer Organe
- Hautödem (Huber and Cormier-Daire 2012)

Die einzelnen Typen lassen sich zudem durch einige klinische Merkmale differenzieren.

Typ 1: extrem selten, stark verkürzte, „Flossen“-ähnliche Gliedmaße, auffällige, metaphysäre Dysplasie der langen Röhrenknochen, gestörte Ossifikation der Schädelkalotte, Wirbelsäule, Becken, Hand- und Fußknochen, polyzystische Nieren, Transposition der großen Gefäße, Anomalien der Genitale (Huber and Cormier-Daire 2012).

Typ 2: ovoide Tibiae bis hin zur Tibiaagenesie, polyzystische Nieren, Lippen- und/oder Gaumenspalte, Fehlbildungen der Epiglottis und des Larynx, Anomalien der Genitalien Herzfehler (Jutur, Kumar et al. 2010).

Typ 3: stark verkürzte, „Torpedo“-förmige Röhrenknochen, abgerundete, breite Metaphysenenden mit lateraler Spornbildung, multiple Veränderungen der inneren Organe und Anomalien der Genitale sowie selten ein Situs inversus (Wu, Kuo et al. 1995, Chen 2002).

Typ 4 ähnelt klinisch SRPS Typ 2, wobei häufig die Polydaktylie fehlt (Chen 2002).

Bei Typ 1 und 3 wie auch bei der ATD liegen die genetischen Ursachen in Mutationen im IFT80-, DYNCH2H1- oder WDR34-Gen. Es wird somit davon ausgegangen, dass es sich jeweils um eine Variante derselben Erkrankung handelt.

In der aktuellen Klassifikation für Skeletterkrankungen sind Typ 1 und 3 zusammen aufgeführt (Huber and Cormier-Daire 2012, Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015).

Als Ursache für den Typ 2 werden Mutationen im NEK1- und DYNCH2H1-Gen genannt, die aber aufgrund der genetischen Heterogenität nicht in jedem Fall nachgewiesen werden können (Huber and Cormier-Daire 2012). Die Vererbung erfolgt jeweils autosomal-rezessiv.

Für den Typ 4 ist bis dato keine ursächliche Mutation bekannt.

Die ATD (Jeune-Syndrom) zeichnet sich durch folgendes variables Erscheinungsbild aus:

- schmaler, glockenförmiger Thorax mit deutlich verkürzten Rippen.
- Mittelschwere Mikromelie
- Brachydaktylie, Polydaktylie
- seltener Fehlbildungen des Pfannendachs mit Spornbildung
- eine milde rhizomele Verkrümmung
- „Fahrradlenker“-förmige Claviculae

SRPS Typ 1/3 und ATD ähneln sich im klinischen Erscheinungsbild signifikant. (Ho, Francomano et al. 2000)

Je nach Schweregrad der thorakalen Verengung kann eine konsekutive, respiratorische Insuffizienz wenige Tage nach der Geburt zum Tod führen. Insgesamt wird im Vergleich zu den obligat letalen SRPS von einer Überlebensrate von 40-80 % ausgegangen. Im Rahmen dieser Erkrankung sind im weiteren Verlauf auch extraskelettale Ziliopathien an Auge, Niere und Leber beschrieben worden (Schmidts, Vodopiutz et al. 2013).

Das Jeune-Syndrom ist eine heterogene Erkrankung, für die bis jetzt sieben Genmutationen auf folgenden Genen entdeckt worden sind: IFT80, DYNCH2H1, TTC21B, WDR19, WDR34, IFT 172, IFT140.

Auswertung des eigenen Kollektivs

Die endgültige Diagnose EvC wurde in zehn Fällen gestellt. In sieben Fällen wurde die Diagnose pränatal korrekt erfasst. Bei drei Feten wurde EvC bereits in der 13. bis 16. Woche diagnostiziert. Bei allen Übrigen erfolgte die Diagnose bis zur 28. Woche. In drei Fällen wurde pränatal von einer fetalen, nicht genauer bezeichneten Skelettdysplasie ausgegangen, die jeweils postnatal das Bild einer EvC ergab. Molekulargenetisch ließ sich in vier von den sieben korrekt gestellten Diagnosen eine Mutation im EVC2-Gen nachweisen. In den übrigen 6 Fällen konnte keine Mutation gefunden werden.

Bei sechs Feten ergab sich als endgültige Diagnose das SRPS. Diese wurde sonographisch jeweils korrekt gestellt. Alle Schwangerschaften wurden in der 18. bis 24. Woche gesehen. In vier von sechs Fällen war eine genaue Angabe des Typs möglich, in zwei Fällen konnte sich der Pathologe nicht auf einen bestimmten Typ festlegen. In beiden Fällen wurde keine molekulargenetische Analyse von der jeweiligen Patientin gewünscht. In den übrigen vier Fällen war der Typ postnatal eindeutig feststellbar und davon zweimal auch pränatal korrekt benannt. Es wurde einmal Typ I, sowohl pränatal als auch postnatal korrekt festgestellt. Auch molekulargenetisch bestätigte sich der Befund.

SRTD	EvC	%	SRPS	%
insgesamt	10	7 (10/146)	6	4 (6/146)
korrekt	7	70 (7/10)	6	100 (6/6)
partiell korrekt	3	30 (3/10)	0	0
falsch negativ	0	0	0	0

Tabelle 8. Alle Fälle von SRTD, aufgeteilt in EvC und SRPS, und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).

Z-Scores

Bei EvC-Syndrom wurden Z-Scores zwischen -1,0 SD und -8,9 SD für die langen Röhrenknochen gemessen.

Die Verkürzung nimmt mit steigendem Gestationsalter zu. Die zwei frühesten Zeitpunkte der Diagnosestellung für EvC waren in 12+1 und 12+5 Wochen. In beiden Fällen fielen alle gemessenen Werte für die Gliedmaßen unter die fünfte Perzentile. Im ersten Fall konnten die Längen von Fibula, Ulna und Radius nicht gemessen werden. Maximale Extremitätenverkürzungen wurden vor allem zwischen der 19. und 23. Woche gemessen. Bei Betrachtung des medianen Z-Scores der Gliedmaßen lässt sich eine Tendenz zur mesomelen Mikromelie feststellen.

Bei den SRPS bewegen sich die Z-Score-Werte für die Extremitäten zwischen -3,2 SD und -9,3 SD und unterschreiten somit die fünften Perzentile wesentlich. Der früheste Zeitpunkt der Diagnosestellung war in 17+5 Wochen. Hier wurde bereits eine erhebliche Verkürzung aller Gliedmaßen (Z-Scores: FL -6,3; Ti -5,4; Fi -5,4; HL -6,3; Ul -4,3; Ra -4,5) sowie ein hypoplastischer Thorax von -3,3 SD gemessen. Eine maximale Verkürzung der Extremitäten wies ein Fall mit der Diagnose SRPS Typ IV in 20+1 Wochen auf (Z-Scores: FL -8,9; Ti -8,9; Fi -8,9; HL -9,2; Ul -5,1; Ra -6,3). Auch wurde ein extrem kleiner Thoraxumfang mit einem Wert von -5,0 SD gemessen. Der in diesem Kollektiv einzige Fall von ATD wurde in 21+5 Wochen diagnostiziert und weist im Vergleich zu den anderen Formen der SRPS mildere Verkürzungen der Gliedmaßen (Z-Scores: FL -4,6; Ti -4,1; Fi -3,8; HL -3,8; Ul -2,5; Ra -1,7) und einen Thoraxumfang von -3,9 SD auf.

Bei Betrachtung der medianen Z-Scores aller Gliedmaßen lässt sich eine proportionierte Mikromelie mit Tendenz zur rhizomelen Veränderung feststellen (siehe Diagramme 18, 19 und Tabelle 9).

	Min.	Max	Median	Min.	Max.	Median
Femur	-2,1	-6,7	-3,3	-4,0	-8,9	-6,5
Tibia	-1,2	-8,4	-3,3	-3,5	-9,3	-6,2
Fibula	-1,1	-8,9	-4,7	-3,6	-9,2	-6,3
Humerus	-1,6	-6,6	-4,1	-3,8	-9,2	-6,3
Ulna	-1,5	-7,3	-5,0	-2,5	-8,3	-4,8
Radius	-1,0	-6,3	-4,4	-1,7	-8,0	-4,1

Tabelle 9. Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von EvC, SRPS/ATD.

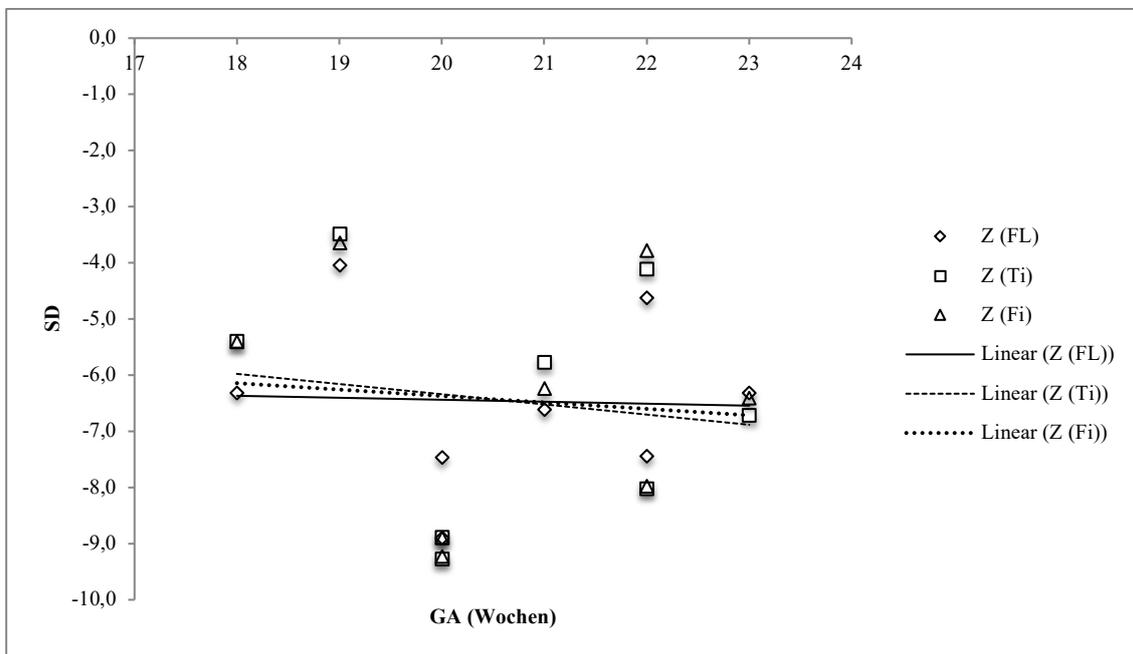


Diagramm 18. Darstellung der Femur (FL)-/Tibia (Ti)-/und Fibula (Fi)länge aller Fälle von SRTD in Z-Scores.

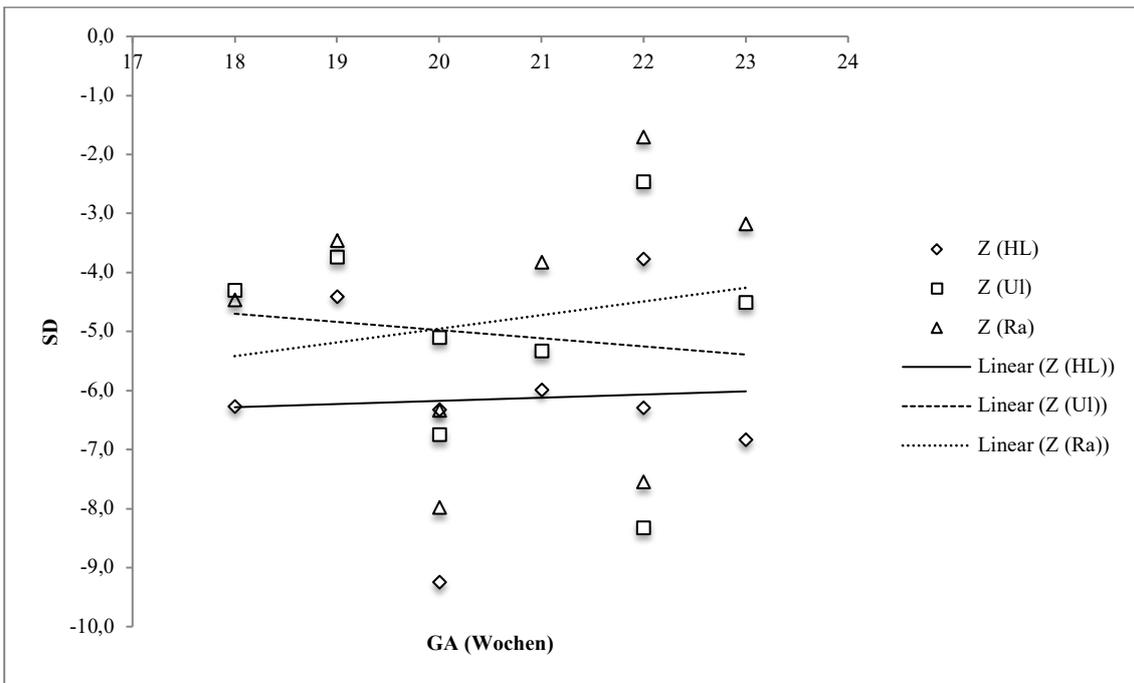


Diagramm 19. Darstellung der Humerus (HL)-/Radius (Ra)-/ und Ulna (Ul)länge aller Fälle von SRTD in Z-Scores.

Die Z-Scores für den Thoraxumfang bei EvC reichen von +1,8 SD in 12+1 Wochen bis zu -5,6 SD in 18+4 Wochen. Bis zur 16. Woche lässt sich ein adäquates Wachstum nachweisen. Ab 19+0 Wochen fallen alle Messwerte für den Thoraxumfang unter die fünfte Perzentile.

Bei der Gruppe der SRPS liegen die Messwerte für den Thoraxumfang zwischen -3,2 SD in 19+5 Wochen und -5,0 SD in der 21./22. Woche und fallen somit deutlich unter die fünfte Perzentile (siehe Diagramm 20 und 21). Somit lässt sich sowohl das Maß der Thoraxhypoplasie, wie auch der Femurverkürzung anhand von Perzentilenkurven nicht präzise darstellen (siehe Diagramm 21 und 22).

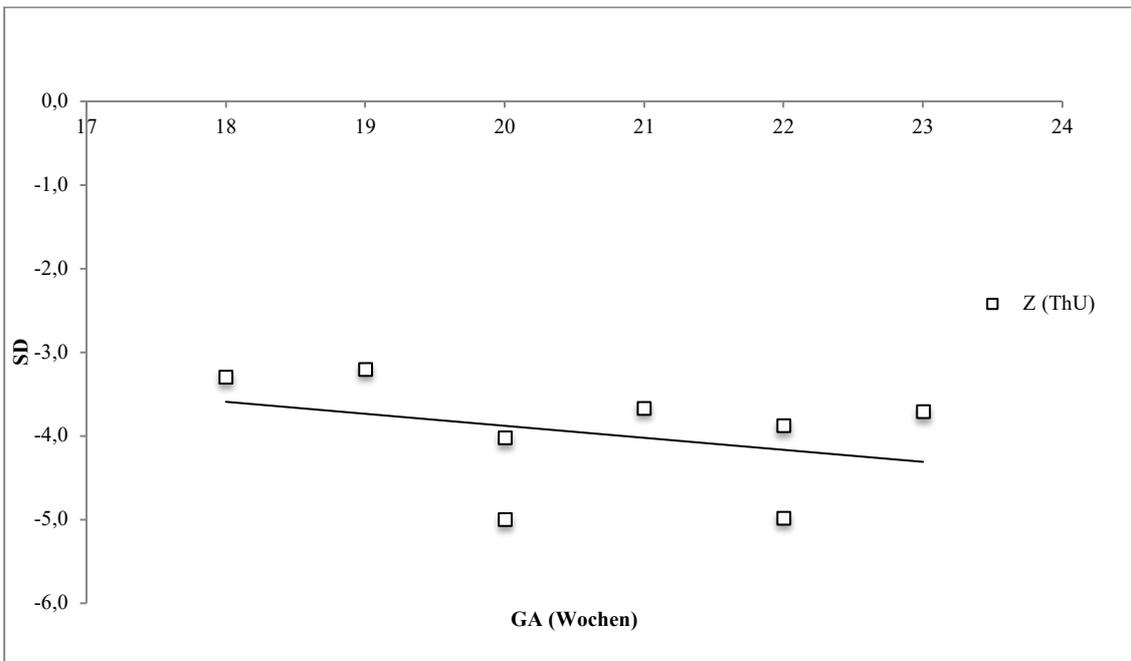


Diagramm 20. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von SRTD in Z-Scores.

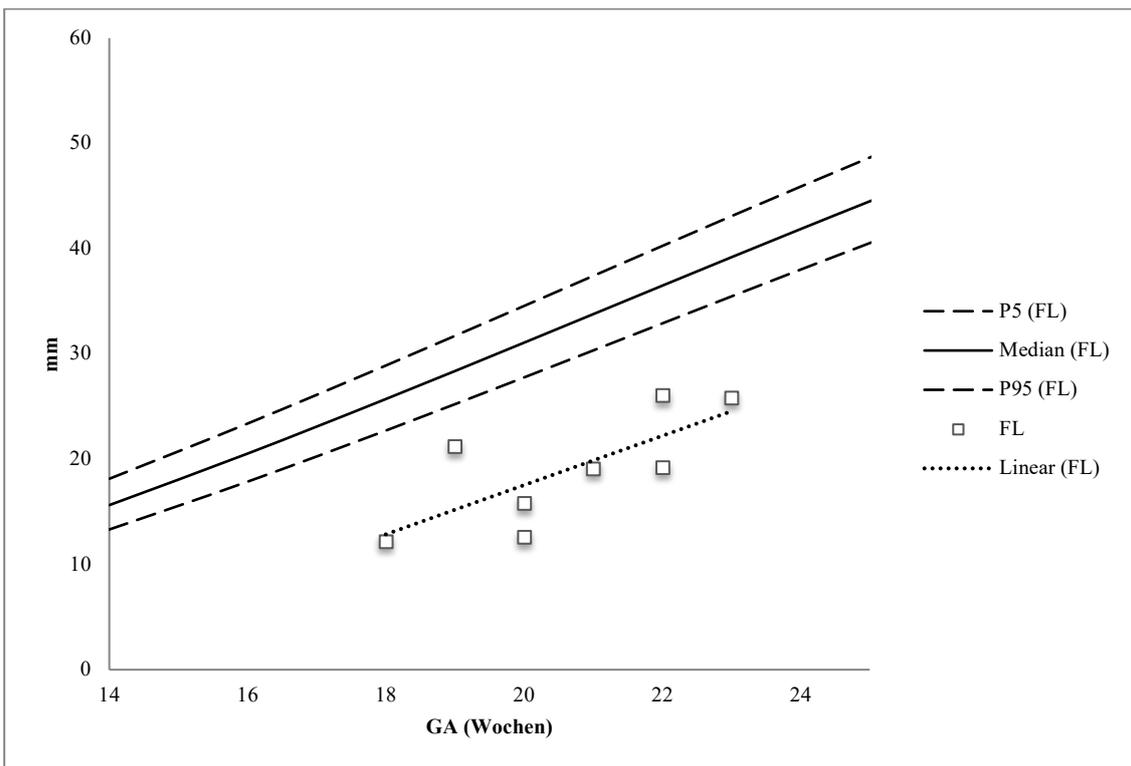


Diagramm 21. Darstellung der Femurlänge (FL) aller Fälle von SRTD in mm anhand von Perzentilen.

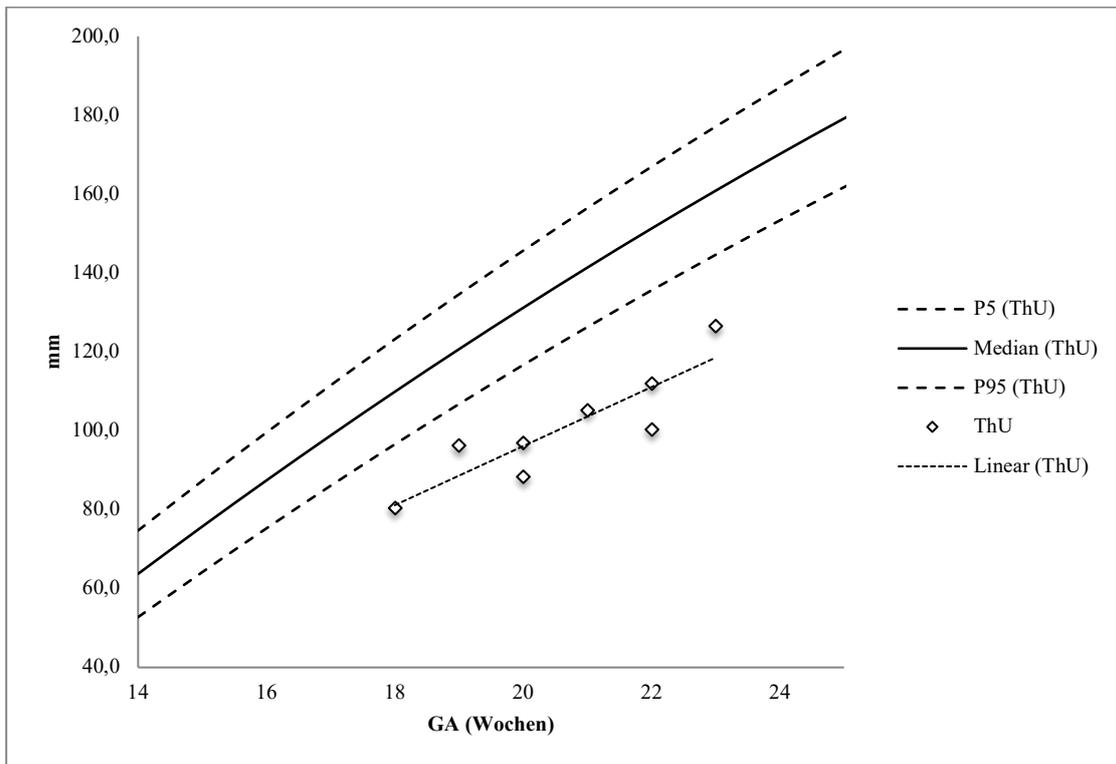


Diagramm 22. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von SRTD in mm anhand von Perzentilen.

3.1.6.4 Achondroplasie und Hypochondroplasie

Klinik und Molekulargenetik

Die Achondroplasie ist die am häufigsten vorkommende, non-letale Skelettdysplasie und gehört zur FGFR3-Gruppe (Superti-Furga 2016). Eine Achondroplasie kann vermutet werden, wenn sonographisch folgende Hauptsymptome nachgewiesen werden:

- rhizomele Verkürzung der langen Röhrenknochen
- Makrozephalie mit vorgewölbter Stirn ("frontal bossing")
- Mittelgesichtshypoplasie
- Dreizackhand (vergrößerter Abstand zwischen drittem und viertem Finger)
- erweiterter Winkel zwischen Diaphyse und Metaphyse des Femur (Khalil, Pajkrt et al. 2011)
- schmales Foramen magnum (Horton, Hall et al. 2007)

99 % der Feten mit Achondroplasie weisen eine von zwei Mutationen im FGFR3-Gen auf. Der Erbgang ist autosomal-dominant. Bei 98 % handelt es sich um eine G-zu-A-

Punktmutation im Nucleotid 1138 und in über 1 % um eine G-zu-C-Punktmutation im Nucleotid 1138 des FGFR3-Gens (Francomano 2006).

Auswertung des eigenen Kollektivs

Die endgültige Diagnose einer **Achondroplasie** wurde in 17 Fällen gestellt. In 16 Fällen erfolgte die Diagnose sonographisch komplett richtig positiv, in einem Fall war die Diagnose falsch negativ, da pränatal von einem SGA ausgegangen wurde. In allen Fällen wurde die Diagnose zwischen der 24. und der 36. Schwangerschaftswoche gestellt. Die falsch negative Diagnose erfolgte in 28+5 Schwangerschaftswochen.

Molekulargenetisch wurde der Befund in 16 Fällen bestätigt. In einem Fall erfolgte keine molekulargenetische Untersuchung.

Die Hauptcharakteristika der **Hypochondroplasie** entsprechen im Wesentlichen denen der Achondroplasie. Sie treten jedoch deutlich milder in Erscheinung. Molekulargenetisch findet man in den meisten Fällen einen Lys450Asp-Austausch im FGFR3-Gen (Bellus, Spector et al. 2000)

Die molekulargenetisch bestätigte Diagnose einer Hypochondroplasie wurde nur einmal in diesem Kollektiv gestellt.

Hypo-/Achondroplasie	Fälle	%
insgesamt	18	12 (18/146)
korrekt	17	94 (17/18)
partiell korrekt	0	0
falsch negativ	1	6 (1/18)

Tabelle 10. Alle Fälle von Hypo-/Achondroplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).

Z-Score

Die Z-Score-Werte der langen Röhrenknochen bei Achondroplasie reichen in diesem Kollektiv von -0,2 SD bis -7,1 SD. Die früheste Diagnosestellung erfolgte in 23+5 Wochen. Dieser Fall wies die geringsten Verkürzungen auf (Z-Scores: FL -2,9; Ti -0,9; Fi -2,0; HL -1,2; Ul -0,2; Ra -0,5). Eine maximale Verkürzung der Extremitäten ließ sich in 35+6 Wochen feststellen (Z-Scores: FL -7,1; Ti -7,1; Fi -6,1; HL -5,6; Ul -4,5; Ra -4,5). Das Längenwachstum der Gliedmaßen und somit die Z-Scores nehmen mit steigendem Gestationsalter ab. Bei Betrachtung der einzelnen Knochenlängen weisen

Femur und Humerus eine stärkere Verkürzung auf als die Unterarm- und Unterschenkelknochen, also eine rhizomele Mikromelie (siehe Diagramme 23 und 24). Die Darstellung der Femurverkürzung anhand von Perzentilen zeigt auch hier eine zunehmende Abflachung der Kurve und lässt keine genaue Darstellung des Ausmaßes der Verkürzung zu (siehe Diagramm 25).

Extremität	Min.	Max.	Median
Femur	-2,9	-7,1	-5,0
Tibia	-2,0	-7,1	-4,6
Fibula	-0,9	-6,1	-4,1
Humerus	-1,2	-5,6	-3,7
Ulna	-0,2	-4,5	-2,8
Radius	-0,5	-4,5	-2,7

Tabelle 11. Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie.

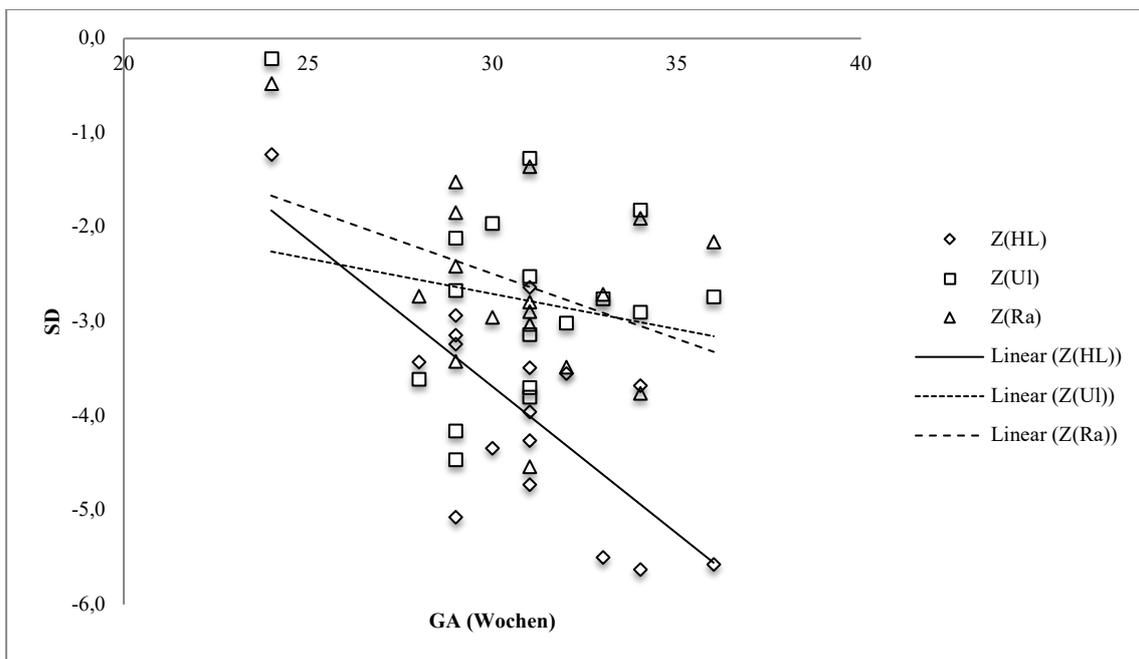


Diagramm 23. Darstellung der Humerus (HL)-/Radius (Ra)-/ und Ulna (Ul)längen aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in Z-Scores.

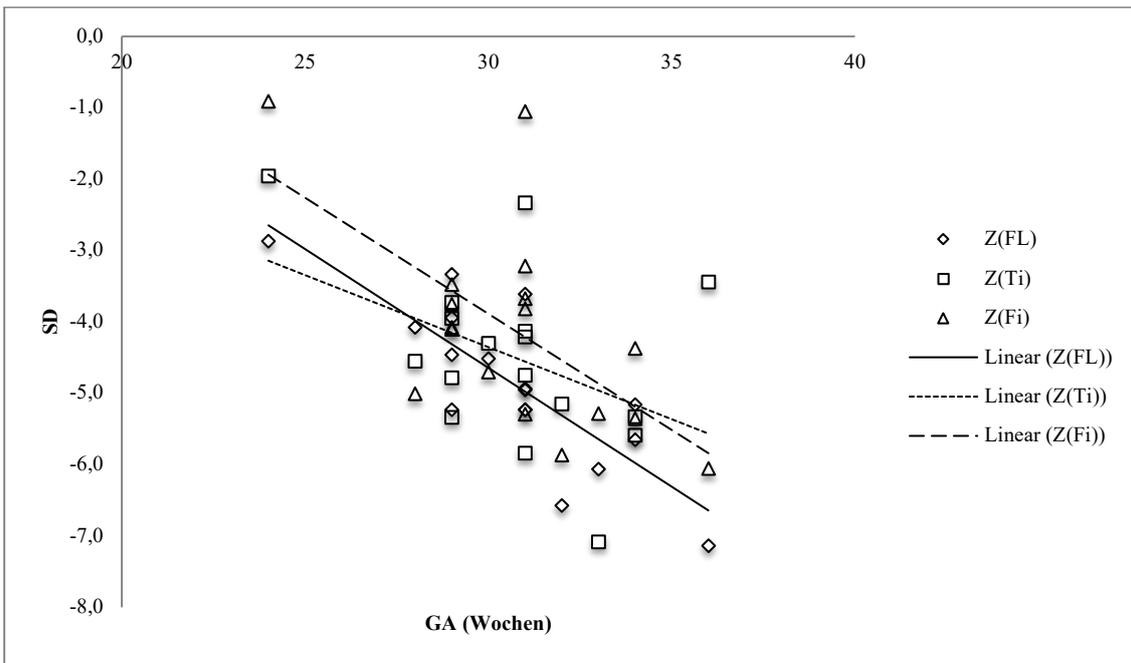


Diagramm 24. Darstellung der Femur (FL)-/Tibia (Ti)-/ und Fibula (Fi)längen aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in Z-Scores.

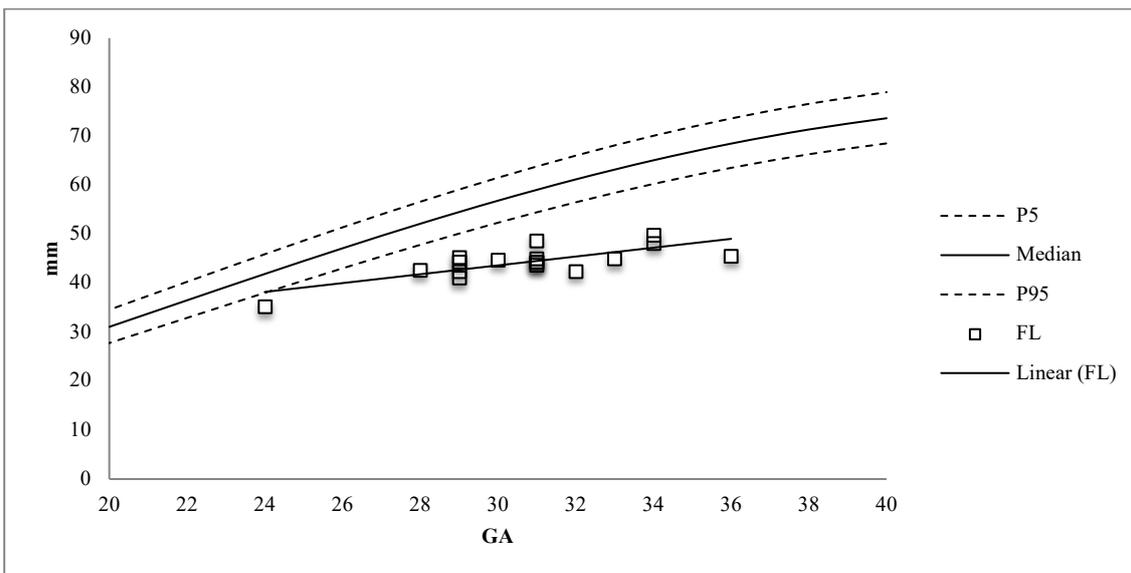


Diagramm 25. Darstellung der Femurlänge (FL) aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in mm anhand von Perzentilen.

Die Messwerte für den Thoraxumfang reichen von einem Z-Score von -3,0 SD bis +2,8 SD und wurden zwischen der 24. und 36. Woche gemessen. Es lässt sich lediglich eine leichte positive Korrelation zwischen Gestationsalter und Thoraxumfang erkennen (siehe Diagramme 26 und 27).

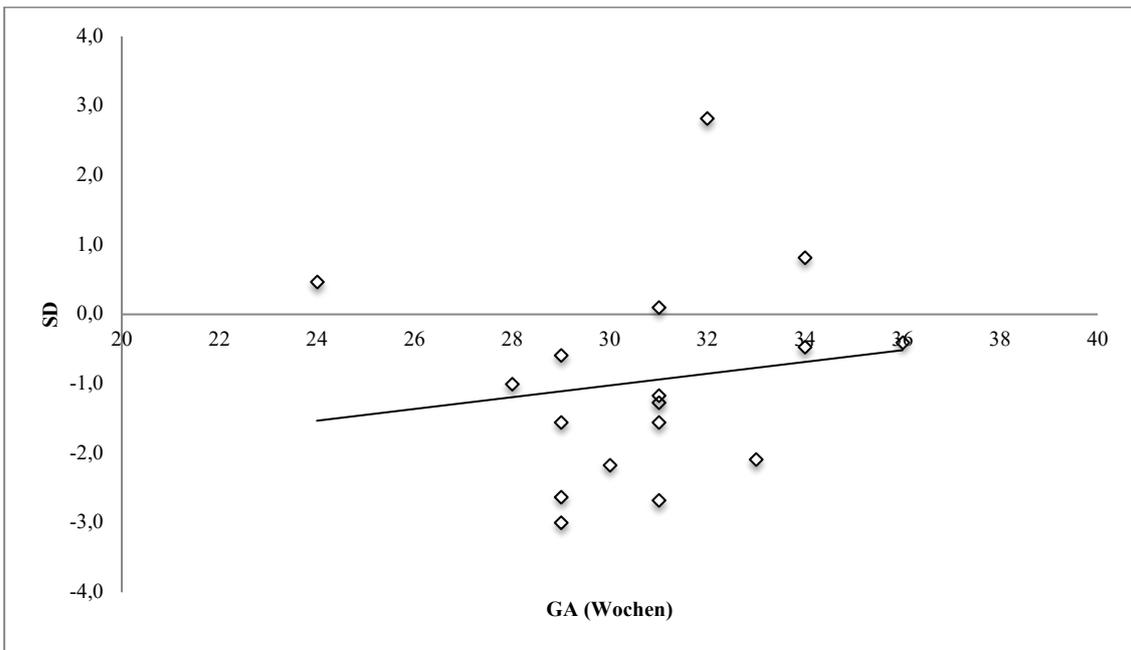


Diagramm 26. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in Z-Scores.

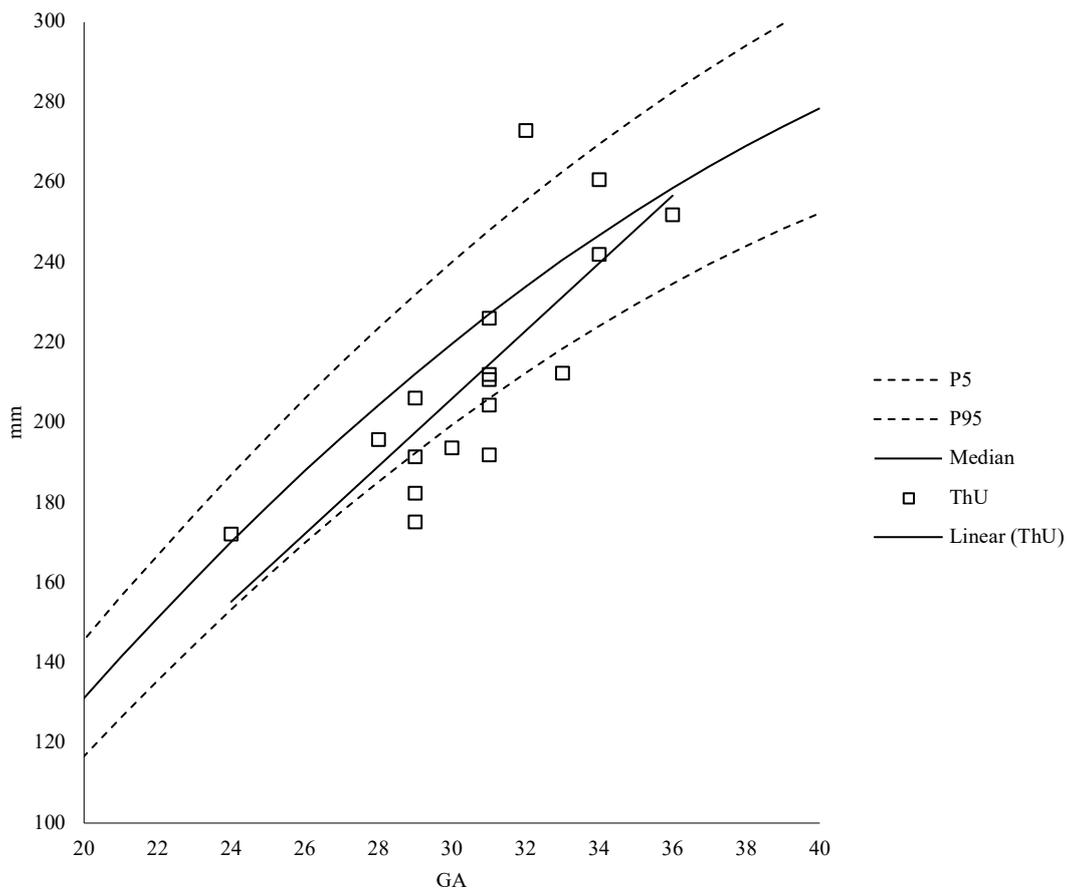


Diagramm 27. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in mm anhand von Perzentilen.

3.1.6.5 Achondrogenese und Hypochondrogenese

Klinik und Molekulargenetik

Die Achondrogenese ist eine der schwersten Skelettdysplasien. Die meisten Feten versterben noch vor der Geburt. Es werden drei Typen unterschieden, die jedoch im klinischen Erscheinungsbild kaum differieren: Achondrogenese Typ 1A, Typ 1B und Typ 2. Die Hypochondrogenese wird zu Typ 2 gezählt, ist jedoch in ihrem Erscheinungsbild weniger schwer ausgeprägt.

Klinische Merkmale sind:

- Stark verkürzte Extremitäten (proportionierte Mikromelie)
- Kurzer Nacken und Hygroma colli, gelegentlich Hydrops fetalis
- Schmäler Thorax mit kurzen Rippen und konsekutiver Lungenhypoplasie
- Prominentes Abdomen
- Flaches Gesichtprofil
- Dysproportioniert großer Schädel
- Plumpe Hände und Füße
- Fehlende Kalzifizierung der Beckenknochen und Wirbelsäule (bei der Hypochondrogenese fehlt die Kalzifizierung nur am Os sacrum und an der zervikalen Wirbelsäule)
- Polyhydramnie

(OMIM.org , Bonafé, Mittaz-Crettol et al. 1993)

Die drei Typen werden aufgrund ihres unterschiedlichen molekulargenetischen Ursprungs in der aktuellen Klassifikation von Bonafé et al. in verschiedenen Gruppen aufgezählt. Die Achondrogenese Typen 1B und 1A werden autosomal-rezessiv vererbt. Der Typ 1B beruht auf einer Mutation im DTDST-Gen (Chromosom 5q32), das für einen Sulfattransporter kodiert, der bei der Sulfatisierung von Proteoglykanen in der Knorpelmatrix beteiligt ist. Eine Mutation im DTDST-Gen kann ebenfalls folgende weniger schwere Skelettdysplasien zu Folge haben: die nicht letale diastrophische Dysplasie, Atelosteogenese Typ 2 und die multiple epiphyseale Dysplasie (Dwyer, Hyland et al. 2010).

Der Typ 1A wird durch eine Mutation im TRIP11-Gen (Chromosom 14q32.12) verursacht, das für das GMAP-210-Protein kodiert und bei dessen Funktionsverlust die normale Glykosylierung, sowie der Transport von bestimmten Proteinen im Golgiapparat nicht mehr gewährleistet ist.

Typ 2 und die Hypochondrogenese haben ihren Ursprung in einer Mutation des COL2A1-Gens (Chromosom 12q13.11), wie auch eine Vielzahl von Skelettdysplasien, die der Gruppe der Typ-2-Kollagenopathien angehören. Das Kollagen Typ 2 trägt fundamental zur Bildung des extrazellulären Knorpelgewebes bei (Hall 2012).

Auswertung des eigenen Kollektivs

Dieses Kollektiv umfasst acht Fälle von Achondrogenese Typ 2 und drei Fälle von Hypochondrogenese.

Die endgültige Diagnosestellung erfolgte in allen Fällen durch Obduktion nach Abruption oder durch molekulargenetische Analyse.

Die Achondrogenese Typ 2 wurde in sieben von acht Fällen korrekt erkannt. Davon wurden drei Schwangerschaften in der 13. bis 15. Woche und vier zwischen 19. und 22. Woche gesehen. Bei einer Schwangerschaft war in 21+1 Wochen pränatal eine Kyphomele Dysplasie DD Bumerang Dysplasie diagnostiziert worden. In diesem Fall erfolgte keine molekulargenetische Analyse, so dass die endgültige Diagnose durch Obduktion gestellt wurde.

In einem weiteren Fall konnte keine Mutation gefunden werden. In allen übrigen sechs Fällen wurden Mutationen auf dem COL2A1-Gen nachgewiesen.

Die Hypochondrogenese wurde nur einmal sonographisch korrekt erkannt. In zwei Fällen wurde zwar eine letale Skelettdysplasie erkannt, davon einmal eine TD Typ 1 und einmal eine nicht genauer bezeichnete letale Skelettdysplasie. Die Erstvorstellung erfolgte in allen drei Fällen zwischen der 18. bis 24. Woche. Lediglich bei der pränatal korrekt gestellten Diagnose konnte auch post partum eine Mutation im COL2A1-Gen nachgewiesen werden. Bei den beiden anderen Fällen wurde keine entsprechende Mutation entdeckt (siehe Tabelle 12).

Hypo-/Achondrogenese	Fälle	%
insgesamt	11	8 (11/146)
korrekt	8	73 (8/11)
partiell korrekt	3	27 (3/11)
falsch negativ	0	0

Tabelle 12. Alle Fälle von Hypo-/Achondrogenese und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).

Z-Score

Die Abweichungen der Z-Scores der Extremitäten für Achondrogenese bewegen sich zwischen mindestens -1,8 SD für die Ulnalänge und maximal -7,1 SD für die Femurlänge. Somit befinden sich alle Messwerte für Achondrogenese unterhalb der fünften Perzentile.

Die Z-Scores der Gliedmaßen für die Hypochondrogenese weisen in einem Fall in der 18. Woche eine milde Verkürzung (-1,1 bis -3,1 SD) und in einem weiteren Fall in der 24. Woche eine starke Verkürzung (-2,8 bis -6,6 SD) auf.

Der früheste Zeitpunkt der Diagnosestellung war in 12+1 Wochen. Dieser Fetus wies von den in diesem Kollektiv an Achondrogenese erkrankten Feten, die am wenigsten ausgeprägte Verkürzung aller Gliedmaßen auf (Z-Scores: FL -2,8; Ti -3,0; Fi -2,7; HL -2,1; Ul -2,1; Ra -2,5). Der Thoraxumfang hatte einen Z-Score von -2,8. Maximal verkürzte Gliedmaßen wurden in diesem Kollektiv in 18+3 Wochen gemessen (Z-Scores: FL -7,0; Ti -6,9; Fi -5,8; HL -6,6; Ul -6,0; Ra -5,7). Sowohl in frühen als auch in späten Gestationsaltern und bei Betrachtung der medianen Werte aller Gliedmaßen lässt sich eine proportionierte Mikromelie erkennen (siehe Tabelle 13 und Diagramme 28, 29 und 30).

Extremität	Min.	Max.	Median
Femur	-2,8 (-3,1)	-7,1 (-6,6)	-4,6
Tibia	-3,0 (-1,2)	-6,9 (-6,6)	-4,7
Fibula	-2,6 (-1,1)	-6,3 (-5,9)	-4,3
Humerus	-2,1 (-2,8)	-6,6 (-4,7)	-4,1
Ulna	-1,8 (-1,5)	-6,0 (-3,6)	-4,8
Radius	-2,5 (-2,7)	-6,1 (-3,6)	-3,8

Tabelle 13. Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von Achondrogenese (in Klammern sind die Werte für die Hypochondrogenese).

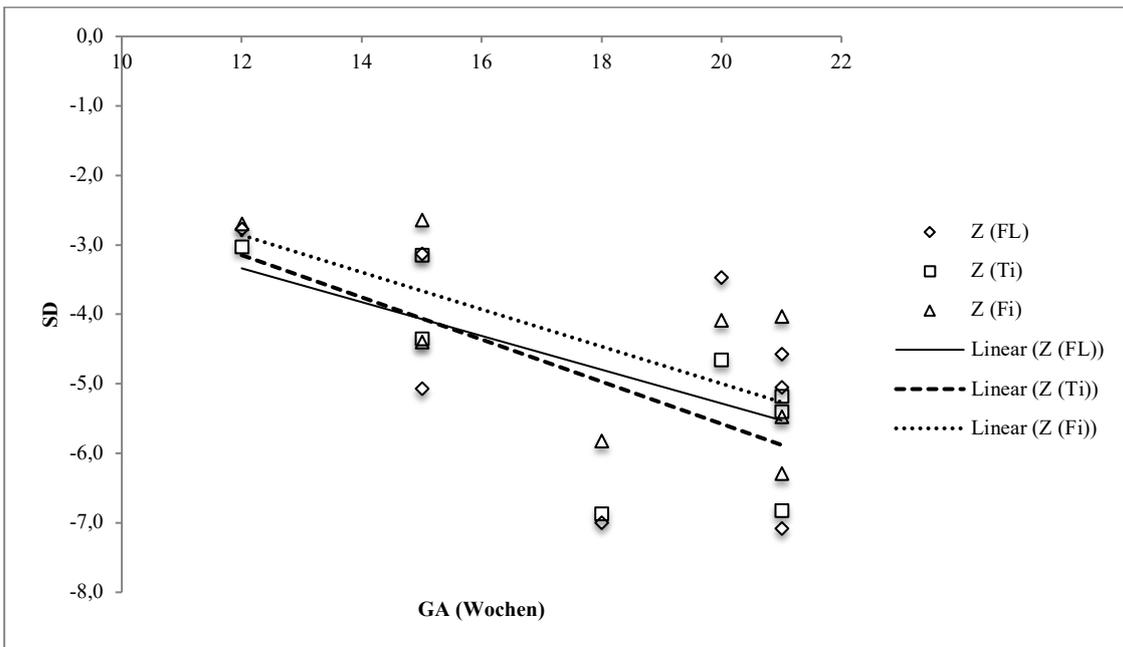


Diagramm 28. Darstellung der Femur (FL)-/Tibia (Ti)-/ und Fibula(Fi)längen aller Fälle von Hypo-/Achondrogenesie in Z-Scores.

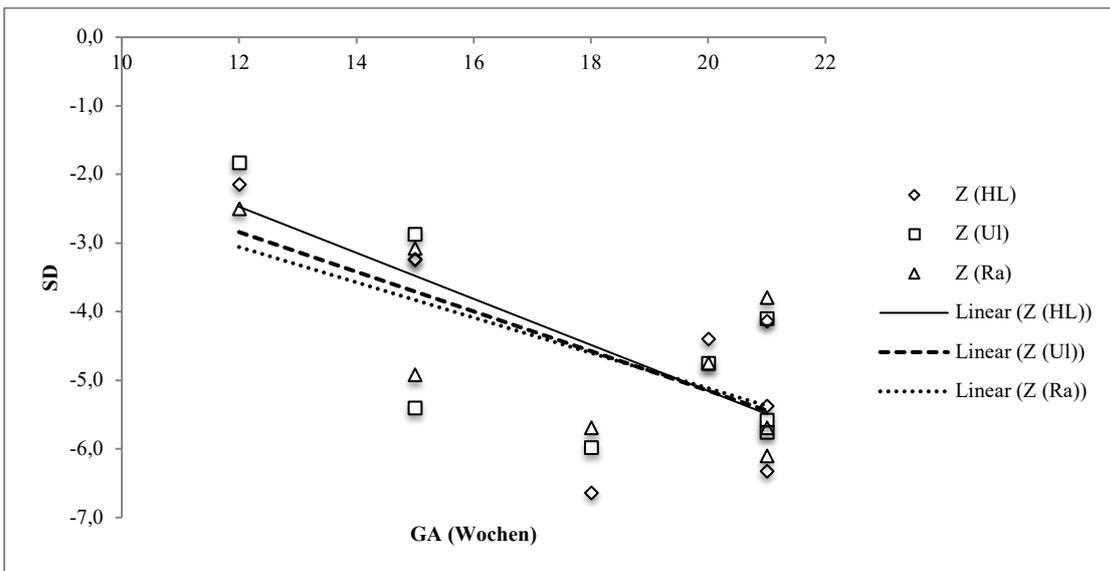


Diagramm 29. Darstellung der Humerus (HL)-/Ulna (Ul)- und Radius- (Ra)längen aller Fälle von Hypo-/Achondrogenesie in Z-Scores.

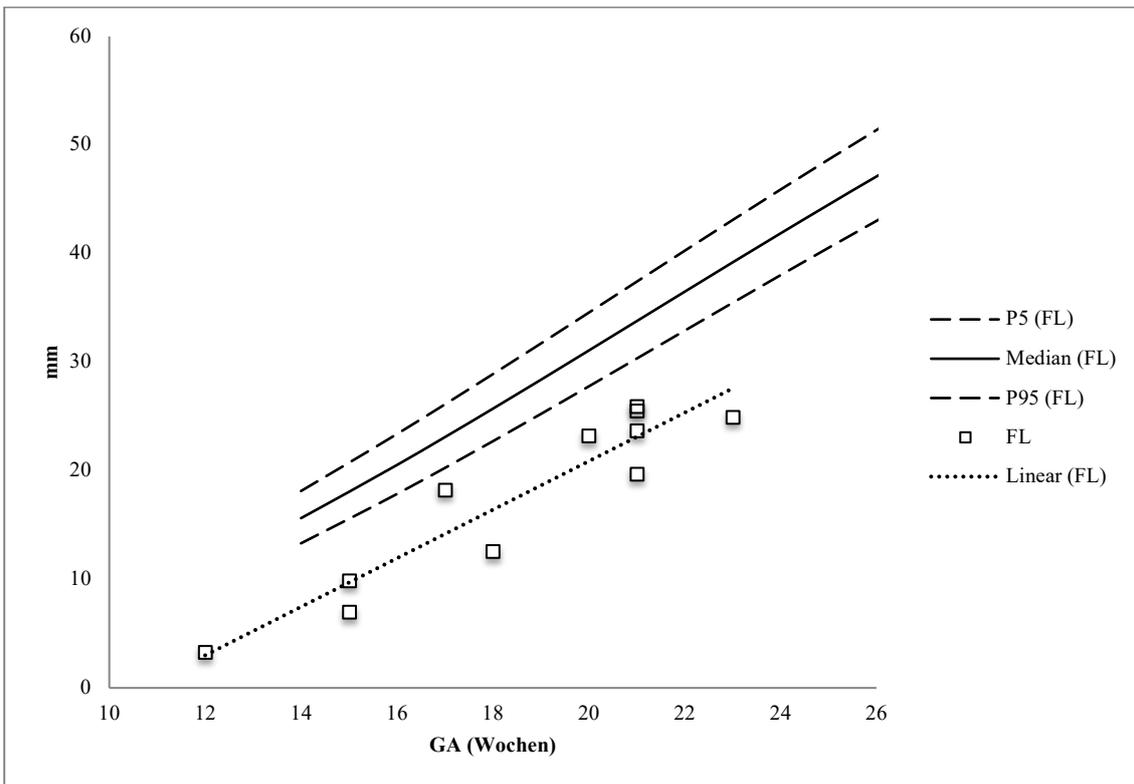


Diagramm 30. Darstellung der Femurlänge (FL) aller Fälle von Hypo-/Achondrogenese in mm anhand von Perzentilen.

Der Thoraxumfang für die Hypochondrogenese maß in der 18. Woche lediglich -0,83 SD, wohingegen er in der 22. und 24. Woche bereits Z-Score-Werte von -2,83 und -6,75 SD aufwies.

In den Fällen von Achondrogenese kann insgesamt eine Abnahme der Z-Scores für den Thoraxumfang mit steigendem Gestationsalter gesehen werden und reicht von -1,0 bis -4,0 SD. Insgesamt liegen 83 % der Messwerte für den Thoraxumfang unterhalb der fünften Perzentile. In zwei frühen Fällen, nämlich in der 12. Woche und in der 15. Woche wurde bereits eine ausgeprägte Thoraxhypoplasie von -2,8 SD und -2,3 SD gemessen (siehe Diagramm 31 und 32).

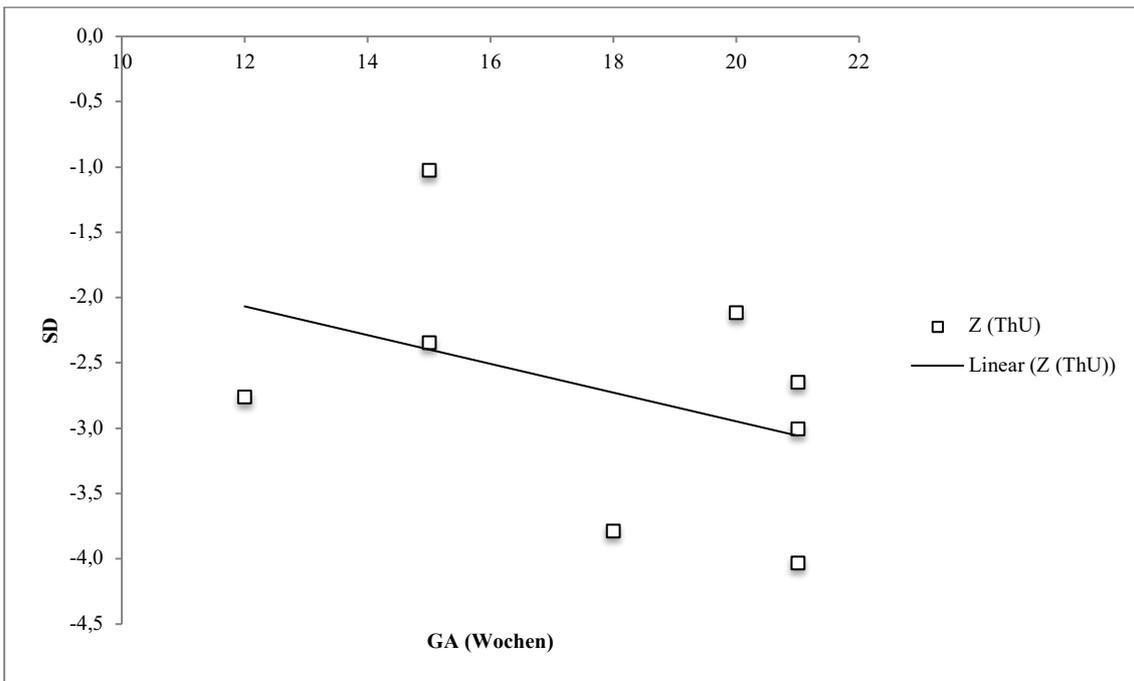


Diagramm 31. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von Hypo-/Achondrogenese in Z-Scores.

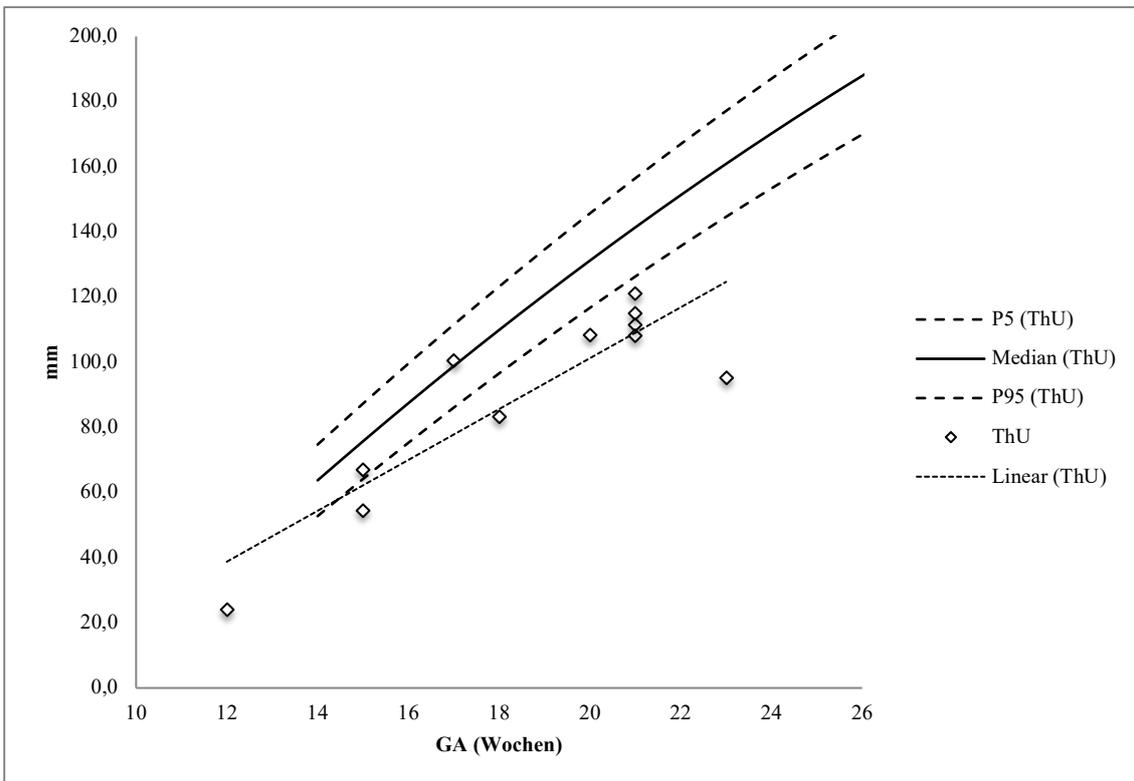


Diagramm 32. Darstellung des Thoraxumfanges (ThU) aller Fälle von Hypo-/Achondrogenese in mm anhand von Perzentilen.

Der Kopfumfang zeigt, mit Ausnahme von drei Fällen, bei Achondrogenesie und Hypochondrogenesie ein normales Wachstum mit -0,7 bis +1,8 SD. Je einmal wurden in der 17. Woche bei Hypochondrogenesie ein Z-Score von -2,7 SD und bei Achondrogenesie in der 13. und 15. Woche Z-Score-Werte von -8,0 und -3,0 SD für den Kopfumfang gemessen.

3.1.6.6 Chondrodysplasia punctata

Klinik und Molekulargenetik

Die Chondrodysplasia punctata (CDP) umfasst eine Gruppe von zehn Entitäten mit unterschiedlichen, teils überlappenden Symptomen und genetischen Ursachen. Charakteristisch für diese Gruppe sind:

- prä- und postnatale Wachstumsretardierung sowie
- vorzeitige punktförmige Verkalkungen an mehreren Stellen des skelettalen Systems, vor allem an den Epiphysen sowie Hand- und Fußwurzelknochen („epiphyseal stipples“)
- extrem flaches Gesichtsprofil mit breiter und kleiner Nasenwurzel, Epicanthus und Mikrognathie (Binder-Fazies)

Die Lebenserwartung ist aufgrund der respiratorischen Insuffizienz sehr gering (Benaicha, Dommergues et al. 2009).

Die häufigsten Formen sind die X-chromosomal dominante CDP (Conradi-Hünemann-Syndrom), die X-chromosomal rezessive CDP (Brachytelephalangeale Dysplasie) und die rhizomele Form der CDP.

Weitere, hier nicht näher beschriebene Typen sind der Tibial-Metakarpale Typ, Congenital hemidysplasia, ichtiyosis, limb defects (CHILD), das Keutel Syndrom, die Greenberg-Dysplasie und die Astley-Kendall-Dysplasie.

Das klinische Erscheinungsbild der **X-chromosomal dominant** vererbten **CDP (Conradi-Hünemann-Syndrom, CDPX2)** kann sehr variabel sein. In 95 % sind die betroffenen Feten weiblich und weisen neben den o.g. Charakteristika folgende klinische Merkmale auf:

- punktförmige Verkalkungen in Epiphysen, langen Röhrenknochen, Wirbelsäule, Trachea und an den distalen Rippenenden
- Rhizomelie und häufig asymmetrische Verkürzung der Extremitäten

- In bis zu 5 % postaxiale Polydaktylie
- Skoliose
- In der Regel normale geistige Entwicklung
- Bei männlichen Betroffenen: Selten neurologische Auffälligkeiten, u.a. Hypotonie, Krampfanfälle, mentale Retardierung, Fehlbildungen des Gehirns wie Dandy-Walker-Malformation, Agenesie des Corpus callosum
- Ichthyosis, Alopezie, gelegentlich abgeflachte, gespaltene Nägel, Katarakt, Mikrophthalmie, selten Schwerhörigkeit, Veränderungen des ZNS, Kieferspalte, angeborene Anomalien des Herzens und der Niere

Ursächlich für die CDPX2 ist eine Mutation im EBP-Gen, das auf dem X-Chromosom lokalisiert ist. Männliche Feten haben ein hohes Letalitätsrisiko, während der Phänotypus bei weiblichen Feten variieren kann (Dempsey, Tan et al. 1993).

Die **Brachytelephalangeale CDP (CDPX1)** ist neben den typischen Charakteristika zusätzlich gekennzeichnet durch

- punktförmige Kalzifizierungen der Wirbelsäule und der Fußwurzelknochen
- Veränderungen der zervikalen Wirbelsäule (u.a. Kyphosierung, Instabilität, Stenose der Trachea)
- kurze Hände und Füße mit hypoplastischen Nägeln
- Nasomaxilläre Hypoplasie
- Hypoplasie der proximalen Phalangen und der Mittelhandknochen.
- Gelegentlich psychomotorische Entwicklungsstörung

Insgesamt ist die Prognose bei dieser Form deutlich besser (Benaicha, Dommergues et al. 2009).

Die Vererbung erfolgt X-chromosomal rezessiv. Ursächlich ist eine Mutation im Arylsulfatase-E-Gen (ARSE-Gen, Xq22.33).

Die **Rhizomele Chondrodysplasia punctata (RCDP)** ist die schwerste Form der CDP und verläuft geschlechtsunabhängig meist letal. Die RCDP wird wiederum in drei Typen aufgeteilt, wobei sich das klinische Erscheinungsbild kaum unterscheidet.

Pathognomonisch für die RCDP ist:

- dysproportionierter Kleinwuchs mit ausgeprägter, bilateraler Rhizomelie
- Punktförmige Verkalkungen, ähnlich lokalisiert wie bei der X-chromosomalen Form
- Fast immer Mikrozephalie und die typische naso-maxilläre Hypoplasie (Binder-Fazies) (Blask, Rubio et al. 2018)
- Haut- und Augenanomalien
- sehr schwere mentale Retardierung (Spranger, Opitz et al. 1971)

Die Vererbung erfolgt autosomal-rezessiv. Bei Typ 1 liegt die Ursache in einer homozygoten oder compound-heterozygoten Mutation im PEX7-Gen (Chromosom 6q23), das für die Kodierung des peroxisomal targeting signal 2 (PTS2)-Rezeptor zuständig ist. Der Typ 2 wird durch eine Mutation im Dihydroxyacetonphosphat (DHPAT)-Gen (Chromosom 1q42) und Typ 3 durch eine Mutation im AGPS-Gen (Chromosom 2q31), das für die peroxisomale Alkyl-Dihydroxyacetonphosphat-Synthase kodiert, verursacht (OMIM.org).

Eigenes Kollektiv

In diesem Kollektiv wurde in sieben Fällen die Diagnose pränatal korrekt gestellt (siehe Tabelle 14). Davon wiesen fünf Fälle rhizomele Veränderungen auf. In drei Fällen war die rhizomele Form bereits pränatal erkannt worden. Fünf Mal wurde die Diagnose in der 21. bis 23. Woche, einmal in der 18. Woche und einmal in der 34. Woche gestellt. In sechs Fällen erfolgte die Abruption und in einem Fall die Geburt ohne weiteres Follow-up.

Mutationen im EBP-Gen konnten in zwei Fällen nachgewiesen werden, die somit die endgültige Diagnose des Subtyps CDPX2 ergaben. Davon wurde je einmal der rhizomele Subtyp nach Geburt durch den Pädiater und einmal nach Abruption durch Obduktion vermutet. Eine Mutation wurde im PEX7-Gen nachgewiesen und bestätigte somit die prä- und postnatale Diagnose des rhizomelen Subtyps. Dreimal konnte keine Mutation nachgewiesen werden und in einem Fall wurde keine molekulargenetische Analyse durchgeführt.

Chondrodysplasia punctata	Fälle	%
insgesamt	7	5 (7/146)
korrekt	7	100 (7/7)
partiell korrekt	0	0 (0/7)
falsch negativ	0	0

Tabelle 14. Alle Fälle von *Chondrodysplasia punctata* und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).

Z-Scores

Die Z-Scores der Messwerte der Gliedmaßen bei den an CDP erkrankten Feten in diesem Kollektiv reichen von -0,3 SD (Ulnalänge) bis -9,3 SD (Humeruslänge). Die früheste Diagnosestellung war in der 17+4 Schwangerschaftswoche. Hier zeigte sich bereits eine milde Rhizomelie. Minimale Verkürzungen wurden in einem Fall in 20+3 Wochen gemessen (Z-Scores: FL -1,2; Ti -1,2; Fi -1,9; HL -0,4; Ul -0,3; Ra -1,6). Hier ist eine milde asymmetrische Verkürzung der Unterarmknochen erkennbar. In einem weiteren Fall zeigte sich im beinahe gleichen Schwangerschaftsalter eine ausgeprägte rhizomele Verkürzung (Z-Scores: FL -8,9; Ti -7,6; Fi -7,0; HL -4,9; Ul -4,4; Ra -3,6). Aus den Medianen der einzelnen Gliedmaßen lässt sich für die CDP ein rhizomeles Verkürzungsmuster erkennen (siehe Tabelle 15).

Extremität	Min.	Max.	Median
Femur	-1,2	-8,9	-6,3
Tibia	-1,2	-6,7	-4,8
Fibula	-1,1	-7,0	-4,8
Humerus	-0,4	-9,3	-5,4
Ulna	-0,3	-7,6	-3,6
Radius	-0,7	-7,6	-3,6

Tabelle 15. Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von *Chondrodysplasia punctata*.

Die Messwerte für den Thoraxumfang bewegen sich zwischen -1,9 SD bis -5,6 SD und liegen somit alle unter der fünften Perzentile.

3.1.6.7 Kampomele Dysplasie

Klinik und Genetik

Die Kampomele Dysplasie, ebenso wie die Akampomele Kampomele Dysplasie und die milde Kampomele Dysplasie, wird nach der aktuellen Klassifikation für Skelettdysplasien von Bonafé et al. einer klinischen Gruppe zugeordnet (Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015). Ebenfalls zu dieser Gruppe werden die Stüve-Wiedemann Dysplasie und die schweren Formen der Kyphomelen Dysplasie gezählt.

Folgende sonographische Merkmale sind charakteristisch:

- vor allem die untere Extremität betreffende Mesomelie
- pathognomonische Knickwinkelbildung der Femora, der Tibiae und extrem verkürzte Fibulae
- kurze Hände und Füße
- Equinovarusfehlstellung der Füße
- schmaler Thorax mit nur 11 Rippenpaaren
- hypoplastische Skapulae und Klavikulae
- Gelegentlich Makrozephalus und faziale Dysmorphien, wie ein flaches Gesichtsprofil, Mikrognathie, tiefsitzende Ohren oder eine Gaumenspalte
- ausgeprägtes dorsonuchales Ödem
- Platyspondylie und Kyphoskoliose
- Intersexuelles Genitale oder eine Geschlechtsumkehr („sex reversal) bei 2/3 der betroffenen XY-chromosomalen Karyotypen
- kardiale Erkrankungen und Hydronephrose bei einem Drittel der Betroffenen (Wagner, Wirth et al. 1994) (Schramm, Gloning et al. 2009, Gentilin, Forzano et al. 2010)

Der Großteil der Neugeborenen verstirbt nach der Geburt, aufgrund respiratorischer Insuffizienz und Tracheobronchomalazie oder einer Instabilität der BWS (Corbani 2010).

Ursächlich ist eine Mutation im SOX9-Gen auf Chromosom 17q24.3-q25.1, die autosomal-dominant auftritt. Meist handelt es sich um eine sporadisch auftretende de

novo-Mutation. In seltenen Fällen kann auch eine Deletion, Transkription oder Inversion auf oder in der Nähe der SOX9 codierenden Region ursächlich sein. Das SOX9-Gen fungiert als Transkriptionsfaktor. Es ist maßgeblich an der Expression von COL2A1 und COL1A2 und somit an der Differenzierung der Chondrozyten/Chondrogenese beteiligt. Aufgrund der Nähe zum Y-chromosomalen, geschlechtsbestimmenden SRY-Gen, reguliert das SOX9-Gen außerdem mit „steroidogenic factor 1“ die Transkription des Anti-Müller-Hormon(AMH)-Gens (Unger, Scherer et al. 2008, Schramm 2018).

Auswertung des eigenen Kollektivs

In dieses Kollektiv wurden insgesamt sieben Schwangerschaften mit kampomeler Dysplasie eingeschlossen, wovon sechs Fälle pränatal korrekt erkannt wurden. Davon wurden zwei Schwangerschaften in der 14. Woche und vier Fälle zwischen der 21. und 24. Woche pränatal korrekt erfasst. In einem Fall wurde in der 27. Woche der Verdacht auf eine Osteogenesis imperfecta Typ II erhoben, wobei sich postnatal sowohl durch Obduktion als auch durch Nachweis einer Mutation auf dem SOX9-Gen eine Kampomele Dysplasie ergab (siehe Tabelle 16). In allen Fällen erfolgte die Abruption. Die sonographisch korrekt gestellten Diagnosen wurden in fünf Fällen molekulargenetisch bestätigt, in einem Fall wurde keine molekulargenetische Analyse durchgeführt.

Kampomele Dysplasie	Fälle	%
insgesamt	7	5 (7/146)
korrekt	6	86 (6/7)
partiell korrekt	1	14 (1/7)
falsch negativ	0	0

Tabelle 16. *Alle Fälle von Kampomeler Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).*

Z-Scores

Die Diagnose der Kampomelen Dysplasie wurde zweimal bereits in 13+3 und 13+6 Wochen korrekt gestellt. Im ersten Fall lagen eine Aplasie der Fibula und eine rhizomele Verkürzung der übrigen Gliedmaßen vor. Im zweiten Fall wiesen die unteren Extremitäten eine mesomele Mikromelie mit deutlicher Verkürzung der Fibula und die oberen Extremitäten eine rhizomele Mikromelie auf. Alle weiteren an Kampomeler Dysplasie erkrankten Feten in diesem Kollektiv wurden zwischen der 21. und 27. Woche gesehen und hatten eine vor allem die untere Extremität betreffende mesomele

Mikromelie. Die gemessene Verkürzung der Gliedmaßen nimmt mit steigendem Gestationsalter zu. Die Fibulae wurden mit einem Median von -8,6 SD im Vergleich zu den übrigen langen Röhrenknochen (Z-Scores im Median: mFL -2,9; mTi -4,0; mHL -1,7; mUl -1,9) extrem verkürzt gemessen.

Extremität	Min.	Max.	Median
Femur	-1,9	-4,4	-2,9
Tibia	-1,9	-8,9	-4,0
Fibula	-3,7	-14,0	-8,6
Humerus	-0,2	-3,1	-1,7
Ulna	+0,3	-6,4	-1,9
Radius	+0,3	-4,8	-2,0

Tabelle 17. Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von *Kampomeler Dysplasie*.

Für den Thoraxumfang wurden Z-Score-Werte von +0,1 bis -3,1 SD gemessen. Bis zur 23. Woche liegen die gemessenen Thoraxumfänge oberhalb der fünften Perzentile, sind jedoch mit steigendem Gestationsalter zunehmend hypoplastisch. Der Fall, bei dem in der 27. Woche sonographisch der Verdacht auf eine Osteogenesis imperfecta Typ II gestellt wurde, wies einen Thoraxumfang von -3,1 SD auf.

Der Kopfumfang befindet sich vier Fällen im Normbereich und in einem Fall mit Diagnosestellung in der 14. Woche bei -1,5 SD. In zwei Fällen lag eine Makrozephalie mit Z-Score-Werten von 2,9 SD und 3,2 SD vor.

Bei Betrachtung der Z-Score-Werte für die Fußlänge lässt sich eine deutliche Verkürzung mit Werten von -2,1 bis -3,1 SD feststellen.

3.1.6.8 Weitere Skelettdysplasien

3.1.6.8.1 Atelosteogenesis und Bumerang-Dysplasie

Klinik und Genetik

Die Atelosteogenesis (AO) wird in drei Typen (AO1, AO2 und AO3) unterteilt und zählt zu den seltenen, überwiegend letalen Skelettdysplasien. Zu AO1 wird außerdem die Bumerang-Dysplasie gezählt.

AO1 und AO3 sind durch folgende klinische und sonographische Hauptmerkmale charakterisiert:

- schwere Mikromelie
- Verminderte oder fehlende Ossifikation einiger langer Röhrenknochen, vor allem des Femurs und Humerus bei AO1/AO3
- gebogene lange Röhrenknochen
- Thoraxhypoplasie
- Faziale Dysmorphien: Gaumenspalte, Hypertelorismus, Mikrognathie, flache Nasenwurzel
- Platyspondylie
- Fehlende lange Röhrenknochen bei Bumerang-Dysplasie
- dislozierte Ellbogen-, Hüft- und Kniegelenke sowie Klumpfüße

Die AO2 ist neben einer schweren Rhizomelie und einem hypoplastischem Thorax unter anderen charakterisiert durch ein protuberantes Abdomen, gelegentliches Auftreten einer Gaumenspalte, breite Daumen, ulnaseitig abgespreizte Finger, faziale Dysmorphien (flache Nasenwurzel, Mittelgesichtshypoplasie, Epicanthus, Mikrognathie), zervikale Kyphose, hypoplastische Hüftknochen mit horizontal ausgerichtetem Acetabulum, zweigeteiltem distalem Humerus, sowie abgerundetem, distaler Femur, gebogenen Radius und Tibia, sowie Klumpfüße in Equinovarusstellung (Bonafe, Mittaz-Crettol et al. 1993, Hastbacka, Superti-Furga et al. 1996).

Die AO1 ist als obligat letal einzustufen. Aufgrund der deutlich mildereren klinischen Symptomatik ist bei der AO3, im Vergleich zur AO1, ein Überleben nach der Neonatalperiode möglich (Robertson 1993, Jeon, Lee et al. 2014).

Die Bumerang-Dysplasie lässt sich daran erkennen, dass sie in ihrem Schweregrad deutlich ausgeprägter ist als die AO. Bei der Bumerang-Dysplasie fehlt die Ossifikation in bestimmten Gliedmaßen und der Wirbelsäule komplett. Charakteristisch ist zudem der hypoplastische, wie ein Bumerang geformte Femur. Gelegentlich können eine Enzephalozele oder Omphalozele auftreten (Bicknell, Morgan et al. 2005).

AO1 und AO3 werden autosomal-dominant durch eine Mutation im FLNB-Gen (Chromosom 3p14) vererbt. Das FLNB-Gen kodiert für Protein Filamin B. AO2 wird durch eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im DTDST-Gen (Chromosom 5q32) hervorgerufen, das für den Diastrophische-Dysplasie-Sulfattransporter kodiert (OMIM.org).

Auswertung des eigenen Kollektivs

In diesem Kollektiv ergab die endgültige Diagnose viermal eine AO und einmal die Bumerang-Dysplasie. Die Diagnose AO1 und AO3 wurden in der 17. und 32. Woche pränatal korrekt gestellt. Jedoch konnte nur für die AO1 eine Mutation auf dem FLNB-Gen gefunden werden. Drei weitere Diagnosen wurden pränatal nur partiell richtig erkannt (siehe Tabelle 18). In einem Fall war in der 23. Woche der Verdacht auf eine letale Form der AO DD Diastrophische Dysplasie geäußert worden. Bei der Obduktion nach Abruption ergab sich eine AO2, für die jedoch keine Mutation auf dem entsprechenden Gen gefunden werden konnte. Im weiteren Fall wurde in der 16. Woche der sonographische Verdacht auf eine AO3 erhoben, die in der Obduktion jedoch eine AO1 ergab. Eine molekulargenetische Analyse wurde nicht durchgeführt.

Im letzten Fall wurde in der 13. Woche eine letale Form der Osteogenesis imperfecta DD letale Hypophosphatasie diagnostiziert. Die Obduktion ergab den molekulargenetisch nicht verifizierbaren Verdacht einer Hypophosphatasie, die molekulargenetische Trio-Analyse den Befund der Bumerang-Dysplasie mit Nachweis einer heterozygoten Punktmutation im FLNB-Gen.

Ateloosteogenesis/Bumerang-Dysplasie	Fälle	%	
insgesamt	5	3,4	(5/146)
korrekt	2	40	(2/5)
partiell korrekt	3	60	(3/5)
falsch negativ	0	0	

Tabelle 18. Alle Fälle von Ateloosteogenesis/Bumerang-Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).

Z-Scores

Die AO wurde in diesem Kollektiv insgesamt viermal zwischen der 16. und 32. Woche diagnostiziert. Alle Messwerte für die Extremitäten liegen unterhalb der fünften Perzentile.

Bei beiden an AO1 erkrankten Feten (15+5 Wochen und 31+1 Wochen) lag eine ausgeprägte Mikromelie mit rhizomelem Verkürzungsmuster vor allem der oberen Extremitäten vor (Z-Scores in 15+5 Wochen: FL -5,1; Ti -4,1; Fi -4,4; HL-6,9; Ul -3,4; Ra -3,3 und 31+1 Wochen: FL -5,9; Ti -5,0; Fi -5,2; HL-12,6; Ul -5,7; Ra -3,4). In

letzterem Fall imponierte eine extreme Verkürzung des Humerus. Der an AO3 erkrankte Fetus wies in der 16+0 Wochen ebenfalls eine deutliche Mikromelie mit rhizomeler Verkürzung der oberen Extremität auf (Z-Scores: FL -2,8; Ti -2,7; Fi -2,1; HL -3,6; Ul -2,2; Ra -2,4). Bei der in 22+2 Wochen diagnostizierten AO2 zeigte sich ein mesomeles Verkürzungsmuster bei sowohl der oberen als auch der unteren Extremität (Z-Scores: FL -2,5; Ti -4,3; Fi -5,3; HL -3,1; Ul -3,6; Ra -4,4).

Der Thoraxumfang liegt in allen vier Fällen ebenfalls unterhalb der fünften Perzentile und nimmt mit steigendem Gestationsalter ab.

Die Bumerang-Dysplasie zeigte in 12+2 Wochen bereits eine ausgeprägte Mikromelie mit milder rhizomeler Verkürzung der unteren Extremität (Z-Scores: FL -2,6; Ti -1,7; Fi -1,8; HL -1,7; Ul -1,6; Ra -0,7). Der Thoraxumfang lag knapp oberhalb der fünften Perzentile mit einem Z-Score von -1,0 SD.

3.1.6.8.2 Hypophosphatasie

Klinik und Genetik

Die Hypophosphatasie (HOPS) zählt zu den seltenen Skelettdysplasien, die je nach Alter bei der Diagnosestellung sehr unterschiedliche klinische Symptome bietet. Es werden sechs klinische Formen unterschieden (die perinatal letale, die perinatal benigne, die infantile, die kindliche und die adulte Form sowie die Odontohypophosphatasie).

Die perinatal letale Form ist gekennzeichnet durch folgende klinische Merkmale:

- mangelhafte bis fehlende Ossifikation von Schädel, Rippen, Wirbelkörper und langen Röhrenknochen
- Minderwuchs mit Mikromelie und Krümmung der distalen langen Röhrenknochen
- multiple Frakturen
- verkürzte, gebrochene Rippen und schmaler Thorax
- Platyspondylie
- Polyhydramnie
- Dorsonuchales Ödem

Ursache der HOPS sind Mutationen im ALPL-Gen (Chromosom 1q36.1-p34), das für die unspezifische Alkalische Gewebs-Phosphatase (TNAP) kodiert. Bei einer Mutation kommt es zu einer starken Reduktion der Alkalischen Serum-Phosphatase (AP) und folglich unter anderem zu einer enormen Hypomineralisation des Knochengewebes. (OMIM.org , Souka, Raymond et al. 2002, Mornet 2007)

Auswertung des eigenen Kollektivs

Dieses Kollektiv umfasst insgesamt drei Fälle von HOPS. In einem Fall wurde in der 26. Woche die Diagnose korrekt gestellt. In den anderen beiden Fällen war die pränatale Diagnose in der 14. und 21. Woche nur partiell richtig positiv (siehe Tabelle 19). Hier wurde sonographisch jeweils eine letale Form der Osteogenesis Imperfecta diagnostiziert. In allen drei Fällen wurde eine Mutation im ALPL-Gen gefunden.

Hypophosphatasie	Fälle	%
insgesamt	3	2 (3/146)
korrekt	1	33 (1/3)
partiell korrekt	2	67 (2/3)
falsch negativ	0	0

Tabelle 19. *Alle Fälle von Hypophosphatasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).*

Z-Scores

Die endgültige Diagnose HOPS lag insgesamt dreimal zwischen der 14. und 26. Woche vor. In allen drei Fällen bestand eine ausgeprägte Mikromelie, die keinem bestimmten Verkürzungsmuster folgt. Bis auf die Fibulalänge eines Feten in 13+3 Wochen lagen alle übrigen Messwerte für die Gliedmaßen unterhalb der fünften Perzentile. Maximale Verkürzungen wurden in 20+4 Wochen gemessen. Die Mikromelie der in 13+3 und 25+6 Wochen gesehenen Fälle war weniger ausgeprägt. Der Thoraxumfang des Feten in 13+3 Wochen lag mit 0,13 SD im Normalbereich, wohingegen beide weiteren Fälle einen Thoraxumfang von -3,6 SD in 20+4 Wochen und -3,35 SD in 25,6 Wochen aufwiesen.

3.1.6.8.3 Spondyloepiphysäre Dysplasie

Klinik und Genetik

Die Spondyloepiphysäre Dysplasie umfasst eine heterogene Gruppe von non-letalen Skelettdysplasien, die vor allem die Wirbel und Epiphysen betreffen. Die zwei häufigsten Formen sind die Spondyloepiphysäre Dysplasie congenita (SEDC) und die Spondyloepimetaphysäre Dysplasie (SEMD, Strudwick Typ). Sie sind durch folgende sonographische und klinische Merkmale charakterisiert:

- disproportionierter Minderwuchs mit kurzem Rumpf, Hals und Mikromelie

- Pectus carinatum
- Verzögerte Ossifikation der Epiphysen und des Schambeins
- Auffällige Metaphysenenden
- Horizontal ausgerichtete Acetabuli
- abgeflachte und teils unterschiedlich geformte Wirbelkörper
- Coxa vara, Klumpfuß
- faziale Dysmorphien (flaches Gesichtsprofil, Hypoplasie des Wangenbeins, Gaumenspalte)
- Extraskelletale Anomalien: Myopie, Nystagmus, angeborener Katarakt, Glaukom, Hörverlust

Die SEMD lässt sich klinisch und sonographisch nicht von der SEDC unterscheiden. Die SEDC und SEMC gehört zu den Typ-II-Kollagenopathien und werden durch eine autosomal-dominant vererbte Mutation im COL2A1-Gen (Chromosom 12q13.11) verursacht (Anderson, Goldberg et al. 1990, Hall 2012).

Auswertung des eigenen Kollektivs

Das Kollektiv umfasst vier Schwangerschaften, bei denen die endgültige Diagnose Spondyloepi-(meta)physäre Dysplasie gestellt wurde. Pränatal korrekt diagnostiziert wurden zwei Fälle in der 20. und 26. Woche. Davon wurde in einem Fall die Diagnose durch den Nachweis einer Mutation im COL2A1-Gen bestätigt. Im zweiten Fall erfolgte keine molekulargenetische Analyse. In den beiden anderen Fällen war die pränatale Diagnosestellung partiell richtig positiv. Beide Male war in der 24. und 33. Woche lediglich der Verdacht auf eine unklare, non-letale Skelettdysplasie gestellt worden. In einem Fall ließ sich eine heterozygote Mutation im TRPV4-Gen nachweisen und somit die äußerst seltene Diagnose der spondyloepiphysären Dysplasie vom Maroteaux Typ stellen.

Spondyloepi-(meta)physäre Dysplasie	Fälle	%
insgesamt	4	3 (4/146)
korrekt	2	50 (2/4)
partiell korrekt	2	50 (2/4)
falsch negativ	0	0

Tabelle 20. *Alle Fälle von Spondyloepi-(meta)physäre Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).*

Z-Scores

Dieses Kollektiv umfasst insgesamt vier Feten mit endgültiger Diagnose SEDC. Alle Schwangeren wurden in einem Zeitraum von der 20. bis 33. Woche gesehen. Dabei wiesen alle Feten eine proportionierte Mikromelie unterhalb der fünften Perzentile auf. Die geringste Verkürzung der Gliedmaßen wurde in 23+0 Wochen gesehen (Z-Scores: FL -3,3; Ti -4,3; Fi -2,9; HL -3,7; Ul -2,9; Ra -2,6). Eine maximale Verkürzung aller Gliedmaßen wies der Fetus auf, der in 25+3 Wochen gesehen wurde (Z-Scores: FL -4,7; Ti -5,8; Fi -5,7; HL -5,4; Ul -4,5; Ra -4,3). In diesem Fall lag der Thoraxumfang mit einem Z-Score von -3,5 ebenfalls weit unterhalb der fünften Perzentile. Alle weiteren Messwerte für den Thoraxumfang liegen zwischen -0,29 und -1,97 SD.

3.1.6.8.4 Opsismodysplasie

Klinik und Molekulargenetik

Opsismodysplasie (OPSMO) ist eine seltene, non-letale Erkrankung, die durch folgende klinische Merkmale charakterisiert ist:

- Minderwuchs
- Rhizomele Mikromelie mit stark verkürzten langen Röhrenknochen
- Weite irreguläre Metaphysen („metaphyseal cupping“)
- Schmäler, glockenförmiger Thorax
- Kurze Hände und Füße
- Schwere Skoliose
- Horizontal ausgerichtetes Hüftpfannendach
- Hypoplastischer Wirbelkörper, Hüft- und Schambeinknochen
- Schwere Platyspondylie
- Makrozephalie und kraniofaziale Dysmorphien (große Fontanelle, Mittelgesichthypoplasie, Hypertelorismus, langes Philtrum)
- Kurzer Hals
- Dorsonuchales Ödem

Ursächlich ist eine autosomal-rezessiv vererbte Mutation im INPPL1-Gen (Chromosom 11q13). Das INPPL-Gen kodiert für die Inositol-Phosphatase SHIP2, die für die Dephosphorylierung und Regulierung des sekundären Lipid-Botenstoffs Phosphatidylinositols P3 zuständig ist.

(OMIM.org , Fradet and Fitzgerald 2017)

Auswertung des eigenen Kollektivs

Dieses Kollektiv umfasst drei Schwangerschaften, bei denen die endgültige Diagnose zweimal durch den Pädiater und einmal durch Obduktion gestellt wurde.

Zwei Schwangerschaften wurden im Jahr 2009 gesehen. Zu diesem Zeitpunkt war die ursächliche Genmutation noch unbekannt. In beiden Fällen war in der 28. Woche eine unklare Skelettdysplasie diagnostiziert worden. Nach Geburt wurde die Diagnose OPSMD durch den Pädiater gestellt. Im dritten Fall war im Jahr 2016 die pränatale Verdachtsdiagnose in der 21. Woche korrekt gestellt worden (siehe Tabelle 21). Hier wurde keine molekulargenetische Analyse durchgeführt, obwohl der Genlocus bereits bekannt war.

Opsismodysplasie	Fälle	%
insgesamt	3	2 (3/146)
korrekt	1	33 (1/3)
partiell korrekt	2	67 (2/3)
falsch negativ	0	0

Tabelle 21. *Alle Fälle von Opsismodysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).*

Z-Scores

Bei insgesamt drei Feten wurde die OPSMD diagnostiziert. Die Diagnose wurde einmal in der 21. und zweimal in der 28. Woche gestellt. Alle Messwerte für die Extremitäten lagen unterhalb der fünften Perzentile. Die Z-Scores des Feten in der 21. Woche zeigten eine rhizomele Verkürzung, vor allem die untere Extremität betreffend (Z-Scores: FL -4,4-; Ti -3,2; Fi -3,3; HL -3,6; Ul -3,5; Ra -3,2). Die Z-Scores der Feten, die in der 28. Woche gesehen worden sind, weisen einmal eine eher mesomele (Z-Scores: FL -3,3-; Ti

-4,5; Fi -3,9; HL -3,2; Ul -3,8; Ra -3,6) und einmal eine dysproportionierte Mikromelie mit stärkerer Verkürzung der unteren Extremität auf (Z-Scores: FL -3,8; Ti -3,0; Fi -7,0; HL -2,0; Ul -2,6; Ra -1,7). Die Z-Scores des Thoraxumfangs liegen zwischen -1,1 und -2,6 SD. Für die OPSMD kann in diesem Kollektiv kein bestimmtes Verkürzungsmuster erkannt werden.

3.1.6.8.5 Diastrophische Dysplasie

Klinik und Molekulargenetik

Die Diastrophische Dysplasie (DTD) gehört zu den seltenen, non-letalen Skelettdysplasien und ist durch folgende klinische und sonographische Merkmale charakterisiert:

- Verkürzte lange Röhrenknochen mit variabler Krümmung
- Hypoplastische Wirbelkörper
- multiple Gelenkskontrakturen
- „Tramper“-Daumen - verkürzter und nach medial abduzierter Daumen
- Klumpfuß mit Abweichung des Zehs nach medial in Equinovarusstellung
- faciale Dysmorphien (Gaumenspalte in bis zu 50 % der Betroffenen Feten, Mikrognathie, malformierte Ohrmuschel)

Postnatal lassen sich weitere typische Merkmale erkennen, die zu einer Krankheitsprogression führen: Hörminderung durch verknöcherte und hypertrophierte Ohrmuscheln, respiratorische Insuffizienz und Rückenmarkskompression durch zunehmende zervikale Kyphoskoliose, verfrühte Verknöcherung der Rippenknorpel sowie abnorme laryngotracheale Knorpelbildung.

Die DTD wird autosomal-rezessiv durch eine Mutation im Diastrophischen- Dysplasie-Sulfat-Transporter-Gen (DTDST-Gen auf Chromosom 5q32-33.1) vererbt. Das DTDST-Gen kodiert für eine korrekte Sulfatierung des Proteoglykans im Bindegewebe (OMIM.org , Wax, Carpenter et al. 2003).

Auswertung des eigenen Kollektivs

In diesem Kollektiv wurde zweimal die endgültige Diagnose DTD gestellt. Im ersten Fall wurde in der 21. Woche der Verdacht auf eine unklare Skelettdysplasie geäußert. Nach Abruptio wurde die Diagnose DTD durch Obduktion gestellt, da keine Mutation im

zuständigen Gen gefunden werden konnte (prp). Im zweiten Fall war in der 22. Woche nicht von einer Skelettdysplasie ausgegangen worden (fn) (siehe Tabelle 22). Es wurden lediglich isolierte Klumpfüße beidseits diagnostiziert. Die Diagnose DTD wurde nach Geburt durch den Pädiater gestellt und konnte durch den Nachweis einer Mutation im DTDST-Gen bestätigt werden.

Diastrophische Dysplasie	Fälle	%
insgesamt	2	1 (2/146)
Korrekt (krp)	0	0 (0/2)
partiell korrekt (prp)	1	50 (1/2)
falsch negativ (fn)	1	0

Tabelle 22. Alle Fälle von Diastrophischer Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).

Z-Scores

Im ersten, partiell richtig erkanntem Fall zeigte der Fetus eine erhebliche Mikromelie (Z-Scores: FL -6,3; Ti -6,6; Fi -5,9; HL -5,3; Ul -6,1; Ra -5,1). Der zweite Fetus, bei dem eine Skelettdysplasie nicht erkannt wurde, wies hingegen nur gering verkürzte Gliedmaßen auf (Z-Scores: FL -1,7; Ti -1,6; Fi -1,5; HL -1,5; Ul -0,4; Ra -0,2). Der Thoraxumfang war im ersten Fall ebenfalls deutlich unterhalb der fünften Perzentile (Z-Score -3,7 SD). Im zweiten Fall bestand ein adäquates Wachstum des Thoraxumfangs.

3.1.6.9 Unklare Skelettdysplasie

In insgesamt sechs Fällen konnte die Form der Skelettdysplasie keiner bestimmten Erkrankung zugeordnet werden. Die Erstuntersuchungen erfolgten zwischen der 17. und 31. Woche. In drei Fällen, zweimal in der 22. Woche und einmal in der 31. Woche, wurde pränatal von einer unklaren, non-letalen Form der Skelettdysplasie ausgegangen. Nach Geburt wurde ebenfalls die Diagnose einer unklaren Skelettdysplasie gestellt, nachdem auch in der molekulargenetischen Analyse keine Mutationen nachgewiesen werden

konnten. In einem Fall kam es zu einer Frühgeburt in der 32. Woche und kurz darauffolgendem Exitus letalis.

In einem Fall wurde in der 25. Woche eine Chondrodysplasia punctata diagnostiziert. Die postnatale Untersuchung durch den Pädiater ergab jedoch die Diagnose einer unklaren SD. Die Chondrodysplasia punctata konnte durch die molekulargenetische Analyse nicht nachgewiesen werden.

In zwei weiteren Fällen wurden jeweils in der 18. Woche eine Thanatophoren Dysplasie Typ 1 und eine vermutlich letal verlaufende, komplexe Fehlbildung aus dem Formenkreis der SD diagnostiziert. In beiden Fällen blieb es nach erfolgter Abruption unklar, um welche Form der SD es sich handelte. Eine genetische Mutation ließ sich im ersten Fall nicht feststellen, im letzten Fall wurde keine Analyse durchgeführt.

Z-Scores

In allen Fällen, bis auf die in der 18. Woche gesehenen Fälle, lag eine Verkürzung der langen Röhrenknochen unterhalb der fünften Perzentile vor (siehe Diagramm 33 und 34). Der Fall, bei dem der Ultraschall in 17+0 Wochen erfolgte, wies nur eine geringe bis keine Verkürzung der langen Röhrenknochen auf (Z-Scores von -0,5 bis 1,0 SD). Alle Messwerte für den Thoraxumfang lagen oberhalb der fünften Perzentile, bis auf einen Fall, in dem in der 22. Woche ein Z-Score von -2,33 SD gemessen wurde (siehe Diagramm 35). Auch Kopf- und Abdomenumfang waren in allen Fällen im Normbereich.

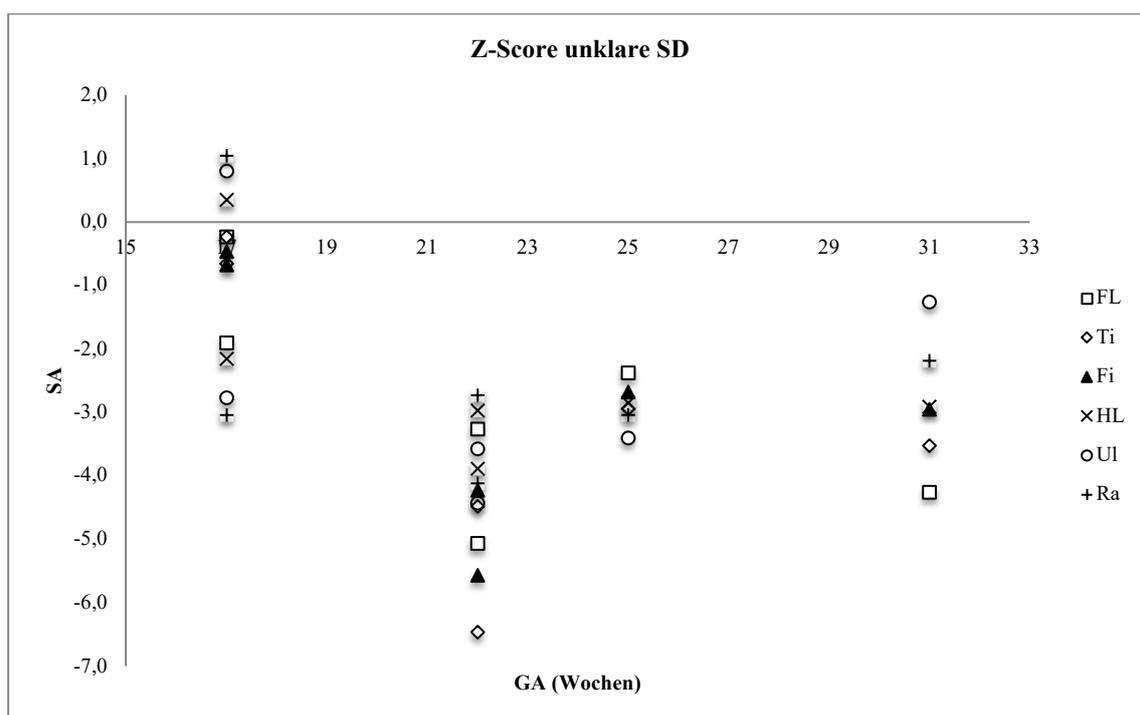


Diagramm 33. Darstellung der oberen Extremität (Humerus (HL), Ulna (Ul), Radius (Ra)) und unteren Extremität (Femur (FL), Tibia (Ti), Fibula (Fi)) aller unklaren Skelettdysplasien in Z-Scores.

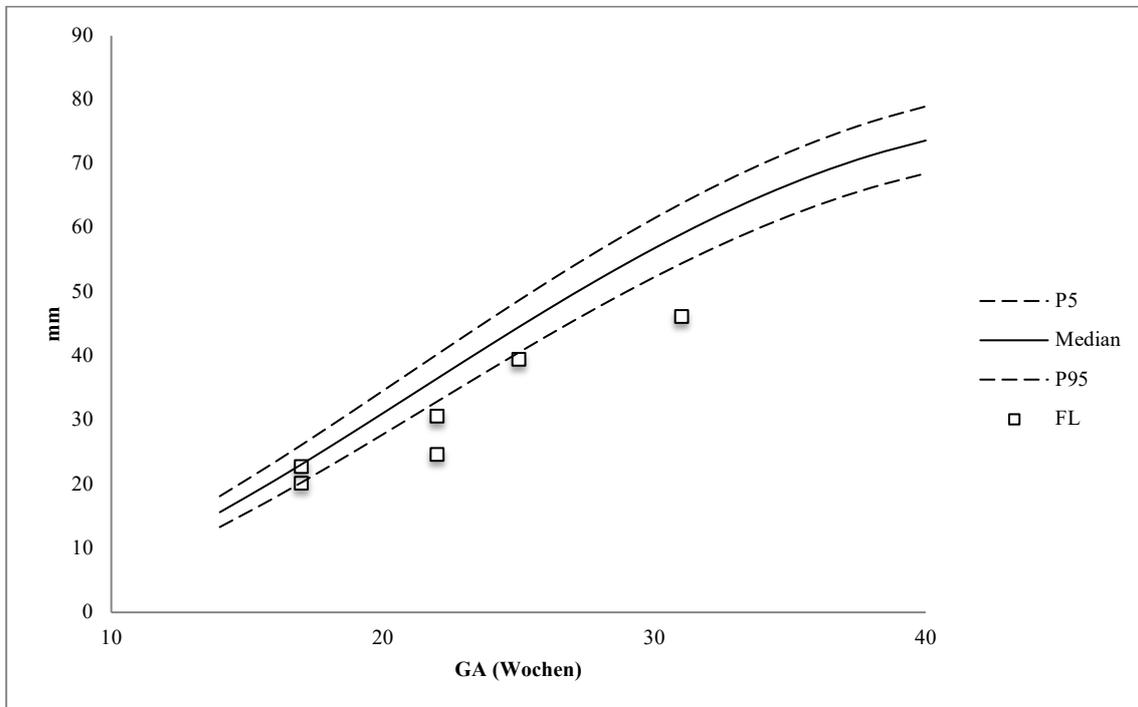


Diagramm 34. Darstellung der Femurlänge aller unklaren Skelettdysplasien in Perzentilen.

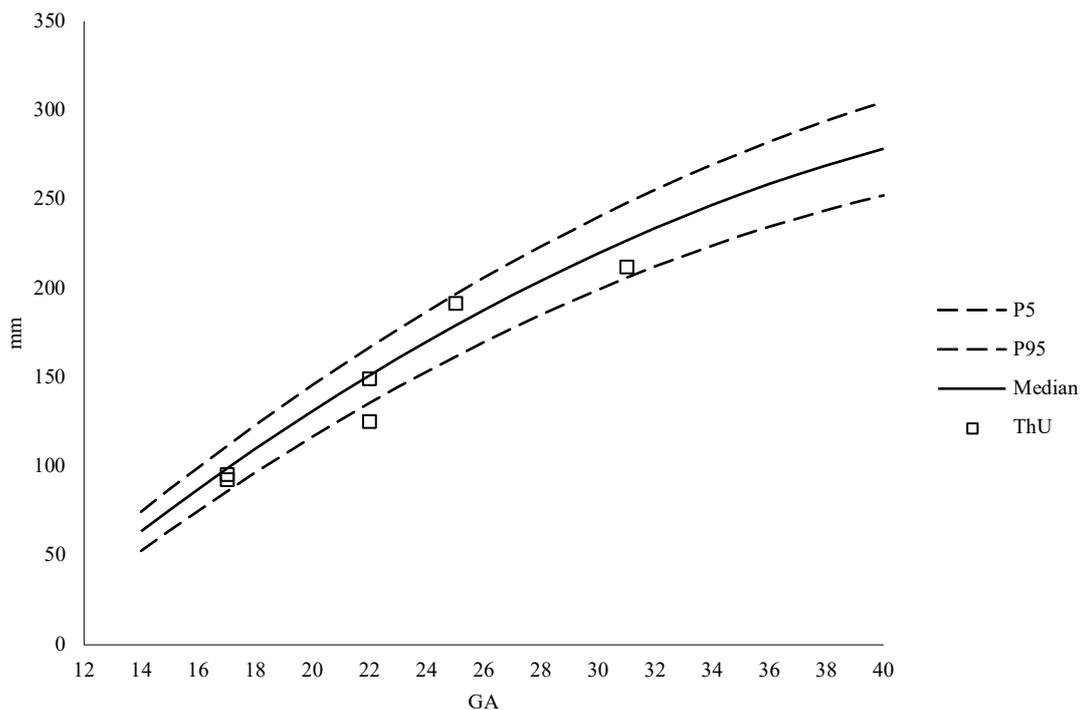


Diagramm 35. Darstellung des Thoraxumfanges aller unklaren Skelettdysplasien in Perzentilen.

3.2 Auswertung des Vergleichskollektivs

Das Vergleichskollektiv umfasst 98 Fälle, in denen sonographisch die Verdachtsdiagnose einer Skelettdysplasie erhoben wurde. In 43 % (42/98) konnte die Skelettdysplasie molekulargenetisch durch den Nachweis einer Mutation auf dem für die Erkrankung verantwortlichen Gen bestätigt werden. In fünf Fällen (5 %) lag zwar eine Skelettdysplasie vor, jedoch entsprach die endgültige Diagnose nicht der Verdachtsdiagnose. In 53 % (52/98) konnte keine Mutation bei den angeforderten Genanalysen gefunden werden. In 90 Fällen wurde eine konkrete Verdachtsdiagnose angegeben. Achtmal wurde lediglich der Verdacht auf eine Skelettdysplasie geäußert. In Tabelle 23 sind alle Verdachtsdiagnosen, die bei der Einsendung der Probe angegeben worden sind, sowie die Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung aufgelistet.

Skelettdysplasie	Mutation	Keine Mutation	Andere Mutation	gesamt
A-/Hypochondroplasie	4	11	1	16
A-/Hypochondrogenese	5	6	0	11
Chondrodysplasia punctata	3	1	0	4
Diastrophische Dysplasie	2	8	0	10
SRTD (EvC und ATD)	2	3	1	6
Hypophosphatasie	0	4	0	4
Kampomele Dysplasie	1	2	0	3
Mesomele Dysplasie	1	0	0	1
Osteogenesis imperfecta	8	2	0	10
Thanatophore Dysplasie	13	9	3	25
Skelettdysplasie - keine genaue Angabe	3	5	0	8
	42	51	5	98

Tabelle 23. *Extern gestellte Verdachtsdiagnosen und Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung.*

Am häufigsten wurde die Thanatophore Dysplasie mit 26 % genannt. 13mal konnte die Diagnose molekulargenetisch durch den Nachweis einer Mutation im FGFR3-Gen bestätigt werden. In neun Fällen ließ sich keine Mutation im betroffenen Gen nachweisen. In drei Fällen wurde neben dem genetischen Material die entsprechenden Ultraschallbilder zur Mitbeurteilung mitgeschickt. In der Beurteilung, dass es sich in diesen Fällen jeweils nicht um eine TD, sondern einmal um eine Achondrogenesis und zweimal um eine OI II handelt, wurden die betreffenden Gene analysiert und entsprechende Mutationen in den COL2A1- und COL1A1-Genen gefunden.

Am zweithäufigsten wurde die Verdachtsdiagnose Achondroplasie (davon einmal Hypochondroplasie) mit 16 % gestellt. Insgesamt wurde in nur vier Fällen eine Mutation im betroffenen Abschnitt des FGFR3-Gens gefunden. In elf Fällen ließ sich keine Mutation im FGFR3-Gen nachweisen. In einem weiteren Fall wurde eine Mutation in der Region des FGFR3-Gens gefunden, die ursächlich für eine TD ist.

Weitere Verdachtsdiagnosen waren die Achondro- und Hypochondrogenesis und die DTD in jeweils 11 % (11/98). Die Diagnose Achondro-/Hypochondrogenesis wurde fünfmal molekulargenetisch bestätigt, zweimal durch Mutation im TRIP11-Gen und dreimal durch Mutation im COL2A1-Gen. Sechsmal war keine Mutation nachweisbar. Bei der Diastrophischen Dysplasie konnte nur in zwei Fällen eine Mutation im SLC26A2-Gen gefunden werden.

Die Verdachtsdiagnose Osteogenesis imperfecta wurde zehnmal gestellt und achtmal durch Nachweis einer Mutation im COL1A1- und COL1A2-Gens bestätigt. Eine Verdachtsdiagnose aus dem Formenkreis der SRTD wurde in 6 % (6/98) der eingesandten Proben gestellt. Davon wurde dreimal eine Mutation im EvC-Gen nachgewiesen und dreimal konnte keine Mutation gefunden werden. Die Hypophosphatasie wurde als Ursache für die sonographischen Auffälligkeiten insgesamt viermal angegeben. Jedoch konnte in keinem Fall eine Mutation im ALPL-Gen nachgewiesen werden. In 3 % (3/98) wurde die Verdachtsdiagnose Kampomele Dysplasie erhoben, die sich in nur einem Fall durch Nachweis einer Mutation im SOX9-Gen bestätigen ließ. Die Verdachtsdiagnose mesomele Dysplasie Typ Langer wurde einmal gestellt und konnte mit einer homozygoten Mutation im betreffenden Abschnitt des SHOX- Gens nachgewiesen werden.

Achtmal wurde lediglich der Verdacht auf eine Skelettdysplasie geäußert, ohne sich auf ein bestimmtes Krankheitsbild festzulegen. Davon wurde die SD dreimal molekulargenetisch bestätigt. In fünf Fällen konnte keine Mutation gefunden werden. Zweimal wurden eine Mutation im COL1A1 und COL1A2-Gen nachgewiesen. In zwei Fällen wurden die Ultraschallbilder zur Mitbeurteilung mitgesendet und intern die Verdachtsdiagnosen Achondroplasie und CDP gestellt. Die Achondroplasie konnte durch eine Mutation im FGFR3-Gen bestätigt werden. Für die CDP wurde keine entsprechende Mutation gefunden.

3.3 Molekulargenetik

3.3.1 Molekulargenetische Analyse im Kollektiv

In diesem Kollektiv erfolgte in 88 % (129/146) eine molekulargenetische Diagnostik. Davon wurde in fünf Fällen die NGS-Methode angewandt. Alle übrigen Analysen erfolgten mittels auf bestimmte Mutationen gezielter Sanger-Sequenzierung. Mithilfe der Sanger-Sequenzierung war es in 81 % der Fälle möglich, eine krankheitsverursachende Mutation nachzuweisen. Mittels NGS konnten in vier Fällen krankheitsverursachende Mutationen detektiert werden. In 28 Fällen wurde die endgültige Diagnose durch Obduktion oder durch den Pädiater gestellt. In diesen Fällen erbrachte die molekulargenetische Diagnostik jeweils einen unauffälligen Befund (siehe Tabelle 24). Bei unklarer sonographischer Diagnose konnten nur in zwei Fällen mittels NGS die ursächliche Mutation nachgewiesen werden.

Osteogenesis imperfecta

Zwei Fälle von Osteogenesis imperfecta (einmal letal und einmal non-letal) wurden korrekt diagnostiziert. Jedoch bestand bei der letalen Form kein Nachweis einer Mutation auf den COL1A1-, COL1A2-Genen. Ebenso konnte bei der non-letalen Form keine Mutation auf den FGFR3-, COL1A1-, COL1A2-, LEPRE1-, CRTAP-Genen nachgewiesen werden.

Thanatophore Dysplasie

2011 konnte bei klinisch bestätigter Thanatophorer Dysplasie keine Mutation im FGFR3-Gen gefunden werden. 2008 wurde bei sonographischer und klinischer Diagnose eines

SRPS lediglich nach Mutationen im FGFR3-Gen zur Abklärung der Verdachtsdiagnose einer Thanatophoren Dysplasie gesucht.

Kurz-Rippen-Polydaktylie-Syndrom/Ellis-van-Creveld-Syndrom

2012 konnte zweimal bei klinischer Diagnose einer SRPS keine Mutation im DYNC2H1-Gen nachgewiesen werden. 2007 und 2009 wurde jeweils einmal die Diagnose Ellis-van-Creveld-Syndrom klinisch gestellt, ohne Nachweis einer Mutation im EvC-Gen. In drei Fällen lag pränatal eine unklare Skelettdysplasie vor, bei der durch Obduktion jeweils ein Ellis-van-Creveld-Syndrom diagnostiziert wurde, aber keine entsprechende Mutation nachgewiesen werden konnte.

Hypo-/Achondrogenesie

In einem Fall von korrekt diagnostizierter Achondrogenesie im Jahr 2007 wurde keine Mutation im COL2A1- und SLC26A2-Gen gefunden.

In zwei Fällen von Hypochondrogenesie wurde pränatal von einer Thanatophoren Dysplasie Typ 1 und einmal von einer letalen Skelettdysplasie ausgegangen. In beiden Fällen wurden nach Mutationen im COL2A1-Gen, im Fall der Thanatophoren Dysplasie zusätzlich nach einer Mutation im FGFR3-Gen gesucht, jeweils mit einem unauffälligen Befund.

Chondrodysplasia punctata

In drei Fällen von korrekt diagnostizierter Chondrodysplasia punctata konnten keine Mutationen in den hierfür verantwortlichen Genen gefunden werden.

Weitere Skelettdysplasien

In einem weiteren Fall mit Verdacht auf **Spondyloepiphysärer Dysplasie** konnte keine Mutation im COL2A1-Gen gefunden werden.

Bei zwei Schwangerschaften wurden im Jahr 2009 postpartum je eine **Opsismodysplasie** diagnostiziert, die pränatal zwar als non-letal eingestuft wurden, jedoch keinem bestimmten Krankheitsbild zuordenbar waren. Zu diesem Zeitpunkt war die ursächliche Genmutation noch unbekannt. Es wurde nach Mutationen im FGFR3- und EvC-Gen gesucht.

Bei Diagnose einer **Diastrophischen Dysplasie** wurde keine Mutation im SLC26A2-Gen detektiert.

In zwei Fällen von **Atelosteogenesis (letale und non-letale Form)**, konnten keine entsprechenden Mutationen nachgewiesen werden.

Unklare Skelettdysplasien

Bei einer klinisch unklaren Skelettdysplasie wurde die Untersuchung des FGFR3-Gens durchgeführt und eine heterozygote Veränderung im Intron 9 des FGFR3-Gens, c.1076-16G>A, gefunden. Das dazu passende Krankheitsbild der Achondroplasie konnte bei der pädiatrischen Beurteilung nicht bestätigt werden. Somit handelte es sich bei dieser Veränderung mit großer Wahrscheinlichkeit, um eine benigne genetische Variante. Eine pränatal diagnostizierte Thanatophore Dysplasie ließ sich bei Obduktion nach Abruption keinem bestimmten Krankheitsbild zuordnen. Hier wurde in den DTDST-, FGFR3-, COL2A1-Genen keine krankheitsverursachende Mutation gefunden. Auch bei dem Fall, der sonographisch diagnostizierten Chondrodysplasia punctata, konnte postpartum weder molekulargenetisch noch klinisch einem bestimmten Krankheitsbild zugeordnet werden. In zwei Fällen, 2013 und 2015, lautete die sonographische und klinische Diagnose lediglich non-letale Skelettdysplasie. Eine Zuordnung zu einem bestimmten Krankheitsbild war nicht möglich. In beiden Fällen konnten keine Mutationen im DTDST-, FGFR3-, oder im FLNB-Gen nachgewiesen werden.

Zeitpunkt der Erstvorstellung	Pränatale Diagnose durch Sonographie	Obduktion/pädiatrische Beurteilung	Ausschluss von Mutationen:
2011	TD1	TD1	FGFR3, COL1A1
2008	SRPS	SRPS	FGFR3
2012	2xSRPS	2xSRPS	DYNC2H1
2007/2009	2xEvC	EvC	EvC
2008/2010 2015 (NGS)	Unklare SD	EvC	EvC
2011	SED	SEDC	COL2A1
2012	CDP	SD unklar	ARSE, GBP, GNPAT, Nachweis einer Mutation im FGFR3-Gen

2012	TD	SD unklar	SLC26A2, FGFR3, COL2A1
2013/2015	Unklare SD	SD unklar	DTDST, FGFR3, FLNB
2009	2x unklare SD	OPSMD	FGFR3, EvC
2009	OI letal	OI letal	COL1A1, COL1A2
2014	OI non-letal	OI non-letal	FGFR3, COL1A1, COL1A2, LEPRE1, CRTAP
2010	TD1	HCG	COL2A1, FGFR3
2013	Letale SD	HCG	COL2A1
	Non-letale SD	DTD	SLC26A2
2009/2010/2014	CDP	CDP	ARSE, GBP, PEX7, AGPS, GNPAT
2009	AO3	AO3	FLNB
2012	AO oder DD	AO2	FLNB, SLC26A2
2007	ACG	ACG2	COL2A1, SLC26A2

Tabelle 24. *Alle Fälle mit fehlendem Mutationsnachweis.*

3.3.2 NGS-Fallbeispiele aus dem Kollektiv

In diesem Kollektiv wurde in fünf Fällen eine molekulargenetische Diagnostik mittels NGS durchgeführt. Diese erfolgten in den Jahren 2014 bis 2016.

Im ersten Fall stellte sich die Schwangere in 32+5 Wochen vor. Sonographisch lag ein nicht eindeutig zuzuordnendes Krankheitsbild mit verkürzten langen Röhrenknochen, Mikromelie und auffälligem Gesichtsprofil vor. Die molekulargenetische Abklärung auf Vorliegen einer Skelettdysplasie erfolgte anhand eines Multi-Gen-Panels, bestehend aus 170 Genen, die mit einer Skelettdysplasie assoziiert werden. In diesem Fall konnte eine heterozygote Mutation c.2396C>T, p.Pro799Leu im TRPV4-Gen (klinisch entsprechend einer Spondyloepiphysären Dysplasie, Typ Maroteaux, OMIM #184095) nachgewiesen werden. Die oben genannte Mutation konnte bei beiden Elternteilen nicht nachgewiesen werden (de novo).

Im zweiten Fall wurde in 13+3 Wochen die Verdachtsdiagnose einer letalen Form der Osteogenesis imperfecta DD Hypophosphatasie gestellt. Zur Klärung wurde im Rahmen einer Multi-Gen-Panel-Diagnostik die entsprechende Analyse der genomischen DNA-

Sequenzen der Gene COL1A1/COL1A2, sowie ALPL beim Feten durchgeführt. Hier ließen sich die Mutationen c. 1171delC (p.Arg391Valfs*12) in Exon 10 und c. 1363G>A (p.Gly455Ser) in Exon 12 des ALPL- Gens jeweils heterozygot nachweisen. In diesem Fall wurden außerdem beide Elternteile zur Abklärung des Überträgerstatus untersucht. Das Ergebnis zeigte, dass die Mutation in Exon 10 maternal und die Mutation in Exon 12 paternal vererbt wurde. Somit ließ sich die klinische Verdachtsdiagnose molekulargenetisch bestätigen.

Im dritten Fall wurde in 20+5 Wochen die sonographische Verdachtsdiagnose eines Kurzrippen-Polydaktylie-Syndroms gestellt. Nach Abbruch der Schwangerschaft erfolgte aus fetalem EDTA-Blut mittels NGS die entsprechende molekulargenetische Untersuchung von 16, mit einem Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom assoziierter Gene. Hierbei konnten zwei heterozygote Mutationen (c.108064C>T und c.11483T>G) im DYNC2H1-Gen beim Feten nachgewiesen werden. Biallelische Mutationen im DYNC2H1-Gen sind mit dem Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom Typ 3 (OMIM # 61309) assoziiert. Zur Klärung des Trägerstatus wurden die Eltern auf die Mutationen hin untersucht und es bestätigte sich, dass beide Eltern Träger für die Erkrankung sind. Somit liegen die oben genannten Mutationen beim Feten mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit in compound-heterozygoter Form vor.

Im Jahr 2015 konnten in zwei Fällen mittels Sanger-Sequenzierung keine Mutationen nachgewiesen werden, so dass im zweiten Schritt eine Paneldiagnostik durchgeführt wurde. In einem Fall zeigte der Fetus sonographisch in 21 + 1 Wochen eine komplexe, dysmorphologische Entwicklungsstörung mit schwerer intrauteriner Wachstumsretardierung und beginnender Polyhydramnie. Zur weiteren Abklärung wurde eine Multi-Gen-Panel-Untersuchung, bestehend aus 170 Genen, die mit einer Skelettdysplasie assoziiert werden, vorgenommen. Die Analyse ergab zwei Veränderungen im OBSL1-Gen (c. 4951G>T, p. Glu1651* und c. 1255C>T, p. Arg419Cys), die bisher in der Fachliteratur noch nicht beschrieben worden waren. Beide Mutationen wurden als pathogen eingestuft und als Bestätigung der Diagnose eines autosomal-rezessiven OBSL1-assoziierten 3-M-Syndroms (OMIM #612921) beim Feten angesehen.

Im fünften Fall bestand bei Erstvorstellung in 18 + 6 Wochen sonographisch der Verdacht auf eine fakultativ letale Erkrankung mit schwerer Thoraxhypoplasie. Nach

Schwangerschaftsabbruch wurde durch Obduktion die Diagnose eines Ellis-van-Creveld-Syndroms gestellt. Eine Mutation in einem der für die Erkrankung verantwortlichen Gene (EVC- und EVC2) Gen konnte weder mittels Sanger-Sequenzierung noch mithilfe der NGS-Methode nachgewiesen werden.

4 Diskussion

4.1 Material und Methodik

Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden alle Schwangeren, bei denen im Zeitraum von Mai 2007 bis Juni 2016 der sonographische Verdacht einer Skelettdysplasie erhoben wurde. Die Datenbank orientierte sich vom Aufbau an der Datenbank aus der Publikation von Schramm et al. von 2009 (Schramm, Gloning et al. 2009). Es wurden auch die Fälle mit endgültiger Diagnose einer Skelettdysplasie eingeschlossen, die pränatal sonographisch nicht erkannt wurden. Die Voraussetzung hierfür war das Vorliegen der Daten des fetalen Outcomes. Es ist jedoch davon auszugehen, dass es aus diesem Zeitraum auch falsch negative Fälle gibt, die aufgrund einer fehlenden Information zum Outcome nicht in die Datenbank aufgenommen wurden. In den meisten Fällen basiert die endgültige Diagnose auf dem Nachweis der entsprechenden Gen-Mutation. In wenigen Fällen wurde die endgültige Diagnose durch den Pädiater oder Pathologen festgelegt. Die Datenbank enthält die fetalen Messwerte für das fetale Skelett. Die Informationen zu weiteren morphologischen Auffälligkeiten wurden den einzelnen Befunden entnommen.

Vergleichskollektiv

Das Vergleichskollektiv umfasst alle Schwangerschaften des Zeitraumes, aus dem auch das Patientenkollektiv stammt, bei denen im Rahmen einer sonographischen Untersuchung nach den Mutterschaftsrichtlinien durch den behandelnden Gynäkologen oder einer differenzierten Sonographie durch andere Untersucher der Stufe II oder III nach den Richtlinien der DEGUM (Merz, Eichhorn et al. 2012) der Verdacht auf eine Skelettdysplasie geäußert und fetales Material zur molekulargenetischen Diagnostik an das Labor der Pränatal-Medizin München geschickt wurde. Im Großteil der Fälle wurde

lediglich „Skelettdysplasie“ als Diagnose angegeben. Auch das Schwangerschaftsalter bei Erstdiagnose war nicht immer ermittelbar. Zudem lässt das Vergleichskollektiv keinen direkten Vergleich mit dem eigenen Kollektiv zu, beispielsweise den Vergleich der fetalen Messwerte der unterschiedlichen Formen von Skelettdysplasien. Es dient lediglich dazu, einen Einblick zu bekommen, wie hoch die Erkennungsrate von Skelettdysplasien im Vergleich zu dem analysierten Kollektiv der Pränatal-Medizin München ist.

Diagnostik

In dieser Studie erfolgte die sonographische Untersuchung der Feten durch Untersucher, die nach den DEGUM-Richtlinien für die Stufen II und III zertifiziert sind. Die weiterführenden differenzierten Ultraschalluntersuchungen des ersten und zweiten Trimenon richteten sich nach den Vorgaben der DEGUM (Merz, Eichhorn et al. 2012, von Kaisenberg, Chaoui et al. 2016). Im Vergleich zu den Anforderungen gemäß den Mutterschaftsrichtlinien sind sie deutlich umfangreicher und detaillierter. Alle Fälle in diesem Kollektiv wurden nach DEGUM-Richtlinien untersucht, was sicher die hohe diagnostische Validität ausmacht. Gerade im Hinblick auf die Skelettanomalien, wie sie bei schweren Skelettdysplasien wie der Thanatophoren Dysplasie oder der Achondrogenesis, bereits am Ende des ersten Trimenons erkennbar sein können, ist dies von großem Vorteil. Denn das erste Ultraschallscreening im Rahmen der Mutterschaftsvorsorge umfasst neben der Darstellbarkeit des Embryos, dem Erkennen des intrauterinen Sitzes der Schwangerschaft, der positiven Herzaktion nur die biometrischen Daten SSL und BPD. Auch im zweiten Screening nach Mutterschaftsrichtlinien, das zwischen 18+0 und 21+6 Wochen erfolgen soll, werden nur biometrische Daten wie der BPD, FOD, KU, AU und FL untersucht (G-BA 2016). Es sieht nur eine eingeschränkte, aber keine systematische, detaillierte Untersuchung der gesamten fetalen Morphologie und biometrischer Daten vor. Auch die Beschaffenheit der einzelnen langen Röhrenknochen, wie in der zweiten, weiterführenden differenzierten Ultraschalluntersuchung nach DEGUM-Richtlinien wird dabei nicht abgefragt. Gerade bei den Skelettdysplasien ist jedoch die genaue Untersuchung des Skelettsystems essentiell für das Erkennen dieser Erkrankung.

In allen vergleichbaren Studien der letzten 15 Jahre wurde die Sonographie in spezialisierten Zentren unter der Maßgabe einer detaillierten Untersuchung der fetalen Morphologie durchgeführt (Doray, Favre et al. 2000, Parilla, Leeth et al. 2003, Krakow,

Alanay et al. 2008, Witters, Moerman et al. 2008, Schramm, Gloning et al. 2009, Yeh, Saeed et al. 2011).

Aktuell werden die fetalen Messwerte standardmäßig mit den Perzentilen einer Referenzpopulation verglichen.

Gerade bei Erkrankungen wie der Skelettdysplasie, werden meistens abnorme Skelettverkürzungen gemessen, die weit unterhalb der fünften Perzentile liegen.

Um die Abweichung abnormer Wachstumsparameter von der Normalverteilung darzustellen und zu dokumentieren, ist die Angabe von Perzentilen nicht geeignet, insbesondere für Werte außerhalb der ersten und 99. Perzentile. Die Veränderung des Wachstums einzelner Skelettabschnitte lässt sich besser durch die Berechnung des Vielfachen der Standardabweichung bzw. -deviation (SD), der sog. Z-Scores, quantifizieren (DeVore 2017).

Ein weiterer Vorteil der Darstellung extremer Messparameter in Form von Z-Scores ist die Möglichkeit, mehrere, unterschiedliche Parameter in Abhängigkeit vom Gestationsalter auf einer Y-Achse zu vergleichen (Schramm, Gloning et al. 2009). Aus diesem Grund wurden von allen in diesem Kollektiv vorkommenden Skelettdysplasien Z-Scores des Thoraxumfangs sowie der Knochen der oberen und unteren Extremität erstellt. Dies ermöglicht eine genauere Darstellung der Knochenverkürzung im Verhältnis zur Referenzpopulation.

Diese Form der Darstellung von Messwerten bei Skelettdysplasien wurde erstmals und gleichzeitig zuletzt in der Studie von Schramm et al. aufgeführt (Schramm, Gloning et al. 2009). Goncalves et al. hatte in seiner Studie von 1994 bereits versucht, mithilfe der Darstellung der Messwerte in Prozent vom Median, die Skelettdysplasien in Gruppen zusammenzustellen (Goncalves and Jeanty 1994). Ein anderer Versuch der Quantifizierung extremer Messparameter wurde bei Parilla et al. im Jahr 2003 beschrieben. Hier wurde, auf Perzentilen basierend, die Differenz der erwarteten Femurlänge zur beobachteten Femurlänge zur Unterscheidung, ob eine letale oder non-letale Form vorliegt, errechnet (Parilla, Leeth et al. 2003).

Die perinatale Obduktion (paidopathologische Untersuchung) sollte bei Verdacht auf Skelettdysplasie die makroskopische und histologische Untersuchung pränatal verstorbenen Feten oder perinatal verstorbenen Neugeborener mit histologischer Untersuchung der Knochenbeschaffenheit und ggf. Asservierung von fetaler DNA beinhalten (Savarirayan, Rossiter et al. 2018). Sie ist ein wichtiges diagnostisches

Instrumentarium zur Sicherung von pränatal entdeckten Anomalien nach Abbruch der Schwangerschaft oder perinatalem Versterben des Kindes. Durch perinatale Obduktion lassen sich zudem fetale Anomalien entdecken, die eventuell pränatal nicht erkannt wurden. Dies ermöglicht teilweise eine genauere Diagnosestellung, die für die Qualitätskontrolle der pränatalen Sonographie wichtig ist. Darüber hinaus kann die Obduktion auch für die genetische Ursachenklärung relevant sein (Sorop-Florea, Ciurea et al. 2017).

Wie auch der pränatale Ultraschall, sind die paidopathologische Untersuchung und die postnatale, pädiatrische Beurteilung von der Expertise der jeweiligen Untersucher abhängig. Im Großteil der Fälle lag dem Pathologen die sonographische Diagnose vor. Es ist nicht auszuschließen, dass eine bekannte pränatale Verdachtsdiagnose Einfluss auf die Diagnosestellung durch den Pathologen oder Pädiater hatte. Eine genaue und korrekte Autopsie kann durch einen stark mazerierten Zustand des Feten deutlich erschwert sein (Vogt, Blaas et al. 2012, Struksnaes, Blaas et al. 2016).

Um die diagnostische Validität der pränatalen Sonographie zu beurteilen, wurden die Diagnosen des pränatalen Ultraschalls und die postnatalen Diagnosen nach ihrer Richtigkeit in vier Kategorien eingeteilt.

Dies ermöglichte eine bessere Übersichtlichkeit und eine genauere Differenzierung zwischen den korrekt und partiell korrekt erkannten Skelettdysplasien und somit auch, ob eine letale oder non-letale Form vorliegt, sowie den endgültigen Diagnosen einer Skelettdysplasie, die im pränatalen Ultraschall nicht erkannt oder fälschlicherweise als Skelettdysplasie eingestuft wurden. Durch diese genaue Differenzierung lassen sich auch mögliche Ursachen für die Fehleinschätzung leichter detektieren. Die Falsch-negativ-Rate kann durch fehlendes Feed-back und Follow-up durch die weitere Betreuung außerhalb des Zentrums verzerrt sein. Bei Yeh et al., Schramm et al. und Parilla et al. wurden die Daten ebenfalls auf diese Weise ausgewertet (Parilla, Leeth et al. 2003, Schramm, Gloning et al. 2009, Yeh, Saeed et al. 2011). Bei Witters et al. und Krakow et al. wurde lediglich korrekte und nicht korrekte Diagnosen unterschieden (Krakow, Alanay et al. 2008, Witters, Moerman et al. 2008).

4.2 Auswertung des Kollektivs

4.2.1 Allgemein

Diese Studie schließt an die Studie von Schramm et al. aus dem Jahre 2009 an. Wie bei Schramm et al. liegt in dieser Studie der Schwerpunkt in der retrospektiven Auswertung einer Datensammlung, die alle Schwangerschaften umfasst, bei denen im Zeitraum zwischen 2007 und 2016 eine Skelettdysplasie diagnostiziert wurde. In erster Linie wurde sowohl in dieser Studie als auch in der Studie von Schramm et al. die pränatale durch Ultraschall gestellte Diagnose mit der endgültigen Diagnose verglichen und auf ihre Richtigkeit hin ausgewertet.

Zusätzlich wurden die fetalen Messwerte der einzelnen Erkrankungen mit Hilfe von Z-Scores ausgewertet. Dadurch entstanden individuelle Muster der einzelnen Krankheitsbilder, die bei der Diagnosestellung von Skelettdysplasien hilfreich sein können. Unter anderem zeigen sämtliche Verläufe der Z-Scores in Bezug auf das Schwangerschaftsalter ein zunehmend verlangsamtes Wachstum. Die Berechnung von Z-Scores bei Skelettdysplasien wurde bis dato nur in der Publikation von Schramm et al. beschrieben. Dies ermöglichte eine genauere Darstellung der Knochenverkürzung im Verhältnis zur Referenzpopulation.

Insgesamt umfasst diese Datenbank 146 Fälle, in denen während der Schwangerschaft eine Skelettdysplasie diagnostiziert wurde.

Bis heute existiert, außer der Studie von Schramm et al. keine vergleichbare Singlecenter-Studie mit einer so hohen Fallzahl. Andere Singlecenter-Studien der letzten 20 Jahre, die sich mit der diagnostischen Wertigkeit der Sonographie bei Skelettdysplasien befasst haben, hatten durchschnittlich 36 eingeschlossene Fälle (siehe Tabelle 25).

	Eigen e Studie	Yeh et al. 2011	Schram m et al. 2009	Witter s et al. 2008	Krako w et al. 2008	Parill a et al. 2003	Dora y et al. 2000	Hers h et al. 1998
n	146	29	162	38	405	20	42	26
krp (%)	78%	79%	68%	65%	78%	65%	62%	50%
prp (%)	20,5%	6,9%	31%	k.A.	k.A.	35%	38%	50%

fp (n)	15	4	12	k.A.	k.A.	7	5	k.A.
fn (n)	2	5	2	k.A.	k.A.	0	k.A.	k.A.
Multi- /Single - Center	Single	Singl e	Single	Single	Multi	Single	Multi	Single

Tabelle 25. Anzahl mit endgültiger Diagnose einer Skelettdysplasie (n), komplett richtig positiv (krp), partiell richtig positiv (prp), falsch positiv (fp), falsch negativ (fn), keine Angaben (k.A.).

4.2.2 Diagnostische Wertigkeit

In unserer Studie wurde bei 161 eingeschlossenen Schwangerschaften in 146 Fällen die Diagnose einer Skelettdysplasie endgültig gestellt. Die Diagnose war zu 78 % (114/146) durch Sonographie komplett richtig, zu 20,5 % (30/146) partiell richtig positiv (prp).

Wie bei Schramm et al. umfasst das Patientenkollektiv dieser Studie deutlich mehr Fälle, als vergleichbare Studien der letzten zwei Jahrzehnte.

Bei Schramm et al. wurde in 176 Schwangerschaften, bei insgesamt 178 eingeschlossenen Fällen von 1985 bis 2007, durch Sonographie die Diagnose einer Skelettdysplasie gestellt. Davon konnte in 160 Fällen postnatal eine Skelettdysplasie bestätigt werden. In zwei Fällen wurde postnatal eine Skelettdysplasie diagnostiziert, die pränatal nicht erkannt wurde. Insgesamt konnte durch Sonographie in 68 % (110/162) die Diagnose korrekt und in 31 % (50/162) partiell korrekt erfasst werden.

Die erste Publikation, die sich mit der sonographischen Diagnosestellung von Skelettdysplasien beschäftigte, war aus dem Jahr 1983 von Kurtz und Wapner (Kurtz and Wapner 1983). Diese Studie umfasste 16 Fälle, wovon in 30 % die Diagnose pränatal korrekt gestellt wurde. Bei Hersh et al. aus dem Jahr 1998 lag eine exakte Diagnosestellung bei 50 % vor (Hersh, Angle et al. 1998). In allen weiteren Fällen war die Diagnose partiell korrekt. Bei Doray et al. aus dem Jahr 2000 wurden im Rahmen einer Multicenterstudie, die vier pränatale Zentren im Elsass umfasste, 47 Fälle von pränatal diagnostizierten Skelettdysplasien gesammelt, von denen pränatal in 60 % die Diagnose durch Sonographie korrekt und zu 38 % partiell korrekt erkannt wurde (Doray, Favre et al. 2000). Bei Parilla et al. aus dem Jahr 2003 fanden sich ähnliche Ergebnisse. Es wurde in 65 % (20/31 Fällen) eine korrekte und in 35 % eine partiell richtige Diagnose gestellt (Parilla, Leeth et al. 2003). In der Studie von Witters et al. aus dem Jahr 2008

wurden von 38 Fällen ebenfalls 65 % sonographisch korrekt erkannt (Witters, Moerman et al. 2008). Weder bei dieser Studie noch bei der großen Studie von Krakow et al. aus dem gleichen Jahr werden partiell richtige Ergebnisse erwähnt. In der sowohl retrospektiv (1990-2004) als auch prospektiv (1996-2006) durchgeführten Studie von Krakow et al. wurden alle Fälle der großen Datenbank „International Skeletal Dysplasia Registry“ unter anderem hinsichtlich der Korrelation zwischen pränataler Diagnose durch Sonographie und endgültiger postnataler Diagnose durch Röntgen oder Histologie ausgewertet. Hier lag die pränatale sonographische Erkennungsrate in der retrospektiven Analyse bei circa 50 % und in der prospektiven Studie bei 78 %. In dieser Studie handelte es sich jeweils in circa 40 % der Fälle um Osteogenesis imperfecta Typ II, Thanatophore Dysplasie und Achondrogenesie Typ II. Außerdem wurde in der retrospektiven Studie in 67 % pränatal lediglich die Diagnose Skelettdysplasie gestellt (Krakow, Alanay et al. 2008).

Nach der Studie von Schramm et al. ist bis dato nur noch eine Studie von Yeh et al. aus dem Jahr 2011 bekannt, die sich mit dem Erkennen von Skelettdysplasien durch pränatale Sonographie beschäftigt hat. Hier wurde bei 29 eingeschlossenen Schwangerschaften die pränatale Diagnose in 79 % bestätigt und war in zwei Fällen partiell richtig (Yeh, Saeed et al. 2011).

Es lässt sich über die Jahre eindeutig eine Zunahme der durch Sonographie korrekt gestellten Diagnosen erkennen. Dies beruht sicher auf der sich stetig verbessernden Ultraschalltechnik, aber auch auf den rasant zunehmenden Kenntnissen über die Morphologie von Skelettdysplasien, in Abhängigkeit vom Gestationsalter.

Auf Skelettdysplasien, die pränatal nicht erkannt wurden (fn), wurde in den letzten 20 Jahren nur in dieser Studie, bei Parilla et al., bei Schramm et al. und Yeh et al. eingegangen (Parilla, Leeth et al. 2003, Schramm, Gloning et al. 2009, Yeh, Saeed et al. 2011). Wie bei Schramm et al. gab es nur zwei falsch negative Fälle. In beiden Fällen handelte es sich um non-letale Skelettdysplasien. Einmal wurde in der 29. Woche bei Achondroplasie fälschlicherweise ein SGA vermutet. Im zweiten Fall wurden in der 22. Woche sonographisch lediglich bilaterale Klumpfüße erkannt. Postnatal wurde jedoch eine Diastrophische Dysplasie diagnostiziert. Auch bei Schramm et al. war bei einem Fetus mit Achondroplasie pränatal eine IUGR, vor allem die Extremitäten betreffend, diagnostiziert worden. Bei einem weiteren, an EvC erkrankten Feten wurde pränatal lediglich ein genetisches Syndrom, das mit verkürzten langen Röhrenknochen einhergeht, vermutet.

Bei Parilla et al. wurde kein falsch negativer Fall beschrieben. Bei Yeh et al. wurde das Vorliegen einer Skelettdysplasie in fünf Schwangerschaften pränatal nicht erkannt (2xAchondrogenesis, 1xAntley-Bixer-Syndrom, 1xOsteogenesis imperfecta Typ II, 1xFemur-Fibula-Ulna-Syndrom).

Die für die hohe Fallzahl vergleichsweise sehr niedrige Falsch-negativ-Rate in dieser Studie kann verzerrt sein durch eine Dunkelziffer von pränatal als unauffällig erachteten Schwangerschaften oder Schwangerschaften mit einer anderen Verdachtsdiagnose ohne Angaben zum Follow-Up.

4.2.3 Gestationsalter

Das Gestationsalter bei Erstvorstellung variiert zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen. Besonders früh (bis zur 15. Woche) wurden Fälle von Achondrogenese, Thanatophorer Dysplasie Typ 1, Ellis-van-Creveld-Syndrom, letaler Osteogenesis imperfecta und Kampomeler Dysplasie erkannt. Schramm et al. berichteten ebenfalls von einer deutlich früheren Erkennungsrate für Achondrogenese, Thanatophorer Dysplasie und Osteogenesis imperfecta. Auch wird hier eine frühere Diagnosestellung bei Thanatophorer Dysplasie und Osteogenesis imperfecta für die aktuelleren Jahre beschrieben. Dies liegt vor allem daran, dass die sonomorphologischen Auffälligkeiten, wie z. B. eine ausgeprägte Rhizomelie oder Thoraxhypoplasie, in vielen Fällen bereits sehr früh in Erscheinung treten.

Im Vergleich dazu erfolgte bei Hersh et al aus dem Jahr 1998 die Erstdiagnose für Osteogenesis imperfecta mit 18 bis 30 Wochen und für die Thanatophore Dysplasie bei 17 bis 21 Wochen (Hersh, Angle et al. 1998).

Erst spät erkannt wurde vor allem die Achondroplasie mit einem medianen Schwangerschaftsalter von 31 Wochen. Diese Beobachtung ist auch aus anderen Arbeiten bekannt. Ursächlich wird postuliert, dass eine relevante Verkürzung der langen Röhrenknochen erst spät einsetzt (Doray, Favre et al. 2000).

Das Schwangerschaftsalter bei Erstvorstellung ist bei vielen Erkrankungsgruppen in diesem Kollektiv sehr breit gefächert. Selbst unter den schweren, sonomorphologisch leicht und früh erkennbaren Formen, gibt es in diesem Kollektiv einige Fälle, die erst nach der 24. Woche diagnostiziert wurden. Das hängt sicherlich unter anderem mit der erst späten Erstvorstellung der Schwangeren zur weiteren Abklärung eines suspekten sonographischen Befundes zusammen, den der betreuende Gynäkologe zuvor im Rahmen des Ultraschall-Screenings erhoben hatte. In der Regel werden die Schwangeren in einem

spezialisierten Zentrum wie der Pränatal-Medizin München erstmals zur differenzierten Sonographie mit 11 bis 14 Wochen vorstellig. Der Großteil der Schwangeren wird allerdings erst mit etwa 20 Wochen zum differenzierten Ultraschall vorgestellt. Das mittlere Gestationsalter bei Vorstellung liegt bei etwa 21 Wochen.

In vergleichbaren Arbeiten, in denen Kollektive aus spezialisierten Zentren untersucht wurden, liegt der Median der Vorstellung ebenfalls zwischen 21 und 23 Wochen. Es lässt sich jedoch feststellen, dass in aktuelleren Studien der Median sinkt. Beispielsweise lag der Median bei Erstdiagnose in der Studie von Schramm et al. vor 1995 24 Wochen und nach 1995 bei 21 Wochen. In der Studie von Parilla et al. aus dem Jahr 2003 wurde die Erstdiagnose einer Skelettdysplasie im Durchschnitt in der 24. Woche gestellt und bei Yeh et al. im Jahr 2011 in der 22. Woche (Parilla, Leeth et al. 2003, Yeh, Saeed et al. 2011).

Insgesamt wurden in dieser Studie 78 % der Fälle vor der 24. Woche erkannt. Dies ist im Vergleich zu früheren Studien, wie der von Doray et al. und Witters et al. , in der die Diagnose in 62 % bzw. 65 % vor der 24. Woche gestellt wurde, eine deutliche Verbesserung (Doray, Favre et al. 2000, Witters, Moerman et al. 2008).

4.2.4 Differenzierung letaler und non-letaler Skelettdysplasien

Für die weitere pränatale und postnatale Betreuung ausschlaggebend ist die Beurteilung des Schweregrades einer Skelettdysplasie, insbesondere ob eine letale oder non-letale Form vorliegt.

Sonographische Auffälligkeiten in Umfang und Form des knöchernen Thorax korrelieren stark mit der Letalität. Ein hypoplastischer knöcherner Thorax hat eine konsekutive Lungenhypoplasie zur Folge, die eine Letalität von nahezu 70 % bedingt (Laudy and Wladimiroff 2000).

Es existieren zudem mehrere sonographische Auffälligkeiten, die als Schlüsselprädiktoren für die Letalität bei Skelettdysplasien angesehen werden. Sararirayan et al. haben 2018, mithilfe einer großen internationalen Expertengruppe und Auswertung der aktuellen Datenlage, Empfehlungen zur pränatalen Evaluation und Entbindung von Patienten mit Skelettdysplasie ausgesprochen. Hier besteht eine 100%ige Übereinstimmung, dass der Thorax/Abdomen-Quotient unter 0,6, das Verhältnis von Femurlänge zu Abdomenumfang (FL/AC-Ratio) von unter 0,16, ein Quotient von Femurlänge zu biparietalem Durchmesser, eine Mikromelie von mehr als - 3 SD, das Vorhandensein eines Hydrops fetalis, sowie eine ausgeprägte

Hypomineralisation des axialen Skeletts richtungsweisende Merkmale für die Letalität sind (Savarirayan, Rossiter et al. 2018). Schramm et al. zeigten in ihrer Studie, dass die Letalität hauptsächlich durch eine Thoraxhypoplasie bedingt ist (Schramm, Gloning et al. 2009). Bei Yeh et al konnte in allen Fällen die Letalität ebenfalls anhand einer Thoraxhypoplasie bestätigt werden (Yeh, Saeed et al. 2011). Aber auch das Verhältnis von Herzgröße zu Thoraxumfang von mehr als 50 % oder das Vorhandensein einer Polyhydramnie können weitere Hinweise sein (Schramm, Gloning et al. 2009, Nelson, Dashe et al. 2014, Krakow 2015).

Der FL/AC-Quotient, der sich in mehreren vorangegangenen Studien als verlässlicher Prädiktor für Letalität herausgestellt hat, wurde in diesem Kollektiv nicht explizit ausgewertet (Rahemtullah, McGillivray et al. 1997, Ramus, Martin et al. 1998, Parilla, Leeth et al. 2003, Nelson, Dashe et al. 2014).

Das Maß der Femurverkürzung ist ebenfalls hilfreich zur Einschätzung der Letalität. In den Studien von Kurtz et al und Milks et al. zeigte sich, dass bei Werten unterhalb von 4 Standardabweichungen vom Median eine letale Form der Skelettdysplasie höchst wahrscheinlich ist (Kurtz, Needleman et al. 1990, Milks, Hill et al. 2017).

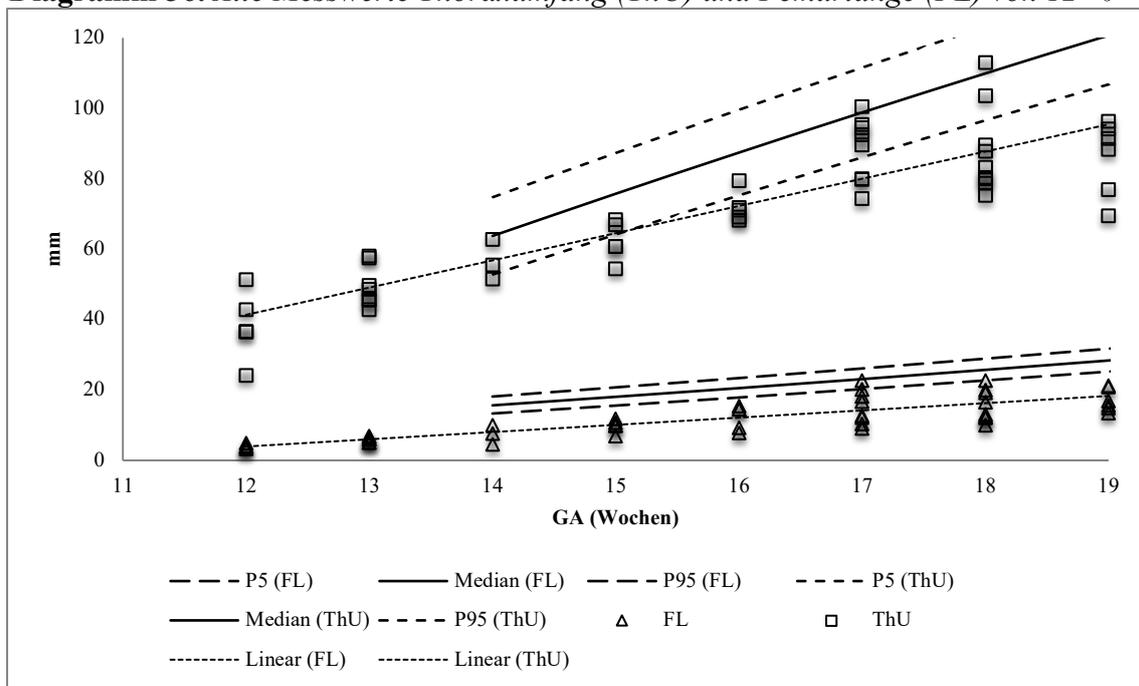
In diesem Kollektiv wurden bei sonographischer Diagnosestellung zwar mehrere der o.g. Merkmale zur Beurteilung der Letalität herangezogen. Dabei wurde vor allem auf den Thoraxumfang und auf die Thoraxform, das Verhältnis der Herzgröße zu Thoraxumfang, aber auch auf skelettale Veränderungen geachtet, wie beispielsweise auf bereits intrauterin bestehende multiple Frakturen sowie eine extreme Mikromelie. Eine retrospektive Auswertung im Hinblick auf die Beurteilung der Letalität erfolgte jedoch nur für Thoraxumfang und Femurlänge.

Die Z-Scores bieten, neben den bekannten Kriterien, eine mögliche zusätzliche Hilfestellung im Erkennen einer letalen Skelettdysplasie.

Wie Diagramm 36 für Thoraxumfang und Femurlänge verdeutlicht, lässt sich anhand von Perzentilen eine Verkürzung der langen Röhrenknochen und eine Hypoplasie des Thorax erkennen. Bei zunehmender Verkürzung bzw. Hypoplasie unterhalb der fünften Perzentile wird diese Darstellung jedoch unpräzise. In Diagramm 37 hingegen lassen sich die Abweichungen unter -2,0 SD unabhängig vom Ausmaß genau darstellen. Die Z-Scores für den Thoraxumfang in diesem Kollektiv verdeutlichen, dass bei Skelettdysplasien vor 16 Wochen meistens keine messbare Hypoplasie besteht. Das Ergebnis deckt sich mit der Aussage von Laudy et al., dass das fetale Thoraxwachstum normalerweise zwischen der 16. und 40. Woche stattfindet und linear mit dem Gestationsalter korreliert (Laudy and Wladimiroff 2000). Danach lassen sich in diesem

Kollektiv bei 2/3 der letalen und fakultativ-letalen Skelettdysplasien mit steigendem Gestationsalter eine progrediente Thoraxhypoplasie anhand der abnehmenden Z-Scores erkennen (siehe Diagramm 38). Hingegen liegt bei > 90 % der Skelettdysplasien, unabhängig von der Letalität, bereits ab zwölf Wochen eine Mikromelie der Femora unterhalb von -2 SD vor (siehe Diagramm 37).

Diagramm 36. Alle Messwerte Thoraxumfang (ThU) und Femurlänge (FL) von 12+0



bis 19+6 Wochen in Perzentilen.

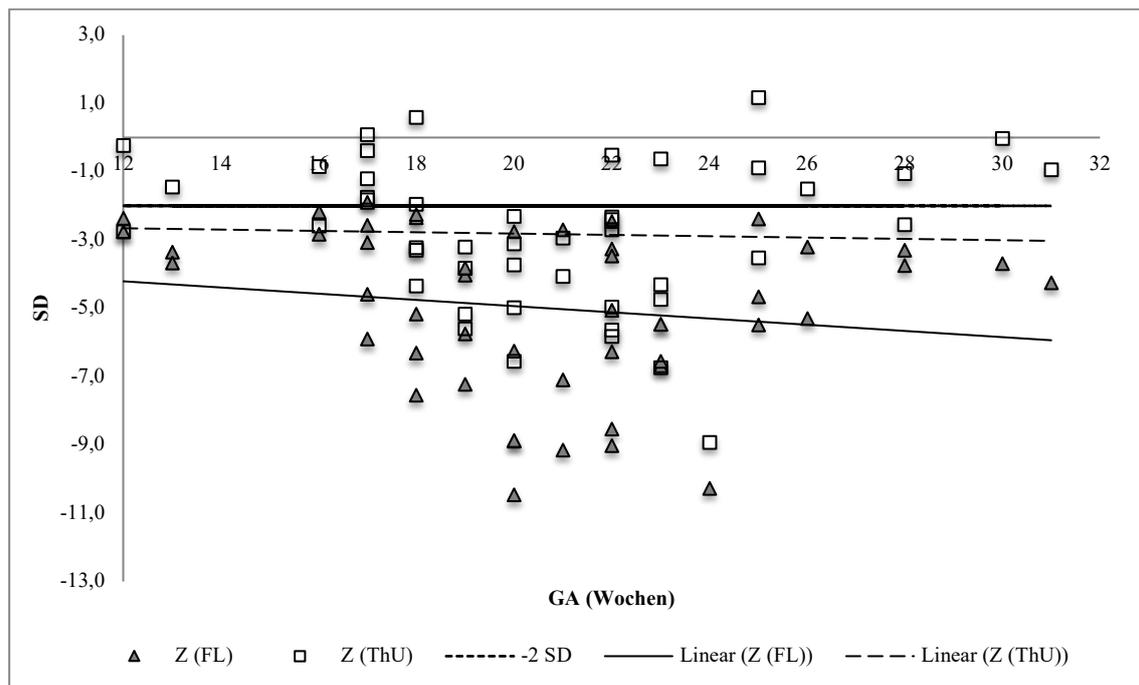


Diagramm 37. Alle Messwerte für Thoraxumfang (ThU) und Femurlänge (FL) von 12+0 bis 19+6 Wochen in Z-Scores.

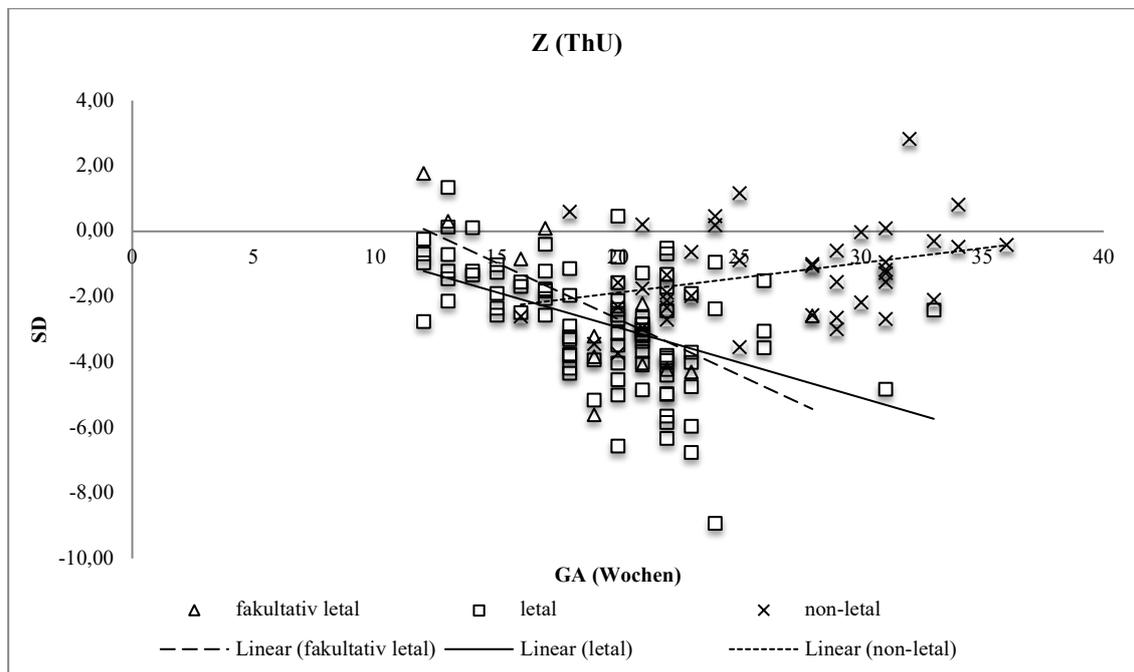


Diagramm 38. Alle Messwerte für den Thoraxumfang (letal und non-letal) in Z-Scores.

In diesem Kollektiv wurde in 93 % (84/90 Fällen) die Letalität korrekt erkannt.

In den Studien der letzten 20 Jahre, die sich mit der sonographischen Einschätzung der Letalität bei Skelettdysplasien beschäftigt haben, lag eine sehr hohe Erkennungsrate vor. Bereits bei Hersh et al. wurde die Letalität zu 92 % (23/26 Fälle) korrekt diagnostiziert (Hersh, Angle et al. 1998). Doray et al. hatten im Jahr 2000 eine Erkennungsrate von 81 % (17/21 letalen Fällen) (Doray, Favre et al. 2000). Sowohl bei Gaffney et al. als auch bei Parilla et al. wurden alle letalen Skelettdysplasien (bei insgesamt 25 und 20 Fällen) korrekt erkannt (Gaffney, Manning et al. 1998, Parilla, Leeth et al. 2003)

Bei Witters et al. aus dem Jahr 2008 bestand bei 27 von insgesamt 38 Fällen eine letale SD, die zu 100 % richtig erkannt wurde (Witters, Moerman et al. 2008). In der Multi-Center-Studie von Krakow et al. aus dem gleichen Jahr lag die Erkennungsrate bei 96,8 % (Krakow 2015). Schramm et al. erkannten 99 % der letalen Skelettdysplasien. Yeh et al. hat bei 29 in die Studie eingeschlossenen Fällen die Letalität zu 100 % korrekt erfasst (Schramm, Gloning et al. 2009, Yeh, Saeed et al. 2011).

Diese Studie umfasst mehr Fälle von letalen Skelettdysplasien als die vorangegangenen Studien. Das liegt unter anderem an der überwiegend deutlich höheren Fallzahl. Die Letalität wurde bei der Thanatophoren Dysplasie, Achondrogenesie, Chondrodysplasia

punctata, Kampomelen Dysplasie korrekt erkannt. Auch in anderen Studien konnten sowohl die Thanatophore Dysplasie als auch die Achondrogenesie verhältnismäßig oft korrekt erkannt werden. Dies resultiert aus dem frühzeitigen Auftreten einer schweren Mikromelie und dem ausgeprägte hypoplastischen Thorax in Kombination mit typischen, krankheitsspezifischen Charakteristika, wie zum Beispiel dem Kleeblatt-Schädel bei der Thanatophoren Dysplasie (Chitty, Khalil et al. 2013).

In dieser Studie wurde die Letalität in sechs Fällen nicht erkannt. Dies betraf vier Fälle von Osteogenesis imperfecta, einen Fall von Atelosteogenesis und einen Fall, der sowohl pränatal als auch postnatal keinem bestimmten Krankheitsbild zugeordnet werden konnte. In allen Fällen erfolgte die Sonographie zwischen der 19. bis 24. Woche, mit Ausnahme der Atelosteogenesis, bei der die Erstvorstellung in der 16. Woche erfolgte. In keinem dieser Fälle konnte eine ausgeprägte Thoraxhypoplasie festgestellt werden. Die Z-Scores der Thoraxumfänge lagen bei -1,68 bis -0,51 SD.

Die Fälle von pränatal diagnostizierter, non-letaler Osteogenesis imperfecta, die sich postnatal als letale Formen herausstellten, verdeutlichen, dass die Beurteilung der Letalität mit isolierter Betrachtung des Thoraxumfanges und der Femurlänge nicht ausreicht. Neben dem Gestationsalter bei Betrachtung des Thoraxumfanges, sollten stets weitere o.g. Merkmale der Letalität für die Diagnosestellung beachtet werden.

4.2.5 Falsch positive Diagnosen

In dieser Studie wurde in 15 Schwangerschaften (9,3 %) eine falsch positive Diagnose gestellt. In 13 Fällen, in denen man von einer non-letalen Skelettdysplasie ausging, wurden postpartum viermal ein IUGR, fünfmal ein SGA, einmal ein unklares Dysmorphie-Syndrom diagnostiziert und dreimal postpartum keine Auffälligkeiten entdeckt.

In einem Fall erfolgte die Abruption nach Diagnose einer Atelosteogenesis Typ III, bei dem sich ein Pallister-Killian-Syndrom herausstellte, welches aber ebenfalls als fakultativ letal einzustufen ist. Im letzten Fall mit akampomeler-kampomeler Dysplasie wurde postnatal eine milde Pierre-Robin-Sequenz diagnostiziert. In diesem Fall wurde trotz der schlechten Überlebensprognose von 5 – 10 % (Mansour, Offiah et al. 2002) die Geburt angestrebt.

Die Falschpositiv-Raten wurden auch in einigen vergleichbaren Studien beschrieben. Bei Schramm et al. lag sie etwas niedriger bei 7,4 %. Hier handelte es sich hauptsächlich um Feten mit Dysmorphie-Syndrom oder IUGR (Schramm, Gloning et al. 2009). Bei Gaffney et al. wurden zu 4 %, bei Yeh et al. zu 13 % und bei Parilla et al. zu 10 % falsch-positive Fälle dokumentiert (Gaffney, Manning et al. 1998, Parilla, Leeth et al. 2003, Yeh, Saeed et al. 2011).

In dieser Studie lag bei allen falsch positiv diagnostizierten Fällen eine Verkürzung des Femurs unter einem Z-Score von $-2,0$ SD vor. Alle weiteren langen Röhrenknochen zeigten im Mittel variable und mildere Verkürzungen als die der Femurlänge. Papageorghiou et al. wertete in seiner Studie von 2014 129 Fälle aus, in denen zwischen der 18. und 24. Woche eine Femurverkürzung unter der fünften Perzentile bestand. Er kam zu dem Schluss, dass es keinen Grad der Verkürzung gab, unterhalb dessen eine schwere IUGR unwahrscheinlich und eine Skelettdysplasie sehr wahrscheinlich ist (Papageorghiou, Fratelli et al. 2008).

4.2.6 Krankheitsbilder mit Auswertung des eigenen Kollektivs und Erstellen von Z-Scores

Unter den 13 unterschiedlichen Krankheitsbildern, die dieses Kollektiv umfasst, wurden am häufigsten die Osteogenesis imperfecta, Thanatophore Dysplasie, Kurz-Rippen-Thoraxdysplasie-Syndrome sowie die Achondroplasie diagnostiziert.

Die charakteristischen Merkmale variieren zwischen den einzelnen Erkrankungsgruppen. Zudem treten die Merkmale teilweise sehr heterogen in Erscheinung oder sind sonographisch schwer oder erst spät zu detektieren. Dennoch gibt es einige morphologische Auffälligkeiten, die eine eindeutige Zuordnung zu einer bestimmten Skelettdysplasie zulassen. Neben der unterschiedlichen Ausprägung des Kleinwuchses, ist eine auffällige Morphologie der Knochen und /oder ein auffälliges Gesichtsprofil von richtungsweisender Bedeutung. Zur Unterscheidung der einzelnen Krankheitsbilder wurde in dieser Studie der Schwerpunkt auf die Auswertung der skelettalen Verkürzungen gesetzt. Hierbei wurde versucht, mithilfe von Z-Score-Berechnungen eine zusätzliche Hilfestellung in der Unterscheidung der unterschiedlichen Entitäten zu erhalten. Die Studie von Schramm et al. ist bis dato die einzige Studie, in der die Berechnung von Z-Scores für die langen Röhrenknochen, ThU und HC für die Differenzierung der einzelnen Skelettdysplasien systematisch erfolgte (Schramm, Gloning et al. 2009).

Eine genaue Auswertung der übrigen untersuchten charakteristischen Merkmale erfolgte in dieser Studie nicht.

In einigen Studien wurden bereits diverse Parameter beschrieben, die bei der Diagnosestellung hilfreich sein können. Nach Goncalves et al. ist beispielweise das Maß der Femurverkürzung mit einer Standardabweichung von mehr als -3 vom Median der vermutlich sensibelste Parameter, um Skelettdysplasien gegen andere Erkrankungen mit Rhizomelien zu differenzieren (Goncalves and Jeanty 1994).

4.2.6.1 *Osteogenesis imperfecta*

Die Osteogenesis imperfecta ist eine der am häufigsten auftretenden Skelettdysplasien. Der Anteil in diesem Kollektiv lag bei 25 % (36/146). Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen vergleichbarer Studien (Hersh, Angle et al. 1998, Doray, Favre et al. 2000, Parilla, Leeth et al. 2003, Schramm, Gloning et al. 2009, Yeh, Saeed et al. 2011, Barkova, Mohan et al. 2015). Die letale Form kann aufgrund der früh auftretenden, typischen Merkmale bereits im Ersttrimesterscreening erkannt werden.

In diesem Kollektiv wurde die Osteogenesis imperfecta in 80,6 % (29/36 Fällen) korrekt erkannt. Bei Schramm et al. und Yeh et al. lag der Prozentsatz an korrekt erkannten Fällen von Osteogenesis imperfecta ähnlich hoch. Bei früheren Studien, wie der von Doray et al. wurde eine Osteogenesis imperfecta in nur 68 % erkannt (Doray, Favre et al. 2000, Schramm, Gloning et al. 2009, Yeh, Saeed et al. 2011).

Trotz der hohen Erkennungsrate kann es aufgrund der Variabilität des Phänotyps zu Falschdiagnosen kommen. Gerade bei den non-letalen Formen kann sich das sonographische Erscheinungsbild von multiplen Skelettdeformitäten bis hin zu einer komplett unauffälligen Morphologie präsentieren. Typische Differentialdiagnosen zur letalen Osteogenesis imperfecta sind die ebenfalls letal verlaufenden Achondrogenesis Typ IA, IB und II und die Hypophosphatasie (Byers, Krakow et al. 2006, Noel and Brown 2014).

In dieser Studie wurde in zwei Fällen pränatal eine Osteogenesis imperfecta diagnostiziert, die post abruptionem eine Hypophosphatasie ergaben. Die Unterscheidung zwischen diesen beiden Entitäten ist aufgrund des sehr ähnlichen Erscheinungsbildes schwierig. Der Hauptunterschied liegt darin, dass die Merkmale bei der Hypophosphatasie milder in Erscheinung treten (Zankl, Mornet et al. 2008). Des Weiteren wurde in vier Fällen von letaler Osteogenesis imperfecta eine Kampomele Dysplasie diagnostiziert. Sanders et al. begründeten bereits 1994 die Schwierigkeit der

Unterscheidung dieser beiden Erkrankungsbilder mit dem Vorhandensein von meist knickwinklig gebogenen langen Röhrenknochen der unteren Extremität, vor allem von Femur und Tibia, die sehr variabel auftreten können und typisch für die Kampomele Dysplasie sind. Biegungen der langen Röhrenknochen lassen sich auch bei der Osteogenesis imperfecta erkennen. Hier liegen aber meist Frakturen zugrunde, die nicht immer eindeutig erkennbar sind (Sanders, Greyson-Fleg et al. 1994).

Es zeigte sich bei Berechnung der Z-Scores eine überwiegend proportionierte Mikromelie, die bereits früh auftritt, mit Tendenz zur mesomelen Mikromelie für die untere Extremität. Es fällt auf, dass bei der letalen Form die Mikromelie mit steigendem Gestationsalter deutlich zunimmt, wohingegen der Z-Score bei den non-letalen Formen nahezu gleich bleibt. Gleiches lässt sich auch für den Thoraxumfang feststellen. Bei den letalen Formen fällt der Z-Score deutlich mit zunehmendem Gestationsalter, wohingegen er bei den non-letalen Formen eher zunimmt. In drei Fällen wurde in der 19. bis 24. Woche eine non-letale Form diagnostiziert. Hier lagen die Z-Scores für den Thoraxumfang bei maximal -1,56 SD, wohingegen in allen Fällen bereits eine ausgeprägte Verkürzung der Femurlänge mit Werten von -4,2 bis -5,9 SD bestand.

In diesem Kollektiv zeigt sich zwar, dass das Maß der Thoraxhypoplasie ein wichtiges richtungsweisendes Merkmal für das Vorliegen einer Letalität bei der Diagnose Osteogenesis imperfecta ist. Wie bereits im Kapitel 4.2.4 beschrieben zeigen die vier Fälle von falsch eingeschätzter Letalität aber auch, dass die isolierte Betrachtung des Thoraxumfanges nicht ausreicht, um die Letalität zu beurteilen.

4.2.6.2 *Thanatophore Dysplasie*

Die Thanatophore Dysplasie gehört neben der Osteogenesis imperfecta und der Achondroplasie zu den häufigsten Skelettdysplasien. Durch die charakteristischen Merkmale wie die bereits früh ausgeprägte Mikromelie mit gebogenen Femora bei Typ 1, den Kleeblattschädel bei Typ 2, die Platyspondylie zusammen mit einem verringerten Thoraxumfang und die Makrozephalie lässt sich eine hohe Erkennungsrate in der spezifischen Diagnosestellung erzielen.

In dieser Studie wurde die Thanatophore Dysplasie zu 92 % (22/24 Fällen) sonographisch korrekt erkannt. In 20 Fällen wurde der Typ 1 und in zwei Fällen der Typ 2 diagnostiziert. Die korrekte Diagnosestellung der Thanatophoren Dysplasie variierte in den letzten 20 Jahren zwischen 40 % und 88 % (Gaffney, Manning et al. 1998, Tretter, Saunders et al. 1998, Doray, Favre et al. 2000, Krakow, Alanay et al. 2008, Schramm, Gloning et al. 2009, Chitty, Khalil et al. 2013).

Bei der retrospektiven Berechnung der Z-Scores fiel eine extreme, überwiegend proportionierte Mikromelie mit Werten von -2,0 in 12+1 Wochen bis zu -10,4 in 23+0 Wochen auf. Parallel dazu zeigten die Z-Scores für den Thoraxumfang eine fast linear zum Gestationsalter verlaufende Abnahme. Bei der Darstellung der Femurlänge und des Thoraxumfangs in Perzentilen zeigt sich jedoch bereits um die 17. Woche eine Abflachung der Wachstumskurve weit unterhalb der ersten Perzentile und die Darstellung wird zunehmend ungenau. Dafür imponieren die Messwerte der Kopfumfangs, die in 63 % der Fälle über 1,645 SD (entspricht der 95. Perzentile) lagen. Sowohl in der Studie von Schramm et al. als auch bei Chitty et al. wurden ebenfalls mithilfe von Z-Scores die Messwerte von Femurlänge, Abdomenumfang und Kopfumfang dargestellt. Diese Studien beschrieben denselben Verlauf der Wachstumskurve für die Femurlänge. Auch für den Kopfumfang wurde mit steigendem Gestationsalter größtenteils eine Zunahme über die 95. Perzentile beschrieben. Eine weitere Möglichkeit der diagnostischen Hilfestellung wurde in der Studie von Wang et al. beschrieben. Nach Wang et al. kann der Quotient aus biparietalem Durchmesser zur Femurlänge ein nützliches Hilfsmittel zum Erkennen einer Thanatophoren Dysplasie sein (Wang, Takai et al. 2017).

Für eine spezifische Diagnosestellung und Unterscheidung der Differentialdiagnosen, wie z. B. Thanatophore Dysplasie und Osteogenesis Typ II, eine isolierte Betrachtung der Femurverkürzung nicht ausreichend, da das Maß der Verkürzung bei Thanatophorer Dysplasie und Osteogenesis imperfecta sehr ähnlich ist. Goncalves et al. beschreibt ebenfalls zur differentialdiagnostischen Hilfestellung zwischen diesen beiden Skelettdysplasien die Hinzunahme des biparietalen Durchmessers (Goncalves and Jeanty 1994).

Mithilfe des Z-Scores lässt sich das Maß der Verkürzung quantifizieren und gibt so die Möglichkeit der Unterscheidung von anderen Entitäten, die eine weniger ausgeprägte Verkürzung aufweisen, wie beispielsweise von Achondroplasie.

Wichtig für die Diagnosestellung bleibt dennoch auch das Einbeziehen weiterer typischer Merkmale wie Frakturen (Bondioni, Pazzaglia et al. 2017).

4.2.6.3 Kurzrippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe

Aus der großen Gruppe der Kurzrippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe (SRTD) wurde in diesem Kollektiv die Diagnose Ellis-van-Creveld-Syndrom (EvC) in 6,8 % (10/146 Fälle) gestellt. In 4 % (6/146) lag die endgültige Diagnose eines Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom (SRPS) vor. Das EvC-Syndrom wurde zu 70 %, das SRPS zu 100 %

sonographisch korrekt erkannt, wie auch der einzige Fall von asphyxierender Thoraxdysplasie Typ Jeune (ATD). Die Differenzierung in die verschiedenen Subtypen konnte nicht in jedem Fall erfolgen. Da alle Entitäten aus der Gruppe der SRPS, abgesehen von der ATD, als letal einzustufen sind, ist das frühe Erkennen einer SRPS von großer Bedeutung. Bis 20 % der an ATD Erkrankten überlebt die frühe Kindheit, wenn auch mit ausgeprägter renaler und hepatischer Dysfunktion (den Hollander, Robben et al. 2001).

In diesem Kollektiv wurden alle Fälle von SRPS zwischen der 18. bis 24. Woche diagnostiziert. In drei Fällen wurde das EvC-Syndrom bereits zwischen der 13. bis 16. Woche erkannt.

In den vergleichbaren Studien traten das SRPS, das EvC-Syndrom sowie die ATD, mit einem Anteil von 4-6 % der Fälle, ähnlich häufig auf. Bei Schramm et al. konnten die Diagnosen nur in bis zu 50 % korrekt gestellt werden. In der Studie von Doray et al. lag die Trefferquote für das EvC-Syndrom und der ATD bei 100 %, wobei dies je nur drei bzw. zwei Fälle waren (Sharony, Browne et al. 1993, Gaffney, Manning et al. 1998, Doray, Favre et al. 2000, Goncalves, Espinoza et al. 2004, Krakow, Alanay et al. 2008, Schramm, Gloning et al. 2009, Yeh, Saeed et al. 2011).

In der Gruppe der SRTD gibt es große phänotypische Überlappungen. Eine sonographische Unterscheidung der einzelnen Subtypen ist durch das Erkennen viszeraler Malformationen und metaphysealer Beschaffenheit, die je nach Subtyp unterschiedlich sind, möglich (Huber and Cormier-Daire 2012).

Insgesamt richtungsweisend für die sonographische Diagnosestellung einer Skelettdysplasie aus der Gruppe der SRTD ist die bereits früh erkennbare, aber nicht immer vorhandene Polydaktylie. Die einzelnen Finger können bereits ab der zwölften Woche sonographisch erkannt werden (Kustermann, Zorzoli et al. 1992).

Dies lässt auch eine Abgrenzung zu anderen letalen Entitäten mit Thoraxhypoplasie zu. Neben der Mikromelie sind auch weitere sonographische Merkmale wie beispielsweise abgerundete Metaphysen und bei EvC in 60 % Herzfehler richtungsweisend für die Unterscheidung der einzelnen Subtypen, auf die aber bei der Auswertung dieses Kollektivs nicht eingegangen wurde (Baujatz and Le Merrer 2007, Chen, Chen et al. 2012). Bei Betrachtung der Z-Scores aller Extremitäten der Fälle von SRPS lässt sich eine Tendenz zur rhizomelen Mikromelie feststellen, wobei der Fall von ATD eine vergleichsweise mildere Verkürzung aufweist. Bei den EvC-Fällen in dieser Studie fällt eine Tendenz zur mesomelen Mikromelie auf. Eine mesomelen Mikromelie wird auch in

anderen Studien beschrieben (Mahoney and Hobbins 1977, Baujat and Le Merrer 2007, Schramm, Gloning et al. 2009, Chen, Chen et al. 2012, Hall 2012).

Dieses Verkürzungsmuster könnte eine wichtige, zusätzliche Hilfestellung sein, um das EvC früh von den letalen Formen der SRTD zu unterscheiden.

Für die Prognose des EvC-Syndroms sind das Ausmaß der Thoraxhypoplasie und die damit einhergehenden respiratorischen Komplikationen entscheidend (Baujat and Le Merrer 2007).

Die Messwerte für den Thoraxumfang liegen bei der SRPS in allen Fällen unterhalb eines Z-Scores von -3,2 SD. Bei EvC-Syndrom ist er hingegen sehr variabel. In allen Fällen fallen jedoch die Messwerte für den Thoraxumfang ab der 20. Woche unterhalb von -2,0 SD. Die alleinige Betrachtung des Thoraxumfanges ermöglicht keine genaue Unterscheidung der einzelnen Subtypen. Hierfür ist das Erkennen weiterer typischer skelettaler und viszeraler Merkmale von großer Bedeutung.

4.2.6.4 Achondroplasie und Hypochondroplasie

Die Achondroplasie ist die am häufigsten auftretende non-letale Skelettdysplasie und wird durch autosomal-dominante Mutationen verursacht (Chitty, Mason et al. 2015).

In diesem Kollektiv wurde die Diagnose sonographisch in 94 % (16/17 Fällen) korrekt erkannt. Der Zeitraum der Diagnosestellung war zwischen 24. und 36. Woche.

Die Achondroplasie lässt sich selten vor der 24. Woche detektieren (Superti-Furga 2016). Das bestätigen auch die vergleichbaren Studien. Bei Gaffney et al. wurden alle Fälle von Achondroplasie ab der 31. Woche, zu 50 % korrekt, bei Doray et al. und Witters et al. nach der 28. Woche zu 100 % richtig erkannt (Gaffney, Manning et al. 1998). (Doray, Favre et al. 2000, Witters, Moerman et al. 2008). In neueren Studien, wie der von Schramm et al., war bereits ab der 24. Woche eine sonographische Diagnose möglich (Schramm, Gloning et al. 2009). Hier wurden 78 % der Fälle richtig erkannt. Ein einziger Fall wurde bei Tonni et al. beschrieben, bei dem bereits in der 18. Woche eine Rhizomelie unter -2 SD und eine Makrozephalie vorlagen, die zur Diagnose einer Achondroplasie führte.

Die molekulargenetische Bestätigung ist einfach, da in 99 % der Fälle eine Mutation auf einem von zwei Genloci des FGFR3-Gens nachweisbar ist (Francomano 2006). In diesem Kollektiv konnte in allen Fällen, in denen eine molekulargenetische Analyse erfolgte, eine entsprechende Mutation nachgewiesen werden.

Die in diesem Kollektiv am frühesten gestellte Diagnose einer Achondroplasie wies im Vergleich zu den später entdeckten Fällen die geringste Verkürzung auf. Es zeigte sich aber eindeutig das Bild einer Rhizomelie. Der Kopfumfang war ebenfalls im Vergleich deutlich makrozephal und der Thoraxumfang normal. Auch die übrigen Fälle zeigen bei Betrachtung der Z-Score-Werte ein deutlich rhizomeles Wachstumsmuster. Diese Darstellung kann in Zusammenschau mit den Messwerten für den Thoraxumfang und den Kopfumfang eine wertvolle Hilfestellung zur Diagnose der Achondroplasie sein. Die weiteren typischen sonographischen Merkmale, die ebenfalls für die Diagnosestellung hilfreich sein können, wurden in dieser Studie nicht ausgewertet. Auch handelte es sich in allen Fällen um Erstvorstellungen, weshalb nicht festgestellt werden kann, ab wann sich eine Verkürzung der Extremitäten abzeichnete.

Ein weiteres Hilfsmittel wurde 2016 von Khalil et al. in einer Fall-Kontroll-Studie mit lediglich vier Fällen von Achondroplasie beschrieben. Hier wurde der metaphysär-diaphysäre Winkel des Femurs bei Feten mit Achondroplasie im Vergleich zu gesunden Feten bereits ab der 20. Woche (2. Trimester) als signifikant größer gemessen, während die übrige fetale Biometrie im zweiten Trimester in der Regel noch keine Auffälligkeiten aufweist (Khalil, Chaoui et al. 2016).

Nach wie vor wird der Großteil der Erstdiagnosen von Achondroplasie erst in der frühen Kindheit gestellt. Dennoch nimmt die Anzahl der pränatal korrekt entdeckten Achondroplasien zu. Die frühe Diagnosestellung ist von großer Bedeutung, um mit der Achondroplasie assoziierte Komplikationen rechtzeitig erkennen zu können und das Neugeborene ggf. adäquat zu therapieren (Pauli 2019). Durch die Berechnung der Messwerte in Z-Scores ist es meistens möglich, frühzeitig ein klares Wachstumsmuster darzustellen.

4.2.6.5 Achondrogenesie und Hypochondrogenesie

Die Achondrogenesie gehört zu den schwersten letalen Skelettdysplasien und ist sonographisch im ersten und zweiten Trimester durch eine früh auftretende ausgeprägte Mikromelie, Thoraxhypoplasie und partielle Demineralisation der knöchernen Strukturen zu erkennen (van der Harten, Brons et al. 1988).

In diesem Kollektiv wurde in acht von neun Fällen (89 %) eine Achondrogenesie Typ II sonographisch korrekt erkannt und zwischen der 13. bis 15. Woche (drei Fälle) und 19. bis 22. Woche (vier Fälle) diagnostiziert.

Bei Schramm et al. lag die Erkennungsrate mit 88 % (7/8 Fällen) ähnlich hoch. Hier wurden alle sieben Fälle zwischen zwölf und 17 Wochen diagnostiziert.

Auch bei Witters et al. wurden beide Fälle von Achondrogenese in Woche zwölf und 18 korrekt erkannt (Witters, Moerman et al. 2008, Schramm, Gloning et al. 2009).

Bei Yeh et al. wurden post abruptionem zwei Fälle von Achondrogenese erkannt, die pränatal sonographisch nicht erkannt wurden. Ursachen hierfür wurden in der Studie nicht aufgeführt. In früheren Studien, wie der von Tretter et al. , Gaffney et al. , Doray et al. und Krakow et al. konnten maximal 60 % der an Achondrogenese erkrankten Feten korrekt detektiert werden (Gaffney, Manning et al. 1998, Tretter, Saunders et al. 1998, Doray, Favre et al. 2000, Krakow, Alanay et al. 2008, Yeh, Saeed et al. 2011).

Dies zeigt, dass die stetige Zunahme an Erkenntnissen über die Achondrogenese sowie die bessere Bildqualität, wie auch die zunehmende Expertise spezialisierter Pränataldiagnostiker zu einer höheren Erkennungsrate führt.

Die bereits früh bestehende, extreme Mikromelie lässt sich mit Hilfe der Z-Score-Werte in diesem Kollektiv gut darstellen.

Der Kopfumfang zeigt in diesem Kollektiv mit Ausnahme von drei Fällen, bei Achondrogenese und Hypochondrogenese ein normales Wachstum und wirkt dadurch im Vergleich zum übrigen Skelett makrozephal.

Differenzialdiagnostisch lässt sich dieses Bild der fetalen Messwerte auch bei der Thanatophoren Dysplasie erkennen. Zur genaueren Differenzierung bedarf es somit weiterer sonographischer Merkmale wie fehlende Kalzifizierung der oberen BWS und HWS.

4.2.6.6 *Chondrodysplasia punctata*

Die Chondrodysplasia punctata (CDP) ist eine heterogene Gruppe von Skelettdysplasien, die mehrere letale und nicht-letale Subtypen umfasst. Sonographische Hauptmerkmale sind „epiphyseal stippling“ und asymmetrische oder rhizomele Verkürzungen der langen Röhrenknochen (Umranikar, Glanc et al. 2006, Liu, Wang et al. 2019).

Dieses Kollektiv umfasst insgesamt sieben, sonographisch korrekt erkannte Fälle von CPD, von denen ein Fall in der 18. Woche, fünf Fälle zwischen der 21. und 23. Woche und ein Fall in der 34. Woche detektiert wurden.

In den vergleichbaren Studien wurde die CDP sonographisch ebenfalls zu je 100 % korrekt erkannt. Bei Schramm et al. wurden zwei Fälle in der 21. und 23. Woche korrekt detektiert. In den Studien von Hersh et al. und Gaffney et al. aus dem Jahr 1998 wurden

je ein Fall von CDP in der 25. Woche und 31. Woche erkannt (Gaffney, Manning et al. 1998, Hersh, Angle et al. 1998, Schramm, Gloning et al. 2009).

Die perinatal letal verlaufenden Subtypen lassen sich anhand der Rhizomelie und epiphysären punktförmigen Kalzifizierungen („epiphyseal stipples“) bereits im zweiten Trimenon erkennen (Irving, Chitty et al. 2008).

In diesem Kollektiv zeigte sich in sechs Fällen von CDP eine Rhizomelie. In einem Fall von asymmetrischer Verkürzung der langen Röhrenknochen lag in 20+3 Wochen zudem eine Thoraxhypoplasie von -2,39 SD vor. Die Obduktion ergab keinen bestimmten Subtypen. Auch eine molekulargenetische Analyse erfolgte nicht. Insgesamt konnten in nur 50 % der molekulargenetischen Analysen Mutationen auf mit CDP krankheitsassoziierten Genen gefunden werden.

Trotz der typischen sonomorphologischen Merkmale ist das korrekte Erkennen der einzelnen Subtypen der CDP, aufgrund der großen Variabilität im Erscheinungsbild und demnach auch im Schweregrad, eine große Herausforderung (Irving, Chitty et al. 2008). Die abnormalen, punktförmigen Kalzifizierungen an unterschiedlichen knöchernen und chondralen Strukturen treten aber nicht nur bei CDP in Erscheinung, sondern werden in einer Reihe von weiteren metabolischen Erkrankungen beobachtet (Wessels, Den Hollander et al. 2003). Demnach ist eine möglichst präzise Diagnosestellung für eine adäquate Betreuung der Schwangerschaft und der postnatalen Versorgung essentiell und durch sonographisches Erkennen von typischen Merkmalen sowie nachfolgender biochemischer und molekularbiologischer Analysen möglich (Zwijenburg, Deurloo et al. 2010).

4.2.6.7 Kampomele Dysplasie

Die Kampomele Dysplasie zählt zu den seltenen und überwiegend letal verlaufenden Skelettdysplasien. Sehr selten kann die Erkrankung aber auch mild in Erscheinung treten, weswegen in der Literatur wenige Langzeit-Überlebende beschrieben wurden (Corbani, Chouery et al. 2011).

Dieses Kollektiv umfasst sieben Fälle (5 %) mit der endgültigen Diagnose einer Kampomelen Dysplasie. Davon wurden sechs Fälle (88 %) pränatal korrekt erkannt und zwischen 14. und 27. Woche diagnostiziert. Bei Schramm et al. war die Kampomele Dysplasie gleich häufig und zu 75 % pränatal korrekt erkannt (Schramm, Gloning et al. 2009). Auch in der Multicenter-Studie von Krakow et al. lag die Diagnose mit 6 % fast

gleich hoch und wurde zu etwa 60 % pränatal korrekt gestellt (Krakow, Alanay et al. 2008).

In den weiteren, vergleichbaren Studien aus früheren Jahren, trat die Kampomele Dysplasie prozentual ähnlich häufig auf, umfassten jedoch nur maximal ein bis drei Fälle. Diese wurden teilweise korrekt erkannt (Gaffney, Manning et al. 1998, Doray, Favre et al. 2000, Witters, Moerman et al. 2008).

Die hohe Quote an sonographisch richtig erfassten Fällen von Kampomeler Dysplasie liegt sicher an einigen sonographisch früh erkennbaren Merkmalen, die in ihrer Kombination für die Kampomele Dysplasie einzigartig sind (Mansour, Offiah et al. 2002).

Beispielweise werden in mehreren Studien das unspezifische Vorhandensein einer verbreiterten Nackentransparenz, in Kombination mit verkürzten und nach anterior geknickten, langen Röhrenknochen der unteren Extremität als wichtige richtungsweisende Merkmale beschrieben. Weitere spezifische Symptome sind Hypoplasie der Skapulae, elf Rippenpaare, Klumpfüße, faciale Dysmorphien und das „sex-reversal“ bei männlichem Karyotyp (Massardier, Roth et al. 2008, Gentilin, Forzano et al. 2010).

Durch Berechnung der Z-Scores zeigte sich bei allen Feten eine eher unspezifische Mikromelie mit Tendenz zur Mesomelie. Zusätzlich fiel eine extreme Verkürzung der Fibula (und Aplasie in einem Fall) auf. In zwei Fällen imponierte eine Makrozephalie. Die in diesem Kollektiv auffallend niedrigen Z-Score-Werte für die Fußlänge kann ein weiterer Hinweis für das Vorliegen von Klumpfüßen sein. Weitere typische, sonomorphologische Merkmale, wie unter anderem das Vorliegen einer knickwinkligen Biegung von Femur und/oder Tibia, die zur Diagnosefindung beigetragen haben, wurden nicht ausgewertet. Somit kann mit Hilfe der Berechnung einzelner Z-Score-Werte das Spektrum an möglichen Erkrankungen deutlich eingeschränkt werden. Jedoch sind diverse, weitere sonographische Merkmale wichtig, um auch die möglichen Differentialdiagnosen wie die Thanatophore Dysplasie oder Osteogenesis imperfecta Typ II auszuschließen, bei denen ebenfalls eine Biegung der langen Röhrenknochen vorliegen kann (Gentilin, Forzano et al. 2010).

4.2.6.8 Weitere Skelettdysplasien

4.2.6.8.1 Atelosteogenesis und Bumerang-Dysplasie

Die drei Formen der Atelosteogenesis (AO) mit der dazugehörigen Bumerang-Dysplasie treten sehr selten auf, wobei die Bumerang-Dysplasie in der Literatur bis heute insgesamt nur etwa 20mal beschrieben wurde (Hall 2012).

In diesem Kollektiv wurde die AO insgesamt viermal zwischen der 16. bis 32. Woche diagnostiziert und in 50 % pränatal korrekt erkannt. Eine in 12+2 Wochen vermutete letale Osteogenesis imperfecta DD Hypophosphatasie wurde post abruptionem als Bumerang Dysplasie beschrieben. Der Nachweis einer heterozygoten Punktmutation auf dem FLNB-Gen mithilfe einer exomweiten Gen-Analyse mittels Next-Generation-Sequencing und Trio-Analyse bestätigte die Diagnose.

Fälle von AO und Bumerang-Dysplasie wurden in den vergleichbaren Studien über die pränatale Diagnostik von Skelettdysplasien nicht beschrieben. Zudem sind nur wenige Fallberichte veröffentlicht, die eine sonographische Diagnose einer AO/Bumerang-Dysplasie berichten. In der Fallstudie von Luewan et al 2009 wurde in der 18. Woche eine AO1 korrekt erkannt (Luewan, Sukpan et al. 2009). Bei Bejjani et al wurde die Diagnose erst postmortem durch Röntgen gestellt (Bejjani, Oberg et al. 1998).

Die Auswertung der Z-Scores zeigt in allen Fällen eine Mikromelie aller Extremitäten, die für die Diagnostik einer Skelettdysplasie hilfreich ist. Eine ausgeprägte rhizomele Mikromelie wurde auch bei Luewan et al. und Bejjani et al. und in weiteren Fallstudien beschrieben (Bejjani, Oberg et al. 1998, Wessels, Den Hollander et al. 2003, Cordier, Mabile et al. 2008, Luewan, Sukpan et al. 2009). Die rhizomele Verkürzung resultiert aus der ausgeprägten Demineralisation vor allem des Humerus und Femurs (Luewan, Sukpan et al. 2009).

Für die genauere Differenzierung ist jedoch das Erkennen weiterer typischer sonographischer Merkmale essentiell: eine ausgeprägte Hypo-/Demineralisierung vieler knöcherner Strukturen treten beispielsweise sowohl bei der OI, AO1/Bumerang-Dysplasie und der Hypophosphatasie auf. Jedoch unterscheiden sich die Entitäten hinsichtlich der betroffenen Knochen und lassen somit eine Differenzierung untereinander zu.

4.2.6.8.2 Hypophosphatasie

Dieses Kollektiv umfasst drei Fälle mit endgültiger Diagnose einer Hypophosphatasie (HOPS), welche auch molekulargenetisch durch Mutationsnachweis im ALPL-Gen bestätigt wurde. In allen drei Fällen wurde zwischen der 14. und 26. Woche im pränatalen Ultraschall die mit einer insgesamt höheren Inzidenz auftretende letale Osteogenesis

imperfecta vermutet, wobei in einem Fall pränatal differentialdiagnostisch ebenfalls die HOPS angegeben wurde.

In den Kollektiven von Goncalves et al und Hersh et al. wurde jeweils ein Fall HOPS angegeben, wobei keine Angabe zur Richtigkeit der sonographischen Diagnosestellung vorlag. Bei Schramm et al. wurden zwei Fälle in der 16. und 19 Woche sonographisch partiell richtig erkannt (Goncalves and Jeanty 1994, Hersh, Angle et al. 1998, Schramm, Gloning et al. 2009).

In dieser Studie konnten in allen Fällen eine ausgeprägte Mikromelie ohne bestimmtes Verkürzungsmuster und nach der 20. Woche eine Thoraxhypoplasie dargestellt werden. Sowohl die Osteogenesis imperfecta Typ II, als auch die Hypophosphatasie können bereits zu Beginn der zweiten Trimenons diverse Frakturen und Hypomineralisationen aufweisen, weshalb auch bei der Messung der Extremitätenknochen ein eindeutiges Verkürzungsmuster schwer zu detektieren ist (Tongsong and Pongsatha 2000). Die große Variabilität in der klinischen Erscheinungsform der HOPS und die diversen Überlappungen der klinischen und sonographischen Merkmale mit Osteogenesis imperfecta Typ II, Achondrogenesie und Thanatophore Dysplasie erschweren eine korrekte sonographische Diagnosestellung (Simon-Bouy, Taillandier et al. 2008). So wurde auch in diesem Kollektiv fälschlicherweise pränatal eine Osteogenesis imperfecta Typ II vermutet. Die molekulargenetische Analyse ergab eine Mutation im ALPL-Gen und ermöglichte die korrekte Diagnosefindung.

4.2.6.8.3 Spondyloepiphysäre Dysplasie

Die Spondyloepiphysäre Dysplasie gehört zu den sehr seltenen, non-letal verlaufenden Skelettdysplasien mit variablem Outcome. In diesem Kollektiv ergab sich viermal die Diagnose einer Spondyloepiphysären Dysplasie, die in der 20. und 26. Woche sonographisch richtig erkannt wurden. Zweimal bestand lediglich der Verdacht auf eine non-letale Skelettdysplasie. In zwei von drei Fällen konnte die Diagnose molekulargenetisch bestätigt werden.

Bei Schramm et al. wurden drei Fälle von Spondyloepi(-meta)physärer Dysplasie beschrieben, wovon zwei mit 32 und 35 Wochen nur partiell richtig erkannt wurden und ein Fall bereits mit zwölf Wochen korrekt diagnostiziert wurde (Schramm, Gloning et al. 2009). In drei früheren vergleichbaren Studien war jeweils ein Fall dieser Entität aufgeführt worden, jedoch wurde davon kein Fall sonographisch detektiert (Gaffney, Manning et al. 1998, Doray, Favre et al. 2000, Parilla, Leeth et al. 2003).

In diesem Kollektiv bestanden in allen Fällen eine proportionierte Mikromelie mit Messwerten von -2,2 SD bis -5,8 SD, ein hypoplastischer Thoraxumfang mit Messwerten bis -3,5 SD in einem Fall, sowie Kopf- und Thoraxumfänge im Normbereich.

Typische sonographische Merkmale sind in der Literatur bis heute nicht eindeutig beschrieben worden, was eine pränatale Diagnosestellung erschwert (Chitty, Tan et al. 2006). Eine Verkürzung der langen Röhrenknochen unterhalb eines Z-Scores von -2 SD und ein schmaler Thoraxumfang bei normalem Kopf und Abdomenumfang sind mit dieser Erkrankung assoziierte Merkmale, die jedoch bei vielen Skelettdysplasien auftreten (Chitty, Tan et al. 2006, Hall 2012). Somit kann die Auswertung der Abweichung der fetalen Messwerte hilfreich zur Einschränkung der möglichen Differenzialdiagnosen sein. Jedoch sind zusätzliche sonographisch detektierbare Merkmale wie Klumpfüße oder faziale Dysmorphien wichtig für die Diagnose.

4.2.6.8.4 Opsismodysplasie

Bei der Opsismodysplasie (OPSMD) handelt es sich um eine sehr seltene Erkrankung mit sehr variablem Outcome.

In diesem Kollektiv wurde in einem Fall in der 21. Woche die endgültige Diagnose einer Opsismodysplasie korrekt erkannt. In zwei Fällen wurde in der 28. Woche eine unklare Skelettdysplasie diagnostiziert, die postnatal als Opsismodysplasie klassifiziert wurde.

Bei Schramm et al. wird von einem Fall von Opsismodysplasie berichtet, der in der 33. Woche pränatal als TD beschrieben wurde (Schramm, Gloning et al. 2009). In der retrospektiven Studie von Cormier et al. von 2003 über zwölf Fälle von Opsismodysplasie wurden 50 % sonographisch pränatal erkannt. Sonographisch ließen sich eine Mikromelie, stark verkürzte Extremitäten, abgeflachter Nasenrücken und ein schmaler Thorax feststellen (Cormier-Daire, Delezoide et al. 2003).

In diesem Kollektiv bestanden ebenfalls in allen drei Fällen eine ausgeprägte Mikromelie bis -7,0 SD ohne bestimmtes Verkürzungsmuster und ein schmaler Thoraxumfang bis -2,6 SD. Das Ausmaß der Abweichung von den Standardmaßen kann auch bei der Opsismodysplasie eine Hilfestellung in der Einschätzung sein, ob eine Skelettdysplasie vorliegt und ob diese als letal oder eher non-letal einzustufen ist. Jedoch sollten neben diesen beiden sonographischen Auffälligkeiten, die zwar für die Opsismodysplasie beschrieben, aber sehr unspezifisch sind, weitere klinische Merkmale für die Diagnosefindung erkannt werden. Richtungsweisende Merkmale sind beispielweise die Platypondylie, abgeflachte Metaphysen, aber auch epiphysäre

Mineralisierungsstörungen (Maroteaux, Stanescu et al. 1984, Cormier-Daire, Delezoide et al. 2003, Feist, Holden et al. 2016).

4.2.6.8.5 Diastrophische Dysplasie

Die Diastrophische Dysplasie ist sehr selten. Sie lässt sich sonographisch bereits früh durch die ausgeprägte Mikromelie in Kombination mit den für die Diastrophische Dysplasie typischen Deformitäten von Extremitäten, Händen und Füßen, Kontrakturen der Gliedmaßen sowie fazialen Auffälligkeiten in der Regel gut erkennen (Gembruch, Niesen et al. 1988, Jung, Sohn et al. 1998, Canto, Buixeda et al. 2007, Hall 2012)

In dieser Studie wurden zwei Fälle in der 21. und 22. Woche beschrieben, wovon in einem Fall die pränatale Diagnose partiell richtig war und im anderen Fall falsch negativ. Im ersten Fall lag eine erhebliche Mikromelie mit Z-Score-Werten bis -6,6 SD sowie eine deutliche Thoraxhypoplasie vor, weshalb eine Abruption erfolgte. Im zweiten Fall lag nur eine leichte Verkürzung der langen Röhrenknochen vor. Zudem wurden Klumpfüße beschrieben.

In den vergleichbaren Studien wurden bei Sharony et al. und Goncalves et al. jeweils drei und zwei Fälle von Diastrophischer Dysplasie aufgeführt, wobei keine Angabe über die Richtigkeit der pränatalen Diagnose gemacht wurde. Bei Doray et al. wurde in der elften Woche die Diastrophische Dysplasie pränatal nicht erkannt. In der Studie von Schramm et al. wurde die Diastrophische Dysplasie in zwei von fünf Fällen zwischen der 21. bis 26. Woche korrekt diagnostiziert (Sharony, Browne et al. 1993, Goncalves and Jeanty 1994, Doray, Favre et al. 2000, Schramm, Gloning et al. 2009).

In der Literatur sind zudem nur wenige Fallbeispiele von sonographisch korrekt erkannter Diastrophischer Dysplasie ohne familiäre Vorbelastung veröffentlicht.

Bei Gembruch et al. wurde 1988 der erste Fall einer sonographisch korrekt erkannten DD in der 31. Woche beschrieben. In dieser Fallstudie wurde bereits die Verkürzung der langen Röhrenknochen in Z-Scores von -2 angegeben (Gembruch, Niesen et al. 1988).

Der früheste Zeitpunkt einer sonographisch diagnostizierten Diastrophischen Dysplasie wurde von Canto et al im Jahr 2007 mit zwölf Wochen beschrieben. In allen bis dahin beschriebenen Fallstudien wurde die Diagnose durch auffallende Mikromelie in Kombination mit den typischen sonographischen Auffälligkeiten gestellt (Canto, Buixeda et al. 2007).

Bei einer Mortalitätsrate in der frühen Kindheit von bis zu 25 %, ist die Kenntnis über den Schweregrad und Prognose der Erkrankung für die Entscheidung über die

Fortführung oder Beendigung der Schwangerschaft sowie die adäquate perinatale Versorgung wichtig (Honorio, Bruns et al. 2013).

Trotz der guten sonographischen Detektierbarkeit besteht bei der Diastrophischen Dysplasie eine große Variabilität in der klinischen Erscheinungsform, die eine korrekte Diagnosestellung erschwert. In den zwei Fällen in dieser Studie war die Darstellung der Abweichung der fetalen Messwerte für die Diagnosefindung nicht hilfreich.

4.2.6.9 Unklare Skelettdysplasien

In diesem Kollektiv wurde in sechs Fällen (4 %) das Vorliegen einer Skelettdysplasie postnatal durch Obduktion oder pädiatrische Beurteilung bestätigt, wobei keine spezifische Zuordnung zu einer bestimmten Entität aus dem Formenkreis der Skelettdysplasien erfolgen konnte.

In den Studien von Doray et al., Krakow et al., Witters et al. und Schramm et al. , konnten ebenfalls zwischen 4,5 - 6 % der Skelettdysplasien nicht näher spezifiziert werden (Doray, Favre et al. 2000, Krakow, Alanay et al. 2008, Witters, Moerman et al. 2008, Schramm, Gloning et al. 2009). In früheren Studien von Rasmussen et al. und Gaffney et al. waren es noch 16 % und 20 % (Rasmussen, Bieber et al. 1996, Gaffney, Manning et al. 1998). Der geringere Anteil an unklaren Skelettdysplasien lässt sich sicherlich mit dem zunehmenden Wissen über die Phänotypen und die genetischen Ursachen der einzelnen Entitäten sowie der präziseren sonographischen Darstellung erklären.

Bis auf einen Fall von milder Verkürzung wiesen alle Messwerte für die langen Röhrenknochen eine Verkürzung unter der fünften Perzentile auf. Auch der Thoraxumfang lag, bis auf einen Fall, im Normbereich. Nach Goncalves et al. ist die Femurlänge der beste Parameter für die Detektion einer Skelettdysplasie (Goncalves and Jeanty 1994). Trotz Vorliegen weiterer sonographischer Auffälligkeiten bleibt eine präzise Diagnosestellung aufgrund der großen phänotypischen Heterogenität vieler Skelettdysplasien eine Herausforderung.

4.3 Molekulargenetik

4.3.1 Stellung des NGS in der Diagnostik von Skelettdysplasien anhand von Fallbeispielen

Die molekulargenetische Diagnose von Skelettdysplasien, die phänotypisch sehr heterogen sind, war vor Einführung der NGS-Methode in den klinischen Alltag eine Herausforderung. Bei Vorliegen einer sonographischen Verdachtsdiagnose wurden bis 2014 standardmäßig krankheitsassoziierte Gene mittels Sanger-Methode sequenziert. Die Indikation dazu wurde anhand der sonographischen Befunde und möglichen Differentialdiagnosen gestellt.

In diesem Kollektiv erfolgte in dem Zeitraum von 2014 bis 2016 in nur fünf Fällen eine Genanalyse mittels NGS. Dennoch war es in 81 % aller Fälle möglich, krankheitsverursachende Genmutationen nachzuweisen. Für einen fehlenden Mutationsnachweis kann es mehrere Ursachen geben.

Die große Heterogenität einiger Skelettdysplasien war bis zur Einführung der NGS-Methode eine diagnostische Herausforderung. Bei sehr heterogenen Skelettdysplasien wie den Kurz-Rippen-Thoraxdysplasie-Syndromen und der Osteogenesis imperfecta konnte die molekulargenetische Analyse der krankheitsassoziierten Gene mittels Sanger-Sequenzierung mehrere Wochen dauern. So sind für die Osteogenesis imperfecta, einer der häufigsten Skelettdysplasien, bis heute Mutationen in 17 verursachenden Genen mit mehr als 1600 pathogenen Varianten bekannt. Auch eine eindeutige Korrelation zwischen Phänotyp und Genotyp ist bis heute nicht geklärt (OMIM.org, Liu, Asan et al. 2017). Seit Einführung der NGS-Methode ist es möglich, alle Gene, die mit der Verdachtsdiagnose und den möglichen Differenzialdiagnosen assoziiert sind, gleichzeitig in kurzen Zeiträumen zu untersuchen.

In diesem Kollektiv wurden mittels Sanger-Sequenzierung bei klinischer Diagnose einer Osteogenesis imperfecta in 94 % (29 von 31 Fällen, in fünf Fällen erfolgte keine molekulargenetische Diagnostik) Mutationen im COL1A- oder COL1A2-Gen nachgewiesen. Aufgrund der Größe dieser beiden Gene, war die Sequenzierung nach Sanger zeit- und somit auch kostenintensiv. Das bestätigt die Aussage von Valadares et al., dass bei Osteogenesis imperfecta in 90 % Genmutationen im COL1A1 und COL1A2-Gen zu finden sind (Valadares, Carneiro et al. 2014). In nur zwei Fällen ließ sich keine Mutation in den oben genannten Genen detektieren. Hiervon wurden 2009 zwei weitere Gene, die mit der rezessiv-vererbten Form der Osteogenesis imperfecta assoziiert sind, molekulargenetisch untersucht. Dies ergab jeweils jedoch einen unauffälligen Befund. Eine seltene, von der Osteogenesis imperfecta schwer zu differenzierende und ebenfalls sehr heterogene Skelettdysplasie ist die schwere Form der Hypophosphatasie. Ein frühzeitiges, schnelles und korrektes Erkennen schwerer, letaler Erkrankungen ist für die

Planung der weiteren Schwangerschaft essentiell. Gerade in diesen Fällen ist die Analyse aller relevanten krankheitsverursachenden Gene mittels NGS-Methode unabdingbar geworden (Taillandier, Domingues et al. 2015).

Die Detektion der sogenannten somatischen Mutationen stellt ebenfalls eine weitere Herausforderung bei der molekulargenetischen Diagnostik der Skelettdysplasien dar.

Mittels NGS werden nur Varianten mit einer Allelfrequenz von >20 % in den untersuchten Regionen analysiert. Unklare und potentiell pathogene Varianten können dann mithilfe der herkömmlichen Sanger-Methode nachsequenziert werden und auf diese Weise in einem unabhängigen Ansatz durch eine zweite Methode bestätigt werden. Varianten, die gemäß aktueller Datenlage als benigne eingestuft werden, werden von der Analyse ausgeschlossen. Grundsätzlich kann es aber durchaus sein, dass sich aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse die Datenlage hinsichtlich der Pathogenität von einzelnen Varianten zu einem späteren Zeitpunkt ändern kann.

Eine der wenigen Skelettdysplasien, die in fast 98 % auf einer einzigen Veränderung basiert, ist die Achondroplasie. Sie wird durch die Mutation des 1138-Nukleotids auf dem FGFR3-Gen verursacht. (Witters, Moerman et al. 2008, Superti-Furga 2016). In diesem Kollektiv wurde bei sonographischer Diagnose einer Achondroplasie zu 100 % mittels Sanger-Sequenzierung eine Mutation im FGFR3-Gen gefunden.

In diesem Kollektiv wurden in zwei von drei Fällen von Hypochondrogenese, in einem Fall von Achondrogenese Typ 2 und in einem von drei Fällen von Spondyloepiphysärer Dysplasie mittels Sanger-Sequenzierung keine Mutation erfasst. Ein weiterer Aspekt, weshalb in einigen Fällen, trotz Vorliegen einer klinisch eindeutig zuordenbaren Skelettdysplasie keine Mutation im entsprechenden Gen gefunden werden konnte, können Mutationen in Gen-Bereichen sein, die mit den gängigen Methoden nicht zu finden sind. Beispielsweise können Mutationen im Promotor-Bereich oder in anderen regulatorischen Bereichen sowie Intron-Mutationen außerhalb der unmittelbaren Exon-Intron-Grenzen vorliegen, die das Spleißen beeinflussen können. Diese Mutationen werden weder durch die Sanger-Sequenzierung, noch durch die NGS-Methode erfasst (de Vooght, van Wijk et al. 2009). Weiterhin können Deletionen und Duplikationen einzelner Exons und ganzer Gene, komplexe Rearrangements und Repeat Expansions nicht nachgewiesen werden, eine weitere Ursache können auch regulatorische Defekte sein, die im Rahmen der Entwicklung entstehen. „Whole Genome Trio“- Analysen können hierfür eine Option darstellen. Bis zum Jahr 2016 wurden diese jedoch nur in wenigen Studien durchgeführt. In diesem Kollektiv konnte 2012 mithilfe einer Trio-Exom-Sequenzierung in 12 + 2 Wochen die Diagnose einer Bumerang-Dysplasie durch den Nachweis einer

heterozygoten Punktmutation im FLNB-Gen (c.517G>A) gestellt werden. Sowohl sonographisch als auch nach Obduktion wurde hier von einer letalen Osteogenesis imperfecta oder letalen Hypophosphatasie ausgegangen.

Bis heute sind bereits mehr als 350 Gene bekannt, die durch Mutation eine Skelettdysplasie verursachen können. Aufgrund der neuen Analysemethoden mittels NGS werden stetig neue Gene identifiziert (Bonafé, Cormier-Daire et al. 2015). In zwei Fällen, in denen eine molekulargenetische Analyse mittels NGS erfolgte, wurden Mutationen gefunden, die zu diesem Zeitpunkt noch nicht beschrieben worden waren. Diese Varianten konnten mithilfe von Datenbanken, wie der dbSNP, HGMD und gnomAD sowie dem Reproduktionsprogramm SIFT, PolyPhen-2 und MutationTaster auf ihre Pathogenität hin beurteilt werden. In den Fällen dieses Kollektives, in denen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung keine Genmutationen nachweisbar waren, können Mutationen in anderen, bisher nicht krankheitsassoziierten Genen zugrunde liegen. In einem Fall von Achondrogenese konnte 2007 keine Mutation gefunden werden. Neben dem Aspekt einer neu aufgetretenen Mutation kann hier eine, zum Zeitpunkt der Analyse noch unbekannte krankheitsassoziierte Mutation vorliegen, wie beispielsweise im TRIP11-Gen. Mutationen in diesem Gen wurden erst 2010 als Ursache einer Achondrogenese Typ 1A beschrieben (Smits, Bolton et al. 2010). In einem weiteren Fall wurde 2008 bei sonographischer und klinischer Diagnose eines Short-Rib-Polydaktylie-Syndroms lediglich nach Mutationen im FGFR3-Gen gesucht. Zu diesem Zeitpunkt waren nur wenige krankheitsverursachende Genmutationen für diese Erkrankungsgruppe bekannt. Eine Mutation im DYNC2H1-Gen, die neben der asphyxierenden Thoraxdystrophie das Kurz-Rippen-Polydaktylie-Syndrom Typ III verursacht, wurde erst im Jahr 2009 beschrieben (Dagoneau, Goulet et al. 2009). Dies gilt in diesem Kollektiv auch für die Opsismodysplasie. Auch hier waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung die krankheitsassoziierten Gene noch unbekannt.

Häufig bestehen zudem große phänotypische Überlappungen mit anderen Syndromen. In der molekulargenetischen Abklärung wurden eventuell nicht alle möglichen Differentialdiagnosen mit einbezogen. Beispielsweise wurden bei sonographischer Verdachtsdiagnose einer Thanatophoren Dysplasie auch die zu dem Zeitpunkt bekannten Gene sämtlicher Differentialdiagnosen wie der Achondrogenese 1A molekulargenetisch untersucht, wenn keine Mutation im primär analysierten Gen (FGFR3) nachgewiesen werden konnte.

Bei unklaren Skelettdysplasien wurden mittels Sanger-Sequenzierung vornehmlich Gene untersucht, deren Mutation häufig für eine Skelettdysplasie verursachen oder deren

Mutationen mehrere Erkrankungen aus dem Formenkreis der Skelettdysplasien verursachen können, wie das FGFR3-Gen oder das COL2A1- oder COL1A1-Gen. In einem Fall, in dem die molekulargenetische Analyse mittels NGS erfolgte, lag sonographisch eine unklare fetale Erkrankung vor. Mithilfe eines Multigen-Panels, das mindestens 170 mit einer Skelettdysplasie assoziierte Gene enthält, konnte eine Mutation im TRPV4-Gen nachgewiesen werden. Die Mutation ist bei Patienten mit verschiedenen spondylometaphysealen Dysplasien (Kozlowski Typ und Maroteaux Typ), als auch bei Patienten mit einer metatropischen Dysplasie zu finden (Nishimura, Lausch et al. 2012). Die Verwendung der NGS-Methode in Fällen einer unklaren Ultraschalldiagnose erhöht die Wahrscheinlichkeit, die krankheitsverursachende Mutation nachzuweisen.

Heute wird nur noch in wenigen Fällen bei Vorliegen einer eindeutigen sonographischen Diagnose die Sanger-Sequenzierung für den molekulargenetischen Nachweis von Skelettdysplasien verwendet. Dies betrifft vor allem kleine Gene, wie das SLC26A2-Gen, oder die Untersuchung auf Mutationen in Hotspot-Regionen, wie z.B. im FGFR3-Gen.

Die molekulargenetische Testung mithilfe des NGS ist eine wichtige Methode um mögliche Differenzialdiagnosen auszuschließen. Zudem kann sie hilfreich in der Diagnosefindung bei sonographisch nicht eindeutigen Skelettdysplasien sein.

Das in dieser Studie ausgewertete Vergleichskollektiv umfasste überwiegend Fälle, bei denen die sonographische Verdachtsdiagnose nicht in spezialisierten Untersuchungseinheiten gestellt wurde. Die molekulargenetische Untersuchung erfolgte jedoch im Labor des MVZ Pränatal-Medizin München. Die Erkennungsrate durch Sonographie war im Vergleichskollektiv gering. Diese Tatsache zeigt die große Notwendigkeit einer Panel-Diagnostik aller mit einer Skelettdysplasie assoziierten Gene mithilfe der NGS-Methode.

Ein präzises Ergebnis ist durch diese diagnostische Methode fast immer zu erreichen.

5 Zusammenfassung

Das Erkennen fetaler Fehlbildungen und Entwicklungsstörungen ist ein wichtiges Ziel der pränatalen Diagnostik.

Unter den relativ häufig auftretenden skelettalen Anomalien nehmen Skelettdysplasien mit einer geschätzten Prävalenz von 2 auf 10.000 Geburten einen relativ kleinen Anteil ein, haben aber eine große klinische Bedeutung.

Es handelt es sich hierbei um genetisch bedingte komplexe Entwicklungsstörungen, die in immerhin 75-80 % der pränatal entdeckten Skelettdysplasien letal verlaufen (Schramm, Gloning et al. 2009, Milks, Hill et al. 2017)

Eine möglichst frühe und korrekte Diagnosestellung ist von äußerster Wichtigkeit für eine adäquate Beratung der betroffenen Eltern und zur Planung des weiteren Vorgehens. Durch einen frühzeitigen Abbruch der Schwangerschaft lassen sich mögliche Komplikationen in der Schwangerschaft oder bei Geburt vermeiden. Auch bei einem frühzeitigen Entschluss zur Fortführung der Schwangerschaft kann die obligate, multidisziplinäre Betreuung des Neugeborenen rechtzeitig in die Wege geleitet werden (Savarirayan, Rossiter et al. 2018).

Die erste Verdachtsdiagnose von Skelettdysplasien basiert auf der Messung der Femur-Diaphyse bei der Ultraschalluntersuchung in der Schwangerenvorsorge, vor allem der Screening-Sonographie zwischen der 18. bis 23. Woche. Eine präzise sonographische Diagnose von Skelettdysplasien erfolgt bei der differenzierten Sonographie nach den DEGUM-Stufen II und III.

Ziel dieser Dissertation war die retrospektive Auswertung des von 2007 bis 2016 im MVZ Pränatal-Medizin München erhobenen Datenmaterials, im Hinblick auf die Korrektheit der sonographischen Diagnose von Skelettdysplasien.

Für alle in dieser Studie vorkommenden Skelettdysplasien wurden zudem Z-Scores der Biometrie-Daten erstellt und interpretiert. Die Auswertung sollte die Validität der sonographischen Diagnostik bei Skelettdysplasien verdeutlichen und zeigen, dass sich neue molekulargenetische Verfahren wie NGS und differenzierte sonographische Diagnostik gegenseitig ideal ergänzen.

Insgesamt wurden 146 Fälle endgültig diagnostizierter Skelettdysplasien mit 13 verschiedenen Krankheitsbildern ausgewertet. Am häufigsten traten die Osteogenesis imperfecta (25 %), Thanatophore Dysplasie (16 %), die Gruppe der Kurzrippen-Thoraxdysplasie-Syndrome (12 %) und die Achondroplasie/Hypochondroplasie (12 %) auf. Die Diagnosen wurden zwischen der 13. und 36. Woche gestellt und konnten in 78 % vor der 24. Woche erfolgen.

Die Auswertung des eigenen Kollektivs und die Analyse der Literatur zeigen eine Zunahme der durch differenzierte Sonographie korrekt gestellten Diagnosen über die

letzten zwei Jahrzehnte. Auch das Erkennen letaler Formen von Skelettdysplasien war in diesem Kollektiv und in der Literatur sehr hoch.

Es konnte in dieser Studie eine Skelettdysplasie in 99 % (144/146) pränatal erkannt und in 78,1 % eine spezifische Diagnose gestellt werden. Bei den häufigsten Skelettdysplasien lag die Erkennungsrate zwischen 81-100 %, was im Vergleich zur Literatur verhältnismäßig hoch ist.

Die Auswertung der Messwerte der langen Röhrenknochen und des Thoraxumfanges haben gezeigt, dass extreme Abweichungen dieser Werte in Z-Scores präziser als in Perzentilen dargestellt werden können. Auch wenn sich unter einigen Skelettdysplasien bestimmte Wachstumsmuster erstellen ließen, werden für eine valide Aussage weitere Studien mit mehr Fallzahlen der einzelnen Skelettdysplasien und der Einschluss weiterer wichtiger sonographischer Merkmale in die Auswertung benötigt.

Die Auswertung der Ergebnisse der molekulargenetischen Diagnostik in einem Vergleichskollektiv eingesandter Proben zeigte, dass ohne primär konkret gestellte sonographische Verdachtsdiagnose und insbesondere bei unbelasteter Familienanamnese eine rein auf molekulargenetischer Analyse basierte Diagnostik infolge der großen genetischen Variabilität nicht verlässlich genug ist. Erst in Kombination mit der differenzierten pränatalen Sonographie kann eine Korrelation von Genotyp und Phänotyp erfolgen.

Somit bleibt eine interdisziplinäre Zusammenarbeit von Pränataldiagnostikern, Human-genetikern, Pathologen, Pädiatern und Radiologen essentiell, um eine hohe Validität in der Diagnostik von Skelettdysplasien zu ermöglichen.

6 Abkürzungsverzeichnis

AC	Abdomenumfang
ACG	Achondrogenese
AO	Atelosteogenese
AP	Alkalischen Serum-Phosphatase
ASD	Atriumseptumdefekt
ATD	asphyxierende Thoraxdysplasie Typ Jeune
BPD	Biparietaler Durchmesser
BWS	Brustwirbelsäule
CDP	Chondrodysplasia punctata
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DTD	Diastrophische Dysplasie
EvC	Ellis van Creveld-Syndrom
Fi	Fibulalänge
fl	fakultativ letal
FL	Femurlänge
fn	falsch negativ
FOD	Frontookzipitaler Durchmesser

fp	falsch positiv
Fuß	Fußlänge
GA	Gestationsalter
HC	Kopfumfang
HCG	Hypochondrogenese
HL	Humeruslänge
HOPS	Hypophosphatasie
ISDS	International Skeletal Dysplasia Society
ISUOG	International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
IUGR	Intrauterine Wachstumsrestriktion
k.A.	keine Angaben
krp	komplett richtig positiv
l	obligat letal
mm	Millimeter
NGS	Next Generation Sequencing
nl	non letal
OI	Osteogenesis imperfecta
OPSM	Opsismodysplasie
P5	fünfte Perzentile
P95	95. Perzentile
prp	partiell richtig positiv
Ra	Radiuslänge
SD	Standardabweichung
SEDC	Spondyloepiphyseäre Dysplasie congenita
SEMD	Spondyloepimetaphyseäre Dysplasie
SGA	Small for Gestational Age
SRPS	Kurz-Rippen-Polydaktylie-Syndrome
SRTD	Kurz-Rippen-Thorax-Dysplasie-Gruppe
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
TD	Thanatophore Dysplasie
ThU	Thoraxumfang
Ti	Tibiallänge
TNAP	Alkalische Gewebs-Phosphatase
UI	Ulnalänge
VSD	Ventrikelseptumdefekt

7 Diagrammverzeichnis

Diagramm 1. <i>Verteilung der Fälle nach Gestationsalter in Wochen bei Erstvorstellung.</i>	17
Diagramm 2. <i>Anzahl der häufigsten Skelettdysplasien nach Gestationsalter in Wochen bei Erstvorstellung.</i>	17
Diagramm 3. <i>Darstellung aller Thoraxumfänge anhand von Perzentilen mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.</i>	20
Diagramm 4. <i>Darstellung aller Femurlängen anhand von Perzentilen mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.</i>	20
Diagramm 5. <i>Darstellung der Thoraxumfänge aller echten Skelettdysplasien in diesem Kollektiv in Z-Scores mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.</i>	21
Diagramm 6. <i>Darstellung der Femurlängen aller echten Skelettdysplasien in diesem Kollektiv in Z-Scores mit Unterscheidung in letal, non-letal und fakultativ letal.</i>	22
Diagramm 7. <i>Darstellung der Femur-/ Tibia-/ Fibulalängen aller Fälle von OI in Z-Scores mit Unterscheidung in letal und non-letal.</i>	29
Diagramm 8. <i>Darstellung der Humerus-/ Ulna- und Radiuslängen aller Fälle von OI in Z-Scores mit Unterscheidung in letal und non-letal.</i>	30

Diagramm 9. <i>Darstellung der Femurlänge aller Fälle von OI in mm anhand von Perzentilen mit Unterscheidung in letal und non-letal.</i>	30
Diagramm 10. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von OI in Z-Scores mit Unterscheidung in letal und non-letal.</i>	31
Diagramm 11. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von OI anhand von Perzentilen in mm mit Unterscheidung in letal und non-letal.</i>	32
Diagramm 12. <i>Darstellung der Femurlänge aller Fälle von TD in mm anhand von Perzentilen.</i>	35
Diagramm 13. <i>Darstellung der Femur-/ Tibia-/ und Fibulalängen aller Fälle von TD in Z-Scores.</i>	35
Diagramm 14. <i>Darstellung der Humerus-/ Radius- und Ulnalängen aller Fälle von TD in Z-Scores.</i>	36
Diagramm 15. <i>Darstellung des Kopfumfanges aller Fälle von TD in Z-Scores.</i>	37
Diagramm 16. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von TD in Z-Scores.</i>	38
Diagramm 17. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von TD in mm anhand von Perzentilen.</i>	38
Diagramm 18. <i>Darstellung der Femur-/ Tibia- und Fibulalängen aller Fälle von SRTD in Z-Scores.</i>	44
Diagramm 19. <i>Darstellung der Humerus-/ Radius- und Ulnalängen aller Fälle von SRTD in Z-Scores.</i>	45
Diagramm 20. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von SRTD in Z-Scores.</i>	46
Diagramm 21. <i>Darstellung der Femurlänge aller Fälle von SRTD in mm anhand von Perzentilen.</i>	46
Diagramm 22. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von SRTD in mm anhand von Perzentilen.</i>	47
Diagramm 23. <i>Darstellung der Humerus-/ Radius- und Ulnalängen aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in Z-Scores.</i>	49
Diagramm 24. <i>Darstellung der Femur-/ Tibia- und Fibulalängen aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in Z-Scores.</i>	50
Diagramm 25. <i>Darstellung der Femurlänge aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in mm anhand von Perzentilen.</i>	50

Diagramm 26. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in Z-Scores.</i>	51
Diagramm 27. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie in mm anhand von Perzentilen.</i>	51
Diagramm 28. <i>Darstellung der Femur-/ Tibia- und Fibulalängen aller Fälle von Hypo-/Achondrogenese in Z-Scores.</i>	55
Diagramm 29. <i>Darstellung der Humerus-/ Ulna- und Radiuslängen aller Fälle von Hypo-/Achondrogenese in Z-Scores.</i>	55
Diagramm 30. <i>Darstellung der Femurlänge aller Fälle von Hypo-/Achondrogenese in mm anhand von Perzentilen.</i>	56
Diagramm 31. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von Hypo/Achondrogenese in Z-Scores.</i>	57
Diagramm 32. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller Fälle von Hypo-/Achondrogenese in mm anhand von Perzentilen.</i>	57
Diagramm 33. <i>Darstellung der oberen Extremität und unteren aller unklaren Skelettdysplasien in Z-Scores.</i>	75
Diagramm 34. <i>Darstellung der Femurlänge aller unklaren Skelettdysplasien in Perzentilen.</i>	75
Diagramm 35. <i>Darstellung des Thoraxumfanges aller unklaren Skelettdysplasien in Perzentilen.</i>	76
Diagramm 36. <i>Alle Messwerte Thoraxumfang und Femurlänge von 12+0 bis 19+6 Wochen in Perzentilen.</i>	93
Diagramm 37. <i>Alle Messwerte für Thoraxumfang und Femurlänge von 12+0 bis 19+6 Wochen in Z-Scores.</i>	94
Diagramm 38. <i>Alle Messwerte für den Thoraxumfang (letal und non-letal) in Z-Scores.</i>	94

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1. <i>Aufteilung aller in dieses Kollektiv eingeschlossene endgültige Skelettdysplasien in „komplett richtig positiv“ (krp), „partiell richtig positiv“ (prp), „falsch negativ“ (fn), „falsch positiv“ (fp).</i>	16
Tabelle 2 <i>Thoraxumfang und Femurlänge aller echten Skelettdysplasien in Prozent und absoluter Anzahl, aufgeteilt in non-letal, fakultativ-letal, letal und unklar.</i>	19
Tabelle 3. <i>Krankheitsbilder und Gestationsalter bei Erstvorstellung (Anzahl (%)).</i>	24
Tabelle 4. <i>Alle Fälle von OI und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit, in Anzahl und Prozent.</i>	28
Tabelle 5. <i>Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von OI.</i>	29
Tabelle 6. <i>Alle Fälle von TD und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdyplasien dieses Kollektivs).</i>	34
Tabelle 7. <i>Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von TD.</i>	34
Tabelle 8. <i>Alle Fälle von SRTD, aufgeteilt in EvC und SRPS, und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit</i>	

<i>(in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	42
Tabelle 9. <i>Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von EvC, SRPS/ATD.</i>	44
Tabelle 10. <i>Alle Fälle von Hypo-/Achondroplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	48
Tabelle 11. <i>Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von Hypo-/Achondroplasie.</i>	49
Tabelle 12. <i>Alle Fälle von Hypo-/Achondrogenese und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	53
Tabelle 13. <i>Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von Achondrogenese (in Klammern sind die Werte für die Hypochondrogenese).</i>	54
Tabelle 14. <i>Alle Fälle von Chondrodysplasia punctata und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	60
Tabelle 15. <i>Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von Chondrodysplasia punctata.</i>	61
Tabelle 16. <i>Alle Fälle von Kampomeler Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	63
Tabelle 17. <i>Jeweils minimale, maximale und mediane Z-Score-Abweichung aller Fälle von Kampomeler Dysplasie.</i>	64
Tabelle 18. <i>Alle Fälle von Ateloosteogenesis/Bumerang-Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	66
Tabelle 19. <i>Alle Fälle von Hypophosphatasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	68
Tabelle 20. <i>Alle Fälle von Spondyloepi-(meta)physäre Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	70

Tabelle 21. <i>Alle Fälle von Opsismodysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	71
Tabelle 22. <i>Alle Fälle von Diastrophischer Dysplasie und Aufteilung nach diagnostischer Wertigkeit (in Anzahl und Prozent aller echten Skelettdysplasien dieses Kollektivs).</i>	73
Tabelle 23. <i>Extern gestellte Verdachtsdiagnosen und Ergebnisse der molekulargenetischen Untersuchung.</i>	77
Tabelle 24. <i>Alle Fälle mit fehlendem Mutationsnachweis.</i>	81
Tabelle 25. <i>Anzahl mit endgültiger Diagnose einer Skelettdysplasie (n), komplett richtig positiv (krp), partiell richtig positiv (prp), falsch positiv (fp), falsch negativ (fn), keine Angaben (k.A.).</i>	88

9 Literaturverzeichnis

Anderson, I. J., R. B. Goldberg, R. W. Marion, W. B. Upholt and P. Tsipouras (1990). "Spondyloepiphyseal dysplasia congenita: genetic linkage to type II collagen (COL2AI)." Am J Hum Genet **46**(5): 896-901.

Barkova, E., U. Mohan, D. Chitayat, S. Keating, A. Toi, J. Frank, R. Frank, G. Tomlinson and P. Glanc (2015). "Fetal skeletal dysplasias in a tertiary care center: radiology, pathology, and molecular analysis of 112 cases." Clin Genet **87**(4): 330-337.

Baujatz, G. and M. Le Merrer (2007). "Ellis-van Creveld syndrome." Orphanet J Rare Dis **2**: 27.

Bejjani, B. A., K. C. Oberg, I. Wilkins, A. Moise, C. Langston, A. Superti-Furga and J. R. Lupski (1998). "Prenatal ultrasonographic description and postnatal pathological findings in atelosteogenesis type 1." Am J Med Genet **79**(5): 392-395.

Bellus, G. A., E. B. Spector, P. W. Speiser, C. A. Weaver, A. T. Garber, C. R. Bryke, J. Israel, S. S. Rosengren, M. K. Webster, D. J. Donoghue and C. A. Francomano (2000). "Distinct missense mutations of the FGFR3 lys650 codon modulate receptor kinase activation and the severity of the skeletal dysplasia phenotype." Am J Hum Genet **67**(6): 1411-1421.

Benaicha, A., M. Dommergues, J. M. Jouannic, A. Jacquette, M. Alexandre, M. Le Merrer, H. Ducou Le Pointe and C. Garel (2009). "Prenatal diagnosis of brachytelephalangic chondrodysplasia punctata: case report." Ultrasound Obstet Gynecol **34**(6): 724-726.

Bicknell, L. S., T. Morgan, L. Bonafe, M. W. Wessels, M. G. Bialer, P. J. Willems, D. H. Cohn, D. Krakow and S. P. Robertson (2005). "Mutations in FLNB cause boomerang dysplasia." J Med Genet **42**(7): e43.

Blask, A. R., E. I. Rubio, K. A. Chapman, A. K. Lawrence and D. I. Bulas (2018). "Severe nasomaxillary hypoplasia (Binder phenotype) on prenatal US/MRI: an important marker for the prenatal diagnosis of chondrodysplasia punctata." Pediatr Radiol **48**(7): 979-991.

Bonafé, L., V. Cormier-Daire, C. Hall, R. Lachman, G. Mortier, S. Mundlos, G. Nishimura, L. Sangiorgi, R. Savarirayan, D. Sillence, J. Spranger, A. Superti-Furga, M. Warman and S. Unger (2015). "Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2015 revision." Am J Med Genet A **167A**(12): 2869-2892.

Bonafé, L., L. Mittaz-Crettol, D. Ballhausen and A. Superti-Furga (1993). Achondrogenesis Type 1B. GeneReviews(R). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA).

Bonafé, L., L. Mittaz-Crettol, D. Ballhausen and A. Superti-Furga (1993). Atelosteogenesis Type 2. GeneReviews(R). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA).

Bondioni, M. P., U. E. Pazzaglia, C. Izzi, G. Di Gaetano, F. Laffranchi, M. Baldi and F. Prefumo (2017). "Comparative X-ray morphometry of prenatal osteogenesis imperfecta type 2 and thanatophoric dysplasia: a contribution to prenatal differential diagnosis." Radiol Med **122**(11): 880-891.

Byers, P. H., D. Krakow, M. E. Nunes, M. Pepin and g. American college of medical (2006). "Genetic evaluation of suspected osteogenesis imperfecta (OI)." Genet Med **8**(6): 383-388.

Canto, M. J., M. Buixeda, J. Palau and F. Ojeda (2007). "Early ultrasonographic diagnosis of diastrophic dysplasia at 12 weeks of gestation in a fetus without previous family history." Prenat Diagn **27**(10): 976-978.

Chen, C. P., C. Y. Chen, S. R. Chern, J. W. Su and W. Wang (2012). "First-trimester prenatal diagnosis of Ellis-van Creveld syndrome." Taiwan J Obstet Gynecol **51**(4): 643-648.

Chen, C. P. e. a. (2002). "sonographic detection of situs inversus, ventricular septal defect, and short-rib polydactyly syndrome type III (Verma-Naumoff) in a second-trimester fetus not known to be at risk." Ultrasound Obstet Gynecol: 629-631.

Chitty, L. S. and D. G. Altman (2002). "Charts of fetal size: limb bones." BJOG **109**(8): 919-929.

Chitty, L. S., A. Khalil, A. N. Barrett, E. Pajkrt, D. R. Griffin and T. J. Cole (2013). "Safe, accurate, prenatal diagnosis of thanatophoric dysplasia using ultrasound and free fetal DNA." Prenat Diagn **33**(5): 416-423.

Chitty, L. S., S. Mason, A. N. Barrett, F. McKay, N. Lench, R. Daley and L. A. Jenkins (2015). "Non-invasive prenatal diagnosis of achondroplasia and thanatophoric dysplasia: next-generation sequencing allows for a safer, more accurate, and comprehensive approach." Prenat Diagn **35**(7): 656-662.

Chitty, L. S., A. W. Tan, D. L. Nesbit, C. M. Hall and C. H. Rodeck (2006). "Sonographic diagnosis of SEDC and double heterozygote of SEDC and achondroplasia--a report of six pregnancies." Prenat Diagn **26**(9): 861-865.

Corbani, S., E. Chouery, B. Eid, N. Jalkh, J. A. Ghoch and A. Megarbane (2011). "Mild Campomelic Dysplasia: Report on a Case and Review." Mol Syndromol **1**(4): 163-168.

Corbani, S. e. a. (2010). "Mild Campomelic Dysplasia: Report on a Case and Review." Molecular Syndromology: 163-168.

Cordier, A. G., M. Mabile, A. L. Delezoide, G. Chambon, R. Frydman, M. V. Senat and O. Picone (2008). "Prenatal diagnosis of a rare skeletal dysplasia by ultrasound and scan tomography: atelosteogenesis III (AO III). Correlation with autopsy." Prenat Diagn **28**(10): 975-977.

Cormier-Daire, V., A. L. Delezoide, N. Philip, P. Marcorelles, K. Casas, Y. Hillion, L. Faivre, D. L. Rimoin, A. Munnich, P. Maroteaux and M. Le Merrer (2003). "Clinical, radiological, and chondro-osseous findings in opsismodysplasia: survey of a series of 12 unreported cases." J Med Genet **40**(3): 195-200.

Dagoneau, N., M. Goulet, D. Genevieve, Y. Sznajer, J. Martinovic, S. Smithson, C. Huber, G. Baujat, E. Flori, L. Tecco, D. Cavalcanti, A. L. Delezoide, V. Serre, M. Le Merrer, A. Munnich and V. Cormier-Daire (2009). "DYNC2H1 mutations cause asphyxiating thoracic dystrophy and short rib-polydactyly syndrome, type III." Am J Hum Genet **84**(5): 706-711.

de Vooght, K. M., R. van Wijk and W. W. van Solinge (2009). "Management of gene promoter mutations in molecular diagnostics." Clin Chem **55**(4): 698-708.

Dempsey, M. A., C. Tan and G. E. Herman (1993). Chondrodysplasia Punctata 2, X-Linked. GeneReviews(R). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA).

den Hollander, N. S., S. G. Robben, A. J. Hoogeboom, M. F. Niermeijer and J. W. Wladimiroff (2001). "Early prenatal sonographic diagnosis and follow-up of Jeune syndrome." Ultrasound Obstet Gynecol **18**(4): 378-383.

DeVore, G. R. (2017). "Computing the Z Score and Centiles for Cross-sectional Analysis: A Practical Approach." J Ultrasound Med **36**(3): 459-473.

Dighe, M., C. Fligner, E. Cheng, B. Warren and T. Dubinsky (2008). "Fetal skeletal dysplasia: an approach to diagnosis with illustrative cases." Radiographics **28**(4): 1061-1077.

Doray, B., R. Favre, B. Viville, B. Langer, M. Dreyfus and C. Stoll (2000). "Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias. A report of 47 cases." Ann Genet **43**(3-4): 163-169.

Dwyer, E., J. Hyland, P. Modaff and R. M. Pauli (2010). "Genotype-phenotype correlation in DTDST dysplasias: Atelosteogenesis type II and diastrophic dysplasia variant in one family." Am J Med Genet A **152A**(12): 3043-3050.

Ethikrat, D. (2013). Die Zukunft der genetischen Diagnostik-von der Forschung in die klinische Anwendung.

EUROCAT (o. J.), in: prevalences charts and tables 2013 - 2017, URL: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence> (Stand: 24.09.2019)

Feist, C., P. Holden and J. Fitzgerald (2016). "Novel compound heterozygous mutations in inositol polyphosphate phosphatase-like 1 in a family with severe opsismodysplasia." Clin Dysmorphol **25**(4): 152-155.

Fradet, A. and J. Fitzgerald (2017). "INPPL1 gene mutations in opsismodysplasia." J Hum Genet **62**(2): 135-140.

Francomano, C. A. (2006). "Achondroplasia." Gene Reviews.

Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA (2019), in: Mutterschaftsrichtlinien. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1829/Mu-RL_2019-03-22_iK_2019-05-28.pdf (Stand: 13.09.2019).

Gaffney, G., N. Manning, P. A. Boyd, V. Rai, S. Gould and P. Chamberlain (1998). "Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias--a report of the diagnostic and prognostic accuracy in 35 cases." Prenat Diagn **18**(4): 357-362.

Gembruch, U., M. Niesen, H. Kehrberg and M. Hansmann (1988). "Diastrophic dysplasia: a specific prenatal diagnosis by ultrasound." Prenat Diagn **8**(7): 539-545.

Gentilin, B., F. Forzano, M. F. Bedeschi, T. Rizzuti, F. Faravelli, C. Izzi, M. Lituania, C. Rodriguez-Perez, M. P. Bondioni, G. Savoldi, E. Grosso, G. Botta, E. Viora, A. M. Baffico and F. Lalatta (2010). "Phenotype of five cases of prenatally diagnosed campomelic dysplasia harboring novel mutations of the SOX9 gene." Ultrasound Obstet Gynecol **36**(3): 315-323.

Goncalves, L. and P. Jeanty (1994). "Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study." J Ultrasound Med **13**(12): 977-985.

Goncalves, L. and P. Jeanty (1994). "Fetal biometry of skeletal dysplasias: a multicentric study." J Ultrasound Med **13**(10): 767-775.

Goncalves, L. F., J. Espinoza, M. Mazor and R. Romero (2004). "Newer imaging modalities in the prenatal diagnosis of skeletal dysplasias." Ultrasound Obstet Gynecol **24**(2): 115-120.

Hall, C., et al. (2012). Fetal and Perinatal Skeletal Dysplasias- an atlas of multimodality imaging, Radcliffe Publishing.

Hall, C. M. (2002). "International nosology and classification of constitutional disorders of bone (2001)." Am J Med Genet **113**(1): 65-77.

Hastbacka, J., A. Superti-Furga, W. R. Wilcox, D. L. Rimoin, D. H. Cohn and E. S. Lander (1996). "Atelosteogenesis type II is caused by mutations in the diastrophic dysplasia sulfate-transporter gene (DTDST): evidence for a phenotypic series involving three chondrodysplasias." Am J Hum Genet **58**(2): 255-262.

Hersh, J. H., B. Angle, M. Pietrantonio, V. D. Cook, J. A. Spinnato, A. L. Clark, J. T. Kurtzman, R. W. Bendon and A. Gerassimides (1998). "Predictive value of fetal ultrasonography in the diagnosis of a lethal skeletal dysplasia." South Med J **91**(12): 1137-1142.

Ho, N. C., C. A. Francomano and M. van Allen (2000). "Jeune asphyxiating thoracic dystrophy and short-rib polydactyly type III (Verma-Naumoff) are variants of the same disorder." Am J Med Genet **90**(4): 310-314.

Honorio, J. C., R. F. Bruns, L. F. Grundtner, S. Raskin, L. P. Ferrari, E. Araujo Junior and L. M. Nardoza (2013). "Diastrophic dysplasia: prenatal diagnosis and review of the literature." Sao Paulo Med J **131**(2): 127-132.

Horton, W. A., J. G. Hall and J. T. Hecht (2007). "Achondroplasia." Lancet **370**(9582): 162-172.

Huber, C. and V. Cormier-Daire (2012). "Ciliary disorder of the skeleton." Am J Med Genet C Semin Med Genet **160C**(3): 165-174.

Illumina (2019), in: MiSeq™-System, URL: <https://emea.illumina.com/systems/sequencing-platforms/miseq.html> (Stand: 15.03.2019).

Jeon, G. W., M. N. Lee, J. M. Jung, S. Y. Hong, Y. N. Kim, J. B. Sin and C. S. Ki (2014). "Identification of a de novo heterozygous missense FLNB mutation in lethal atelosteogenesis type I by exome sequencing." Ann Lab Med **34**(2): 134-138.

Jung, C., C. Sohn and C. Sergi (1998). "Case report: prenatal diagnosis of diastrophic dysplasia by ultrasound at 21 weeks of gestation in a mother with massive obesity." Prenat Diagn **18**(4): 378-383.

Jutur, P. S., C. P. Kumar and S. Goroshi (2010). "Case report: Short rib polydactyly syndrome - type 2 (Majewski syndrome)." Indian J Radiol Imaging **20**(2): 138-142.

Khalil, A., R. Chaoui, H. Lebek, T. Esser, M. Entezami, J. Toms and B. Thilaganathan (2016). "Widening of the femoral diaphysis-metaphysis angle at 20-24 weeks: a marker for the detection of achondroplasia prior to the onset of skeletal shortening." Am J Obstet Gynecol **214**(2): 291-292.

Khalil, A., E. Pajkrt and L. S. Chitty (2011). "Early prenatal diagnosis of skeletal anomalies." Prenat Diagn **31**(1): 115-124.

Krakow, D. (2015). "Skeletal dysplasias." Clin Perinatol **42**(2): 301-319, viii.

Krakow, D., Y. Alanay, L. P. Rimoin, V. Lin, W. R. Wilcox, R. S. Lachman and D. L. Rimoin (2008). "Evaluation of prenatal-onset osteochondrodysplasias by ultrasonography: a retrospective and prospective analysis." Am J Med Genet A **146A**(15): 1917-1924.

Kurtz, A. B., L. Needleman, R. J. Wapner, P. Hilpert, K. Kuhlman, P. N. Burns, R. I. Feld, D. G. Mitchell, S. Segal, L. Blum and et al. (1990). "Usefulness of a short femur in the in utero detection of skeletal dysplasias." Radiology **177**(1): 197-200.

Kurtz, A. B. and R. J. Wapner (1983). "Ultrasonographic diagnosis of second-trimester skeletal dysplasias: a prospective analysis in a high-risk population." J Ultrasound Med **2**(3): 99-106.

Kustermann, A., A. Zorzoli, D. Spagnolo and U. Nicolini (1992). "Transvaginal sonography for fetal measurement in early pregnancy." Br J Obstet Gynaecol **99**(1): 38-42.

Laudy, J. A. and J. W. Wladimiroff (2000). "The fetal lung. 2: Pulmonary hypoplasia." Ultrasound Obstet Gynecol **16**(5): 482-494.

Lemyre, E., E. M. Azouz, A. S. Teebi, P. Glanc and M. F. Chen (1999). "Bone dysplasia series. Achondroplasia, hypochondroplasia and thanatophoric dysplasia: review and update." Can Assoc Radiol J **50**(3): 185-197.

Liu, Y., Asan, D. Ma, F. Lv, X. Xu, J. Wang, W. Xia, Y. Jiang, O. Wang, X. Xing, W. Yu, J. Wang, J. Sun, L. Song, Y. Zhu, H. Yang, J. Wang and M. Li (2017). "Gene mutation spectrum and genotype-phenotype correlation in a cohort of Chinese osteogenesis imperfecta patients revealed by targeted next generation sequencing." Osteoporos Int **28**(10): 2985-2995.

Liu, Y., L. Wang, B. Xu, Y. Yang, D. Shan and Q. Wu (2019). "X-linked dominant chondrodysplasia punctata with severe phenotype in a female fetus: A case report." Medicine (Baltimore) **98**(1): e13850.

Luewan, S., K. Sukpan, P. Udomwan and T. Tongsong (2009). "Prenatal sonographic features of fetal atelosteogenesis type 1." J Ultrasound Med **28**(8): 1091-1095.

Mahoney, M. J. and J. C. Hobbins (1977). "Prenatal diagnosis of chondroectodermal dysplasia (Ellis-van Creveld syndrome) with fetoscopy and ultrasound." N Engl J Med **297**(5): 258-260.

Mansour, S., A. C. Offiah, S. McDowall, P. Sim, J. Tolmie and C. Hall (2002). "The phenotype of survivors of campomelic dysplasia." J Med Genet **39**(8): 597-602.

Maroteaux, P., V. Stanescu, R. Stanescu, B. Le Marec, C. Moraine and H. Lejarraga (1984). "Opsismodysplasia: a new type of chondrodysplasia with predominant involvement of the bones of the hand and the vertebrae." Am J Med Genet **19**(1): 171-182.

Massardier, J., P. Roth, L. Michel-Calemard, R. C. Rudigoz, R. Bouvier, F. Dijoud, P. Arnould, D. Combourieu and P. Gaucherand (2008). "Campomelic dysplasia: echographic suspicion in the first trimester of pregnancy and final diagnosis of two cases." Fetal Diagn Ther **24**(4): 452-457.

McKusick, V. A. (1986), Kniffin, C. L. (aktualisiert 2010) in: OMIM.org Achondrogenesis, Type II; ACG2, #200610, URL: <https://www.omim.org/entry/200610?search=ACG2&highlight=acg2> (Stand: 24.09.2019).

McKusick, V. A. (1986), O'Neill, M. J. F. (aktualisiert 2014) in: OMIM.org Ateleosteogenesis, Type I; AO1, # 108720, URL: <https://www.omim.org/entry/108720?search=AO1&highlight=ao1> (Stand: 24.09.2019).

McKusick, V. A. (1986), Sobreira, N. (aktualisiert 2010) in: OMIM.org Diastrophic Dysplasia; DTD; # 222600, URL: <https://www.omim.org/entry/222600?search=DTD&highlight=dtd> (Stand: 24.09.2019).

McKusick, V. A. (1986), Hamosh, A. (aktualisiert 2012) in: OMIM.org Hypophosphatasia, infantile, perinatal lethal, included; HOPS; # 241500, URL: <https://www.omim.org/entry/241500?search=hypophosphatasia&highlight=hypophosphatasia> (Stand: 24.09.2019).

McKusick, V. A. (1986), Rasmussen, S. A. (aktualisiert 2019) in: OMIM.org Opsismodysplasia; OPSMD; # 258480, URL: <https://www.omim.org/entry/258480?search=OPSMD&highlight=opsmd> (Stand: 24.09.2019).

McKusick, V. A. (o. J.) in: OMIM.org Osteogenesis imperfecta-Phenotypic series; URL: <https://www.omim.org/phenotypicSeries/PS166200> (Stand: 24.09.2019).

McKusick, V. A. (1986), Bocchini, C. A. (aktualisiert 2018) in: OMIM.org Rhizomelic Chondrodysplasia Punctata; RCDP1; # 215100, URL: <https://www.omim.org/entry/215100?search=cdp&highlight=cdp> (Stand: 24.09.2019).

McKusick, V. A. (1986), Rasmussen, S. A. (aktualisiert 2019) in: OMIM.org Short-rib thoracic Dysplasia; SRTD3; # 613091, URL: <https://www.omim.org/entry/613091?search=short%20rib-polydactyly%20syndrome&highlight=%22%28ribpolydactyly%7C%22rib%7Cpolydactyly%22%29%20%28syndrome%7Csyndromic%29%22> (Stand: 24.09.2019).

Merz, E., K. H. Eichhorn, C. von Kaisenberg, T. Schramm and D.-S. Arbeitsgruppe der, III (2012). "[Updated quality requirements regarding secondary differentiated ultrasound examination in prenatal diagnostics (= DEGUM level II) in the period from 18 + 0 to 21 + 6 weeks of gestation]." Ultraschall Med **33**(6): 593-596.

Milks, K. S., L. M. Hill and K. Hosseinzadeh (2017). "Evaluating skeletal dysplasias on prenatal ultrasound: an emphasis on predicting lethality." Pediatr Radiol **47**(2): 134-145.

Mornet, E. (2007). "Hypophosphatasia." Orphanet J Rare Dis **2**: 40.

Nelson, D. B., J. S. Dashe, D. D. McIntire and D. M. Twickler (2014). "Fetal skeletal dysplasias: sonographic indices associated with adverse outcomes." J Ultrasound Med **33**(6): 1085-1090.

Nishimura, G., E. Lausch, R. Savarirayan, M. Shiba, J. Spranger, B. Zabel, S. Ikegawa, A. Superti-Furga and S. Unger (2012). "TRPV4-associated skeletal dysplasias." Am J Med Genet C Semin Med Genet **160C**(3): 190-204.

Noel, A. E. and R. N. Brown (2014). "Advances in evaluating the fetal skeleton." Int J Womens Health **6**: 489-500.

Papageorghiou, A. T., N. Fratelli, K. Leslie, A. Bhide and B. Thilaganathan (2008). "Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur." Ultrasound Obstet Gynecol **31**(5): 507-511.

Parilla, B. V., E. A. Leeth, M. P. Kambich, P. Chilis and S. N. MacGregor (2003). "Antenatal detection of skeletal dysplasias." J Ultrasound Med **22**(3): 255-258; quiz 259-261.

Passarge, E. (2004). Taschenatlas der Genetik, Molekulare Grundlagen, DNA Sequenzierung, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag Stuttgart New York.

Pauli, R. M. (2019). "Achondroplasia: a comprehensive clinical review." Orphanet J Rare Dis **14**(1): 1.

Polymeropoulos, M. H., S. E. Ide, M. Wright, J. Goodship, J. Weissenbach, R. E. Pyeritz, E. O. Da Silva, R. I. Ortiz De Luna and C. A. Francomano (1996). "The gene for the Ellis-van Creveld syndrome is located on chromosome 4p16." Genomics **35**(1): 1-5.

Rahemtullah, A., B. McGillivray and R. D. Wilson (1997). "Suspected skeletal dysplasias: femur length to abdominal circumference ratio can be used in ultrasonographic prediction of fetal outcome." Am J Obstet Gynecol **177**(4): 864-869.

Ramus, R. M., L. B. Martin and D. M. Twickler (1998). "Ultrasonographic prediction of fetal outcome in suspected skeletal dysplasias with use of the femur length-to-abdominal circumference ratio." Am J Obstet Gynecol **179**(5): 1348-1352.

Rasmussen, S. A., F. R. Bieber, B. R. Benacerraf, R. S. Lachman, D. L. Rimoin and L. B. Holmes (1996). "Epidemiology of osteochondrodysplasias: changing trends due to advances in prenatal diagnosis." Am J Med Genet **61**(1): 49-58.

Gendiagnostik-Kommission (GEKO) beim Robert-Koch-Institut (2019). in : Tätigkeitsbericht der Gendiagnostik-Kommission (GEKO), URL: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/GendiagnostikKommission/Taetigkeitsbericht/Taetigkeitsbericht_03.pdf?__blob=publicationFile (Stand: 24.09.2019)

Robertson, S. (1993). FLNB-Related Disorders. GeneReviews(R). M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon et al. Seattle (WA).

Sananes, N., V. Guigue, M. Kohler, N. Bouffet, M. Cancellier, F. Hornecker, M. C. Hunsinger, A. Kohler, C. Mager, M. Neumann, E. Schmerber, M. Tanghe, I. Nisand and R. Favre (2009). "Use of Z-scores to select a fetal biometric reference curve." Ultrasound Obstet Gynecol **34**(4): 404-409.

Sanders, R. C., R. T. Greyson-Fleg, W. A. Hogge, K. J. Blakemore, K. D. McGowan and S. Isbister (1994). "Osteogenesis imperfecta and campomelic dysplasia: difficulties in prenatal diagnosis." J Ultrasound Med **13**(9): 691-700.

Savarirayan, R., J. P. Rossiter, J. E. Hoover-Fong, M. Irving, V. Bompadre, M. J. Goldberg, M. B. Bober, T. J. Cho, S. E. Kamps, W. G. Mackenzie, C. Raggio, S. S. Spencer, K. K. White and C. Skeletal Dysplasia Management (2018). "Best practice guidelines regarding prenatal evaluation and delivery of patients with skeletal dysplasia." Am J Obstet Gynecol **219**(6): 545-562.

Schmidts, M., J. Vodopiutz, S. Christou-Savina, C. R. Cortes, A. M. McInerney-Leo, R. D. Emes, H. H. Arts, B. Tuysuz, J. D'Silva, P. J. Leo, T. C. Giles, M. M. Oud, J. A. Harris, M. Koopmans, M. Marshall, N. Elcioglu, A. Kuechler, D. Bockenbauer, A. T. Moore, L. C. Wilson, A. R. Janecke, M. E. Hurler, W. Emmet, B. Gardiner, B. Streubel, B. Dopita, A. Zankl, H. Kayserili, P. J. Scambler, M. A. Brown, P. L. Beales, C. Wicking, Uk10K, E. L. Duncan and H. M. Mitchison (2013). "Mutations in the gene encoding IFT dynein complex component WDR34 cause Jeune asphyxiating thoracic dystrophy." Am J Hum Genet **93**(5): 932-944.

Schramm, T. Skelettsystem. in Gembruch U, Hecher K, Steiner H (Hrsg.), Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2018.

Schramm, T., K. P. Gloning, S. Minderer, C. Daumer-Haas, K. Hortnagel, A. Nerlich and B. Tutschek (2009). "Prenatal sonographic diagnosis of skeletal dysplasias." Ultrasound Obstet Gynecol **34**(2): 160-170.

Sharony, R., C. Browne, R. S. Lachman and D. L. Rimoin (1993). "Prenatal diagnosis of the skeletal dysplasias." Am J Obstet Gynecol **169**(3): 668-675.

Sillence, D. O., A. Senn and D. M. Danks (1979). "Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta." J Med Genet **16**(2): 101-116.

Simon-Bouy, B., A. Taillandier, D. Fauvert, I. Brun-Heath, J. L. Serre, C. G. Armengod, M. G. Bialer, M. Mathieu, J. Cousin, D. Chitayat, J. Liebelt, B. Feldman, M. Gerard-Blanluet, S. Kortge-Jung, C. King, H. Laivuori, M. Le Merrer, S. Mehta, C. Jern, S. Sharif, F. Prieur, G. Gillessen-Kaesbach, A. Zankl and E. Mornet (2008). "Hypophosphatasia: molecular testing of 19 prenatal cases and discussion about genetic counseling." Prenat Diagn **28**(11): 993-998.

Smits, P., A. D. Bolton, V. Funari, M. Hong, E. D. Boyden, L. Lu, D. K. Manning, N. D. Dwyer, J. L. Moran, M. Prysak, B. Merriman, S. F. Nelson, L. Bonafe, A. Superti-Furga, S. Ikegawa, D. Krakow, D. H. Cohn, T. Kirchhausen, M. L. Warman and D. R. Beier (2010). "Lethal skeletal dysplasia in mice and humans lacking the golgin GMAP-210." N Engl J Med **362**(3): 206-216.

Snijders, R. J. and K. H. Nicolaides (1994). "Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation." Ultrasound Obstet Gynecol **4**(1): 34-48.

Sorop-Florea, M., R. N. Ciurea, M. Ioana, A. E. Stepan, G. A. Stoica, F. Tanase, M. C. Comanescu, M. B. Novac, I. Dragan, C. L. Patru, R. C. Dragusin, G. L. Zorila, O. M. Carbutaru, N. D. Oprescu, I. Ceausu, S. Vladareanu, S. Tudorache and D. G. Iliescu (2017). "The importance of perinatal autopsy. Review of the literature and series of cases." Rom J Morphol Embryol **58**(2): 323-337.

Souka, A. P., F. L. Raymond, E. Mornet, L. Geerts and K. H. Nicolaidis (2002). "Hypophosphatasia associated with increased nuchal translucency: a report of two affected pregnancies." Ultrasound Obstet Gynecol **20**(3): 294-295.

Spranger, J. W., J. M. Opitz and U. Bidder (1971). "Heterogeneity of Chondrodysplasia punctata." Humangenetik **11**(3): 190-212.

Stone, L., R. Tripuraneni, M. Bain and C. Hernandez (2017). "Pallister-Killian syndrome in a two-year-old boy." Clin Case Rep **5**(6): 774-777.

Struksnaes, C., H. G. Blaas, S. H. Eik-Nes and C. Vogt (2016). "Correlation between prenatal ultrasound and postmortem findings in 1029 fetuses following termination of pregnancy." Ultrasound Obstet Gynecol **48**(2): 232-238.

Superti-Furga, A. (2016). "Prenatal Diagnosis of Skeletal Dysplasias and Connective Tissue Disorders." ResearchGate.

Superti-Furga, A. and S. Unger (2007). "Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2006 revision." Am J Med Genet A **143A**(1): 1-18.

Taillandier, A., C. Domingues, C. De Cazanove, V. Porquet-Bordes, S. Monnot, T. Kiffer-Moreira, A. Rothenbuhler, P. Guggenbuhl, C. Cormier, G. Baujat, F. Debiais, Y. Capri, M. Cohen-Solal, P. Parent, J. Chiesa, A. Dieux, F. Petit, J. Roume, M. Isnard, V. Cormier-Daire, A. Linglart, J. L. Millan, J. P. Salles, C. Muti, B. Simon-Bouy and E. Mornet (2015). "Molecular diagnosis of hypophosphatasia and differential diagnosis by targeted Next Generation Sequencing." Mol Genet Metab **116**(3): 215-220.

Tavormina, P. L., R. Shiang, L. M. Thompson, Y. Z. Zhu, D. J. Wilkin, R. S. Lachman, W. R. Wilcox, D. L. Rimoin, D. H. Cohn and J. J. Wasmuth (1995). "Thanatophoric dysplasia (types I and II) caused by distinct mutations in fibroblast growth factor receptor 3." Nat Genet **9**(3): 321-328.

Tompson, S. W., V. L. Ruiz-Perez, H. J. Blair, S. Barton, V. Navarro, J. L. Robson, M. J. Wright and J. A. Goodship (2007). "Sequencing EVC and EVC2 identifies mutations in two-thirds of Ellis-van Creveld syndrome patients." Hum Genet **120**(5): 663-670.

Tongsong, T. and S. Pongsatha (2000). "Early prenatal sonographic diagnosis of congenital hypophosphatasia." Ultrasound Obstet Gynecol **15**(3): 252-255.

Tretter, A. E., R. C. Saunders, C. M. Meyers, J. S. Dungan, K. Grumbach, C. C. Sun, A. B. Campbell and E. A. Wulfsberg (1998). "Antenatal diagnosis of lethal skeletal dysplasias." Am J Med Genet **75**(5): 518-522.

Umranikar, S., P. Glanc, S. Unger, S. Keating, K. Fong, C. D. Trevors, D. Myles-Reid and D. Chitayat (2006). "X-Linked dominant chondrodysplasia punctata: prenatal diagnosis and autopsy findings." Prenat Diagn **26**(13): 1235-1240.

Unger, S., G. Scherer and A. Superti-Furga (2008). Campomelic Dysplasia. GeneReviews(R). Seattle (WA).

Valadares, E. R., T. B. Carneiro, P. M. Santos, A. C. Oliveira and B. Zabel (2014). "What is new in genetics and osteogenesis imperfecta classification?" J Pediatr (Rio J) **90**(6): 536-541.

van der Harten, H. J., J. T. Brons, P. F. Dijkstra, M. F. Niermeyer, C. J. Meijer, H. P. van Giejn and N. F. Arts (1988). "Achondrogenesis-hypochondrogenesis: the spectrum of chondrogenesis imperfecta. A radiological, ultrasonographic, and histopathologic study of 23 cases." Pediatr Pathol **8**(6): 571-597.

Van Dijk, F. S. and D. O. Sillence (2014). "Osteogenesis imperfecta: clinical diagnosis, nomenclature and severity assessment." Am J Med Genet A **164A**(6): 1470-1481.

Vogt, C., H. G. Blaas, K. A. Salvesen and S. H. Eik-Nes (2012). "Comparison between prenatal ultrasound and postmortem findings in fetuses and infants with developmental anomalies." Ultrasound Obstet Gynecol **39**(6): 666-672.

von Kaisenberg, C., R. Chaoui, M. Hausler, K. O. Kagan, P. Kozlowski, E. Merz, A. Rempfen, H. Steiner, S. Tercanli, J. Wisser and K. S. Heling (2016). "Quality Requirements for the early Fetal Ultrasound Assessment at 11-13+6 Weeks of Gestation (DEGUM Levels II and III)." Ultraschall Med **37**(3): 297-302.

Wagner, T., J. Wirth, J. Meyer, B. Zabel, M. Held, J. Zimmer, J. Pasantes, F. D. Bricarelli, J. Keutel, E. Hustert, U. Wolf, N. Tommerup, W. Schempp and G. Scherer (1994). "Autosomal sex reversal and campomelic dysplasia are caused by mutations in and around the SRY-related gene SOX9." Cell **79**(6): 1111-1120.

Wang, L., Y. Takai, K. Baba, Y. Mikami, M. Saito, I. Horiuchi, R. Konno, K. Takagi and H. Seki (2017). "Can biparietal diameter-to-femur length ratio be a useful sonographic marker for screening thanatophoric dysplasia since the first trimester? A literature review of case reports and a retrospective study based on 10,293 routine fetal biometry measurements." Taiwan J Obstet Gynecol **56**(3): 374-378.

Warman, M. L., V. Cormier-Daire, C. Hall, D. Krakow, R. Lachman, M. LeMerrer, G. Mortier, S. Mundlos, G. Nishimura, D. L. Rimoim, S. Robertson, R. Savarirayan, D. Sillence, J. Spranger, S. Unger, B. Zabel and A. Superti-Furga (2011). "Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision." Am J Med Genet A **155A**(5): 943-968.

Wax, J. R., M. Carpenter, W. Smith, C. Grimes, M. G. Pinette, J. Blackstone and A. Cartin (2003). "Second-trimester sonographic diagnosis of diastrophic dysplasia: report of 2 index cases." J Ultrasound Med **22**(8): 805-808.

Wessels, M. W., N. J. Den Hollander, R. R. De Krijger, P. G. Nikkels, H. Brandenburg, R. Hennekam and P. J. Willems (2003). "Fetus with an unusual form of nonrhizomelic chondrodysplasia punctata: case report and review." Am J Med Genet A **120A**(1): 97-104.

Wessels, M. W., N. S. Den Hollander, R. R. De Krijger, L. Bonife, A. Superti-Furga, P. G. Nikkels and P. J. Willems (2003). "Prenatal diagnosis of boomerang dysplasia." Am J Med Genet A **122A**(2): 148-154.

Witters, I., P. Moerman and J. P. Fryns (2008). "Skeletal dysplasias: 38 prenatal cases." Genet Couns **19**(3): 267-275.

Wu, M. H., P. L. Kuo and S. J. Lin (1995). "Prenatal diagnosis of recurrence of short rib-polydactyly syndrome." Am J Med Genet **55**(3): 279-284.

Yeh, P., F. Saeed, G. Paramasivam, J. Wyatt-Ashmead and S. Kumar (2011). "Accuracy of prenatal diagnosis and prediction of lethality for fetal skeletal dysplasias." Prenat Diagn **31**(5): 515-518.

Zankl, A., G. Elakis, R. D. Susman, G. Inglis, G. Gardener, M. F. Buckley and T. Roscioli (2008). "Prenatal and postnatal presentation of severe achondroplasia with developmental delay and acanthosis nigricans (SADDAN) due to the FGFR3 Lys650Met mutation." Am J Med Genet A **146A**(2): 212-218.

Zankl, A., E. Mornet and S. Wong (2008). "Specific ultrasonographic features of perinatal lethal hypophosphatasia." Am J Med Genet A **146A**(9): 1200-1204.

Zwijnenburg, P. J., K. L. Deurloo, H. R. Waterham, E. J. Meijers-Heijboer, J. M. van Vugt and M. B. Tan-Sindhunata (2010). "Second trimester prenatal diagnosis of rhizomelic chondrodysplasia punctata type 1 on ultrasound findings." Prenat Diagn **30**(2): 162-164.

