

# **Retrospektive Analyse pränatal diagnostizierter polyzystischer Nierenerkrankungen**

Inaugural-Dissertation

Zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Eva-Maria Kaiser**

aus Arnsberg

2018

Angefertigt mit der Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Hoppe

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.05.2018

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin am Zentrum für Geburtshilfe  
und Frauenheilkunde der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Direktor: Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch

## Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>6</b>
<b>2.</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>8</b>
2.1	Ziliopathien.....	8
2.1.1	Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD) .....	9
2.1.2	Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) .....	10
2.1.3	Meckel-Gruber Syndrom (MKS) .....	11
2.1.4	Joubert Syndrom (JS) .....	11
2.1.5	Bardet-Biedl Syndrom (BBS) und McKusick-Kaufman Syndrom (MKKS) .....	13
2.1.6	Jeune Syndrom .....	14
2.2	Großwuchs-Syndrome .....	15
2.2.1	Simpson-Golabi-Behmel Syndrom (SGBS).....	16
2.2.2	Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS) .....	16
2.3	Zielsetzung der Arbeit .....	18
<b>3.</b>	<b>Methoden und Material .....</b>	<b>20</b>
3.1	Patientenkollektiv.....	20
3.2	Erfassung des Datenmaterials .....	20
3.3	Sonographische Untersuchung .....	20
3.4	Laborparameter – Probengewinnung, Verarbeitung und Auswertung .....	21
3.5	Genetische Untersuchungen .....	22
3.6	Statistische Analyse .....	22
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>24</b>
4.1	Beschreibung des Kollektivs .....	24
4.1.1	Häufigkeiten der verschiedenen Ursachen polyzystischer Nieren innerhalb des untersuchten Kollektivs .....	24
4.1.2	Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb des untersuchten Kollektivs .....	25

4.1.3	Pränataler Diagnosezeitpunkt .....	25
4.2	Ergebnisse der pränatalen Ultraschalluntersuchung .....	26
4.2.1	Geschlechterverteilung der untersuchten Feten .....	26
4.2.2	Untersuchung der Fruchtwassermenge .....	27
4.2.3	Morphologische Auffälligkeiten in der pränatalen Ultraschalluntersuchung ...	28
4.2.4	Untersuchung der fetalen Nieren .....	30
4.2.4.1	Nierenmorphologie .....	30
4.2.4.2	Nierenbiometrie .....	42
4.3	Laborparameter .....	48
4.3.1	N-terminales Propeptid des B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) im fetalen Serum .....	49
4.3.2	$\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_2M$ ) im fetalen Serum .....	50
4.3.3	Cystatin C im fetalen Serum .....	51
4.3.4	Korrelation der Laborparameter .....	52
4.4	Genetische Untersuchungen .....	53
4.5	Outcome .....	55
4.6	Fallbeschreibungen der Lebendgeburten.....	58
4.6.1	Fall 1 (ARPKD) .....	59
4.6.2	Fall 2 (ARPKD) .....	60
4.6.3	Fall 3 (ARPKD) .....	61
4.6.4	Fall 4 (ARPKD) .....	62
4.6.5	Fall 5 (ARPKD) .....	63
4.6.6	Fall 6 (ARPKD) .....	64
4.6.7	Fall 7 (ARPKD) .....	65
4.6.8	Fall 8 (ARPKD) .....	66
4.6.9	Fall 9 (ADPKD) .....	67

4.6.10	Fall 10 (ADPKD) .....	68
4.6.11	Fall 11 (MKKS/BBS) .....	68
4.6.12	Fall 12 (BWS) .....	70
4.6.13	Fall 13 (Unklar) .....	71
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>72</b>
5.1	Diagnosezeitpunkt .....	72
5.2	Untersuchung der Fruchtwassermenge .....	74
5.3	Morphologische Auffälligkeiten in der pränatalen Ultraschalluntersuchung ...	77
5.4	Nierenmorphologie .....	81
5.5	Nierenbiometrie .....	86
5.6	Laborparameter .....	89
5.6.1	$\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_2M$ ) und Cystatin C .....	89
5.6.2	N-terminales Propeptid des B-Typ Natriuretischen Peptids (NT-proBNP) .....	90
5.7	Genetische Untersuchungen .....	93
5.8	Outcome .....	98
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>108</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>110</b>
<b>8.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>125</b>
<b>9.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>128</b>
<b>10.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>129</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>142</b>

## 1. Abkürzungsverzeichnis

ADPKD	autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung
AP	Anterior-posterior
ARPKD	autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung
AU	Abdomenumfang
AVSD	Atrioventrikulärer Septumdefekt
BBS	Bardet-Biedl Syndrom
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
BWS	Beckwith-Wiedemann Syndrom
CMD	Kortikomedulläre Differenzierung
GA	Gestationsalter
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GIT	Gastrointestinaltrakt
GPC	Glypican
HFO	Hochfrequenzoszillationsbeatmung
IFT	Intraflagellarer Transport
IMBIE	Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie
Jeune	Jeune Syndrom
JS	Joubert Syndrom
KU	Kopfumfang
MKKS	McKusick-Kaufman Syndrom
MKS	Meckel-Gruber Syndrom
NBKS	Nierenbeckenkelchsystem

NT-proBNP	N-terminales Propeptid des B-Typ Natriuretischen Peptids
OFDS	Oro-fazio-digitales Syndrom
PDA	Persistierender Ductus arteriosus Botalli
PKHD1	Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SD	Standardabweichung
SGBS	Simpson-Golabi-Behmel Syndrom
SRPS	Short-Rib-Polydaktylie Syndrom
UKB	Universitätsklinikum Bonn
UKK	Universitätsklinikum Köln
UPD	Uniparentale Disomie
VSD	Ventrikelseptumdefekt
$\beta$ 2M	$\beta$ <sub>2</sub> -Mikroglobulin

## 2. Einleitung

### 2.1 Ziliopathien

Zilien sind zylinderförmige Ausstülpungen der Zellmembran, die auf nahezu allen Zellarten des Körpers vorkommen und aufgrund ihres unterschiedlichen Aufbaus und ihrer Funktion in bewegliche und unbewegliche Zilien unterteilt werden (Brown und Witman, 2014). Bewegliche Zilien werden auch als sekundäre Zilien bezeichnet und kommen im Respirationstrakt, auf den Ependymzellen der Hirnventrikel, im Eileiter und auf Spermien vor. Sie enthalten neun Mikrotubuli-Doubletten, die ein zentrales Mikrotubuli-Paar umgeben; ein Aufbau, der als „9 + 2“-Struktur bezeichnet wird (Ferkol und Leigh, 2012). Unbewegliche Zilien werden auch sensorische oder primäre Zilien genannt.

Sie weisen eine „9 + 0“-Struktur auf, bei der das zentrale Mikrotubuli-Paar fehlt (Bergmann, 2012). Die proximalen Enden der Mikrotubuli entspringen an einer speziellen Zentriole, dem sog. Basalkörperchen (Yuan und Sun, 2013). Zwischen den beiden Strukturen befindet sich die Transitionszone, die sowohl die Bildung der Zilien als auch den Transport zwischen Zilie und Zelle reguliert. Dieser als intraflagellare Transport (IFT) bezeichnete Prozess erfolgt mittels IFT-Proteinkomplexen der Subklassen IFT-A und IFT-B (Brown und Witman, 2014; Kathem et al., 2014).

Die Funktion der zuletzt genannten primären Zilien besteht u. a. darin verschiedene extrazelluläre mechanische oder chemische Reize zu registrieren und diese durch Regulation intrazellulärer Signalwege an das Zellinnere weiterzuleiten. Hierdurch werden eine Vielzahl wichtiger Zellprozesse gesteuert zu denen u. a. der Zellzyklus, die Zellproliferation, -differenzierung, -homöostase, -polarität, Apoptose sowie Anordnung der Organe während der Embryogenese zählen. Neben chemosensorischen Funktionen erfüllen Zilien auch sekretorische Aufgaben, mit deren Hilfe Informationen vom Intra- an den Extrazellulärraum weitergeben werden (Brown und Witman, 2014; Kathem et al., 2014).

Aufgrund ihres nahezu ubiquitären Vorkommens und ihrer bedeutenden Funktion für zahlreiche Zellprozesse sowie der Organentwicklung und -anordnung während der Embryogenese ist es nicht verwunderlich, dass Störung der Funktion und / oder Struktur primärer Zilien zu einer Vielzahl heterogener Krankheitsbilder führen, die unter dem Begriff der Ziliopathien zusammengefasst werden. Einen wesentlichen pathologischen Aspekt vieler dieser Ziliopathien stellt dabei die zystische Transformation der Nieren dar (Bergmann,



2012). Im Folgenden soll auf einige solcher Ziliopathien genauer eingegangen werden, welche sich klinisch bereits pränatal durch eine renale Beteiligung bemerkbar machen können.

### **2.1.1 Autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung (ARPKD)**

Bei der autosomal-rezessiven polyzystischen Nierenerkrankung (ARPKD) handelt es sich um eine hepatorenale Erkrankung mit einer Geburtenprävalenz von 1:20.000 bis 1:40.000 sowie einer Heterozygotenrate von ca. 1:70. Ursächlich sind Mutationen im *Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 Gen (PKHD1 Gen)* auf Chromosom 6p21.1-p12 welches für das Protein Fibrozystin codiert (Bergmann, 2015; Hoyer, 2015; Sweeney und Avner, 2014; Onuchic et al., 2002; Ward et al., 2002; Zerres et al., 1998).

Fibrozystin wird hauptsächlich in den primären Zilien und Basalkörperchen des renalen und biliären Epitheliums exprimiert; in geringerer Ausprägung jedoch auch in weiteren Geweben, u. a. in Pankreas und Arterienwänden (Halvorson et al., 2010; Denamur et al., 2010; Bergmann et al., 2004). Die genaue Funktion des Fibrozystins ist noch unklar, jedoch wird vermutet, dass es über die Regulation intrazellulärer Signalwege, Einfluss auf Zelldifferenzierung, -proliferation und Apoptose hat (Al-Bhalal und Akhtar, 2008; Bergmann et al., 2004). Pathophysiologisch führt eine Störung dieser Mechanismen zu einem zystischen Umbau der Sammelrohre und distalen Tubuli der Nieren sowie zu einer Duktalplattenmalformation der Leber (Bergmann et al., 2003; Denamur et al., 2010).

Die Erkrankung manifestiert sich i. d. R. bereits in der Pränatal- oder Neonatalperiode sowie im Säuglingsalter; deutlich seltener tritt sie erst im Verlauf von Kindheit und Jugend, in Einzelfällen sogar erst im Erwachsenenalter auf (Dell, 2011; Al-Bhalal und Akhtar, 2008). Pränatal können erkrankte Feten durch vergrößerte, hyperechogene und zystisch veränderte Nieren auffallen. Häufig werden, bedingt durch eine intrauterine Einschränkung der fetalen Urinproduktion, ein Oligohydramnion und eine Hypoplasie der Lunge beobachtet (Hartung und Guay-Woodford, 2014; Sweeney und Avner, 2014).

Wird die Erkrankung perinatal diagnostiziert, verläuft sie in ca. 30 – 50 % der Fälle letal. Die Todesursache stellt i. d. R. respiratorisches Versagen aufgrund der o. g. Lungenhypoplasie sowie behinderten Atemmechanik durch die massiv vergrößerten Nieren dar (Bergmann, 2015). Überleben die Kinder die Neonatalperiode leiden sie meist an einer fortschreitenden Abnahme der Nierenfunktion sowie den klinischen Folgen der kongenitalen

Leberfibrose zu denen u. a. eine portale Hypertension mit Varizenblutungen und Hepatosplenomegalie sowie rezidivierende, septische Cholangitiden zählen. Sekundäre Veränderungen betreffen v. a. das kardiovaskuläre System mit arterieller Hypertonie sowie kardialen Adaptationsvorgängen (Büscher et al., 2014; Guay-Woodford, 2014; Halvorson et al., 2010).

### **2.1.2 Autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD)**

Die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung (ADPKD) ist eine der häufigsten angeborenen Nierenerkrankungen mit einer Geburtenprävalenz von 1:500 bis 1:1000 Lebendgeburten (Nowak et al., 2016). Die Erkrankung wird durch Mutationen in den Genen *PKD1* auf Chromosom 16p13.3 und *PKD2* auf Chromosom 4q21 verursacht, welche für die Proteine Polycystin 1 und 2 kodieren; ein drittes krankheitsverursachendes Gen wird diskutiert. Es wird vermutet, dass Polycystin 1 und 2 einen ziliären Membrankomplex bilden, der u. a. über Abscherbewegungen des primären Ziliums den Harnfluss in der Niere registriert und in dessen Abhängigkeit die Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden reguliert (Cadnapaphornchai, 2015; Nauli et al., 2003; Gonzalez-Perrett et al., 2001; Mochizuki et al., 1996; The European Polycystic Kidney Disease Consortium, 1994).

Die Unterbrechung dieser Signalkaskaden führt u. a. zu einem zystisch-fibrotischen Umbau der Niere mit voranschreitendem Funktionsverlust bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz, welche sich i. d. R. zwischen dem 5. bis 7. Lebensjahrzehnt manifestiert (Harris und Torres, 2014; Halvorson et al., 2010). Neben den Nieren können auch Leber, Pankreas, Milz, Lungen und Schilddrüse vom zystischen Umbau betroffen sein (Cadnapaphornchai, 2015; Halvorson et al., 2010; Nowak et al., 2016). Häufig kommt es zudem durch die Kompression der renalen Gefäße im Rahmen der Umbauvorgänge zu einer Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) mit der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie sowie konsekutiven Linksherzhypertrophie (Cadnapaphornchai, 2015; Rangan et al., 2016).

Obwohl sich erste Symptome i. d. R. erst im frühen bis mittleren Erwachsenenalter bemerkbar machen, kann es in ca. 1 – 2 % der Fälle bereits vor dem 18. Lebensmonat bzw. sogar intrauterin zu einer Manifestation der Erkrankung kommen. Betroffene Feten fallen dabei durch vergrößerte, hyperechogene und gelegentlich bereits zu diesem Zeitpunkt

zystisch veränderte Nieren auf (Rangan et al., 2016; Nowak et al., 2016; MacDermot et al., 1998; Harris und Torres, 2014; Cadnapaphornchai, 2015).

### **2.1.3 Meckel-Gruber Syndrom (MKS)**

Beim Meckel-Gruber Syndrom (MKS) handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild mit einer globalen Prävalenz zwischen 1:3.500 bis zu 1:140.000; in Europa wird sie auf 2,6:100.000 geschätzt (Myageri et al., 2013; Barisic et al., 2015). Die Vererbung folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang. Bislang wurden 13 krankheitsverursachende Gene identifiziert (Shaheen et al., 2015; Watson et al., 2016). Diese kodieren u. a. für Proteine der Transitionszone der primären Zilien (Szymanska et al., 2014).

Klinisch imponiert das MKS durch eine Trias aus bilateralen zystisch-dysplastischen Nieren, okzipitaler Enzephalozele – und / oder anderen zerebralen Veränderungen – sowie einer postaxialen Polydaktylie. Für die Diagnosestellung ist das Vorliegen von zwei dieser drei Kriterien ausreichend; keines der Kriterien ist obligat. Häufig liegen neben der o. g. Trias weitere Fehlbildungen vor. Hierzu gehören u. a. faziale Mittelliniendefekte, urogenitale und skelettale Fehlbildungen, kongenitale Herzfehler, Leberfibrose, Lungenhypoplasie und weitere zerebrale Veränderungen wie z. B. Mikro- oder Aneenzephalie, Agenesie des Corpus callosum, Hydrozephalus sowie die Dandy-Walker Malformation (Sattar und Gleeson, 2011; Barisic et al., 2015; Myageri et al., 2013).

Die Diagnosestellung erfolgt i. d. R. pränatal und ist bereits ab dem 1. Trimenon anhand der o. g. Kriterien möglich. Aufgrund einer meist ausgeprägten Oligohydramnie erschwert sich die Diagnosestellung im weiteren Verlauf der Schwangerschaft.

Die Prognose des MKS ist zu 100 % letal. Die Kinder werden i. d. R. tot geboren oder versterben innerhalb weniger Stunden bis Tage nach der Geburt an den Folgen der Nieren- und Lungenbeteiligung. Die längste bislang in der Literatur beschriebene Überlebenszeit beträgt 28 Monate (Barisic et al., 2015; Szymanska et al., 2014; Shetty et al., 2012; Myageri et al., 2013).

### **2.1.4 Joubert Syndrom (JS)**

Das Joubert Syndrom (JS) ist ein seltenes Krankheitsbild mit einer Geburtenprävalenz von 1:80.000 bis 1:100.000. Die Vererbung erfolgt i. d. R. autosomal-rezessiv; in seltenen

Fällen liegt ein X-chromosomaler Erbgang vor. Bislang sind mehr als 30 krankheitsverursachende Gene bekannt, welche für Proteine der primären Zilien kodieren (Klein et al., 2016; Brancati et al., 2010; Sattar und Gleeson, 2011; Bergmann, 2012).

Pathogonomisch für das JS ist das Auftreten einer komplexen Fehlbildung des Mes- und Rhombenzephalons – das sog. „Molar tooth sign“ –, bestehend aus einer Hypo- bis hin zur Aplasie des Vermis cerebelli, Verdickung, Verlängerung und Horizontalisierung der Pedunculi cerebellares superiores sowie Vertiefung der Fossa interpeduncularis. Weitere zerebrale Fehlbildungen sind möglich. Betroffene weisen i. d. R. bereits neonatal eine ausgeprägte Hypotonie, Störungen der Okulomotorik sowie der Atemregulation mit intermittierenden Phasen von Apnoen und Hyperpnoen auf. Im weiteren Verlauf entwickeln sie meist eine Ataxie sowie psychomotorische Entwicklungsstörungen variabler Ausprägung. Fakultativ können weitere Organsysteme wie die Augen, die Nieren, die Leber sowie das Skelett beteiligt sein (Parisi, 2009; Bachmann-Gagescu et al., 2015; Valente et al., 2008).

Die pränatale Diagnosestellung ist aufgrund der im Ultraschall häufig nur unspezifischen zerebralen Veränderungen erschwert. In den wenigen bislang beschriebenen Fällen fielen die erkrankten Feten v. a. durch eine Vergrößerung der Cisterna magna, Hypoplasie bis Agenesie des Vermis cerebelli, Ventrikulomegalie, Agenesie des Corpus callosum sowie okzipitale Enzephalozelen auf. Häufig erweisen sich zusätzlich vorliegende extrakranielle Fehlbildungen wie eine postaxiale Polydaktylie, faziale Mittelliniendefekte bzw. zystisch veränderte Nieren als hilfreich zur korrekten Diagnosefindung (Iskender et al., 2012; Parisi, 2009; Doherty et al., 2005; Shen et al., 2014).

Die Prognose der Betroffenen variiert je nach Ausprägungsgrad der o. g. Symptomatik, stark. In der Neonatalperiode wird sie maßgeblich durch die Beherrschbarkeit der respiratorischen Regulationsstörung, im weiteren Verlauf v. a. durch das Ausmaß der Leber- und Nierenbeteiligung bestimmt. Die meisten Kinder überleben Kindheit und Jugend und erreichen das Erwachsenenalter. Mit intellektuellen und motorischen Einschränkungen variablen Grades ist bei allen Betroffenen zu rechnen (Klein et al., 2016; Doherty et al., 2005; Parisi, 2009; Brancati et al., 2010).

### 2.1.5 Bardet-Biedl Syndrom (BBS) und McKusick-Kaufman Syndrom (MKKS)

Beim Bardet-Biedl Syndrom (BBS) handelt es sich um ein seltenes Krankheitsbild mit einer Geburtenprävalenz von 1:125.000 bis 1:160.000 in Europa. Die Vererbung erfolgt zum überwiegenden Teil autosomal-rezessiv. In selteneren Fällen lassen sich pathogene Varianten in mehr als einem Locus nachweisen. Bislang sind 19 verschiedene krankheitsauslösende Gene auf unterschiedlichen Chromosomen bekannt, welche für Proteine des IFT kodieren (Khan et al., 2016; Castro-Sanchez et al., 2015; M'hamdi et al., 2014).

Betroffene weisen charakteristischerweise folgende Hauptsymptome auf: retinale Degeneration, postaxiale Polydaktylie, stammbetonte Adipositas, mentale Retardierung und urogenitale sowie renale Fehlbildungen. Weitere Symptome können u. a. eine verzögerte Entwicklung, Verhaltensauffälligkeiten, neurologische Störungen, kraniofaziale und dentale Veränderungen, kardiovaskuläre Probleme, endokrine Störungen, Leberfibrose, Brachy- und Syndaktylie sowie eine verminderte Körpergröße sein (M'hamdi et al., 2014; Castro-Sanchez et al., 2015; Bergmann, 2012; Khan et al., 2016).

Pränatal können erkrankte Feten bereits durch zystisch veränderte Nieren, urogenitale Fehlbildungen wie bspw. einen Hydrometrokolpos, Polydaktylie, Herzfehler sowie zentralnervöse Fehlbildungen auffallen (Baker et al., 2013; Cassart et al., 2004; Karmous-Benailly et al., 2005). Viele der o. g. charakteristischen Symptome entwickeln sich jedoch erst im Verlauf von Kindheit und Jugend, was eine Abgrenzung vom klinisch und genetisch überlappenden McKusick-Kaufman Syndrom (MKKS) pränatal unmöglich macht (Ashkinadze et al., 2013).

Beim MKKS handelt es sich um ein äußerst seltenes, autosomal-rezessiv vererbtes Syndrom mit bislang weniger als 100 beschriebenen Fällen im englischsprachigen Raum (Tsai et al., 2014). Dem MKKS liegt, im Gegensatz zum BBS, keine Störung der primären Zilien zugrunde. Vielmehr sind Mutationen im *MKKS* Gen auf Chromosom 20p12 ursächlich, welches für ein Chaperonin-ähnliches Protein codiert, das an der fetalen Entwicklung von Herz, Urogenitaltrakt und Extremitäten beteiligt ist. Neben dem MKKS können Veränderungen dieses Gens jedoch auch zur Entstehung des BBS-6 führen, was eine Diagnostik anhand klinischer Kriterien notwendig macht (Sharma et al., 2015; Chetta et al., 2011; Yewalkar et al., 2013).

Pränatal können die Feten durch eine Trias aus urogenitaler Fehlbildung, postaxialer Polydaktylie und Herzfehlern auffallen. Typische urogenitale Fehlbildungen stellen ein Hydrometrokolpos bei Mädchen bzw. Hypospadie und Kryptorchismus bei Jungen dar. Die in der Literatur beschriebenen Herzfehler umfassen u. a. Ventrikelseptumdefekte (VSD), atrioventrikuläre Septumdefekte (AVSD), einen persistierenden Ductus arteriosus Botalli (PDA), das hypoplastische Linksherzsyndrom sowie die Fallot-Tetralogie. Des Weiteren können gastrointestinale Fehlbildungen wie Analtresien, Morbus Hirschsprung, Malrotationen, Fisteln u. a. auftreten (Sharma et al., 2015; Schaefer et al., 2011; Yewalkar et al., 2013; Dulfer et al., 2010; Tsai et al., 2014; Slavotinek und Biesecker, 2000). Aufgrund der klinischen und genetischen Überschneidungen des BBS und MKKS ist eine pränatale Diagnosestellung nicht möglich (Ashkinadze et al., 2013). Im Gegensatz zum BBS kommt es beim MKKS im weiteren Verlauf jedoch nicht zum Auftreten weiterer für das BBS typischer Symptome wie Adipositas, retinale Degeneration oder kognitiver Defizite (Schaefer et al., 2011; Slavotinek und Biesecker, 2000). Eine Verlaufsbeobachtung sollte daher zumindest bis zur Vollendung des 5. Lebensjahres erfolgen, bevor die endgültige Diagnose gestellt wird (Parlakgumus et al., 2011; Chetta et al., 2011).

### **2.1.6 Jeune Syndrom**

Beim Jeune Syndrom, auch Asphyxiating thoracic dysplasia (ATD) genannt, handelt es sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Osteochondrodysplasie mit einer Inzidenz von 1:100.000 bis 1:130.000. Als ursächlich gelten u. a. Mutationen in den Genen *DYNC2H1*, *TTC21B*, *WDR19* und *IFT80*, die für Proteine kodieren, welche am intraflagellaren Transport in primären Zilien beteiligt sind (Keppler-Noreuil et al., 2011; Baujat et al., 2013). Die erkrankten Kinder weisen charakteristischerweise folgende Merkmale auf: einen schmalen, glockenförmigen Thorax, kurze, horizontal verlaufende Rippen, lenkerartig geschwungene Claviculae, verkürzte Extremitäten, Hände und Finger, Veränderungen des Beckens, insbesondere von Acetabulum und Ilium, eine frühzeitige Verknöcherung der Wachstumsfugen sowie seltener eine Polydaktylie. Auch kann es u. a. zu Veränderungen von Nieren, Leber, Pankreas, Augen, Gastrointestinaltrakt (GIT) und Gehirn kommen (Tüysüz et al., 2009; Mistry et al., 2015).

Pränatal fallen insbesondere ein schmaler Thorax, ein verringertes Verhältnis von Thorax- zu Bauchumfang, verkürzte lange Röhrenknochen, eine eventuell bestehende Polydaktylie sowie ein Polyhydramnion auf. Aufgrund des stark eingeeengten Brustkorbes kommt es häufig zu einer gestörten Entwicklung und Funktionsfähigkeit der Lungen, meist mit der Folge einer schweren respiratorischen Insuffizienz, die nicht selten innerhalb der ersten Lebensjahre letal endet (Vries et al., 2010). Die überlebenden Kinder zeigen im Verlauf zwar häufig eine Verbesserung der pulmonalen Funktion sowie skelettalen Entwicklung, jedoch tritt mit fortschreitender Erkrankung oft eine zunehmende renale Beteiligung mit chronischem Nierenversagen in den Vordergrund. Der klinische Verlauf der Erkrankung variiert folglich stark und reicht von letalen Verläufen innerhalb der ersten Lebensstunden über deutlich seltenere milde bis hin zu latenten Verläufen mit Überleben bis ins Jugend- und Erwachsenenalter (Tüysüz et al., 2009).

## **2.2 Großwuchs-Syndrome**

Großwuchs-Syndrome bilden eine Gruppe heterogener Krankheitsbilder, deren wesentliches Merkmal darin besteht, dass Größe, Gewicht und / oder Kopfumfang der Betroffenen 2 – 3 Standardabweichungen (SD) über der Norm, bezogen auf Alter und Geschlecht, bzw. über der 97. Perzentile liegen (Yachelevich, 2015). Neben diesem Hauptmerkmal sind den Großwuchssyndromen ein unterschiedliches Spektrum von begleitenden Dysmorphien sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Tumoren gemein (Ko, 2013). Sie werden diesbezüglich gegenüber anderen Erkrankungen, die ebenfalls zu einem vermehrten Größenwachstum führen, abgegrenzt. Differentialdiagnostisch müssen u. a. endokrinologische Erkrankungen, chromosomale Aberrationen und Erkrankungen des Bindegewebes in Betracht gezogen werden (Lapunzina, 2005).

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen der verschiedenen Syndrome sind vielgestaltig und reichen u. a. von gestörten epigenetischen Mechanismen wie fehlerhaftem Imprinting oder einer modifizierten Funktion von Histonen zu Veränderungen intrazellulärer Signalwege. Während bei einigen Großwuchs-Syndromen das überdurchschnittliche Wachstum erst nach der Geburt erkennbar wird, lassen sich andere bereits intrauterin anhand der akzelerierten Größe, aber auch aufgrund spezifischer Dysmorphien, zu denen u. a. auch Veränderungen der Nieren gehören, erkennen. Zu den pränatal diagnostizierbaren Großwuchs-Syndromen zählen u. a. das Sotos, Marshall-Smith, Perlman, Weaver,

Simpson-Golabi-Behmel (SGBS) und Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS), wobei in dieser Arbeit nur auf die beiden letztgenannten Syndrome genauer eingegangen wird (Yachelevich, 2015).

### **2.2.1 Simpson-Golabi-Behmel Syndrom (SGBS)**

Das Simpson-Golabi-Behmel Syndrom ist ein X-chromosomal vererbtes Großwuchs-Syndrom, bedingt durch Mutationen im Gen *Glypican 3 (GPC3)* (Tenorio et al., 2014). *GPC3* befindet sich auf Chromosom Xq26 und codiert für ein Heparansulfat-Proteoglykan der Familie der Glypicane (Cottureau et al., 2013). Glypicane sind an der Regulation bestimmter Signalwege wie u. a. Wingless Int (Wnt), Bone morphogenetic protein (BMP), Sonic hedgehog (Shh) und Fibroblast growth factor (FGF) beteiligt, über die sie Einfluss auf Wachstum und Entwicklung nehmen (Filmus et al., 2008).

Das SGBS ist ein sehr seltenes Syndrom mit unbekannter Prävalenz. Es zeigt eine große klinische Variabilität, die von schwachen bis hin zu letalen Ausprägungen reicht und in 2 verschiedene Subtypen unterteilt wird: eine klassische Verlaufsform (Typ I) und eine letale Verlaufsform (Typ II). Erkrankte Personen weisen u. a. folgende typische klinische Merkmale auf: Großwuchs, Organomegalie, vergrößerte Gesichtszüge, skelettale, zentralnervöse und kardiovaskuläre Fehlbildungen, Veränderungen des Urogenital- und Gastrointestinaltrakts, Mittelliniendefekte sowie eine erhöhte Prädisposition zur Entwicklung von Tumoren (Tenorio et al., 2014).

Pränatal können die Feten u. a. durch eine vermehrte Fruchtwassermenge, Makrosomie, Organomegalie, Zwerchfellhernien, Fehlbildungen der Nieren und des Genitals, Polydaktylie, Gesichtsfehlbildungen, erhöhte Nackentransparenz und Hydrops fetalis auffallen (Chen, 2012). Die betroffenen Kinder werden häufig frühzeitig geboren und liegen mit ihrem Geburtsgewicht und -länge meist über der 90. Perzentile (Cottureau et al., 2013).

### **2.2.2 Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS)**

Das Beckwith-Wiedemann Syndrom ist das am häufigsten vorkommende Großwuchs-Syndrom mit einer Geburtenprävalenz von ca. 1:13.700 Lebendgeburten (Pappas, 2015). In ca. 15 % der Fälle wird das Syndrom autosomal-dominant vererbt; der deutlich überwiegende Teil (85 %) entsteht jedoch durch de novo-Mutationen (Milani et al., 2014). Das BWS wird durch eine Vielzahl verschiedener Störungen der Gene des Chromosomen-



abschnitts 11p15.5 verursacht, die an der Regulation der Körpergröße beteiligt sind und dem genomischen Imprinting unterliegen (Yachelevich, 2015). Gene, deren Aktivität durch Imprinting reguliert werden, werden nicht wie die meisten anderen Gene sowohl vom paternalen als auch maternalen Allel exprimiert, sondern nur von einem der beiden (Ko, 2013). Vereinfachend lässt sich sagen, dass paternale Gene i. d. R. das Größenwachstum fördern, während maternale Gene wachstumshemmend wirken (Milani et al., 2014). Durch eine Störung dieser Imprintingmuster kann es u. a. zu einer Inhibition der wachstumshemmenden maternalen Allele bzw. zu einer Verstärkung der wachstumsfördernden paternalen Gene kommen; beides mit dem Effekt eines vermehrten Wachstums. Neben einem gestörten Imprinting, welches mit einem Anteil von ca. 55 % die Hauptursache des BWS darstellt, können noch weitere genetische Veränderungen zu dessen Entstehung führen (Ko, 2013). Dazu gehören u. a. die paternale uniparentale Disomie (UPD) mit einem Anteil von ca. 20 % sowie Translokationen, Insertionen, Duplikationen und Deletionen, wobei letztere nur einen geringen Anteil an den Ursachen des BWS einnehmen (Pappas, 2015; Chen, 2012). In ca. 20 % der Fälle ist die genetische Ursache bislang unbekannt (Mussa et al., 2016).

Pränatal weisen v. a. eine vermehrte Fruchtwassermenge, Makrosomie, Makroglossie, Plazentomegalie und Viszeromegalie, Bauchwanddefekte, hyperechogene und vergrößerte Nieren sowie eine auffällig lange Nabelschnur auf das Vorliegen eines BWS hin (Chen, 2012). Ähnlich wie beim SGBS kommt es auch beim BWS gehäuft zu Frühgeburten (Mussa et al., 2016). Die perinatale Mortalität wird auf ca. 20 % geschätzt und beruht v. a. auf Komplikationen, die sich aus eben jener Frühgeburtslichkeit sowie durch Atemprobleme aufgrund der Makroglossie ergeben (Yachelevich, 2015). Postnatal fallen die Kinder i. d. R. durch eine Makrosomie, Bauchwanddefekte – wie Omphalozele, Diastasis recti und umbilikale Hernien –, Makroglossie, Viszeromegalie, Nierenauffälligkeiten, Hemihyperplasie sowie spezielle Gesichtsauffälligkeiten auf. Ferner können Naevi flammei, strukturelle Herzdefekte, postnatale Hypoglykämien und Gaumenspalten vorliegen (Milani et al., 2014).

### 2.3 Zielsetzung der Arbeit

In dieser Arbeit erfolgt eine retrospektive Analyse der im Zeitraum von 1999 bis 2014 bzw. 2007 bis 2014 an den Universitätsfrauenkliniken Bonn und Köln pränatal diagnostizierten fetalen polyzystischen Nierenerkrankungen. Folgende Aspekte werden dabei näher untersucht:

- I. Darstellung der sonomorphologischen Auffälligkeiten der untersuchten Feten im pränatalen Ultraschall unter der Fragestellung bislang nicht publizierter morphologischer Veränderungen
- II. Auswertung des (pränatalen) Diagnosezeitpunkts der verschiedenen Krankheitsbilder sowie Vergleich mit den bisherigen Literaturangaben
- III. Bewertung der pränatalen Fruchtwassermenge der verschiedenen Krankheitsbilder sowie eines möglichen Zusammenhangs zwischen pränataler Fruchtwassermenge und postnataler Nierenfunktion bzw. Outcome
- IV. Beurteilung der (prognostischen) Aussagekraft und Korrelation der Laborparameter N-terminales Propeptid des B-Typ Natriuretischen Peptids,  $\beta_2$ -Mikroglobulin und Cystatin C im Hinblick auf die Nierenfunktion und das Outcome der erkrankten Feten
- V. Analyse der Nierenmorphologie unter besonderer Berücksichtigung der Echogenität und Kalzifizierung des Parenchyms, der Größe und Lokalisation von Zysten, der Darstellung des NBKS sowie der kortikomedullären Differenzierung unter der Fragestellung Syndrom-spezifischer Charakteristika
- VI. Auswertung und graphische Darstellung der Nierenbiometrie der erkrankten Feten im Vergleich zu einer gesunden Referenzpopulation
- VII. Erhebung und Beurteilung der Befunde der Karyotypisierungen und DNA-Sequenzierung sowie Abgleich der Ergebnisse mit Gendatenbanken. Beleuchtung der genetischen Ursachen der verschiedenen Syndrome sowie der Phänotyp-Genotyp-Korrelationen unter Berücksichtigung der in der Literatur gemachten Angaben
- VIII. Bewertung von Outcome und Verlauf der verschiedenen Erkrankungen mit besonderer Berücksichtigung der postnatalen Notwendigkeit intensivmedizinischer Maßnahmen, postnatalen Entwicklung der Nierenfunktion (Notwendigkeit von Dialyse und Nierentransplantation) sowie Darstellung der allgemeinen kindlichen Entwicklung

Ziel der Arbeit ist, durch die Beleuchtung der o. g. Fragen einen Informationsgewinn über die zum Teil sehr seltenen Krankheitsbilder im Allgemeinen zu erhalten sowie Erkenntnisse über die Nierenbiometrie, -morphologie und über mögliche prognostische Parameter im Besonderen zu gewinnen, um die pränatale Diagnostik und Beratung der werdenden Eltern bezüglich Prognose und Verlauf der Erkrankung ihres Kindes weiter zu verbessern.

### **3. Methoden und Material**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden 69 Feten von 61 Patientinnen mit pränatal diagnostizierten, polyzystischen Nierenerkrankungen retrospektiv untersucht. Eingeschlossen wurden dabei die in den Jahren 1999 – 2014 in der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin im Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde am Universitätsklinikum Bonn (UKB) und die in den Jahren 2007 – 2014 in der Abteilung für Pränatale Medizin und Geburtshilfe der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Köln (UKK) aufgetretenen Fälle mit beidseitigen polyzystischen Nierenerkrankungen.

#### **3.2 Erfassung des Datenmaterials**

Die Erhebung der Patienten- und Untersuchungsdaten erfolgte mithilfe der Programme View point (Version 5.6.23.59) und Orbis (Versionen 21-SPO8.04.2301 und 21-SPO8.04.2303). Es wurde sowohl analog und digital dokumentiertes Datenmaterial, inklusive der Auswertung archivierter Patientenakten, als auch digital gespeichertes Foto- und Videomaterial ausgewertet. Wurde die Weiterbetreuung der lebendgeborenen Kinder durch die Kinderkliniken des UKB oder UKK vorgenommen, konnten diese Daten ebenfalls mithilfe des Programms Orbis (s. o.) erhoben werden. Bei unklarem Outcome oder Verlauf eines Falles wurden bei vorliegendem Einverständnis der Eltern Daten aus externen Krankenhäusern sowie von niedergelassenen gynäkologischen und kinderärztlichen Praxen angefordert und bis zum Ende des Nachverfolgungszeitraums (Dezember 2015) ausgewertet.

#### **3.3 Sonographische Untersuchung**

Für die pränatalen Ultraschalluntersuchungen wurden folgende Untersuchungsgeräte verwendet: Philips ATL HDI 5000, Philips iU22, Philips EPIQ 7, Siemens Acuson Aspen, Siemens Acuson Sequoia, GE Voluson E8, GE (Kretz) Voluson 750, GE Logiq 9 und Toshiba Aplio.

Neben der biometrischen Vermessung der Feten erfolgte eine genaue Untersuchung auf fetale Fehlbildungen. Zudem wurden bei der Untersuchung anamnestiche Informationen – unter besonderer Berücksichtigung der gynäkologischen und familiären Anamnese – erhoben, dokumentiert und im Rahmen dieser Arbeit ausgewertet.

Die Vermessung der Nieren erfolgte entweder zum Zeitpunkt der pränatalen Ultraschalluntersuchung oder durch retrospektive Vermessung der dokumentierten Ultraschallbilder. Dabei wurde, falls dies anhand der Datenlage möglich war, sowohl der longitudinale, transversale als auch anterior-posteriore (AP) Durchmesser (in mm) der Nieren bestimmt. Die Berechnung des Nierenvolumens (in ml) erfolgte durch das Programm View point (s. o.) basierend auf der Formel:

longitudinaler Durchmesser x transversaler Durchmesser x AP-Durchmesser x 0,5233 (Yu et al., 2000).

Bei Werten oberhalb des in Orbis hinterlegten zulässigen Höchstwertes erfolgte die Berechnung des Volumens per Hand. Wenn möglich, erfolgte die Vermessung der Nieren und die Berechnung des Nierenvolumens separat für die linke sowie für die rechte Niere. Zur übersichtlicheren graphischen Darstellung wurden aus den Messwerten der linken und rechten Niere die Mittelwerte gebildet und für die Auswertung genutzt. Bei Vorliegen nur eines seitenspezifischen Messwerts wurde dieser als Mittelwert eingesetzt. Zur Auswertung der erhobenen Messwerte wurden diese mit Referenzwerten gesunder Feten verglichen. Für die entsprechenden Referenzen der Nierenparameter siehe van Vuuren et al. (van Vuuren et al., 2012). Die graphische Darstellung der Messergebnisse erfolgte mit Hilfe des Instituts für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn (siehe Kapitel 4.2.4.2 und Kapitel 7).

### **3.4 Laborparameter – Probengewinnung, Verarbeitung und Auswertung**

Die Bestimmung der Laborparameter N-terminales Propeptid des B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP),  $\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_2$ M) und Cystatin C erfolgte aus fetalem Serum. Dieses wurde im Rahmen der pränatalen Diagnostik mittels Chordozentese gewonnen. Die Verarbeitung der Proben erfolgte in den Zentrallaboren der Universitätskliniken Bonn (UKB) und Köln (UKK). Die Bestimmungsmethoden dieser beiden Zentrallabore werden im Folgenden aufgeführt. Im UKB erfolgt die Messung der NT-proBNP-Konzentration mit dem Messverfahren CLIA (LOCI), dem Reagenz PBNP Flex<sup>®</sup> reagent cartridge (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) sowie dem Gerät Dimension Vista<sup>®</sup> (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH). Im UKK wird der proBNP II-Test (Roche Diagnostics) mit dem Gerät

Cobas E602 (Roche Diagnostics) angewandt.  $\beta$ 2M wird im UKB mit dem Reagenz B2MIC Flex<sup>®</sup> reagent cartridge (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) und dem Gerät Dimension Vista<sup>®</sup> System (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) bestimmt. Das UKK verwendet hierfür den Tina-quant  $\beta$ 2-Mikroglobulin-Test (Roche Diagnostics) und das Cobas C 702 (Roche Diagnostics). Die Konzentrationsmessung von Cystatin C erfolgt im UKB mit dem Reagenz CYSCi Flex<sup>®</sup> Reagenzkassette (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH) und dem Gerät Dimension Vista<sup>®</sup> System (Siemens Healthcare Diagnostics GmbH). Im UKK erfolgte die Messung mit Hilfe des Tina-quant<sup>®</sup> Cystatin C-Tests (Roche Diagnostics) und dem Cobas C 702 (Roche Diagnostics).

Zur Auswertung der erhobenen Messwerte wurden diese mit Referenzwerten gesunder Feten verglichen. Für die entsprechenden Referenzen von NT-proBNP siehe Merz et al.; für die Referenzwerte von  $\beta$ 2M und Cystatin C siehe Bökenkamp et al. (Merz et al., 2010; Bökenkamp et al., 2001).

### **3.5 Genetische Untersuchungen**

Bei einem Teil des Kollektivs wurden pränatal genetische Untersuchungen in Form einer Karyotypisierung bzw. einer DNA-Sequenzierung durchgeführt. Die benötigten fetalen Zellen wurden dafür mittels Amniozentese, Chorionzottenbiopsie oder Chordozentese gewonnen. Die Durchführung / Analyse der Untersuchungen bzw. ihrer Ergebnisse erfolgte an den entsprechenden humangenetischen Instituten des UKB und UKK.

### **3.6 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 22. Die Erstellung der Abb. 14 – 18 sowie der Abb. 27 – 50 wurden zusammen mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Informatik und Epidemiologie (IMBIE) der Universität Bonn mit Hilfe des Programmes SAS Version 9.4 durchgeführt. Für die graphische Veranschaulichung der Normkurven dieser Abbildungen wurden sowohl die Regressiongeraden (REF) als auch die oberen und unteren 95 %-Konfidenzintervalle dargestellt. Lag keine Funktionsgleichung für die Erstellung der Normbereiche vor, wurden diese mit Hilfe der in den o. g. Referenzpublikationen angegebenen Perzentilentabellen interpoliert. Anschließend wurden die Messwerte der hier untersuchten Daten in die Graphen eingefügt, um diese mit der Referenz gesunder Feten vergleichbar zu machen.

Die Perzentilenangaben des Gewichts, der Körpergröße und des Kopfumfangs (KU) der Neugeborenen in den Fallbeschreibungen basieren auf der Publikation von Voigt et al. (Voigt et al., 2006). Die Angaben der Fruchtwassermenge entsprechen den in der Publikation von Magann et al. aufgeführten Kriterien (Magann et al., 2000).

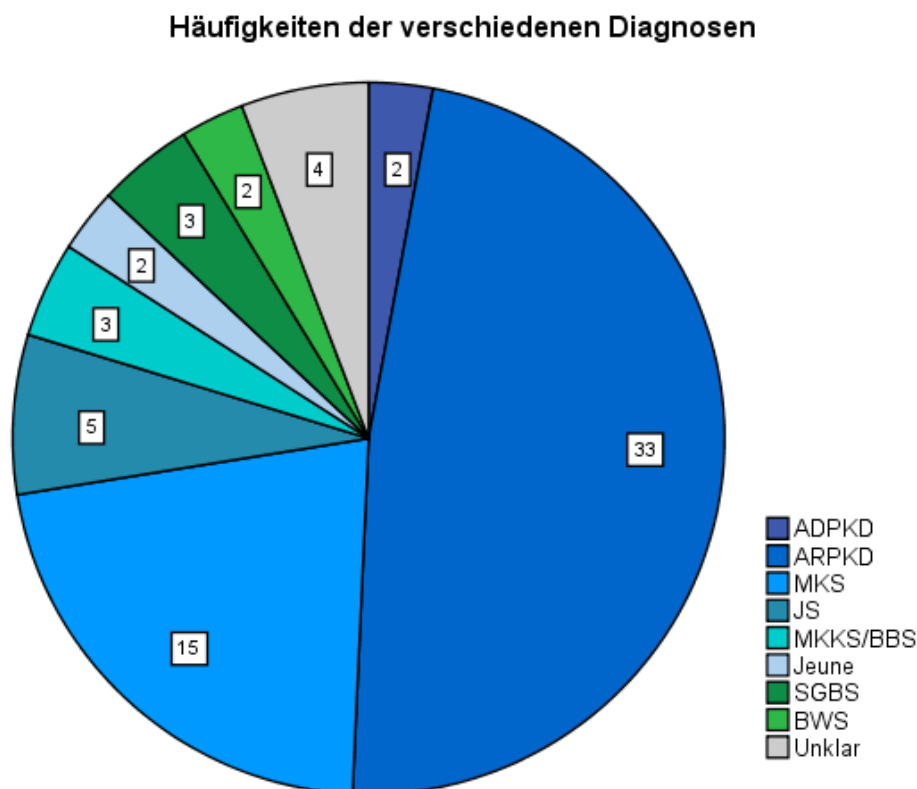
Die aufgeführte Methodik wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn mit der Referenznummer 290/15 befürwortet.

## 4. Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung des Kollektivs

#### 4.1.1 Häufigkeiten der verschiedenen Ursachen polyzystischer Nieren innerhalb des untersuchten Kollektivs

Bei den insgesamt 69 untersuchten Feten wurde bei 33 Feten (47,8 %) ARPKD, bei 2 Feten (2,9 %) ADPKD, bei 15 Feten (21,7 %) MKS, bei 5 Feten (7,2 %) JS, bei jeweils 3 Feten (4,4 %) MKKS/BBS bzw. SGBS und bei jeweils 2 Feten (2,9 %) Jeune Syndrom bzw. BWS diagnostiziert. Bei 4 der Feten (5,8 %) konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden.



**Abb. 1:** Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen innerhalb des Kollektivs ( $N_{\text{ges}} = 69$ ). Die Anzahl der einzelnen Syndrome ist innerhalb des Kreisdiagramms numerisch dargestellt; ADPKD: autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; ARPKD: autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung; MKS: Meckel-Gruber Syndrom; JS: Joubert Syndrom; MKKS: McKusick-Kaufman Syndrom; BBS: Bardet-Biedl Syndrom; Jeune: Jeune Syndrom; SGBS: Simpson-Golabi-Behmel Syndrom; BWS: Beckwith-Wiedemann Syndrom.



#### **4.1.2 Verwandtschaftsverhältnisse innerhalb des untersuchten Kollektivs**

13 der 69 Feten (18,8 %) hatten Geschwister innerhalb des untersuchten Kollektivs bzw. 5 der 61 (8,2 %) untersuchten Schwangeren waren mehrmals mit einem an einer polyzystischen Nierenerkrankung erkranktem Kind schwanger. Unter den 33 Feten mit ARPKD bestanden keine Verwandtschaftsverhältnisse. Ebenso nicht bei den an ADPKD, MKKS/BBS, Jeune, SGBS und BWS erkrankten Feten sowie den Feten mit unklarer Erkrankungsursache. Im Patientenkollektiv mit MKS waren 3 Patientinnen jeweils 2-mal mit einem an MKS erkrankten Fetus schwanger (Fetus 23 und 26, Fetus 45 und 46, Fetus 54 und 55), 1 Patientin 4-mal (Fetus 48 – 51). Von den 5 untersuchten Feten mit JS waren 3 Feten Kinder derselben Patientin (Fetus 58 – 60, siehe Tab. 14 des Anhangs).

Bei 10 der 61 (16,4 %) werdenden Elternpaaren bestand Konsanguinität. Dabei waren innerhalb des Patientenkollektivs mit ARPKD 6 der 33 schwangeren Patientinnen (18,2 %) mit ihrem Ehemann verwandt. Innerhalb des Kollektivs mit MKS waren dies 3 von 9 Schwangeren (33,3 %) und innerhalb des Kollektivs mit JS 1 der 3 Patientinnen (33,3 %). Eine positive Familienanamnese in Bezug auf die Erkrankung war insgesamt in 17 der 61 (27,9 %) Familien vorhanden.

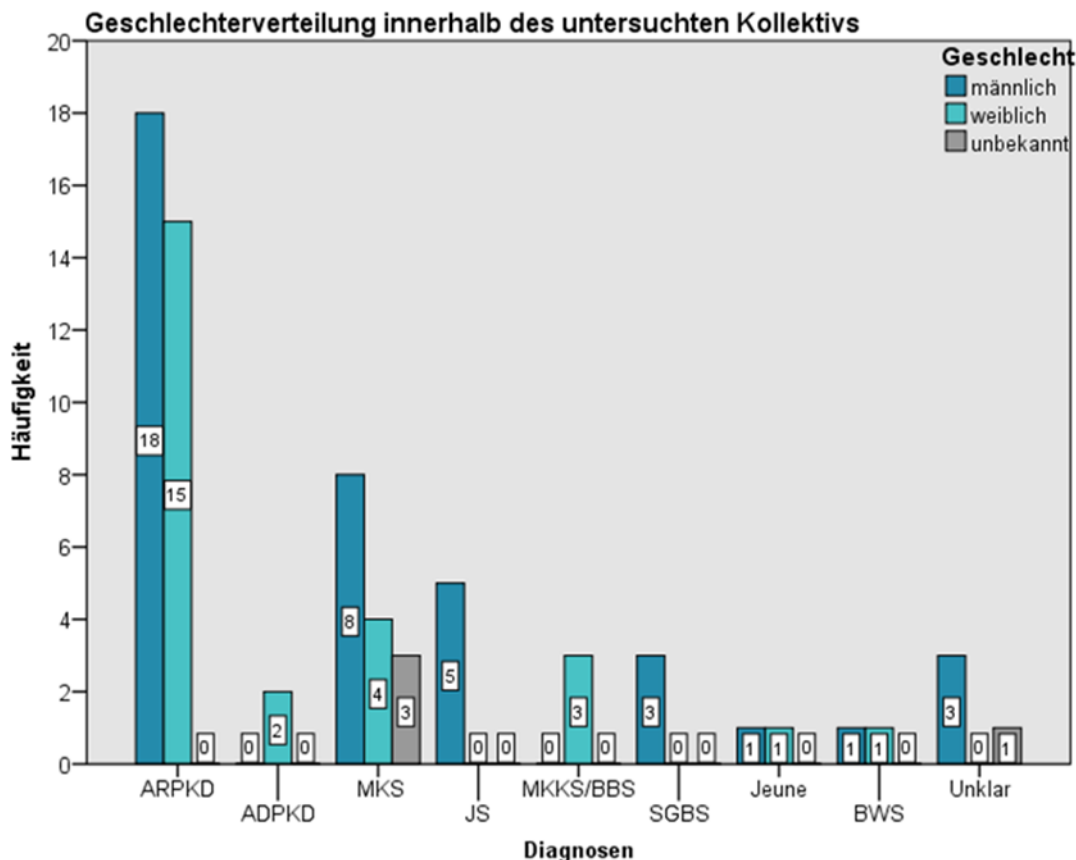
#### **4.1.3 Pränataler Diagnosezeitpunkt**

Zum Zeitpunkt der Diagnose lag das Alter der Feten mit ARPKD durchschnittlich in der 25. SSW mit einer Spannbreite von der 16. bis 38. SSW. Bei den beiden Kindern mit ADPKD wurden die Diagnosen in der 20. bzw. 32. SSW bei bekannter familiärer Belastung gestellt. Bei den Feten mit JS und SGBS erfolgte die Diagnosestellung durchschnittlich in der 20. SSW (Spannbreite 16. – 21. SSW bzw. 17. – 22. SSW). Bei den Feten mit MKKS/BBS erfolgte sie durchschnittlich in der 28. SSW (Spannbreite 22. – 37. SSW) und bei den Feten mit unklarer Erkrankungsursache durchschnittlich in der 23. SSW (Spannbreite 20. – 26. SSW). Bei den Feten mit Jeune Syndrom lag der Diagnosezeitpunkt in der 23. bzw. 26. SSW und bei den Feten mit BWS in der 21. bzw. 28. SSW. Bei den an MKS erkrankten Feten wurde die Erkrankungsursache durchschnittlich in der 18. SSW mit einer Spannbreite von der 11. bis zur 35. SSW bestimmt.

## 4.2 Ergebnisse der pränatalen Ultraschalluntersuchung

### 4.2.1 Geschlechterverteilung der untersuchten Feten

39 der 69 untersuchten Feten (56,5 %) waren männlich, 26 (37,7 %) weiblich. Bei 4 Feten (5,8 %) wurde das Geschlecht nicht dokumentiert oder konnte morphologisch nicht bestimmt werden. Von den 33 an ARPKD erkrankten Feten waren 18 (54,5 %) männlich und 15 (45,5 %) weiblich. Die beiden Feten mit ADPKD sowie die 3 Feten mit MKKS/BBS waren alle weiblich, die 5 Feten mit JS und die 3 Feten mit SGBS waren alle weiblich, die 5 Feten mit JS und die 3 Feten mit SGBS waren alle weiblich, die 5 Feten mit JS und die 3 Feten mit SGBS waren alle weiblich. Von den 2 Feten mit Jeune Syndrom und BWS war jeweils 1 Fetus männlichen und 1 Fetus weiblichen Geschlechts. Von den 15 Feten mit MKS hatten 8 (53,3 %) ein männliches, 4 (26,7 %) ein weibliches und 3 (20 %) ein unbekanntes Geschlecht. Bei den 4 Feten mit unklarem Syndrom war das Geschlecht eines Fetus nicht bekannt, die übrigen 3 Feten waren männlich.



**Abb. 2:** Geschlechterverteilung innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen; es wird die Anzahl an Kindern mit weiblichem, männlichem oder unbekanntem Geschlecht innerhalb einer Diagnosegruppe angegeben; die Anzahl ist innerhalb der Balken numerisch dargestellt; Abkürzungen siehe Abb. 1.

#### 4.2.2 Untersuchung der Fruchtwassermenge

**Tab. 1:** Fruchtwassermenge in Abhängigkeit von der Diagnose; Angabe der absoluten und prozentualen Häufigkeit der Fruchtwassermenge bezogen auf die jeweilige Diagnosegruppe sowie auf das Gesamtkollektiv; Abkürzungen siehe Abb.1.

		Fruchtwassermenge									Gesamtsumme
		Diagnose									
		ARPKD	ADPKD	MKS	JS	MKKS/BBS	SGBS	Jeune	BWS	Unklar	
<b>Normbereich</b>	Anzahl	6	1	7	5	3	1	2	0	1	26
	% in Diagnose	18,2%	50,0%	46,7%	100,0%	100,0%	33,3%	100,0%	0,0%	25,0%	37,7%
<b>Oligohydramnion</b>	Anzahl	20	1	5	0	0	0	0	0	2	28
	% in Diagnose	60,6%	50,0%	33,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	50,0%	40,6%
<b>Anhydramnion</b>	Anzahl	7	0	3	0	0	0	0	0	1	11
	% in Diagnose	21,2%	0,0%	20,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	25,0%	15,9%
<b>Polyhydramnion</b>	Anzahl	0	0	0	0	0	2	0	2	0	4
	% in Diagnose	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	66,7%	0,0%	100,0%	0,0%	5,8%
Gesamtsumme	Anzahl	33	2	15	5	3	3	2	2	4	69
	% in Diagnose	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Bei den 33 Schwangerschaften mit ARPKD lag zum Zeitpunkt der Diagnose die Fruchtwassermenge bei 6 Feten (18,2 %) im Normbereich, bei 20 (60,6 %) lag ein Oligohydramnion und bei 7 (21,2 %) ein Anhydramnion vor. Bei den 2 Feten mit ADPKD war die Fruchtwassermenge einmal (50 %) im Normbereich und einmal (50 %) in Form eines Oligohydramnions erniedrigt. Bei den 15 Feten mit MKS war die Fruchtwassermenge 7-mal (46,7 %) normwertig, 5-mal (33,3 %) wurde ein Oligohydramnion und 3-mal (20 %) ein Anhydramnion dokumentiert. Bei den 5 Feten mit JS, den 3 Feten mit MKKS/BBS und den 2 Feten mit Jeune Syndrom lag die Fruchtwassermenge immer im Normbereich. Bei 2 der 3 Feten (66,7 %) mit SGBS zeigte sich ein Polyhydramnion, bei einem Fetus (33,3 %) war die Fruchtwassermenge normwertig. Die beiden Feten mit BWS (100 %) wiesen ebenfalls ein Polyhydramnion auf. Bei den 4 Feten mit unklarer Diagnose hatte 1 Fetus eine normgerechte Fruchtwassermenge, 1 Fetus ein Anhydramnion und 2 Feten hatten ein Oligohydramnion. Insgesamt wiesen demnach 26 aller 69 (37,7 %) Schwangerschaften eine normwertige Fruchtwassermenge, 28 (40,6 %) ein Oligohydramnion, 11 (15,9 %) ein Anhydramnion und 4 (5,8 %) ein Polyhydramnion auf. Die Feten mit ARPKD zeigten in 81,8 % (n = 27) der Fälle eine erniedrigte Fruchtwassermenge. Bei den Feten mit MKS zeigte sich in 46,7 % (n = 7) der Fälle eine normwertige und in 53,3 % (n = 8) eine erniedrigte Fruchtwassermenge. Beim JS, MMKS/BBS und Jeune Syndrom,

war die Fruchtwassermenge in allen Fällen ( $n = 10$ ) normwertig. Eine erhöhte Fruchtwassermenge kam nur beim SGBS und BWS ( $n = 4$ ) vor. Die Definitionen eines Oligo-, An- und Polyhydramnion richten sich hierbei nach der Publikation von Magann et. al. (Magann et al., 2000).

#### **4.2.3 Morphologische Auffälligkeiten in der pränatalen Ultraschalluntersuchung**

Im Folgenden wird auf die morphologischen Auffälligkeiten der Feten eingegangen werden, die während der pränatalen Ultraschalluntersuchungen festgestellt wurden. Die Morphologie der Nieren wird in Kapitel 4.2.4.1 gesondert behandelt.

Bei der Untersuchung der Feten mit ARPKD wurden folgende morphologische Auffälligkeiten festgestellt: Bei 13 der 33 (39,4 %) Feten zeigte sich eine Thoraxhypoplasie. Kardiovaskuläre Auffälligkeiten kamen bei 11 der 33 (33,3 %) Feten vor. 6 der 11 Feten wiesen eine Myokardhypertrophie, 4 Feten einen Perikarderguss, weitere 4 Feten eine Kardiomegalie, 1 Fetus eine aberrierende A. subclavia dextra, 1 Fetus eine Herzdilatation und 1 Fetus einen hyperreflektorischen Papillarmuskel sowie white spots auf. Auffälligkeiten des GIT wurden bei 2 der 33 (6,1 %) Feten festgestellt. Bei 4 der 33 (12,1 %) Feten zeigten sich Auffälligkeiten im Bereich des ZNS. Bei 1 Fetus ließ sich eine Ventrikulomegalie, bei einem anderen eine vergrößerte Fossa posterior, bei einem dritten eine Ventrikulomegalie in Kombination mit einer Zyste der Fossa posterior und bei einem vierten eine Zyste der Fossa posterior in Kombination mit einer Cisterna magna darstellen. Bei 3 der 33 (9,1 %) Feten wurden Auffälligkeiten der Schädel- und Gesichtsform beschrieben. 1 Fetus wies einen Dolichocephalus, 1 Fetus ein Nackenödem und 1 Fetus eine Mikrognathie auf. Bei 18 der 33 Feten (54,5 %) fiel aufgrund der verminderten fetalen Urinproduktion eine fehlende Harnblasenfüllung auf.

Die 2 an ADPKD erkrankten Feten zeigten neben den in Kapitel 4.2.4 aufgeführten Nierenveränderungen keine weiteren sonographischen Besonderheiten.

Bei 6 der 15 (40 %) an MKS erkrankten Feten konnte aufgrund einer verminderten Urinproduktion keine Füllung der Harnblase dargestellt werden. Der Thorax zeigte sich in 4 der 15 Fällen (26,7 %) im Sinne einer Thoraxhypoplasie verändert. 1 dieser 4 Feten wies zudem einen Hydrothorax auf. Kardiovaskuläre Auffälligkeiten kamen ebenfalls bei 4 der 15 (26,7 %) Feten vor. Bei 2 Feten fielen eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, bei weiteren 2 Feten eine Myokardhypertrophie und bei jeweils 1 Fetus eine Kardiomegalie

bzw. ein hyperreflektorischer Papillarmuskel auf. 12 der 15 (80 %) Feten wiesen eine okzipitale Enzephalozele, 1 Fetus (6,7 %) eine Exenzephalie und 1 weiterer Fetus (6,7 %) eine Anezephalie auf. Bei jeweils 1 der 12 Feten mit okzipitale Enzephalozele lag zudem eine Ventrikulomegalie, eine Mikrozephalie, eine Vermisaplasie bzw. eine Ventrikulomegalie in Kombination mit einer Vermishypoplasie und Fossa posterior Zyste vor. Des Weiteren wiesen 2 der 15 Feten (13,3 %) einen Dolichozephalus, 1 Fetus (6,7 %) ein Lemon sign und 1 Fetus (6,7 %) ein flaches Gesichtsprofil auf. Skelettale Fehlbildungen wurden in 8 der 15 Fälle (53,3 %) dokumentiert. 4 Feten (26,7 %) wiesen eine beidseitige Hexadaktylie der Hände, 2 Feten (13,3 %) eine einseitige Hexadaktylie der Hände und 1 Fetus (6,7 %) eine Hexadaktylie aller vier Extremitäten auf. 1 der 4 Feten mit beidseitiger Hexadaktylie (Fetus 43) wies zudem eine beidseitige Radiusaplasie sowie eine Rhizomelie auf. Ein weiterer Fetus (Fetus 51) zeigte ebenfalls eine Rhizomelie.

Bei den 5 an JS erkrankten Feten wies Fetus 57 eine Hypospadie, white spots, eine Trikuspidalklappeninsuffizienz, ein flaches Profil mit breiter Nase und Exophthalmus, sowie eine Ventrikulomegalie in Kombination mit einer vergrößerte Cisterna magna, einer partiellen Agenesie des Corpus callosum und einer Vermisaplasie auf. Bei Fetus 58 zeigte sich eine Ventrikulomegalie in Kombination mit einer Vermisaplasie und bei Fetus 56 eine Ventrikulomegalie in Kombination mit einer vergrößerte Cisterna magna, Vermis- und Cerebellumhypoplasie sowie partieller Agenesie des Corpus callosum. Bei den Feten 59 und 60 waren eine okzipitale Enzephalozele in Kombination mit einer Vermisaplasie sichtbar.

Die 3 Feten mit MKKS/BBS fielen alle durch das Vorliegen eines Hydrometrokolpos auf. Ein Fetus (Fetus 61) wies zudem einen Perikarderguss und eine einseitige Hexadaktylie der Füße auf. Ein anderer Fetus (Fetus 11) präsentierte sich mit einem AVSD in Kombination mit einer persistierenden linken V. cava superior sowie einer beidseitigen Hexadaktylie der Hände. Beim dritten Fetus (Fetus 62) zeigte sich eine beidseitige Hexadaktylie der Füße. Bei den beiden an Jeune Syndrom erkrankten Feten wies Fetus 63 einen schmalen Thorax, einen schmalen linken Ventrikel und Aortenbogen, eine Deformität der langen Röhrenknochen sowie eine Ventrikulomegalie auf. Fetus 64 fiel durch einen hypoplastischen Thorax, einen VSD, einen Dolichozephalus, ein Stirnödem, eine hypoplastische Nase, Mikrognathie, eine Makroglossie sowie eine Mikromelie aller Gliedmaßen auf.

Bei allen 3 Feten mit SGBS wurde im pränatalen Schall eine Zwerchfellhernie nachweisbar. Fetus 24 wies zudem ein Stirn- und Nackenödem, ein flaches Gesichtsprofil, eine Makroglossie sowie eine hypoplastische Nase auf. Bei Fetus 65 wurde eine Hypospadie detektiert.

Bei den beiden Feten mit BWS wurde eine Makroglossie auffällig. Fetus 12 zeigte zudem eine Trikuspidalklappeninsuffizienz.

Von den 4 Feten mit unklarer Diagnose wiesen 3 (75 %) eine fehlende Harnblasenfüllung auf. Fetus 68 fiel zudem durch einen schmalen Thorax, eine Dextrokardie, einen hyperechogenen Darm, eine Gastroschisis, ein flaches Gesichtsprofil, eine Skoliose sowie eine Deformität der langen Röhrenknochen auf. Fetus 27 zeigte eine Ventrikulomegalie in Kombination mit einer Cerebellumhypoplasie sowie einer partiellen Agenesie des Corpus callosum. Fetus 69 zeigte von der fehlenden Harnblasenfüllung abgesehen keine weiteren Auffälligkeiten. Fetus 13 wies eine Myokardhypertrophie in Kombination mit Herzdilatation und persistierender linken V. cava superior auf.

#### **4.2.4 Untersuchung der fetalen Nieren**

##### **4.2.4.1 Nierenmorphologie**

In den Tab. 2 – 11 wird die sonographische Morphologie der fetalen Nieren des Patientenkollektivs beschrieben. Dabei wird auf die Echogenität und die kortikomedulläre Differenzierung (CMD) der Nieren, die Größe und Lokalisation von Zysten, die Kalzifizierung des Parenchyms sowie auf Veränderungen des Nierenbeckenkelchsystems (NBKS) eingegangen. Zur Beurteilung der Echogenität des Nierenparenchyms wurde das Leberparenchym als Vergleich herangezogen. Bei mehrfach untersuchten Feten wurde die Entwicklung der Nierenmorphologie im Verlauf der Schwangerschaft untersucht.

Von den 33 an ARPKD erkrankten Feten wiesen die Nieren von 4 Feten (12,1 %) eine reverse CMD mit hyperechogener Medulla und hypoechogenem Kortex auf (siehe Tab. 2 und 3). Die Nieren der übrigen 29 Feten (87,9 %) zeigten eine fehlende CMD. Bei diesen 29 Feten mit aufgehobener CMD, stellten sich Kortex und Medulla bei 24 Feten (82,8 %) hyperechogen und bei 5 Feten (17,2 %) isoechogen zur Leber dar. Zysten ließen sich bei 20 der 33 Feten (60,6 %) nachweisen. Diese zeigten eine variable Größe von 1 bis max. 9 mm und eine Größenzunahme mit fortschreitendem Gestationsalter (GA).

**Tab. 2:** Nierenmorphologie der Feten mit autosomal-rezessiver polyzystischer Nierenerkrankung (ARPKD) Teil I; Echogenität angegeben im Vergleich zur Leber; CMD: Kortikomedulläre Differenzierung; NBKS: Nierenbeckenkelchsystem; GA: Gestationsalter (in Wochen).

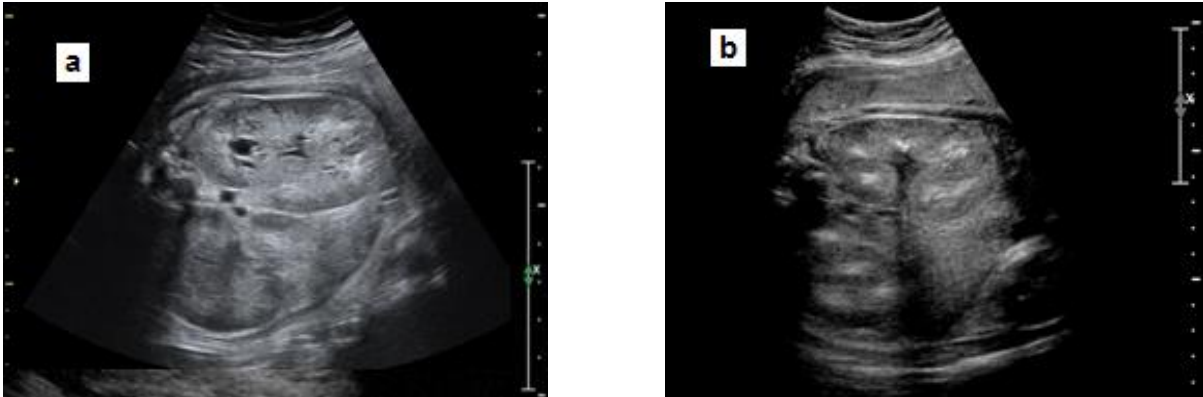
Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
ARPKD	1	29	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-3 mm in der Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	1	32	hypoechogen	hyperechogen	reverse	Zysten von 3-5 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	2	33	hypoechogen	hyperechogen	reverse	multiple Zysten von < 1 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	3	31	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	wenige Zysten von 1-7 mm in der Medulla	ja	unauffällig
ARPKD	3	32	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	zunehmende Anzahl an Zysten von 1-7 mm in Kortex & Medulla	ja	unauffällig
ARPKD	3	36	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	zunehmende Anzahl an Zysten von 1-7 mm in Kortex & Medulla	ja	unauffällig
ARPKD	4	33	hypoechogen	hyperechogen	beginnend reverse	Zysten von 1-4 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	5	24	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	6	24	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	6	28	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	wenige Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	7	26	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	8	19	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-4 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	8	28	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	zunehmende Anzahl an Zysten von 1-5 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	8	31	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	zunehmende Anzahl an Zysten von 1-7 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	14	26	isoechogen	isoechogen	fehlend	multiple Zysten von 1-6 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	15	27	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	wenige Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	16	24	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	wenige Zysten von 1-2 mm im Kortex	keine	unauffällig
ARPKD	16	32	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-7 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	16	35	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-9 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	17	21	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	18	28	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	19	25	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	19	32	hypoechogen	hyperechogen	reverse	keine	keine	unauffällig
ARPKD	19	35	hypoechogen	hyperechogen	reverse	keine	keine	unauffällig

**Tab. 3:** Nierenmorphologie der Feten mit ARPKD Teil II; Echogenität angegeben im Vergleich zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

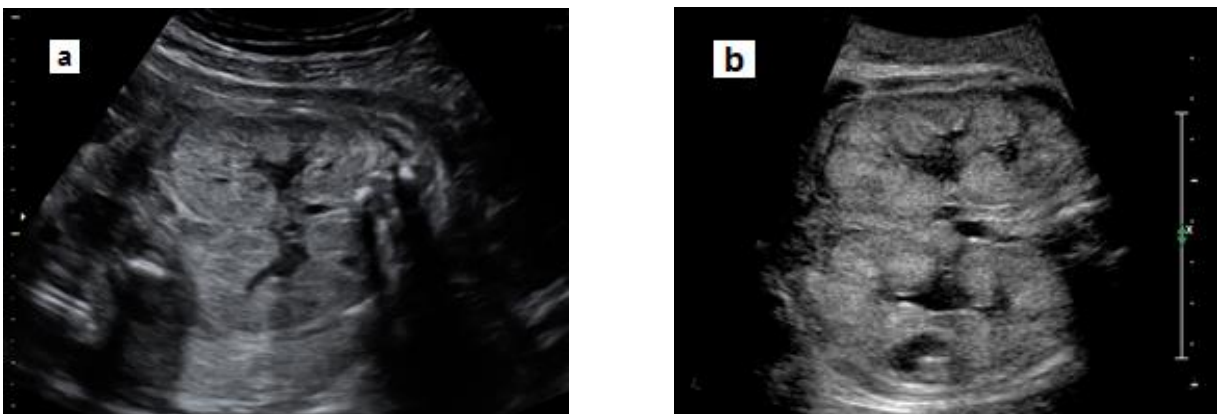
Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
ARPKD	20	38	isoechogen	isoechogen	fehlend	Zysten von 1-3 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	21	30	isoechogen	isoechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	22	21	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	25	26	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	25	31	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	wenige Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	28	19	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 3-5 mm im Kortex	keine	unauffällig
ARPKD	29	23	isoechogen	isoechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	30	16	isoechogen	isoechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	31	22	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	32	23	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	33	21	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-2 mm in der Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	34	26	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-2 mm in der Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	35	21	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	36	28	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1mm im Kortex	keine	unauffällig
ARPKD	37	28	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-2 mm in der Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	37	30	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-5 mm im Kortex	keine	unauffällig
ARPKD	37	32	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-6 mm im Kortex	keine	unauffällig
ARPKD	38	21	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	39	26	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	40	27	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-3 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
ARPKD	41	20	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ARPKD	42	25	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-5 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig



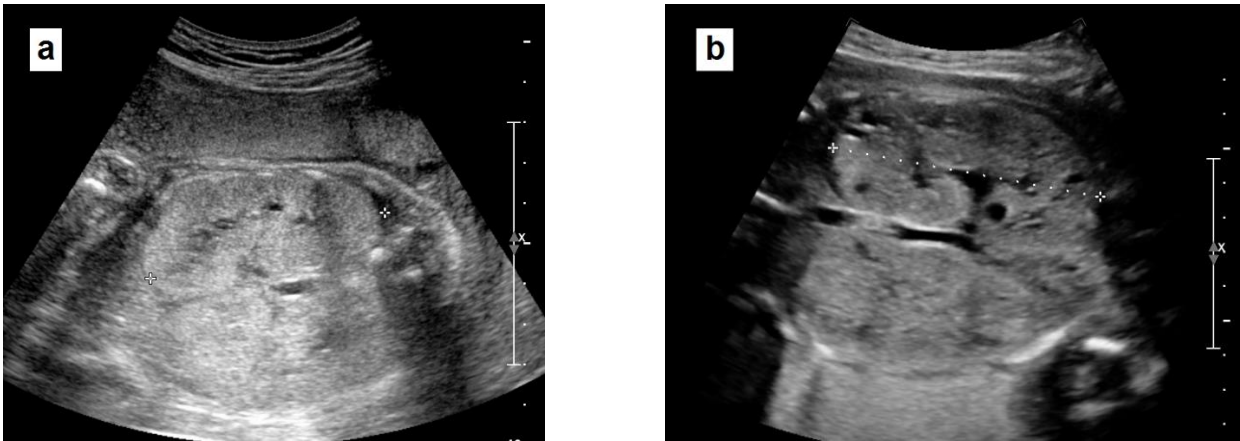
Die Zysten waren überwiegend in Kortex und Medulla lokalisiert. Seltener traten sie ausschließlich in Kortex oder Medulla auf. Das NBKS stellte sich in allen 33 Fällen unauffällig dar. Kalzifizierungen des Nierenparenchyms wurden nur bei einem der Feten (3 %) gesehen.



**Abb. 3 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an autosomal-rezessiver polyzystischer Nierenerkrankung (ARPKD) erkrankten Fetus 1 in der 32 + 5 Schwangerschaftswoche (SSW) mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert und hyperechogen; reverse kortikomedulläre Differenzierung (CMD), medulläre Zysten von 1-3 mm. b: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 2 in der 33 + 5 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert und hyperechogen; reverse CMD; winzige Zysten von 1 mm Durchmesser in Kortex und Medulla.



**Abb. 4 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 16 in der 24 + 5 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert und hyperechogen, ohne CMD; wenige, kleine kortikale Zysten erkennbar. b: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 37 in der 32 + 5 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert und hyperechogen, fehlende CMD, kortikale Zysten von 1-6 mm. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

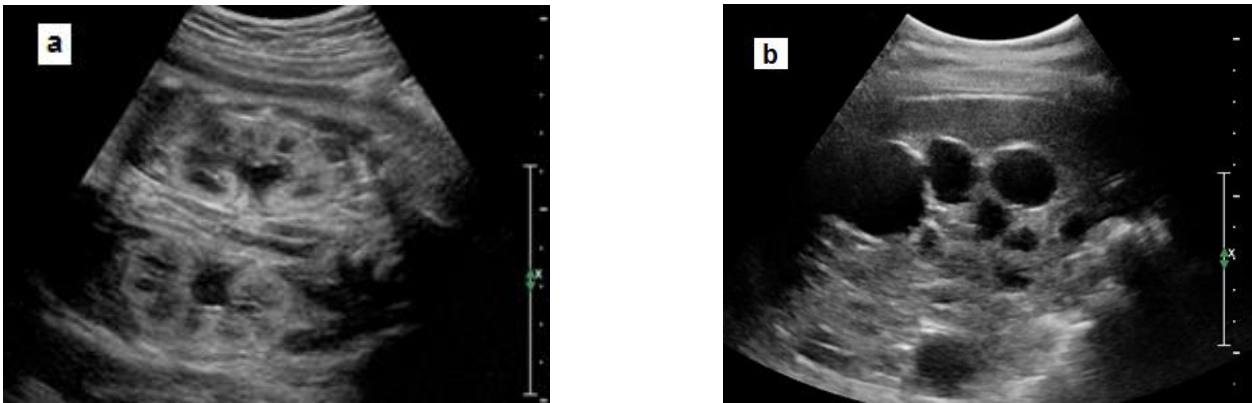


**Abb. 5 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 5 in der 24 + 6 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert und hyperechogen, fehlende CMD, keine Zysten erkennbar.  
 b: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 40 in der 27 + 6 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert und hyperechogen, fehlende CMD, kortikale und medulläre Zysten von 1-3 mm. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

Wie aus Tab. 4 ersichtlich fielen die Nieren der beiden an ADPKD erkrankten Feten durch eine erhöhte Echogenität des Kortex auf. Die CMD der Nieren war in beiden Fällen erhalten und wirkte durch die Hyperechogenität des Kortex bei Hypoechogenität der Medulla verstärkt. Es ließen sich weder Zysten noch Kalzifizierungen nachweisen. Die NBKS stellten sich normgerecht dar.

**Tab. 4:** Nierenmorphologie der Feten mit autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD); Echogenität angegeben im Vergleich zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
ADPKD	9	20	isoechogen	isoechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
ADPKD	9	25	hyperechogen	isoechogen	vorhanden	keine	keine	unauffällig
ADPKD	9	34	hyperechogen	isoechogen	vorhanden	keine	keine	unauffällig
ADPKD	10	32	hyperechogen	hypoechogen	vorhanden	keine	keine	unauffällig
ADPKD	10	35	hyperechogen	hypoechogen	vorhanden	keine	keine	unauffällig
ADPKD	10	38	hyperechogen	hypoechogen	vorhanden	keine	keine	unauffällig



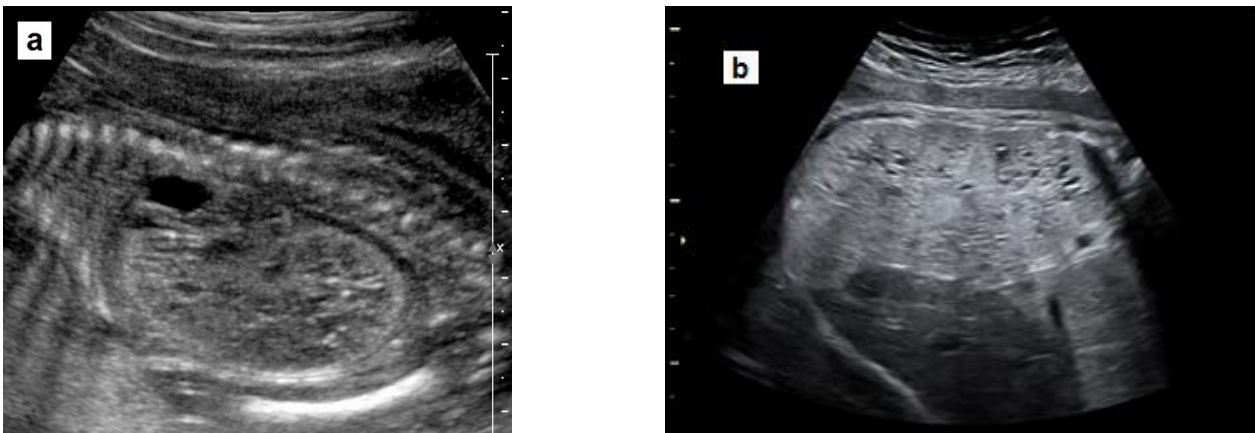
**Abb. 6 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung (ADPKD) erkrankten Fetus 10 in der 32 + 6 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert; CMD erhalten; hyperechogener Kortex und hypoechogene Medulla; keine Zysten nachweisbar.

b: Ultraschall der Nieren des an ADPKD erkrankten Vaters von Fetus 10. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

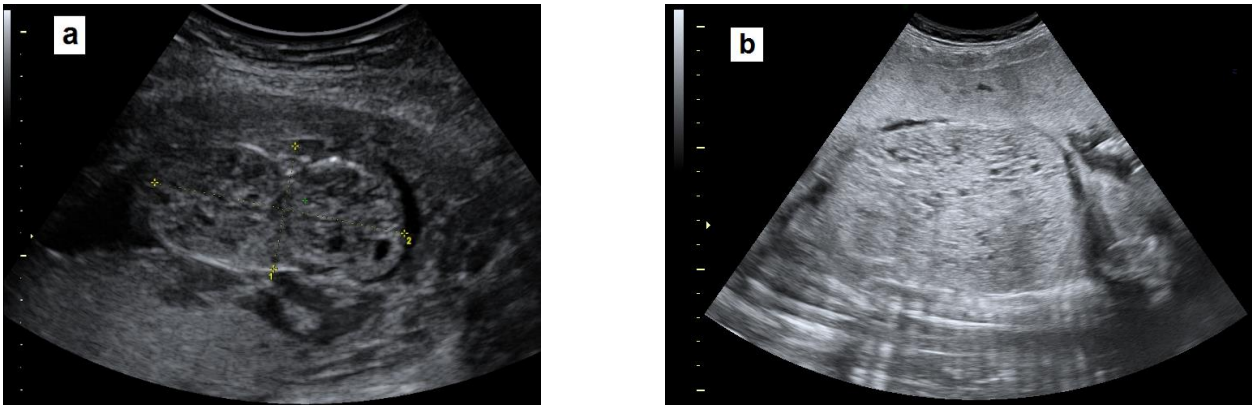
**Tab. 5:** Nierenmorphologie der Feten mit Meckel-Gruber Syndrom (MKS); Echogenität angegeben im Vgl. zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
MKS	23	35	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	multiple Zysten von 1-3 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
MKS	26	27	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	multiple Zysten von 1-3 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
MKS	26	29	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	multiple Zysten von 1-3 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
MKS	43	17	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	multiple Zysten von 1-2 mm in der Medulla	keine	unauffällig
MKS	44	29	hyperechogen	hypoechogen	fehlend	multiple Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
MKS	47	16	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	multiple Zysten von 1-3 mm in der Medulla	keine	unauffällig
MKS	49	11	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	keine	keine	unauffällig
MKS	50	12	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	keine	keine	unauffällig
MKS	51	13	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	keine	keine	unauffällig
MKS	52	19	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	multiple Zysten von 1-2 mm in der Medulla	keine	unauffällig
MKS	53	22	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	multiple Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
MKS	54	20	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	multiple Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
MKS	55	13	hyperechogen	hypoechogen	fehlend bzw. Eindruck einer verfrühten CMD	keine	keine	unauffällig

Die Nierenmorphologie der 15 an MKS erkrankten Feten konnte aufgrund fehlenden Bildmaterials nur bei 12 Feten (80 %) retrospektiv beurteilt werden. Bei allen 12 Feten kam es zu einer auffälligen Darstellung der CMD. Bei den Untersuchungen im ersten und frühen zweiten Trimenon entstand der Eindruck einer verfrühten bzw. für das GA zu weit fortgeschrittenen CMD. Der Kortex erschien hier hyper-, die Medulla hypoechogen. Bei den Untersuchungen im späten 2. bzw. 3. Trimenon war hingegen keine CMD mehr erkennbar. Hier präsentierten sich sowohl Kortex als auch Medulla hyperechogen. Zysten waren bei 8 der 12 untersuchten Feten (66,7 %) sichtbar. Diese waren i. d. R. klein, zahlreich und durchsetzten das gesamte Nierenparenchym mit betontem Auftreten in der Medulla. Bei den 4 bereits in der 11. – 13. SSW untersuchten Feten konnten im Ultraschall keine makroskopisch erkennbaren Zysten dargestellt werden.



**Abb. 7 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an Meckel-Gruber Syndrom (MKS) erkrankten Fetus 52 in der 19 + 4 SSW mit Darstellung der Niere im longitudinalen Durchmesser; Niere vergrößert, Eindruck einer verfrühten CMD mit hypoechogener Medulla und hyperechogenem Kortex, medulläre Zysten von 1-2 mm.  
b: pränataler Ultraschall des an MKS erkrankten Fetus 23 in der 35 + 3 SSW mit Darstellung der Niere im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert, hyperechogen und von multiplen, kleinen, kortikomedullären Zysten durchsetzt; fehlende CMD. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.



**Abb. 8 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an Meckel-Gruber Syndrom (MKS) erkrankten Fetus 47 in der 16 + 2 SSW mit Darstellung der Nieren im anterior-posterioren Durchmesser; Nieren vergrößert, Eindruck einer verfrühten CMD mit hypoechogener Medulla und hyperechogenem Kortex, medulläre Zysten von 1-3 mm.  
b: pränataler Ultraschall des an MKS erkrankten Fetus 26 in der 27 + 2 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert, hyperechogen und von multiplen, kleinen, kortikomedullären Zysten durchsetzt; fehlende CMD. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

Bei den 5 an JS erkrankten Feten wurde die Nierenmorphologie aufgrund fehlenden Bildmaterials nur bei 4 Feten retrospektiv beurteilt. Bei 3 Feten wiesen die Nieren kleine kortikale Zysten von max. 3 mm Durchmesser auf. Eine CMD der Nieren war nur bei 2 der 4 Feten zu erkennen. Der Kortex stellte sich in 3 Fällen iso- und in einem Fall hyperechogen dar. Die Echogenität der Medulla war in jeweils 2 Fällen iso- bzw. hypoechogen. Kalzifizierungen oder Veränderungen des NBKS kamen nicht vor.

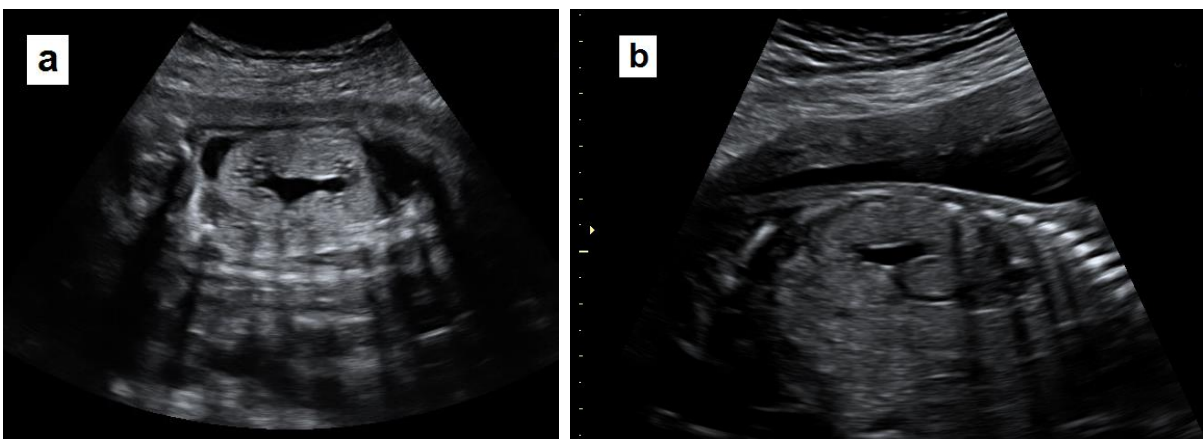
**Tab. 6:** Nierenmorphologie der Feten mit Joubert Syndrom (JS); Echogenität angegeben im Vgl. zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
JS	56	20	hyperechogen	hypoechogen	vorhanden	keine	keine	unauffällig
JS	57	21	isoechogen	hypoechogen	vorhanden	Zysten von 1-3mm im Kortex	keine	unauffällig
JS	59	20	isoechogen	isoechogen	fehlend	Zysten von 1-3 mm im Kortex	keine	unauffällig
JS	60	16	isoechogen	isoechogen	fehlend	Zysten von 2-3 mm im Kortex	keine	unauffällig



**Abb. 9 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an Joubert Syndrom (JS) erkrankten Fetus 59 in der 20 + 6 SSW mit Darstellung der Nieren im anterior-posterioren Durchmesser; Nieren vergrößert, isoechogen, fehlende CMD, kortikale Zysten von 1-3 mm.  
 b: pränataler Ultraschall des an JS erkrankten Fetus 57 in der 21 + 0 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert, CMD vorhanden, isoechogener Kortex und hypoechogene Medulla, kortikale Zysten von 1-3 mm. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

Die Morphologie der Nieren konnte retrospektiv nur bei 2 der 3 Feten mit MKKS/BBS untersucht werden. In beiden Fällen zeigten sich vergrößerte Nieren mit hyperechogenem Kortex und Medulla ohne erkennbare CMD. Bei einem Fetus wiesen die Nieren medulläre Zysten auf.



**Abb. 10 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an McKusick-Kaufman Syndrom (MKKS) bzw. Bardet-Biedl Syndrom (BBS) erkrankten Fetus 61 in der 26 + 0 SSW mit Darstellung der Niere im longitudinalen Durchmesser; Niere vergrößert, hyperechogen, fehlende CMD, medulläre Zysten von 3-4 mm.  
 b: pränataler Ultraschall des an MKKS/BBS erkrankten Fetus 62 in der 22 + 4 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Niere vergrößert, hyperechogen, fehlende CMD. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

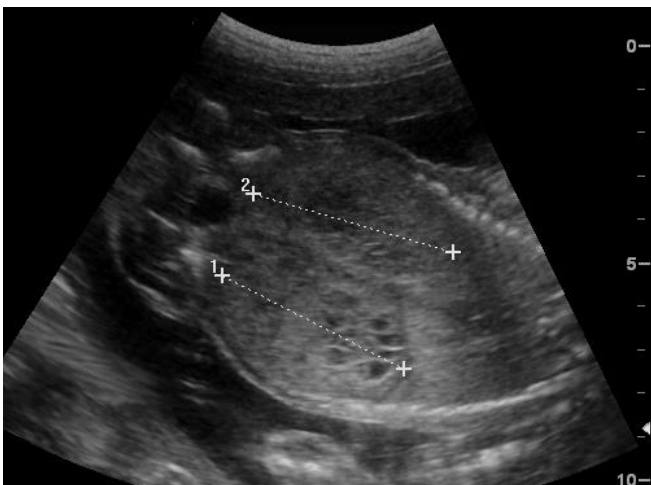
**Tab. 7:** Nierenmorphologie der Feten mit McKusick-Kaufman Syndrom (MKKS) bzw. Bardet-Biedl Syndrom (BBS); Echogenität angegeben im Vgl. zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
MKKS/BBS	61	26	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 3-4 mm in der Medulla	keine	unauffällig
MKKS/BBS	62	22	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig

Bei den beiden an Jeune Syndrom erkrankten Feten konnte die Nierenmorphologie, aufgrund fehlenden Bildmaterials nur bei einem Fetus untersucht werden (siehe Tab. 8). Bei diesem zeigten sich die Nieren vergrößert, isoechogen im Vgl. zur Leber und mit kleinen Zysten in Kortex und Medulla. Eine CMD war nicht erkennbar.

**Tab. 8:** Nierenmorphologie eines Fetus mit Jeune Syndrom; Echogenität angegeben im Vergleich zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
Jeune	63	23	isoechogen	isoechogen	fehlend	Zysten von 1-3 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig

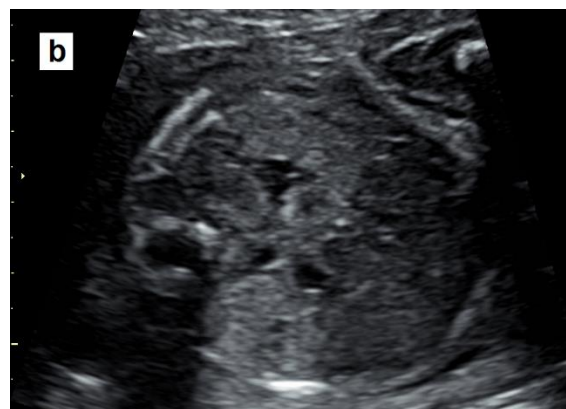
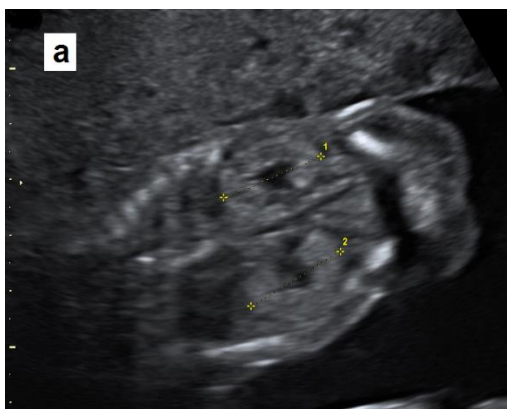


**Abb.11:** pränataler Ultraschall des an Jeune Syndrom erkrankten Fetus 63 in der 23 + 2 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert, isoechogen, fehlende CMD, kortikale und medulläre Zysten von 1-3 mm. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

**Tab. 9:** Nierenmorphologie der Feten mit Simpson-Golabi-Behmel Syndrom (SGBS); Echogenität angegeben im Vgl. zur Leber; Abkürzungen siehe Tab.2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
SGBS	24	21	hyperechogen	hypoechogen	vorhanden	keine	keine	unauffällig
SGBS	24	23	hyperechogen	hypoechogen	vorhanden	keine	keine	diskrete Pyelektasie
SGBS	24	31	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-5 mm in Kortex & Medulla	keine	diskrete Pyelektasie
SGBS	65	17	isoechogen	isoechogen	fehlend	Zysten von 1-4 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
SGBS	66	21	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
SGBS	66	22	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-2 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig

Alle 3 an SGBS erkrankten Feten wiesen vergrößerte Nieren mit fehlender CMD und Zysten von 1 bis max. 5 mm Größe in Kortex und Medulla auf. Bei einem Fetus war die CMD initial erhalten, im weiteren Verlauf der Schwangerschaft jedoch nicht mehr erkennbar. Kortex und Medulla stellten sich bei 2 der 3 Feten hyperechogen, bei einem Fetus isoechogen dar. Bei Fetus 24 bestand eine diskrete Pyelektasie.



**Abb. 12 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an Simpson-Golabi-Behmel Syndrom (SGBS) erkrankten Fetus 65 in der 17 + 4 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert, isoechogen, fehlende CMD, kortikale und medulläre Zysten von 1-4 mm.

b: pränataler Ultraschall des an SGBS erkrankten Fetus 66 in der 21 + 1 SSW mit Darstellung der Nieren im anterior-posterioren Durchmesser; Nieren vergrößert, hyperechogen, fehlende CMD, kortikale und medulläre Zysten von 1-2 mm. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.



Bei den zwei an BWS erkrankten Feten war eine CMD der Nieren in beiden Fällen nicht erkennbar. Während sich die Nieren des einen Fetus hyperechogen im Vgl. zur Leber zeigten, stellten sich die Nieren des andere isoechogen dar. Zysten waren nur bei einem der Feten sichtbar. Sie waren klein und betont am kortikomedullären Übergang lokalisiert. Kalzifizierungen oder Besonderheiten des NBKS kamen bei keinem der Feten vor.

**Tab. 10:** Nierenmorphologie der Feten mit Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS); Echogenität angegeben im Vergleich zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
BWS	12	28	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
BWS	12	31	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-3 mm am kortikomedullären Übergang	keine	unauffällig
BWS	67	21	isoechogen	isoechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig



**Abb. 13 a & b:** a: pränataler Ultraschall des an Beckwith-Wiedemann Syndrom (BWS) erkrankten Fetus 12 in der 28 + 6 SSW mit Darstellung der Nieren im longitudinalen Durchmesser; Nieren vergrößert und hyperechogen mit fehlender CMD.

b: pränataler Ultraschall des an BWS erkrankten Fetus 12 in der 31 + 6 SSW mit Darstellung der Niere im longitudinalen Durchmesser; Niere vergrößert, hyperechogen, fehlender CMD, Zysten von 1-3 mm am kortikomedullären Übergang. Abkürzungen siehe Abb. 3 a & b.

Bei den 4 Feten mit unklarer Diagnose fiel bei allen eine fehlende CMD der Nieren auf. In 3 der 4 Fälle stellten sich Kortex und Medulla hyperechogen dar. Die Nieren eines Fetus zeigten sich isoechogen. Zysten von variabler Größe und Lokalisation kamen bei 3 der 4 Feten vor. Auffälligkeiten des NBKS oder Kalzifizierungen wurden nicht beobachtet.

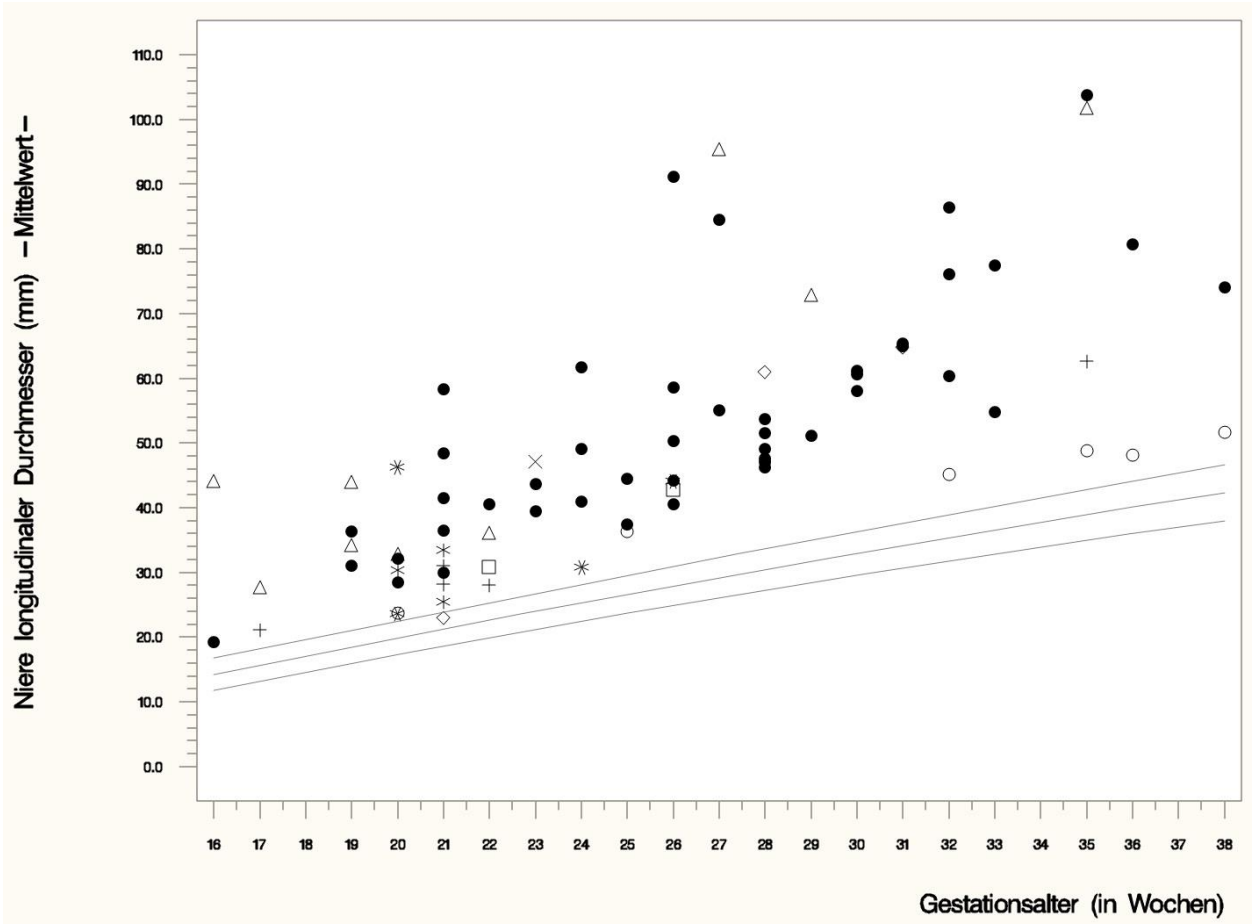
**Tab. 11:** Nierenmorphologie der Feten mit unklarer Diagnose; Echogenität angegeben im Vgl. zur Leber; Abkürzungen siehe Tab. 2.

Diagnose	Bezeichnung des Fetus	GA	Echogenität - Kortex	Echogenität - Medulla	CMD	Zysten	Kalzifizierung	NBKS
Unklar	13	26	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	keine	keine	unauffällig
Unklar	27	24	isoechogen	isoechogen	fehlend	Zysten von 1 mm in Kortex & Medulla	keine	unauffällig
Unklar	68	20	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-2 mm in der Medulla	keine	unauffällig
Unklar	69	20	hyperechogen	hyperechogen	fehlend	Zysten von 1-7mm in der Medulla	keine	unauffällig

#### 4.2.4.2 Nierenbiometrie

In den folgenden Abb. 14 – 18 wird jeweils der longitudinale, transversale, anterior-posteriore (AP) Durchmesser bzw. das errechnete Nierenvolumen auf der y-Achse gegen das Gestationsalter (GA) in Wochen auf der x-Achse aufgetragen. Jeder Messwert wird dabei durch ein Symbol dargestellt, welches für die Diagnose des Fetus steht (siehe Abb. 15). In jeder Abbildung sind die Kurven für die 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten eingezeichnet, um die Messwerte des untersuchten Kollektivs mit den Normwerten gesunder Feten vergleichbar zu machen (van Vuuren et al., 2012). In den Tab. 15 – 16 des Anhangs sind die Abweichungen der o. g. Messparameter vom Referenzkollektiv zusammengefasst. Sie geben an, um wie viele SD des Referenzkollektivs die Messwerte des hier untersuchten Patientenkollektivs von der 50. Perzentile der Referenzpublikation von van Vuuren et. al abweichen (van Vuuren et al., 2012).

Abb. 14 zeigt die Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere (in mm) in Abhängigkeit vom GA in Wochen unter Berücksichtigung aller 9 Diagnosekategorien im Vergleich mit den Kurven der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012). Die Bestimmung des longitudinalen Nierendurchmessers erfolgte dabei 82-mal bei insgesamt 63 der 69 Feten (91,3 %). Bei 4 dieser 63 Feten wurden die Messwerte (n = 4) nicht in die graphische Darstellung sowie Auswertung mit aufgenommen, da ihre Untersuchungen bereits vor der 15. SSW stattfanden, für die in der o. g. Referenzpublikation keine Vergleichswerte angegeben sind.



**Abb. 14:** Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012). Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

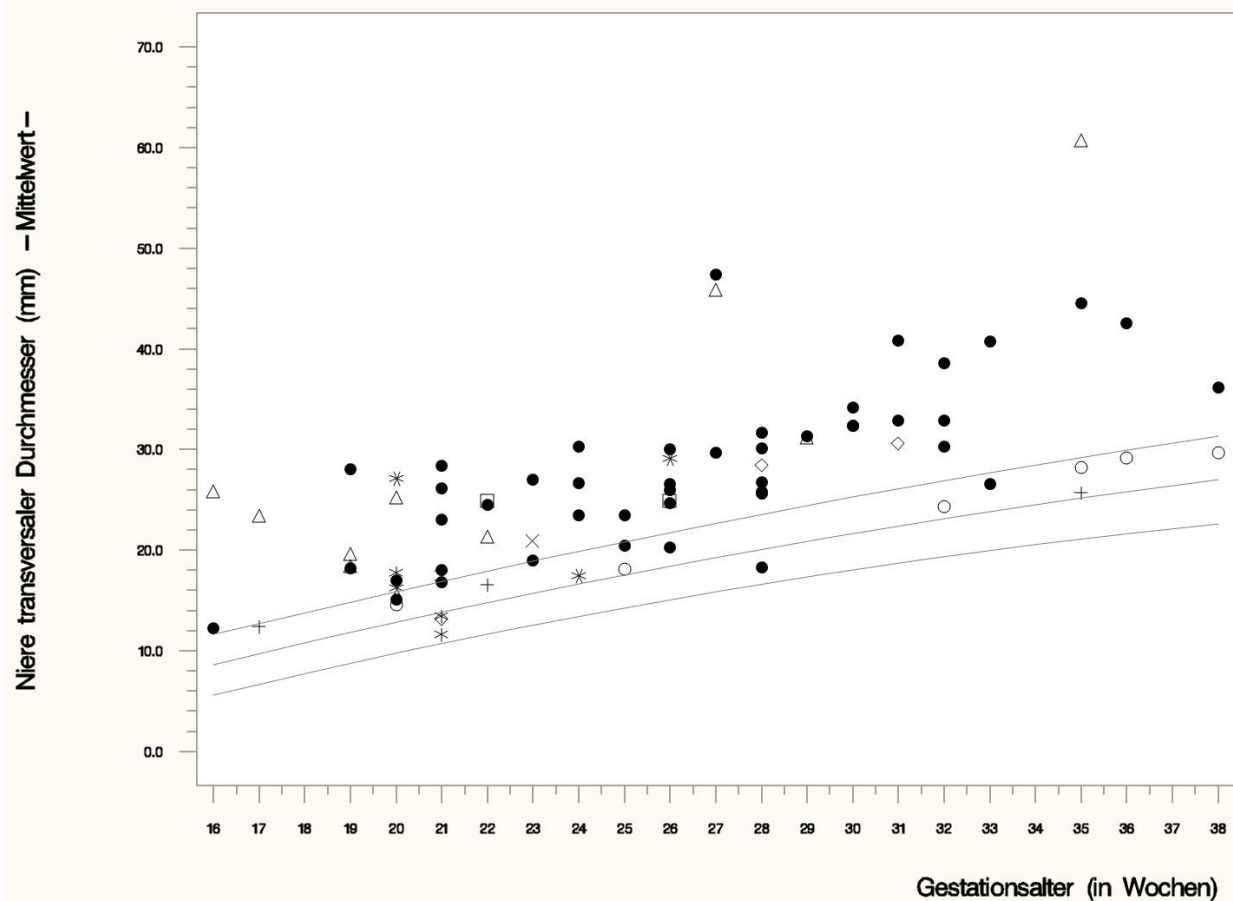
Diagnose	●	●	●	ARPKD	○	○	○	ADPKD
	△	△	△	MKS	*	*	*	JS
	□	□	□	MKKS/BBS	+	+	+	SGBS
	×	×	×	Jeune	◇	◇	◇	BWS
	*	*	*	Unklar				

**Abb. 15:** Legende der Abb.14 – 18; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn; Abkürzungen siehe Abb.1.

Dementsprechend wurden 78 Messungen von 59 Feten graphisch dargestellt und auf ihre Abweichung von den Normwerten gesunder Feten hin untersucht (siehe Tab. 15 – 16). Von den 59 Feten wurden dabei 45 Feten 1-mal (76,3 %), 9 Feten 2-mal (15,3 %) und 5 Feten 3-mal (8,5 %) vermessen. Von den 78 Messwerten lagen 77 (98,7 %) oberhalb

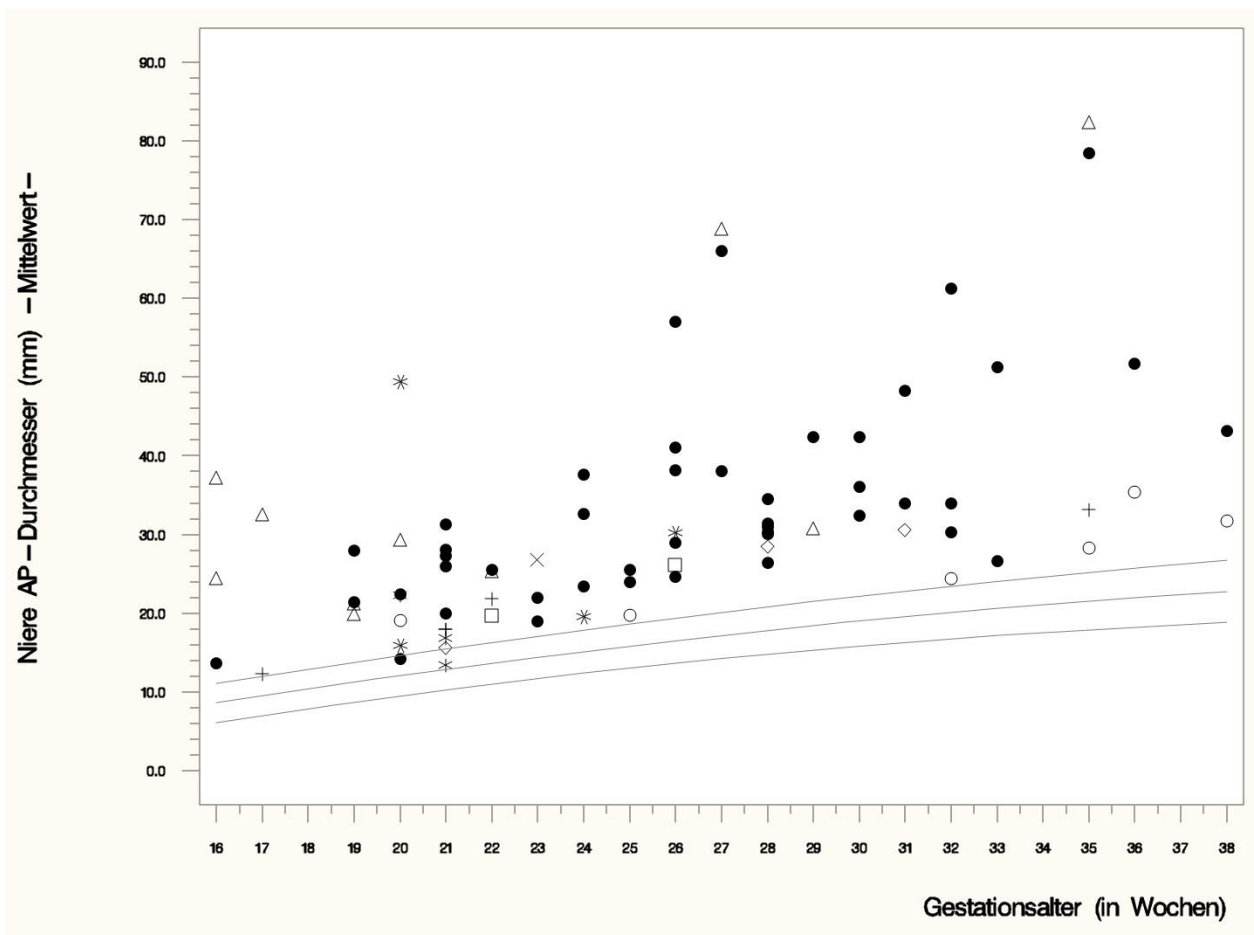
der 95. Perzentile und 1 Wert (1,3 %) zwischen der 50. und 95. Perzentile (Fetus 67, BWS). Die an ARPKD, MKS und Jeune Syndrom erkrankten Feten wiesen mit einer gemittelten Abweichung von + 12,37 SD (+ 3,09 bis 32,62), + 12,63 SD (+ 7,35 bis 33,32) bzw. + 12,82 SD die größte Abweichung von der 50. Perzentile gesunder Feten auf. Die Messwerte der Feten mit BWS, unklarer Diagnose und MKKS/BBS wichen mit + 9,94 SD (+ 1,03; + 13,83; + 14,95), + 7,18 SD (+ 2,09 bis 15,29) bzw. + 6,21 SD (+ 4,69 und 7,73) ebenfalls deutlich von den zu erwartenden Messwerten ab. Die an SGBS, JS und ADPKD erkrankten Feten zeigten mit einer mittleren Abweichung von + 5,126 SD (+ 3,11 bis 9,56), + 5,16 SD (+ 2,41 bis 7,01) bzw. + 3,24 SD (+ 2,26 bis 5,13) die geringste Abweichung vom Normwert.

Abb. 16 zeigt die Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere (in mm) in Abhängigkeit vom GA in Wochen unter Berücksichtigung aller 9 Diagnosekategorien im Vergleich mit den Kurven der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012). Die Bestimmung des transversalen Nierendurchmessers erfolgte analog zu der des longitudinalen Durchmessers. 59 der insgesamt 78 Messwerte (75,6 %) lagen über der 95. Perzentile, 15 Messwerte (19,2 %) zwischen der 50. und 95. Perzentile und 4 Messwerte (5,1 %) zwischen der 5. und 50. Perzentile der Referenzpublikation von van Vuuren et al. (van Vuuren et al., 2012). Bei den an ARPKD erkrankten Feten lagen 39 der insgesamt 45 Messwerte (86,7 %), bei den Feten mit MKS, MKKS/BSS und Jeune Syndrom alle Messwerte (100 %) über der 95. Perzentile. Bei den Feten mit unklarer Diagnose befanden sich 3 Werte oberhalb der 95. und 1 Wert zwischen der 50. und 95. Perzentile. Bei den Feten mit JS lagen 2 der 3 Messungen zwischen der 5. und 50. und 1 Messung über der 95. Perzentile. Beim SGBS befanden sich 3 Werte zwischen der 50. und 95. Perzentile und 2 Messwerte oberhalb der 95. Perzentile. Bei den an BWS erkrankten Feten lagen 2 Messwerte oberhalb der 95. und 1 Wert zwischen der 5. und 50. Perzentile. Bei den beiden an ADPKD erkrankten Feten lagen alle 6 Messungen zwischen der 50. und 95. Perzentile.



**Abb. 16:** Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012). Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

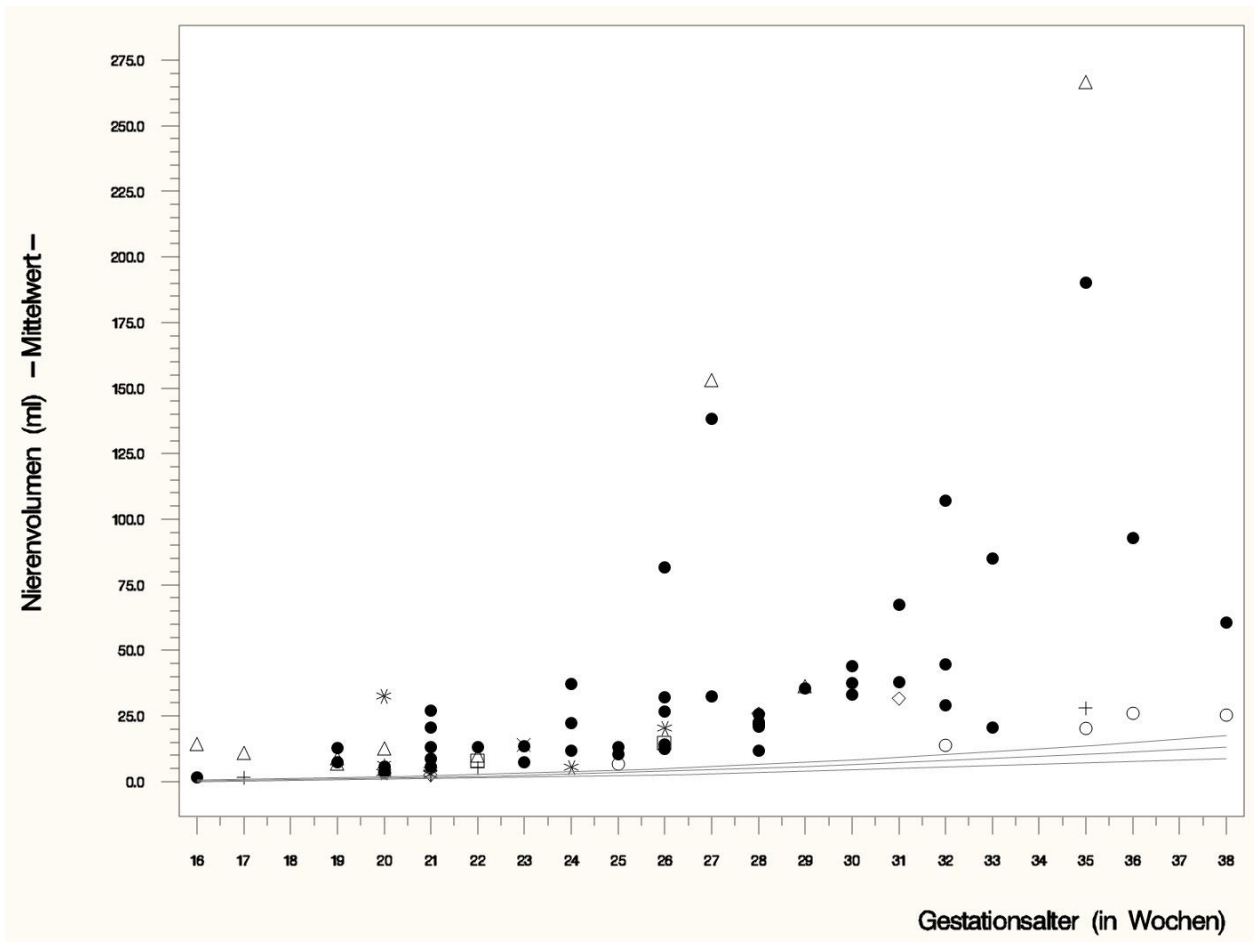
Die Feten mit MKS wichen mit einer gemittelten Abweichung von + 7,47 SD (+ 3,46 bis 14,47) vom Normwert der 50. Perzentile nach van Vuuren et. al. ab. Die Feten mit ARPKD und MKKS/BBS sowie die Feten mit unklaren Diagnosen lagen mit einer mittleren Abweichung von + 4,52 SD (- 0,85 bis + 13,57), + 4,25 SD (+ 3,2 bis 5,29) und + 3,79 SD (+ 0,36 bis 7,69) über den zu erwartenden Werten. Die an BWS erkrankten Feten wiesen eine mittlere Abweichung von 2,43 SD (- 0,32 bis + 3,98), der Fetus mit Jeune Syndrom eine Abweichung von + 2,75 SD auf. Die geringste Abweichung zeigten die Feten mit SGBS, ADPKD und JS mit mittleren Abweichungen von + 1,31 SD (+ 0,2 bis 2,23), + 0,91 SD (+ 0,3 bis 1,35) und + 0,47 SD (- 1,12 bis + 2,69).



**Abb. 17:** Mittelwerte des anterior-posterioren (AP) Durchmessers der rechten und linken Niere in mm in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012). Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Abb. 17 zeigt die Mittelwerte des AP-Durchmessers der rechten und linken Niere (in mm) in Abhängigkeit vom GA in Wochen unter Berücksichtigung aller 9 Diagnosekategorien im Vergleich mit den Kurven der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012). Die Bestimmung des AP-Nierendurchmessers wurde insgesamt 83-mal durchgeführt. Es wurden 64 der 69 Feten (92,8 %) vermessen. Wie bei den 2 vorherigen Messungen wurden 4 Messwerte aufgrund des frühen Untersuchungszeitpunkts aus der Auswertung genommen. Somit resultiert eine Gesamtzahl von 79 Messwerten von 60 Feten. Von diesen 60 Feten wurden 46 Feten 1-mal (76,7 %), 9 Feten 2-mal (15 %) und 5 Feten 3-mal (8,3 %) im Verlauf der Schwangerschaft vermessen. 77 der 79 Messwerte (97,5 %) lagen dabei über der 95. Perzentile und 2 Messwerte (Fetus 21, ARPKD und Fetus 56, JS) zwischen der 50. und 95. Perzentile nach van Vuuren et al. (van Vuuren et

al., 2012). Die Feten mit MKS, ARPKD und unklarer Diagnose wichen mit einer mittleren Abweichung von + 13,45 SD (+ 5,53 bis 28,15), + 9,26 SD (+ 1,3 bis 26,58) bzw. + 8,91 SD (+ 2,3 bis 23,17) am stärksten von der 50. Perzentile des Referenzkollektivs ab. Die an MKKS/BBS und BWS erkrankten Feten lagen mit einer mittleren Abweichung von + 4,56 SD (+ 3,73 bis 5,39) bzw. + 4,28 SD (+ 1,72 bis 5,69) ebenfalls über dem zu erwartenden Wert. Die geringste mittlere Abweichung zeigten die Feten mit SGBS, ADPKD und JS mit einer Abweichung von + 3,64 SD (+ 1,78 bis 5,18), + 3,51 SD (+ 2,06 bis 5,78) und + 3,03 SD (+ 0,37 bis 6,34).



**Abb. 18:** Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012, 2012). Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Abb. 18 zeigt die Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere (in ml) in Abhängigkeit vom GA in Wochen unter Berücksichtigung aller 9 Diagnosekategorien im Vergleich mit den Normkurven gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012).

Das Volumen der Nieren wurde analog des longitudinalen und transversalen Nierendurchmessers bestimmt. Von den 78 ausgewerteten Messungen lag das Nierenvolumen in allen Fällen über der 95. Perzentile nach van Vuuren et al. (van Vuuren et al., 2012).

Die größte mittlere Abweichung von der 50. Perzentile zeigte sich mit + 62,46 SD (+ 19,07 bis 175,06) bei den Feten mit MKS; die nächstgrößeren Abweichungen bei den Feten mit ARPKD bzw. unklarer Erkrankungsursache mit + 32,07 SD (+ 6,45 bis 157,53) bzw. + 33,28 SD (+ 4,67 bis 100,61). Der Fetus mit Jeune Syndrom wies eine Abweichung von + 24,29 SD, die Feten mit MKKS/BBBS sowie BWS von + 14,4 SD (+ 14,31 und 14,48) bzw. + 14,3 SD (+ 2,42 bis 21,98) auf. Die geringste Abweichung des Nierenvolumens fand sich bei den Feten mit SGBS, JS und ADPKD mit einer mittleren Abweichung von + 8,05 SD (+ 5,33 bis 10,19), + 7,81 SD (+ 2,97 bis 16,1) bzw. + 5,52 SD (+ 4,14 bis 7,07).

### 4.3 Laborparameter

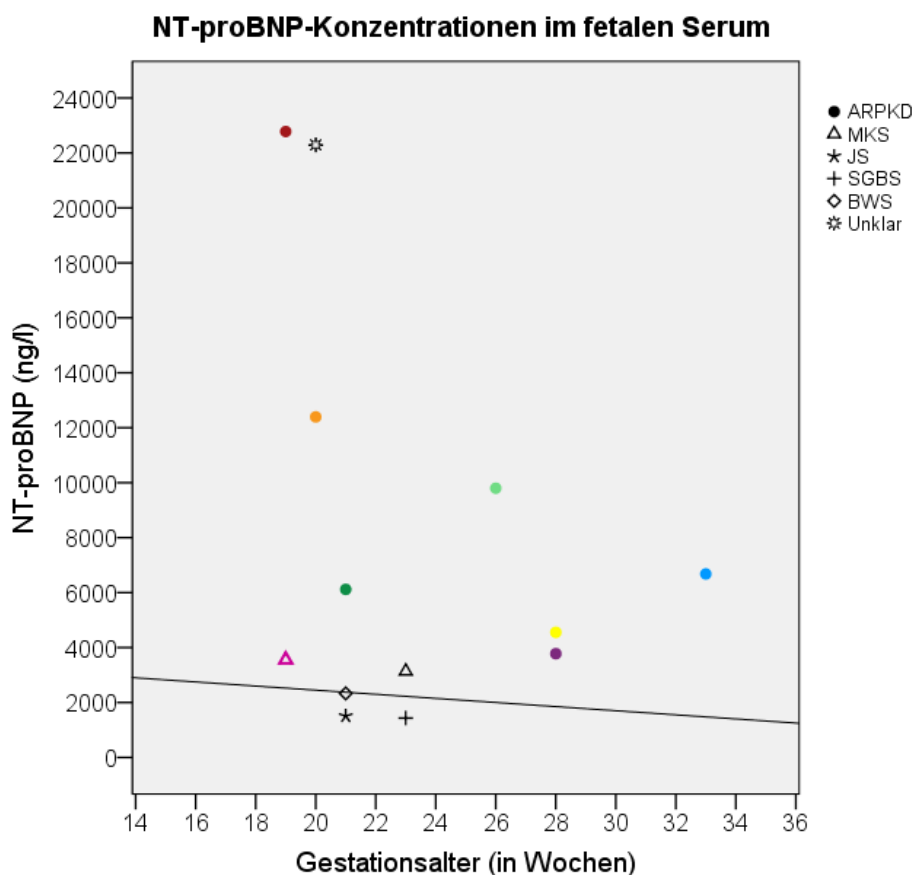
Bei 20 der insgesamt 69 (29 %) Patienten wurde pränatal mittels Nabelschnurpunktion fetales Serum gewonnen und dieses auf einen oder mehrere der folgenden Laborwerte hin untersucht: NT-proBNP,  $\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_2$ M) und Cystatin C. Die Bestimmung erfolgte dabei nach den im Kapitel 3.4 erläuterten Methoden.

Bei 13 der 20 Feten (65 %) erfolgte die Bestimmung von NT-proBNP, bei 14 Feten (70 %) die von  $\beta_2$ M und bei 15 Feten (75 %) die von Cystatin C. Alle 3 Laborwerte wurden dabei bei 8 der 20 Feten (40 %),  $\beta_2$ M und Cystatin C in Kombination bei insgesamt 6 Feten (30 %) abgenommen. Die alleinige Bestimmung von NT-proBNP erfolgte bei 5 Feten (25 %), die von Cystatin C bei 1 Fetus (5 %). Die Fetalblutabnahmen wurde zwischen der 19. und 33. SSW durchgeführt. Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte stets nur einmal pro Fetus. Von den 20 laborchemisch untersuchten Feten waren 13 an ARPKD (65 %), 3 an MKS (15 %) und jeweils einer an JS, BWS und SGBS (jeweils 5 %) erkrankt. Bei einem Fetus (5 %) war die Diagnose unklar. Die Untersuchungsergebnisse sind nachfolgend in den Abb. 19 – 21 sowie der Tab. 12 dargestellt. Auf der y-Achse ist jeweils die Konzentration des gemessenen Laborparameters gegen das GA in Wochen



auf der x-Achse aufgetragen. Im Hintergrund der Abb. sind Referenzbereiche der Laborwerte gesunder Feten hinterlegt. Die entsprechenden Referenzpublikationen sind in den Legenden der jeweiligen Abbildung angegeben. Die farbliche Markierung einiger Messwerte dient deren Zuordnung zu einem bestimmten Fetus, bei dem mehrere der drei o. g. Laborparameter erhoben wurden (siehe Tab. 12). Feten bei denen nur ein Laborparameter untersucht wurde, werden durch schwarze Symbole dargestellt.

#### 4.3.1 N-terminales Propeptid des B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP) im fetalen Serum

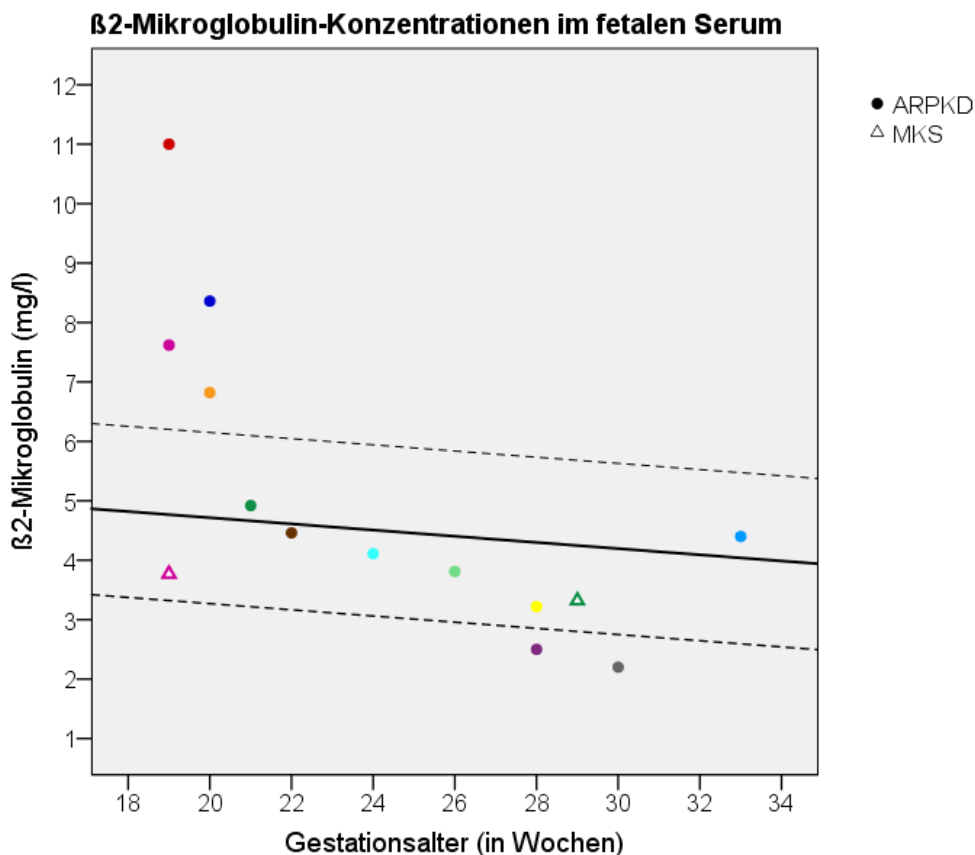


**Abb. 19:** N-terminales Propeptid des B-Typ natriuretischen Peptids (NT-proBNP)-Konzentration im fetalen Serum in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; Gerade entsprechend der Publikation von (Merz et al., 2010); Funktionsgleichung:  $y = -74,8 \cdot x + 3946$ ; für die farbliche Kennzeichnung siehe Tab. 12; Abkürzungen siehe Abb. 1.

Abb. 19 zeigt die ermittelten NT-proBNP-Konzentrationen im fetalen Serum im Bezug zum Gestationsalter in Wochen. Von den 13 auf NT-proBNP untersuchten Feten waren 7 an ARPKD (53,9 %), 2 an MKS (15,4 %) und jeweils 1 an JS, SGBS und BWS (jeweils

7,7 %) erkrankt; bei einem Fetus war das Krankheitsbild unklar. Bei allen 7 Patienten mit ARPKD (100 %) waren die gemessenen NTpro-BNP-Konzentrationen mit Messwerten zwischen 3776 ng/l bis 22780 ng/l erhöht. Ebenfalls erhöhte Werte zeigten beide Feten mit MKS mit 3135 ng/l und 3557 ng/l. Der an BWS erkrankte Fetus lag mit einem Messwert von 2332 ng/l auf der Normgeraden; der Fetus mit JS mit einem Messwert von 1509 ng/l leicht darunter. Einen ebenfalls leicht erniedrigten Wert von 2435 ng/l wies der Fetus mit SGBS auf. Der Messwert des Fetus mit unklarer Diagnose befand sich mit 22295 ng/l weit über der Norm. Insgesamt lagen die NT-proBNP-Konzentrationen somit bei 10 der 13 untersuchten Feten (76,9 %) über, bei 1 Fetus (7,7 %) auf und bei 2 Feten (15,4 %) leicht unterhalb des Normwertes.

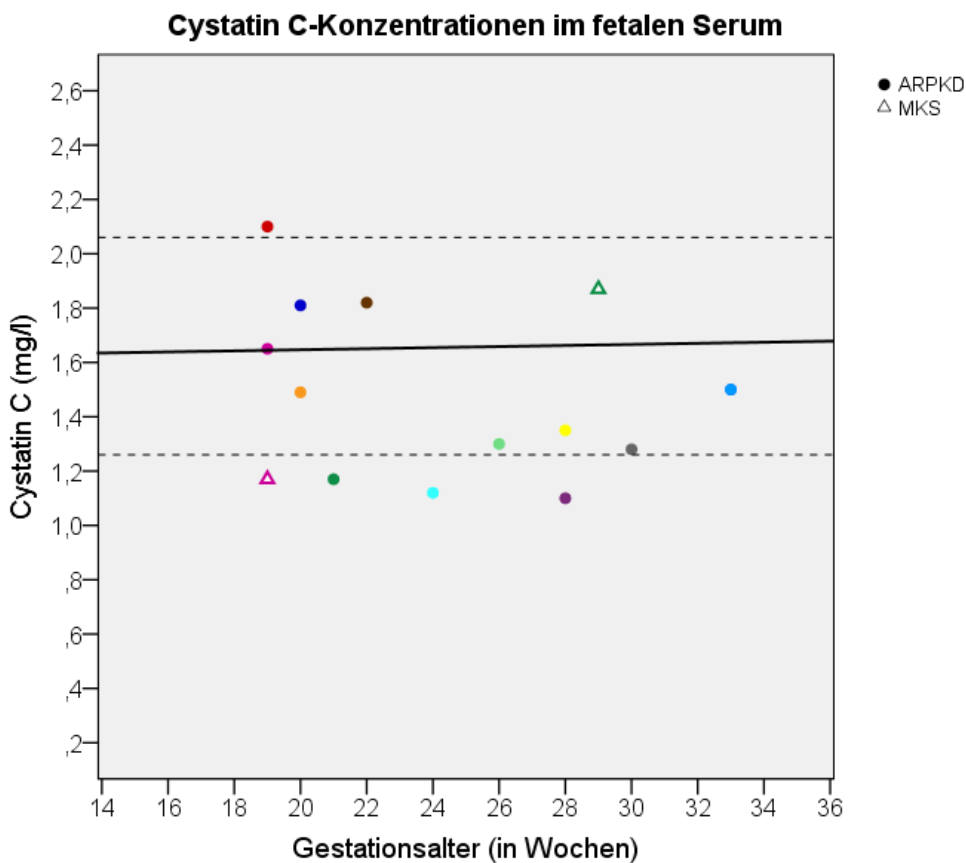
#### 4.3.2 $\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_2M$ ) im fetalen Serum



**Abb. 20:**  $\beta_2$ -Mikroglobulin-Konzentration im fetalen Serum in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen, Geraden entsprechend der Publikation von (Bökenkamp et al., 2001); obere gestrichelte Linie:  $y = -0,052 \cdot x + 7,19$ ; dicke durchgezogene Linie:  $y = -0,052 \cdot x + 5,756$ ; untere gestrichelte Linie:  $y = -0,052 \cdot x + 4,31$ ; für die farbliche Kennzeichnung siehe Tab. 12; Abkürzungen siehe Abb.1.

Von den 14 auf  $\beta$ 2M untersuchten Feten hatten 12 ARPKD (85,7 %) und 2 MKS (14,3 %). Bei 6 der 12 Feten (50 %) mit ARPKD lagen die gemessenen Werte für  $\beta$ 2M im Normbereich (Spannbreite 3,22 mg/l bis 4,4 mg/l), bei 2 Feten (16,7 %) mit Werten von 2,5 mg/l und 2,2 mg/l leicht unterhalb der Norm und bei 4 Feten (33,3 %) mit Messwerten von 6,82 mg/l, 7,62 mg/l, 8,36 mg/l und 11,0 mg/l oberhalb der Norm. Die  $\beta$ 2M-Konzentrationen der beiden Feten mit MKS lagen mit 3,32 mg/l und 3,77 mg/l beide im unteren Normbereich. Insgesamt war die  $\beta$ 2M-Konzentration im fetalen Serum unter den 14 bestimmten Werten somit 4-mal erhöht (28,6 %), 8-mal normwertig (57,8 %) und 2-mal erniedrigt (14,3 %).

### 4.3.3 Cystatin C im fetalen Serum



**Abb. 21:** Cystatin C-Konzentration im fetalen Serum in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; Geraden entsprechend der Publikation von (Bökenkamp et al., 2001); obere gestrichelte Linie bei 2,06 mg/l; dicke durchgezogene Linie:  $y = 0.001979 * x + 1,607$ ; untere gestrichelte Linie bei 1,26 mg/l; für die farbliche Kennzeichnung siehe Tab. 12; der blaue Messpunkt (1,5 mg/l, GA 33) entspricht 2 identischen Messwerten von 2 verschiedenen Feten; Abkürzungen siehe Abb.1.

Von den 15 Feten, bei denen die Konzentration von Cystatin C bestimmt wurde, waren 13 an ARPKD (86,7 %) und 2 an MKS (13,3 %) erkrankt. Bei 9 der 13 Feten (69,2 %) mit ARPKD lag die Cystatin C-Konzentration mit einer Spannweite von 1,28 mg/l bis 1,82 mg/l im, bei 3 Feten (23,1 %) mit Konzentrationen von 1,17 mg/l, 1,12 mg/l und 1,1 mg/l leicht unterhalb und bei einem Fetus (7,7 %) mit einer Konzentration von 2,1 mg/l leicht oberhalb des Normbereichs. Von den beiden Feten mit MKS befand sich ein Messwert mit 1,87 mg/l im oberen Normbereich, der andere Messwert mit 1,17 mg/l leicht unterhalb der Norm. Die Cystatin C-Konzentration im fetalen Serum zeigte sich somit bei 1 der 15 untersuchten Feten (6,7 %) erhöht, bei 10 Feten (66,7 %) normwertig und bei 4 Feten (26,7 %) leicht erniedrigt.

#### 4.3.4 Korrelation der Laborparameter

**Tab. 12:** Ergebnisse der Laboruntersuchungen; die farbliche Kennzeichnung bezieht sich auf die Abb.19 – 21; Pfeile entsprechen der Einordnung der gemessenen Konzentration der Laborwerte unter Berücksichtigung des Referenzbereichs (↑ ober-, ↓ unter- oder ↔ innerhalb des Referenzbereichs); NT-proBNP: N-terminales Propeptid des B-Typ natriuretischen Peptids; GA: Gestationsalter; weitere Abkürzungen siehe Abb.1.

Bezeichnung des Fetus	Diagnose	Symbolik	farbliche Kennzeichnung	NT-proBNP in ng/l	$\beta_2$ -Mikroglobulin in mg/l	Cystatin C in mg/l	GA in Wochen
Fetus 2	ARPKD	Punkt	hellblau	6678↑	4,40 ↔	1,50 ↔	33
Fetus 4	ARPKD	Punkt	schwarz			1,50 ↔	33
Fetus 5	ARPKD	Punkt	türkis		4,11 ↔	1,12 ↓	24
Fetus 8	ARPKD	Punkt	pink		7,62 ↑	1,65 ↓	19
Fetus 18	ARPKD	Punkt	violett	3776 ↑	2,50 ↓	1,10 ↓	28
Fetus 21	ARPKD	Punkt	dunkelblau		8,36 ↑	1,81 ↔	20
Fetus 28	ARPKD	Punkt	rot	22780 ↑	11,00 ↑	2,10 ↑	19
Fetus 31	ARPKD	Punkt	braun		4,46 ↔	1,82 ↔	22
Fetus 36	ARPKD	Punkt	gelb	4555 ↑	3,22 ↔	1,35 ↔	28
Fetus 37	ARPKD	Punkt	grau		2,20 ↓	1,28 ↔	30
Fetus 38	ARPKD	Punkt	grün	6116 ↑	4,92 ↔	1,17 ↓	21
Fetus 39	ARPKD	Punkt	hellgrün	9800 ↑	3,81 ↔	1,30 ↔	26
Fetus 41	ARPKD	Punkt	orange	12393 ↑	6,82 ↑	1,49 ↔	20
Fetus 44	MKS	Dreieck	grün		3,32 ↔	1,87 ↔	29
Fetus 52	MKS	Dreieck	pink	3557 ↑	3,77 ↔	1,17 ↓	19
Fetus 53	MKS	Dreieck	schwarz	3135 ↑			23
Fetus 58	JS	Stern	schwarz	1509 ↓			21
Fetus 65	SGBS	Plus	schwarz	1435 ↓			23
Fetus 67	BWS	Raute	schwarz	2332 ↔			21
Fetus 68	Unklar	Sonne	schwarz	22295 ↑			20

Bei 6 der 8 Feten, bei denen alle 3 Laborwerte bestimmt wurden (75 %), zeigten sich erhöhte Werte für NT-proBNP bei gleichzeitig normwertigen bis verringerten Konzentrationen von  $\beta$ 2M und Cystatin C. Bei 1 Fetus kam es zur Erhöhung der NT-proBNP- und  $\beta$ 2M-Konzentration bei normwertigem Cystatin C und nur bei 1 Fetus zur Erhöhung aller 3 Laborparameter. Letzterer wies mit 22780 ng/l NT-proBNP und 11,0 mg/l  $\beta$ 2M die mit Abstand am höchsten gemessenen Werte auf; nur bei ihm kam es zu einer leichten Erhöhung der Cystatin C-Konzentration auf 2,1 mg/l. Bei den 6 Feten, bei denen nur die Konzentrationen von  $\beta$ 2M und Cystatin C, nicht jedoch die von NTpro-BNP im fetalen Serum untersucht wurden, zeigte sich die  $\beta$ 2M-Konzentration in 2 der 6 Fälle (33,3 %) erhöht, in 3 Fällen (50 %) normwertig und in 1 Fall (16,7 %) erniedrigt. Die Cystatin C-Konzentration lag bei den zwei o. g. Fällen mit erhöhter  $\beta$ 2M-Konzentration sowie bei 2 der 3 Fällen mit normwertiger  $\beta$ 2M-Konzentration im Normbereich. Beim dritten Fall mit normwertigem  $\beta$ 2M-Konzentration zeigte sich Cystatin C erniedrigt. Der Fetus mit erniedrigtem  $\beta$ 2M-Konzentration wies eine normwertige Cystatin C-Konzentration auf.

#### 4.4 Genetische Untersuchungen

Bei 39 der 69 Feten (56,5 %) wurde eine Karyotypisierung durchgeführt. Diese war bei 34 der 39 Feten (87,2 %) unauffällig. Bei den übrigen 5 Feten (12,8 %) zeigten sich folgende Auffälligkeiten: Bei Fetus 4 (ARPKD) lag ein Klinefelter Syndrom vor (Chromosomensatz von 47,XXY). Fetus 1 (ARPKD) zeigte ein Mosaik aus 46,XX/47,XXY, Fetus 67 (BWS) ein Mosaik aus 46,XY/45,X. Bei Fetus (52) ließ sich eine Inversion des zentromerischen Heterochromatins an Chromosom 9 und bei Fetus 65 (SGBS) eine Vermehrung des NOR-Chromatins an Chromosom 15 erkennen.

Bei 11 der 69 untersuchten Fälle (15,9 %) konnte mittels DNA-Sequenzierung die klinisch gestellte Diagnose molekulargenetisch bestätigt werden. In 9 Fällen erfolgte die Sequenzierung fetaler DNA, in 2 Fällen ausschließlich die der maternalen und / oder paternalen DNA. Die Ergebnisse dieser Sequenzierungen sind im Folgenden in Tab. 13 aufgeführt. Bei bereits bekannten und in Datenbanken gelisteten Mutationen ist die Angabe der Referenznummer (rs-Nummer) sowie die Bezeichnung der entsprechenden Datenbank (dbSNP = Single Nucleotide Polymorphism Database) in der Tabelle vermerkt.

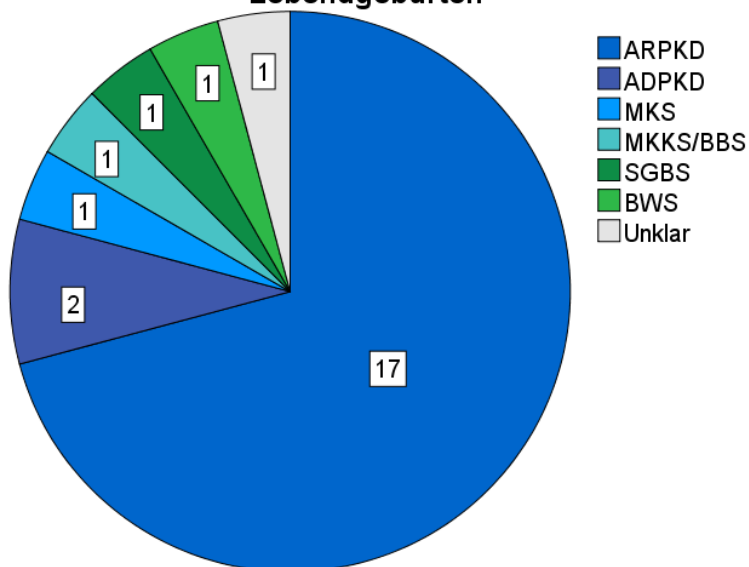
**Tab. 13:** Ergebnisse der DNA-Sequenzierungen; Auflistung der gefundenen Mutationen in der fetalen, maternalen und / oder paternalen DNA; die mit \* markierten Feten 23 und 26 sind Kinder desselben Paares; x: nicht untersucht; rs: Referenznummer; dbSNP: Single Nucleotide Polymorphism Database; OFDS: Oro-fazio-digitales Syndrom; weitere Abkürzungen siehe Abb.1; letzte Datenbankenabfrage August 2016.

Bezeichnung des Fetus	Diagnose	Fetale Mutationen	Maternale Mutation	Paternale Mutation
Fetus 7	ARPKD	x	c.8011C>T in Exon 50 des <i>PKHD1</i> Gens (rs137852947, dbSNP 137, Nonsense Mutation)	c.51A>G in Exon 2 des <i>PKHD1</i> Gens (stumme Mutation)
Fetus 2	ARPKD	c.841G>A in Exon 12 des <i>PKHD1</i> Gens (rs767568854, dbSNP 144, 146, Missense-Mutation) c.1774C>T in Exon 19 des <i>PKHD1</i> Gens (rs779050294, dbSNP 144, 146 Nonsense-Mutation)	x	x
Fetus 18	ARPKD	c.10174C>T in Exon 61 des <i>PKHD1</i> Gens (rs201082169, dbSNP 141-146, Nonsense-Mutation) c.10906C>T in Exon 61 des <i>PKHD1</i> Gens (rs765934021, dbSNP 144, Nonsense-Mutation)	c.10174C>T in Exon 61 des <i>PKHD1</i> Gens (heterozygot; rs201082169, dbSNP 137, Nonsense-Mutation)	x
Fetus 42	ARPKD	x	c.5895dupA in Exon 36 des <i>PKHD1</i> Gens (rs746838237, dbSNP 144, 146, Leserasterverschiebung)	c.3761_3762delinsG in Exon 32 des <i>PKHD1</i> Gens (rs398124484, dbSNP 144, 146, Leserasterverschiebung)
Fetus 23 *	MKS	c.651+5G>C im <i>MKS3</i> Gen (homozygot, Spleißmutation mit Leserasterverschiebung)	c.651+5G>C im <i>MKS3</i> Gen (homozygot, Spleißmutation mit Leserasterverschiebung)	c.651+5G>C im <i>MKS3</i> Gen (homozygot, Spleißmutation mit Leserasterverschiebung)
Fetus 26 *	MKS	c.651+5G>C im <i>MKS3</i> Gen (homozygot, Spleißmutation mit Leserasterverschiebung)	c.651+5G>C im <i>MKS3</i> Gen (homozygot, Spleißmutation mit Leserasterverschiebung)	c.651+5G>C im <i>MKS3</i> Gen (homozygot, Spleißmutation mit Leserasterverschiebung)
Fetus 65	SGBS (Typ I)	Duplikation der Exons 3-7 des <i>GPC3</i> Gens auf Chromosom Xq26 (homozygot, trunkierende Mutation)	Duplikation der Exons 3-7 des <i>GPC3</i> Gens auf Chromosom Xq26 (heterozygot, trunkierende Mutation)	x
Fetus 66	SGBS (Typ II)	Mikrodeletion eines 78.61 Kilobasen großen Abschnittes von Xp22.2 (Verlust des <i>OFD1</i> Gens)	x	x
Fetus 64	Jeune	c.352C>T in Exon 2 des <i>DYNC2H1</i> Gens (Missense-Mutation) c.10130delT in Exon 67 des <i>DYNC2H1</i> Gens (rs431905500, dbSNP 144, 146, Leserasterverschiebung)	c.352C>T in Exon 2 des <i>DYNC2H1</i> Gens (heterozygot, Missense-Mutation)	c.10130delT in Exon 67 des <i>DYNC2H1</i> Gens (heterozygot, rs431905500, dbSNP 144, 146, Leserasterverschiebung)
Fetus 12	BWS	im Mosaik vorliegende paternale uniparentale Disomie 11 (UPD 11) mit erhöhter Methylierung von <i>H19DMR</i> und verringerter Methylierung von <i>KvDMR</i> (Imprintingstörung)	x	x
Fetus 67	BWS	IC2-Hypomethylierung des Genabschnitts 11p15.5 (Imprintingstörung)	x	x

#### 4.5 Outcome

Insgesamt wurden 24 der 69 Feten (34,8 %) lebend geboren, in 42 der 69 Fälle (60,9 %) wurde die Schwangerschaft abgebrochen und in 3 Fällen (4,3 %) kam es zum intrauterinen Fruchttod. Im Hinblick auf die verschiedenen Diagnosen wurden 17 der 33 Feten (51,5 %) mit ARPKD lebend geboren, 15 der 33 Schwangerschaften (45,5 %) wurden abgebrochen und in 1 Schwangerschaft (3 %) kam es zum intrauterinen Fruchttod. Beide an ADPKD erkrankten Feten waren Lebendgeburten (100 %). Von den 15 Kindern mit MKS wurde nur 1 Kind (6,7 %) lebend geboren, in 13 Fällen (86,7 %) wurde die Schwangerschaft abgebrochen, in 1 Fall (6,7 %) verstarb der Fetus intrauterin. Von den jeweils 3 Feten mit MKKS/BBS bzw. SGBS wurde jeweils 1 Kind (33,3 %) lebend geboren, bei den jeweils 2 anderen Kindern (77,7 %) wurde die Schwangerschaft beendet. Bei den beiden Feten mit BWS wurde einer der beiden Feten (50 %) lebend geboren, bei dem anderen erfolgte die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch (SSAB). Bei allen 5 Feten mit JS und den 2 Feten mit Jeune Syndrom wurde die Schwangerschaft abgebrochen (100 %). Von den 4 Kindern mit ungeklärter Diagnose wurde 1 Kind (25 %) lebend geboren, in 2 Fällen (50 %) wurde die Schwangerschaft beendet und in 1 Fall (25 %) kam es zum intrauterinen Fruchttod.

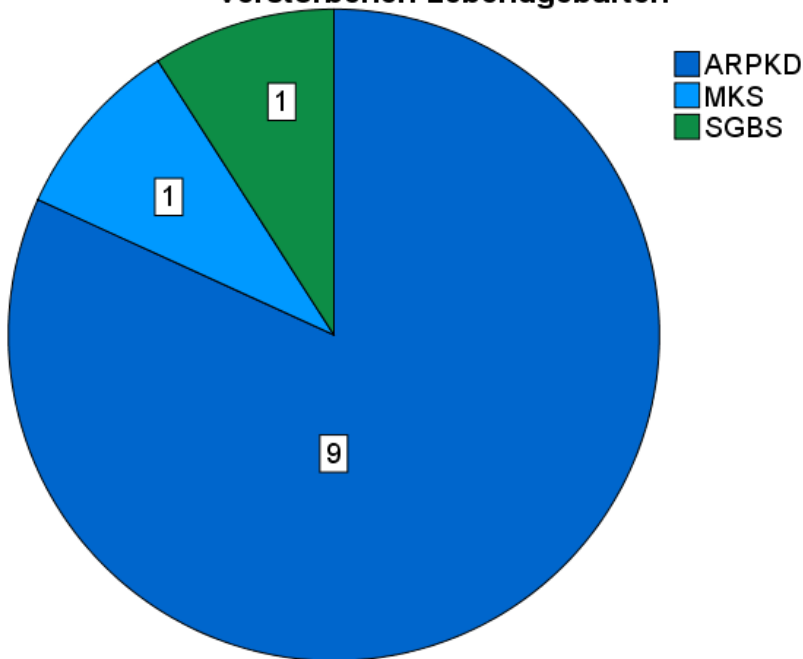
Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den Lebendgeburten



**Abb. 22:** Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den lebend geborenen Feten ( $N_{\text{ges}} = 24$ ); die Anzahl der einzelnen Syndrome ist innerhalb des Kreisdiagramms numerisch dargestellt; Abkürzungen siehe Abb.1.

Von den insgesamt 24 lebend geborenen Kindern verstarben 11 (45,8 %) kurz nach der Geburt. 2 dieser 11 Kinder (18,2 %) verstarben dabei innerhalb der ersten Lebensstunde, 4 (36,4 %) innerhalb des ersten Lebensstages, 3 (27,3 %) innerhalb des zweiten Lebensstages, 1 (9,1 %) am 4. Lebenstag und 1 (9,1 %) am 15. Lebenstag. Von diesen Kindern waren 9 an ARPKD, 1 an MKS (Todeszeitpunkt innerhalb der ersten Lebensstunde) und 1 an SGBS (Todeszeitpunkt am 15. Lebenstag) erkrankt. Die Todesursache der 11 postnatal verstorbenen Lebendgeburten stellte in 9 Fällen (81,8 %) eine respiratorische Insuffizienz dar. 8 dieser 9 Feten waren an ARPKD, 1 an SGBS erkrankt. Die neunte der an ARPKD erkrankten Lebendgeburten starb aufgrund nicht beherrschbarer metabolischer Entgleisung. Bei dem an MKS erkrankten Kind wurde keine Todesursache dokumentiert. Die übrigen 13 der 24 (54,2 %) lebendgeborenen Kinder überlebten die Neonatalperiode. Ihr Outcome wird in Kapitel 4.6 in Form von Fallbeschreibung gesondert behandelt.

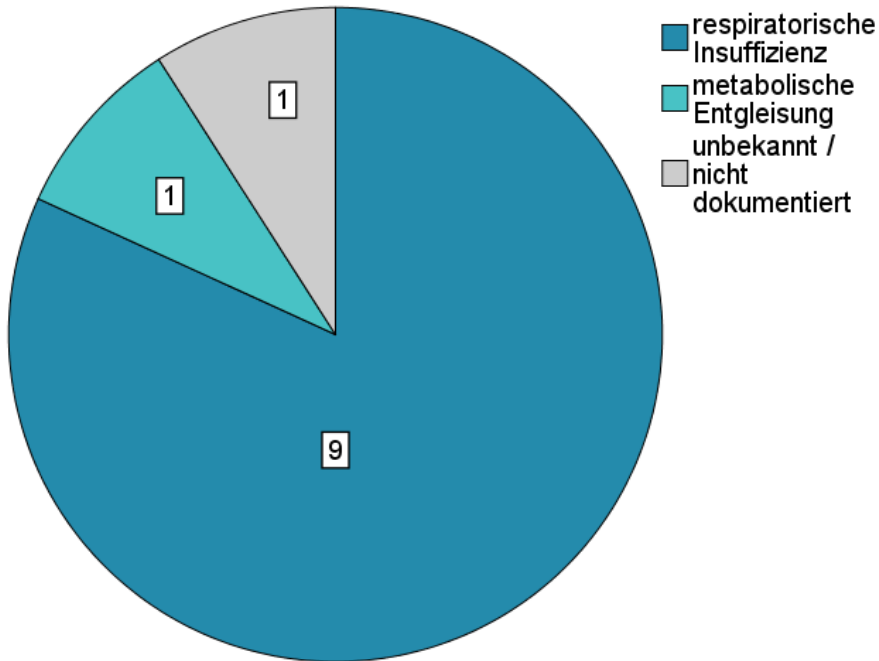
**Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den postnatal verstorbenen Lebendgeburten**



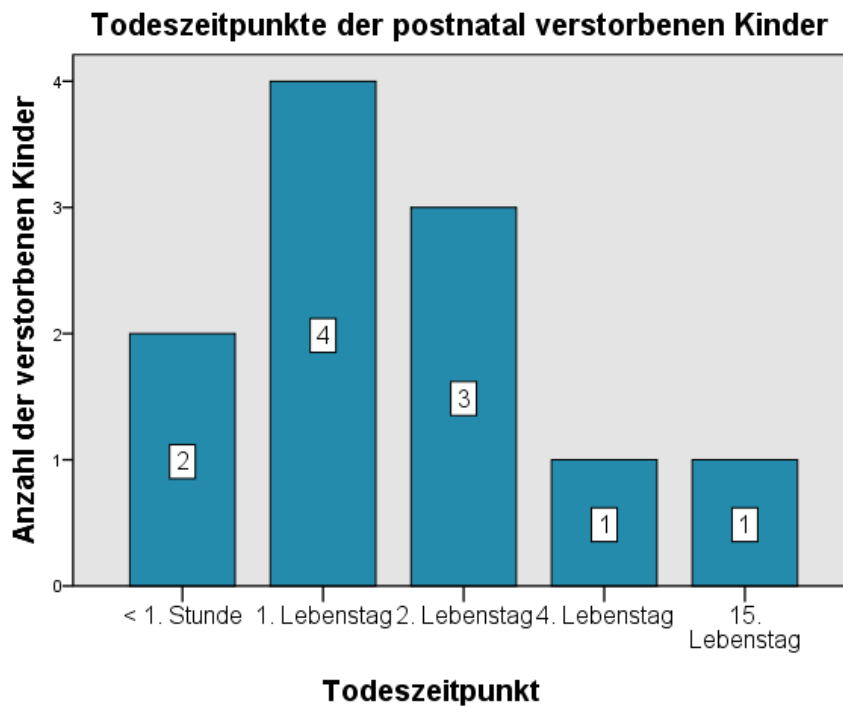
**Abb. 23:** Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den postnatal verstorbenen Lebendgeburten ( $N_{\text{ges}} = 11$ ); die Anzahl der einzelnen Syndrome ist innerhalb des Kreisdiagramms numerisch dargestellt; Abkürzungen siehe Abb.1.



### Todesursachen der postnatal verstorbenen Lebendgeburten



**Abb. 24:** Häufigkeit der verschiedenen Todesursachen der postnatal verstorbenen Lebendgeburten ( $N_{\text{ges}} = 11$ ); die Anzahl der postnatal aufgrund einer bestimmten Ursache verstorbenen Kinder ist innerhalb des Kreisdiagramms numerisch dargestellt.

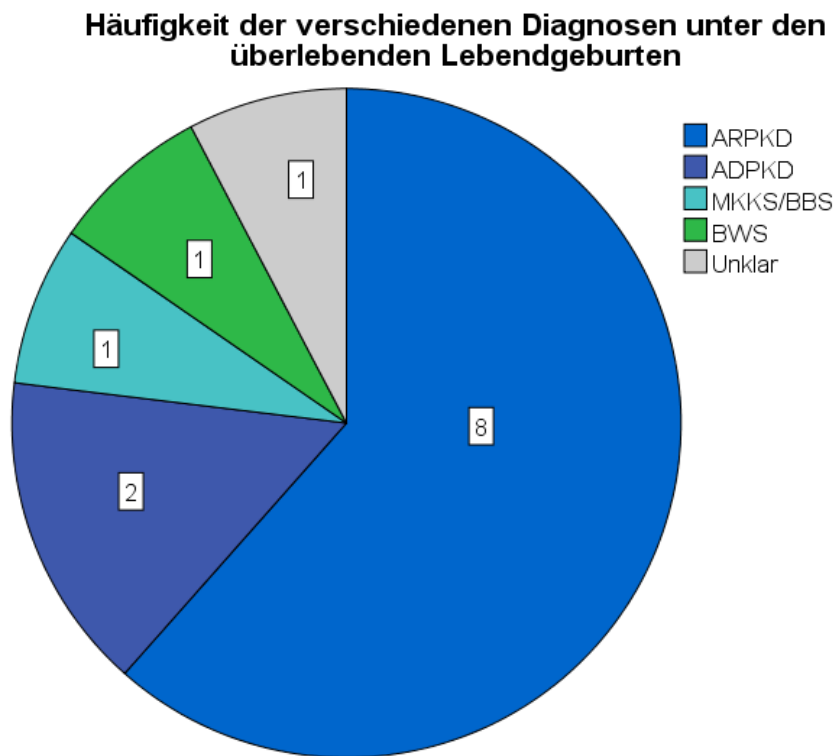


**Abb. 25:** Todeszeitpunkte der postnatal verstorbenen Kinder ( $N_{\text{ges}} = 11$ ); die Anzahl der postnatal zu einem bestimmten Zeitpunkt verstorbenen Kinder ist innerhalb des Balkendiagramms numerisch dargestellt.

#### 4.6 Fallbeschreibungen der Lebendgeburten

Wie in Kapitel 4.5 erwähnt, überlebten 13 der 24 lebend geborenen Kinder (54,3 %) die Neonatalperiode. Ihr weiterer Werdegang wurde, sofern möglich, retrospektiv vom Tag der Geburt bis zum Jahr 2015 verfolgt. Der Schwerpunkt der Untersuchung wurde dabei auf die pränatalen Untersuchungsbefunde, die Notwendigkeit intensivmedizinischer Maßnahmen nach der Geburt, die Entwicklung von Nierenmorphologie und -funktion sowie Besonderheiten in der Entwicklung der Kinder im Allgemeinen gelegt.

Von den oben genannten 13 lebendgeborenen Kindern waren 8 an ARPKD (61,5 %), 2 an ADPKD (15,4 %) und jeweils eines an BWS bzw. MKKS/BBS (7,7 %) erkrankt. Bei einem Kind ist die Krankheitsursache noch immer unklar.



**Abb. 26:** Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den überlebenden Lebendgeburten ( $N_{\text{ges}} = 13$ ); die Anzahl der einzelnen Syndrome ist innerhalb des Kreisdiagramms numerisch dargestellt; Abkürzungen siehe Abb.1.

#### 4.6.1 Fall 1 (ARPKD)

Fetus 1 wurde 2007 als männliches Frühgeborenes eines nicht-konsanguinen Paares in der 32 + 6 SSW per primärer Sectio geboren. Sein Geburtsgewicht betrug 2490 g (86. Perzentile) bei einer Größe von 46 cm (68. Perzentile) und einem Kopfumfang von 32,5 cm (77. Perzentile). Die werdende Mutter (Gravida 3, Para 1) stellte sich erstmalig in der 29 + 5 SSW im UKB vor, da im Routineultraschall beidseitig vergrößerte, hyperechogene und polyzystische Nieren sowie eine verminderte Fruchtwassermenge aufgefallen waren. Sie hatte bereits im Jahr 2003 ein Mädchen mit dem Verdacht auf eine ARPKD lebend geboren, welches 2 Stunden nach der Geburt an respiratorischer Insuffizienz verstarb und dessen Diagnose post mortem mittels Obduktion bestätigt wurde. In der aktuellen Schwangerschaft zeigten sich bis auf die o. g. Auffälligkeiten keine weiteren organischen Veränderungen im pränatalen Ultraschall. Es erfolgte die Durchführung einer Chromosomenanalyse, die den Karyotyp 47,XXY/46,XY ergab (siehe Kapitel 4.4).

Nach der Geburt des Jungen blieb, bedingt durch eine ausgeprägte Lungenhypoplasie, das Einsetzen einer ausreichenden Spontanatmung aus. Es erfolgte die Gabe von Surfactant sowie eine Intubation und invasive Beatmung. Eine pulmonale hypertensive Krise machte eine Therapie mit Suprarenin sowie Stickstoffmonoxid (NO) erforderlich. Diese konnte jedoch nach wenigen Stunden beendet werden. Ab der 3. Lebenswoche zeigte das Kind eine suffiziente Spontanatmung und konnte extubiert werden.

Die Nieren stellten sich in der postnatalen Ultraschalluntersuchung weiterhin beidseits massiv vergrößert, hyperechogen und von multiplen Zysten durchsetzt dar. Bereits am 3. Lebenstag erfolgte aufgrund einer Anurie sowie steigenden Serumkaliumwerten die Nephrektomie der rechten Niere und der Beginn einer Peritonealdialyse. Die Entfernung der linken Niere folgte am 14. Lebenstag. Mit 2 1/12 Jahren wurde die Transplantation einer Spenderniere durchgeführt. Deren Funktion zeigte sich im Zeitraum der Nachverfolgung stets uneingeschränkt. Die Leber des Jungen wies bereits postnatal eine kongenitale Gallengangserweiterung i. S. des Caroli Syndroms auf. Bis zum Alter von 9 Monaten entwickelte sich eine ausgeprägte Hepatomegalie bei deutlich hyperechogenem und strukturell inhomogenem Leberparenchym. Im Alter von 1 11/12 Jahren erfolgte bei rezidivierenden Cholangitiden eine Leberbiopsie mit dem Nachweis einer kongenitalen Leberfibrose. Als Folge seiner Grunderkrankung entwickelte der Junge einen arteriellen Hypertonus, eine renale Anämie und Osteopathie sowie einen sekundären Hyperparathyreoidismus. Seit

der Geburt bestand eine primäre Hypothyreose. Aufgrund hypotoner Krisen bei schwer einstellbarer Peritonealdialyse kam es im Alter von 7 Monaten zu einer N. opticus Atrophie mit konsekutiver Entwicklung einer Amaurosis. Die psychomotorische Entwicklung des Jungen war insgesamt verzögert. Der Nachverfolgungszeitraum des Jungen erstreckte sich bis zum Ende der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von knapp 8 Jahren.

#### 4.6.2 Fall 2 (ARPKD)

Fetus 2 wurde 2008 als männliches Frühgeborenes nicht-konsanguiner Eltern, bei blander Familienanamnese, in der 36 + 6 SSW per primärer Sectio geboren. Die Vorstellung der Schwangeren (Gravida 3, Para 2) im UKB erfolgte erstmalig in der 33 + 5 SSW nachdem im Routineultraschall vergrößerte Nieren in Kombination mit einer verminderten Fruchtwassermenge aufgefallen waren. Im anschließend durchgeführten Kontrollultraschall zeigten sich vergrößerte Nieren mit reverser CMD und multiplen, winzigen Zysten in Kortex und Medulla in Kombination mit einem Oligohydramnion und einer Myokardhypertrophie. Es wurde eine pränatale Chromosomenanalyse sowie eine DNA-Sequenzierung aus Fetalblut durchgeführt. Diese ergaben einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz 46,XY und die heterozygoten Mutationen c.841G>A in Exon 12 des *PKHD1* Gens sowie die Mutation c.1774C>T in Exon 19 des *PKHD1* Gens (siehe Tab. 13), sodass die Verdachtsdiagnose ARPKD molekulargenetisch bestätigt werden konnte. Des Weiteren wurden die in Kapitel 4.3 untersuchten Laborparameter mit folgenden Werten bestimmt: NT-proBNP zeigte sich mit 6678 ng/l erhöht,  $\beta$ 2M mit 4,4 mg/l und Cystatin C mit 1,5 mg/l im Normbereich (siehe Abb. 19 – 21, hellblaue Punkte).

Bei der Geburt zeigte sich ein 4000 g (> 97. Perzentile) schweres Frühgeborenes mit einer Größe von 50 cm (49. Perzentile) und einem KU von 34,5 cm (55. Perzentile). Das Kind war anfangs bradykard, zyanotisch und zeigte nur vereinzelte Atemzüge. Es erfolgte eine Herzdruckmassage, Intubation sowie die Gabe von Surfactant. Unter diesen Maßnahmen verbesserte sich der Zustand des Kindes zunehmend. Bei ausgeprägter respiratorischer Insuffizienz auf dem Boden einer Lungenhypoplasie erfolgte eine invasive Beatmung bis zum 25. Lebenstag; eine CPAP-Atemmaske war bis zum 40. Lebenstag erforderlich. Eine Katecholaminpflichtigkeit bestand bei hypotonen Blutdruckwerten bis zum 4. Lebenstag. Im weiteren Verlauf entwickelte sich ein arterieller Hypertonus. Nebenbefundlich fielen bei dem Jungen diffuse Ödeme, beidseitige Hüftkontrakturen sowie Hüftgelenksdysplasien,

eine Überstreckung des rechten Kniegelenks, eine beidseitige Hydrocele testis, eine primäre Hypothyreose sowie auffällige Gesichtsproportionen mit fliehender Stirn, Retrognathie und tiefem Ohransatz auf. In der postnatalen Ultraschalluntersuchung stellten sich die Nieren weiterhin beidseits stark vergrößert, echoreich und ohne CMD dar. Die Leber zeigte sich sonographisch unauffällig; im Herzecho war weiterhin eine moderate linksventrikuläre Hypertrophie erkennbar. Ab dem 9. Lebenstag wurde bei zunehmender metabolischer Azidose und fehlender Harnproduktion eine Peritonealdialyse notwendig. Die Explantation der rechten Niere erfolgte noch am selben Tag, die der linken am 40. Lebenstag. Eine Nierentransplantation wurde im Alter von 1 11/12 Jahren erfolgreich durchgeführt.

Da die weitere Betreuung des Jungen nicht am UKB oder UKK erfolgte, liegt über den weiteren Krankheitsverlauf eine lückenhafte Datenlage vor. Im Alter von 5 sowie 6 9/12 Jahren stellte sich die Transplantatniere morphologisch unauffällig und funktionell nur leicht eingeschränkt dar. Die Leber zeigte sich sowohl im Alter von 5 als auch von 6 9/12 Jahren leichtgradig vergrößert, aber ohne den Nachweis von fokalen Läsionen oder Zysten; die Gallengänge waren nicht erweitert. Die kognitive Entwicklung des Kindes verlief unauffällig. Aufgrund einer beidseitigen Optikusatrophie zeigte sich die visumotorische Entwicklung des Kindes jedoch verzögert. Zudem wies das Kind im Alter von 5 Jahren eine Wachstumsverzögerung, einen Fassthorax mit basaler Überblähung sowie rezidivierende Atemwegsinfekte in der Vorgeschichte auf. Der Nachverfolgungszeitraum des Jungen erstreckte sich bis zum Ende der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 6 10/12 Jahren.

#### **4.6.3 Fall 3 (ARPKD)**

Fetus 3 wurde 2009 als weibliches Frühgeborenes eines nicht-konsanguinen Paares in der 36 + 5 SSW per sekundärer Sectio entbunden. Die Familienanamnese war zu diesem Zeitpunkt blande. Die werdende Mutter (Gravida 2, Para 1) stellte sich in der 31 + 2, 32 + 2 und 36 + 2 SSW im UKB vor. In allen drei Untersuchungen präsentierten sich die Nieren vergrößert, hyperechogen, mit aufgehobener CMD und multiplen Zysten in Kortex und Medulla. Die Fruchtwassermenge war zu allen Untersuchungszeitpunkten vermindert. In der letzten Untersuchung wurde zudem eine beginnende Thoraxhypoplasie apparent.

Bei der Geburt zeigte sich ein 2960 g schweres (54. Perzentile), 48,5 cm großes (39. Perzentile) Frühgeborenes mit einem KU von 33,0 cm (31. Perzentile). Bei unzureichender Eigenatmung erfolgte zunächst eine CPAP-Beatmung mittels Atemmaske. Ab dem 2. Lebenstag war eine suffiziente Eigenatmung möglich. Ab dem 3. Lebenstag entwickelte sich eine arterielle Hypertonie. Im postnatalen Ultraschall zeigten sich die Nieren wie vorbeschrieben. Leber, Gallenwege und Milz waren unauffällig. Bei adäquater Diurese konnte auf eine Dialyse verzichtet werden. Die erneute Vorstellung des Mädchens im UKB erfolgte im Alter von 4 10/12 Jahren. Über den zwischenzeitlichen Verlauf liegen keine Informationen vor. Zu diesem Zeitpunkt stellten sich die Nieren erneut vergrößert, hyperechogen, zystisch verändert und mit aufgehobener CMD dar. Die Nierenfunktion zeigte sich im Sinne einer Niereninsuffizienz II. Grades beeinträchtigt. Eine Vergrößerung sowie Fibrosierung der Leber wurde apparent. Der am 3. Lebenstag festgestellte arterielle Hypertonus bestand weiterhin. Bei erneuter Vorstellung des Kindes mit 5 7/12 Jahren zeigte sich, ergänzend zu den oben gemachten Angaben, eine moderate Erweiterung der zentralen Gallengänge, am ehesten i. S. eines beginnenden Caroli Syndroms. Der Nachverfolgungszeitraum des Mädchens erstreckte sich bis zum Ende der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 5 7/12 Jahren.

#### **4.6.4 Fall 4 (ARPKD)**

Fetus 4 wurde 2010 als männliches Neugeborenes nicht-konsanguiner Eltern in der 37 + 2 SSW spontan entbunden. Die Schwangere (Gravida 4, Para 3) stellte sich in der 33 + 6 SSW im UKK vor. Im dort durchgeführten Ultraschall fielen vergrößerte Nieren mit kortikomedullären Zysten und beginnender reverser CMD auf. Ferner war eine fehlende Harnblasenfüllung auffällig. Die Fruchtwassermenge lag im Normbereich. Die Bestimmung von Cystatin C ergab einen normwertigen Befund von 1,5 mg/l (siehe Abb. 21, schwarzer Punkt). In der Karyotypisierung erfolgte der Nachweis eines Klinefelter Syndroms (47,XXY) (siehe Kapitel 4.4).

Nach der Geburt zeigte sich ein 2515 g (7. Perzentile) schwerer, 43 cm (< 3. Perzentile) großer Junge mit einem Kopfumfang von 33,0 cm (15. Perzentile). Perinatal erfolgte eine einmalige Gabe von Bethamethason zur Lungenreifungsbeschleunigung. Bei ausgeprägter Lungenhypoplasie wurde direkt postnatal eine Intubation und Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFO) erforderlich. Diese konnte am 2. Lebenstag beendet werden. Ein

rechtsseitiger Spannungs-Pneumothorax erforderte die Anlage einer Pleuradrainage. Im postnatalen Ultraschall zeigten sich die Nieren erneut vergrößert, hyperechogen, mit aufgehobener CMD und von multiplen, kleinen und vereinzelt größeren Zysten durchsetzt. Die Diurese zeigte sich postnatal und im Verlauf adäquat. Die Echokardiographie des Jungen ergab eine milde Aortenisthmusstenose, eine moderate Trikuspidalklappeninsuffizienz, einen PDA, ein persistierendes Foramen ovale (PFO) sowie eine leicht reduzierte linksventrikuläre Funktion.

Da die Weiterbehandlung des Kindes weder am UKB noch UKK erfolgte, liegen über den weiteren Verlauf des Kindes nur spärliche Informationen vor. Bis zum Alter von 4 7/12 Jahren entwickelte sich bei dem Jungen eine chronische Niereninsuffizienz II. Grades. Bis zum Ende der Nachverfolgung waren weder eine Dialyse noch eine Nierentransplantation erforderlich. Jedoch kam es zur Manifestation einer arteriellen Hypertonie, Hepatosplenomegalie mit Thrombozytopenie sowie zu rezidivierenden Bronchitiden. Der Nachverfolgungszeitraum erstreckte sich bis zum Ende der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 4 7/12 Jahren.

#### **4.6.5 Fall 5 (ARPKD)**

Fetus 5 wurde 2010 als männliches Frühgeborenes eines konsanguinen Paares (Cousin und Cousine 1. sowie 2. Grades) in der 35 + 2 SSW per sekundärer Sectio geboren. Die werdende Mutter (Gravida 1, Para 0) stellte sich erstmalig in der 24 + 6 SSW aufgrund eines auffälligen Routineultraschalls im UKB vor. Hier zeigten sich vergrößerte, hyperechogene Nieren mit fehlender CMD. Des Weiteren lagen eine fehlende Harnblasenfüllung, eine Thoraxhypoplasie sowie ein Oligohydramnion vor. Die Karotypisierung ergab einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz 46,XY. Die Serumkonzentrationen von  $\beta$ 2M und Cystatin C lagen bei 4,11 mg/l (normwertig) bzw. 1,12 mg/l (verringert) (siehe Abb. 20 und 21, türkise Punkte).

Nach der Geburt präsentierte sich ein 2800 g (60. Perzentile) schweres, 47 cm (33. Perzentile) großes Neugeborenes mit einem KU von 31,8 cm (17. Perzentile). Das Kind wies eine unregelmäßige Atmung und Akrozyanose bei sichtbarer Thoraxhypoplasie und ausladendem Abdomen auf. Es erfolgte eine initiale Maskenbeatmung mit anschließender Intubation und HFO. Diese war bis zum 4. Lebenstag erforderlich. Danach war eine selbstständige Atmung durch das Kind möglich. Im Verlauf stellte sich eine zunehmende

Tachydyspnoe ein, sodass erneut eine O<sub>2</sub>-Gabe über eine Freddysonde erfolgen musste. Zudem zeigten sich beidseitige Pneumothoraces, mit linksseitiger Notwendigkeit der Anlage einer Drainage.

Die weiterführende kardiale Diagnostik ergab eine pulmonale sowie arterielle Hypertonie und eine konzentrische Hypertrophie des linken Ventrikels bei normaler Pumpleistung. Bei ausgeprägter Trinkschwäche wurde die Ernährung innerhalb der ersten 6 Wochen mittels einer Magensonde durchgeführt. Die Diurese kam zeitgerecht in Gang; eine Peritonealdialyse war nicht erforderlich. Die Nieren zeigten sich im postnatalen Ultraschall weiterhin vergrößert, hyperechogen und mit aufgehobener CMD. Das Leberparenchym stellte sich leicht inhomogen mit einer beginnenden periportalen Fibrosierung dar. Leider konnte der weitere Entwicklungsverlauf des Kindes nicht ermittelt werden, sodass sich die vorhandenen Informationen auf die ersten 2. Lebensmonate des Kindes beschränken.

#### **4.6.6 Fall 6 (ARPKD)**

Fetus 6 wurde 2013 als männliches Frühgeborenes nicht-konsanguiner Eltern in der 36 + 6 SSW per Notsectio caesarea geboren. Die Mutter (Gravida 1, Para 0) stellte sich zweimalig, in der 24 + 2 SSW sowie in der 28 + 1 SSW, im UKK vor. Sowohl in der ersten als auch in der zweiten Untersuchung zeigten sich vergrößerte, hyperechogene Nieren mit aufgehobener CMD bei guter Harnblasenfüllung sowie normwertiger Fruchtwassermenge. Einige wenige kortikomedulläre Nierenzysten waren ab der zweiten Untersuchung erkennbar. Sowohl in der 24. als auch in der 28. SSW zeigte sich eine Vergrößerung der Cisterna magna. Die durchgeführte Karyotypisierung ergab einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz 46,XY.

Bei der Geburt zeigte sich ein äußerlich unauffälliger 2770 g (25. Perzentile) schwerer, 49 cm großer (33. Perzentile) Junge mit einem KU von 34 cm (41. Perzentile). Das Kind war postnatal klinisch unauffällig mit guter respiratorischer Funktion, Trinkmenge und Diurese, sodass eine Verlegung des Kindes auf die Neugeborenenstation erfolgen konnte. Eine intensivmedizinische Behandlung war nicht erforderlich. Bei Wiedervorstellung des Kindes im Alter von 1 Monat zeigten sich im Ultraschall erneut kleinzystisch veränderte Nieren mit aufgehobener CMD sowie erhöhter Echogenität. Die Nierenfunktion befand sich im Normbereich. Leber und Gallenblase waren sonographisch unauffällig. Bei



Wiedervorstellung des Kindes im Alter von 1 4/12 Jahren ergaben sich keine nennenswerten Veränderungen im Vergleich zur Voruntersuchung. Der Nachverfolgungszeitraum des Jungen erstreckte sich bis zum Ende der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 1 4/12 Jahren.

#### 4.6.7 Fall 7 (ARPKD)

Fetus 7 wurde 2014 als weibliches Frühgeborenes nicht-konsanguiner Eltern in der 31 + 2 SSW spontan entbunden. Die Mutter (Gravida 6, Para 3, Aborte 2) stellte sich dreimalig, in der 26 + 4, 28 + 0 und 30 + 0 SSW im UKK vor. Bereits 2002 hatte sie einen Jungen mit einer ARPKD geboren, der 15 Tage postpartum verstarb. Im Ultraschall sah man vergrößerte, hyperechogene Nieren mit aufgehobener CMD in Kombination mit einer Oligohydramnie bzw. zuletzt Anhydramnie. Bei der dritten Untersuchung wurde ein milder Perikarderguss auffällig. Bei erneutem Auftreten einer ARPKD ließen die werdenden Eltern eine DNA-Sequenzierung des *PKHD1* Gens bei sich durchführen. Bei der Schwangeren wurde dabei die Mutation c.8011C>T in Exon 50 und beim werdenden Vater die Mutation c.51A>G in Exon 2 des *PKHD1* Gens nachgewiesen (siehe Tab. 13). Nach der Entbindung in der 31 + 2 SSW zeigte sich ein 2010 g (85. Perzentile) schweres, 44,5 cm (80. Perzentile) großes Mädchen mit einem KU von 30,0 cm (70. Perzentile). Das Kind wies ein ausladendes Abdomen mit beidseits tastbaren Nieren sowie ödematöse Einlagerungen auf. Es erfolgte die sofortige Intubation und Surfactant-Gabe bei bestehender respiratorischer Insuffizienz. Vom 3. bis 7. Lebenstag war eine HFO sowie NO-Therapie erforderlich. Anschließend erfolgte eine Weiterversorgung mit einer CPAP-Atemmaske. Ab der 3. Lebenswoche wies das Mädchen eine suffiziente Eigenatmung auf. Die postnatalen Untersuchungen ergaben eine persistierende pulmonale Hypertension, einen Vorhofseptumdefekt, eine geringgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz sowie eine biventrikuläre Hypertrophie des Herzens. Die Nieren stellten sich deutlich vergrößert und polyzystisch verändert dar. Innerhalb der ersten 1 6/12 Jahre zeigten sich die Nieren deutlich größenprogredient, mit hyperechogenem Parenchym und multiplen kleinen Zysten insbesondere im Übergangsbereich vom Mark zur Rinde. Ab dem 5. Lebensmonat wurde eine beginnende Niereninsuffizienz sowie renale Anämie festgestellt. Im Verlauf kam es gehäuft zu Elektrolytentgleisungen sowie der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie und Thrombozytopenie. Bis zum Alter von 1 1/12 Jahren entwickelte

sich eine Niereninsuffizienz IV. bis V. Grades. Die Leber wies postnatal mit Ausnahme einer leichten Inhomogenität des Parenchyms keine Auffälligkeiten auf. Bis zum Alter von 2 Monaten entwickelten sich jedoch perlschnurartige Erweiterungen der intrahepatischen Gallengänge i. S. eines Caroli Syndroms. Eine kombinierte Nieren-Lebertransplantation wurde für das 3. Lebensjahr vorgesehen.

Der postnatale, kardiale Befund normalisierte sich mit der weiteren Entwicklung des Kindes, ausgenommen der fortbestehenden leichtgradigen Trikuspidalklappeninsuffizienz und mäßigen linksventrikulären Hypertrophie. In einem im Alter von 1 1/12 Jahren durchgeführten MRT des Schädels wurden eine bifrontale Hirnvolumenminderung sowie eine Balkenhypoplasie sichtbar. Der Nachverfolgungszeitraum des Mädchens erstreckte sich bis zum Ende der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 1 5/12 Jahren.

#### **4.6.8 Fall 8 (ARPKD)**

Fetus 8 wurde 2012 als weibliches Neugeborenes nicht-konsanguiner Eltern per primärer Sectio in der 37 + 0 SSW geboren. Die Schwangere (Gravida 3, Para 2) stellte sich 7-malig im UKB vor, erstmalig in der 19 + 4 SSW. Im Ultraschall kamen vergrößerte, hyper-echogene Nieren ohne CMD zur Darstellung. Größenprogrediente Zysten waren in sowohl im Kortex als auch in der Medulla erkennbar. Die Fruchtwassermenge war stets erniedrigt, eine Harnblasenfüllung nicht darstellbar. Eine Karyotypisierung wurde durchgeführt und ergab einen unauffälligen weiblichen Chromosomensatz 46,XX.  $\beta$ 2M war mit 7,62 mg/l erhöht, Cystatin C mit 1,65 mg/l erniedrigt (Abb. 20 und 21, pinke Punkte).

Bei der Geburt zeigte sich ein hypotones Neugeborenes mit einem Gewicht von 2240 g (4. Perzentile), einer Größe von 43,0 cm (< 3. Perzentile) und einem Kopfumfang von 33,0 cm (26. Perzentile). Das Mädchen wies eine linksseitige Hüftluxation, eine beidseitige Hüftdysplasie und eine unregelmäßige Eigenatmung auf. Nach initialer Behandlung mit einer CPAP-Atemmaske erfolgte 2 Stunden nach der Geburt aufgrund der ausgeprägten respiratorischen Insuffizienz die Intubation und Surfactant-Gabe. Die Kreislaufinstabilität des Mädchens machte eine Katecholamintherapie notwendig. Ein pulmonaler Hypertonus wurde mit NO und Sildenafil, ein linksseitiger Pneumothorax mittels Pleura-drainage therapiert. Ab dem 4. Lebenstag konnte die Beatmungsintensität sukzessive reduziert und am 9. Tag nach Geburt vollständig beendet werden. Ab dem 45. Lebenstag war das Mädchen vollständig atemstabil. Es zeigte aber eine Gedeihschwäche, die eine

PEG-Sondenernährung notwendig machte; bis zum 7. Lebenstag war eine parenterale Ernährung erforderlich gewesen.

Im postnatalen Ultraschall wies das Herz eine linksventrikuläre Hypertrophie sowie ein PFO mit Links-Rechts-Shunt auf Vorhofebene auf. Die Nieren zeigten sich weiterhin vergrößert, hyperechogen und von multiplen Zysten durchsetzt. Bei bestehender Anurie und sonographisch leerer Harnblase wurde am 2. Lebenstag mit einer Peritonealdialyse begonnen. Im Verlauf der ersten 3,5 Lebensmonate entwickelten sich ein arterieller Hypertonus, eine renale Anämie sowie ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Die Nieren präsentierten sich zunehmend zystisch verändert. Mit 1 5/12 Jahren wurde eine Nierentransplantation erfolgreich durchgeführt, nach der sich eine Leberparenchymnekrose in den Segmenten 5 und 6 sowie erhöhte Leberwerte entwickelten. Seit dem Alter von 1 4/12 Jahren war eine Hepatomegalie bekannt. Der Nachverfolgungszeitraum des Kindes erstreckte sich bis zum Abschluss der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 1 11/12 Jahren.

#### **4.6.9 Fall 9 (ADPKD)**

Fetus 9 wurde 2004 als weibliches Neugeborenes eines nicht-konsanguinen Paares in der 38 + 3 SSW vaginal entbunden. Die werdende Mutter (Gravida 1, Para 0) stellte sich erstmalig in der 20 + 5 SSW bei bekannter familiärer ADPKD im UKB vor. Die Schwangere, ihr Vater und zwei Schwestern waren nachweislich an ADPKD erkrankt. Im Ultraschall zeigten sich die Nieren vergrößert, aber ohne zystische Veränderungen und mit vorhandener CMD. Die Fruchtwassermenge lag bis zur Untersuchung in der 34 + 2 SSW im Normbereich, sank aber in den folgenden Wochen unterhalb der Norm.

In der 38 + 3 SSW kam es zur Entbindung eines 2440 g (<3. Perzentile) schweren, 47 cm (5. Perzentile) großen, hypotrophen aber ansonsten unauffälligen Mädchens mit einem KU von 34 cm (37. Perzentile). Der postnatale Verlauf gestaltete sich mit Ausnahme eines Neugeborenenikterus unauffällig. Die Nieren zeigten sich leicht vergrößert und echoreich. Die nächste Vorstellung des Kindes erfolgte mit 2 2/12 Jahren. Die Nieren wiesen zu diesem Zeitpunkt v. a. rechtsseitig mehrere Zysten von max. 1 cm Durchmesser bei erhaltender CMD auf. Die Leber stellte sich unauffällig dar. Eine Funktionseinschränkung der Nieren lag nicht vor. Bei Wiedervorstellungen im Alter von 4 1/12 Jahren sowie 5 3/12

Jahren ergab sich keine relevante Progredienz des Befundes. Der Nachverfolgungszeitraum des Mädchens erstreckte sich bis zum Jahr 2010 über einen Zeitraum von 5 3/12 Jahren.

#### **4.6.10 Fall 10 (ADPKD)**

Fetus 10 wurde 2014 als weibliches Neugeborenes eines nicht-konsanguinen Paares in der 39 + 0 SSW per primärer Sectio geboren. Die Schwangere (Gravida 1, Para 0) stellte sich, bei in der Familie bekannter ADPKD, in der 32 + 6 SSW, 35 + 1 SSW und 38 + 0 SSW im UKK vor. Der Vater, die Großmutter, der Onkel sowie ein Cousin des werdenden Vaters waren nachweislich an ADPKD erkrankt. In den o. g. Untersuchungen stellten sich die Nieren vergrößert, mit erhaltener CMD und ohne zystische Veränderungen dar. Die Fruchtwassermenge lag im unteren Normbereich.

Nach der Entbindung zeigte sich ein 3140 g (31. Perzentile) schweres, 50 cm (29. Perzentile) großes, unauffälliges Neugeborenes mit einem Kopfumfang von 35,0 cm (62. Perzentile). Die postnatale Anpassung und Entwicklung des Kindes verlief unauffällig. In der Ultraschalluntersuchung zeigten sich die Nieren hyperechogen mit einer ca. 0,5 cm großen rechtseitigen Zyste. Im Alter von 1 2/12 Jahren war dieser sonographische Befund unverändert. Die Entwicklung des Kindes verlief komplikationslos. Der Nachverfolgungszeitraum des Kindes erstreckte sich bis zum Abschluss der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 1 2/12 Jahren.

#### **4.6.11 Fall 11 (MKKS/BBS)**

Fetus 11 wurde 2010 als weibliches Neugeborenes eines nicht-konsanguinen Paares in der 37 + 3 SSW per Sectio entbunden. Die Mutter (Gravida 3, Para 2) stellte sich erstmalig in der 37 + 2 SSW im UKB vor. Hier waren in der sonographischen Untersuchung sowohl die Nieren als auch die Fruchtwassermenge unauffällig; es fiel jedoch ein Hydrometrokolpos sowie eine beidseitige Hexadaktylie der Hände auf. Des Weiteren kamen ein balancierter AVSD und eine persistierende linke V. cava superior zur Darstellung.

Nach der Geburt zeigte sich ein 3920 g (>97. Perzentile) schweres, 50,0 cm (92. Perzentile) großes Mädchen mit einem KU von 34,0 cm (48. Perzentile). Das Abdomen präsentierte sich ausladend; das äußere Genital war bis auf einen sehr kurzen Damm unauffällig. An den Händen stellten sich beidseits nur häutig mit der restlichen

Hand verbundene akzessorische Finger dar. Die postnatale Anpassung des Kindes verlief bis auf die Notwendigkeit einer CPAP-Atemhilfe für einige Tage unauffällig. In der Echokardiographie ließ sich ein atrioventrikulärer Septumdefekt sowie ein PDA nachweisen. Die urogenitale Untersuchung ergab eine Vaginalatresie mit massivem Hydrometrokolpos und sekundärem Harnstau I. Grades. Die Nieren präsentierten sich nun beidseits hyperechogen, von kleinen Zysten durchsetzt und mit eingeschränkter CMD. Die Diurese kam normgerecht in Gang. Fistelbildungen zwischen Blase und Rektum bzw. Vagina konnten ausgeschlossen werden. Der neurologische und der augenärztliche Befund waren altersentsprechend.

Die akzessorischen Finger wurden 3 Tage nach der Geburt chirurgisch entfernt. Eine Woche postnatal erfolgte zur Entlastung des Hydrometrokolpos die suprapubische Einlage eines Katheters. Dieser musste längerfristig belassen werden, da Abklemmvversuche wiederholt zu einer erneuten Flüssigkeitsansammlung führten. Im Alter von 8 Monaten erfolgte die operative Korrektur des atrioventrikulären Septumdefekts mit postoperativ persistierendem AV-Block I. Grades. Erneut wurden die bereits pränatal festgestellte persistierenden linken V. cava superior mit Einmündung in den Coronarsinus sowie eine geringgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz diagnostiziert. Mit 1 11/12 Jahren erfolgte schließlich die operative Korrektur der anogenitalen Fehlbildung mittels einer posterioren sagittalen Anorektoplastik mit vorübergehender Anus praeter Anlage. Mit 2 9/12 Jahren wurde bei dem Mädchen eine Sprachentwicklungsstörung sowie ein intermittierender AV-Block II. Grades festgestellt. Im Alter von 3 Jahren stellten sich die Nieren weiterhin hyperechogen, zystisch verändert und mit verminderter CMD dar. Die Harnstauungssymptomatik hatte sich bereits im Alter von 5 Monaten zurückgebildet. Es wurde eine chronische Niereninsuffizienz II. Grades diagnostiziert. Bei Wiedervorstellung des Kindes im Alter von 4 4/12 Jahren wurden ein mittlerweile ausgeprägter Entwicklungsrückstand mit deutlicher Funktionsstörung in Sprache, Motorik und Kognition, eine beidseitige Hyperopie sowie eine Adipositas festgestellt. Der Nachverfolgungszeitraum des Kindes erstreckte sich bis zum Abschluss der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 4 5/12 Jahren.

#### 4.6.12 Fall 12 (BWS)

Fetus 12 wurde 2012 als weibliches Frühgeborenes nicht-konsanguiner Eltern in der 35 + 6 SSW per Sectio geboren. Die Mutter (Gravida 1, Para 0) stellte sich zweimalig in der 28 + 6 sowie 31 + 6 SSW im UKK vor. Im Ultraschall zeigte sich ein makrosomer, weiblicher Fetus mit einem geschätzten Gewicht über der 97. Perzentile, einer Makroglossie sowie vergrößerten, hyperechogenen Nieren mit aufgehobener CMD und Zysten im Bereich des kortikomedullären Übergangs. Die Fruchtwassermenge war erhöht. In der 31 + 6 SSW war eine milde Trikuspidalklappeninsuffizienz nachweisbar. Die durchgeführte DNA-Sequenzierung ergab eine im Mosaik vorliegende paternale, uniparentale Disomie 11 (UPD11) mit erhöhter Methylierung von *H19DMR* und verringerter Methylierung von *KvDMR* (siehe Tab. 13) bei unauffälligem, weiblichen Chromosomensatz 46,XX. Bei der Geburt zeigte sich ein 4330 g (> 97. Perzentile) schweres, 53 cm (97. Perzentile) großes Mädchen mit einem KU von 35,5 cm (93. Perzentile). Äußerlich fielen ein ausladendes Abdomen mit palpablen Nieren, eine beidseitige Sandalenlücke, eine Makroglossie sowie eine Hemihypertrophie der linken Extremitäten auf. Die postnatale Adaptation gelang problemlos. Jedoch traten im weiteren Verlauf aufgrund eines kongenitalen Hyperinsulinismus intermittierende Hypoglykämien auf. Diese erforderten eine parenterale Ernährung bis zum 3. Lebensstag. Im Alter von 2 Monaten kam es einmalig aufgrund der ausgeprägten Makroglossie zu einer vollständigen Verlegung der Atemwege, die aber rasch behoben werden konnte.

Die Nieren zeigten sich im 4. Lebensmonat beidseits vergrößert und hyperechogen. Die Diurese war unauffällig. Die Leber stellte sich vergrößert mit homogenem Parenchym dar. Bei Folgeuntersuchungen im Alter von 9 Monaten, 1 3/12 Jahren sowie 2 7/12 Jahren fielen weiterhin eine Nephro- und Hepatomegalie bei unauffälliger Parenchymstruktur auf. Auch die Hemihypertrophie der linken Extremitäten blieb bis zum o. g. Alter bestehen. Auffällig waren zudem eine deutliche muskuläre Hypotonie sowie das Auftreten einer Nabelhernie und einer Rektusdiastase. Die Entwicklung des Kindes wies im Alter von 9 Monaten einen deutlichen Rückstand auf, insbesondere bezüglich der motorischen und sprachlichen Entwicklung, der sich bis zum Alter von 1 10/12 Jahren deutlich besserte. Der Nachverfolgungszeitraum des Kindes erstreckte sich bis zum Abschluss der Datenerhebung 2015 über einen Zeitraum von 2 7/12 Jahren.

#### 4.6.13 Fall 13 (Unklar)

Fetus 13 wurde 2009 als männliches Neugeborenes nicht-konsanguiner Eltern in der 38 + 2 SSW per primärer Sectio entbunden. Die Patientin (Gravida 3, Para 1) stellte sich in der 26 + 0 SSW im UKB vor. In der pränatalen Ultraschalluntersuchung ließen sich beim Feten vergrößerte, hyperechogene Nieren mit aufgehobener CMD darstellen. Die Fruchtwassermenge lag im Normbereich. Das Herz war geringgradig dilatiert mit einer biventrikulären Myokardhypertrophie. Ferner fiel eine linksseitig persistierende V. cava superior auf. Die Karyotypisierung ergab einen unauffälligen männlichen Chromosomensatz 46,XY. Es wurde zunächst der Verdacht auf eine ARPKD geäußert.

Nach der Geburt zeigte sich ein 3250 g (40. Perzentile) schwerer, 52,0 cm (60. Perzentile) großer Junge mit einem Kopfumfang von 34,5 cm (36. Perzentile). Die postnatale Adaptation erfolgte komplikationslos. Das Kind fiel jedoch durch ein ausladendes Abdomen, eine Hexadaktylie des rechten Fußes sowie einen schmalen Thorax auf. Die Ventilation zeigte sich nicht beeinträchtigt. Die Sonographie der Nieren ergab vergrößerte, hyperechogene Nieren mit aufgehobener CMD. Insbesondere subkapsulär waren kleine Zysten zu erkennen. Leber, Milz und Pankreas stellten sich unauffällig dar. Differentialdiagnostisch wurde das Nierenzysten und Diabetes Syndrom (RCAD) in Betracht gezogen. Die diesbezüglich durchgeführte kindliche DNA-Sequenzierung des *HNF1B* Gens lieferte jedoch ein unauffälliges Ergebnis. In der Echokardiographie bestätigte sich der Befund einer persistierenden linken V. cava superior. Zudem kam ein PFO zur Darstellung. Die Sonographie des kindlichen Schädels ergab 2 Zysten im Bereich des Plexus choroideus.

Bei Wiedervorstellung des Kindes im Alter von 3 Monaten zeigte sich eine gute Entwicklung. Da die Weiterbetreuung des Jungen nicht am UKB oder UKK erfolgte, liegen über den weiteren Entwicklungsverlauf des Kindes nur lückenhafte Informationen vor. Der 6. Zeh des rechten Fußes wurde operativ entfernt. Die Nieren wiesen im Verlauf eine progrediente Nephrokalzinose auf und stellten sich von der Größe zunehmend normgerecht dar. Auch die Hyperechogenität des Nierenparenchyms war rückläufig. Ein Hinweis auf eine Harntransportstörung ergab sich nicht. Bei der Entwicklung des Kindes traten ausgeprägte sprachliche Probleme auf. Weder die Verdachtsdiagnose ARPKD noch RCAD konnten im Verlauf bestätigt werden. Der Nachverfolgungszeitraum des Kindes erstreckte sich bis zum Jahr 2014 über einen Zeitraum von 5 Jahren.

## 5. Diskussion

### 5.1 Diagnosezeitpunkt

Im Allgemeinen gilt, dass eine frühe pränatale Diagnosestellung für eine bestmögliche Information der werdenden Eltern und das Festlegen des weiteren Behandlungsplans entscheidend ist. Im Folgenden wird für jedes einzelne Syndrom der Vergleich der in der Literatur beschriebenen Diagnosezeitpunkte mit dem Zeitpunkt der Diagnosestellung in diesem Kollektiv durchgeführt.

Die Diagnosestellung der ARPKD erfolgt in der Mehrzahl der Fälle prä- oder neonatal (Bergmann, 2015). Bei der ADPKD kommt es bei ca. 2 – 5 % der Betroffenen pränatal zu einer sonographisch erkennbaren Manifestation der Erkrankung (Erger et al., 2017). I. d. R. wird diese erst im Erwachsenenalter, seltener bereits in Verlauf von Kindheit und Jugend symptomatisch (Harris und Torres, 2014). Pränatale Auffälligkeiten zeigen sich sowohl bei der ARPKD als auch der ADPKD gewöhnlich erst ab dem 2. Trimenon (Tee et al., 2004; Rajanna et al., 2013; Gaspar et al., 2006). Eine Beobachtung, die sich auch in diesem Kollektiv bestätigte. Übereinstimmend mit den Ergebnissen von Erger et al. erfolgte die früheste Diagnosestellung der an ARPKD erkrankten Feten dieses Kollektivs in der 16. SSW (Erger et al., 2017). Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt lag mit der 25. SSW vs. der 19. SSW etwas hinter dem von Erger et al. berichteten. Renale Veränderungen konnten jedoch im Durchschnitt etwas früher als in dessen Kollektiv gesehen werden (siehe Kapitel 4.2.4) (Erger et al., 2017).

Ähnliches gilt für die an JS, MKKS/BBS, SGBS, BWS und Jeune Syndrom erkrankten Feten mit einem erstmaligen Diagnosezeitpunkt im 2. Trimenon. Den bisherigen Angaben in der Literatur zufolge liegt der pränatale Diagnosezeitpunkt bei an JS erkrankten Feten zumeist zwischen der 18. und 24. SSW. Dem entsprach der Diagnosezeitpunkt von 4 der 5 (80 %) an JS erkrankten Feten dieses Kollektivs. Lediglich bei Fetus 59 wurde, bei positiver Anamnese hinsichtlich der Erkrankung, die Verdachtsdiagnose bereits in der 16. SSW gestellt. Hierbei gilt es jedoch zu beachten, dass die abschließende Entwicklung des Kleinhirnwurms bis zur 18. SSW andauert, sodass eine frühere Beurteilung hinsichtlich einer Hypoplasie nicht abschließend erfolgen kann. Frühere Verdachtsäußerungen wie bei Fetus 59 können daher nur unter Vorbehalt getroffen werden (Quarello et al., 2014; Saleem et al., 2011; Doherty et al., 2005; Iskender et al., 2012).



Die Verdachtsdiagnose auf das Vorliegen des MKKS oder BBS kann ebenfalls bereits pränatal gestellt werden; eine Abgrenzung der beiden Syndrome voneinander ist jedoch erst im klinischem Verlauf möglich. In bisheriger Fallbeschreibung erfolgte die pränatale Diagnosestellung zumeist im späten 2. oder im 3. Trimenon (Slavotinek, 2002; Sharma et al., 2015; Parlakgumus et al., 2011). Dies deckt sich mit den in diesem Untersuchungskollektiv gemachten Beobachtungen. Die Verdachtsdiagnosen der 3 betroffenen Feten wurde hier zwischen der 22. und 37. SSW erstmalig geäußert.

Wird die Diagnose des SGBS bereits pränatal gestellt, erfolgt dies ebenfalls meist ab dem 2. Trimenon (Cottureau et al., 2013). Aufgrund der geringen Inzidenz der Erkrankung sind konkrete Angaben des Diagnosezeitpunktes in der Literatur jedoch insgesamt selten. Bei den 3 an SGBS erkrankten Feten dieses Kollektivs wurden die Diagnosen jeweils zwischen der 17. und 22. SSW gestellt und stimmten mit den zuvor gemachten Beobachtungen überein.

Ähnlich sieht es bei Angaben zum BWS aus. In einigen Fallbeschreibungen wird das 2. Trimenon als Diagnosezeitpunkt der Erkrankung dokumentiert (Storm et al., 2011; Pappas, 2015; Williams et al., 2005). Bei den beiden an BWS erkrankten Feten dieses Kollektivs konnte die Diagnose diesen Angaben entsprechend in der 21. SSW bzw. 28 SSW gestellt werden.

Bei den beiden Feten mit Jeune Syndrom erfolgte die Diagnosestellung ebenfalls im 2. Trimenon. Diese Beobachtung deckt sich mit der von Tongsong et al. und Chen et al. gemachten Aussage, wonach das Jeune Syndrom i. d. R. ab der 17. – 20. SSW diagnostiziert werden kann (Tongsong et al., 1999; Chen et al., 2003).

Im Gegensatz hierzu können morphologische Auffälligkeiten an MKS erkrankter Feten bereits im 1. Trimenon, i. d. R. aber nicht vor der 11. SSW dargestellt werden. Ein oftmals vorliegendes Oligohydramnion kann die Diagnosestellung im weiteren Verlauf sogar erschweren (Barisic et al., 2015; Shetty et al., 2012; Szymanska et al., 2014). Dies stimmt mit den in diesem Kollektiv gemachten Beobachtungen überein, wonach die früheste Diagnosestellung, bei positiver Familienanamnese, in der 11. SSW gelang. Der durchschnittliche Diagnosezeitpunkt lag dennoch mit der 18. SSW weiterhin im 2. Trimenon. Ähnliche Beobachtungen machten auch Erger et al. in ihrer retrospektiven Untersuchung von Feten mit chronischen Nierenerkrankungen. Im dortigen Untersuchungskollektiv traten morphologische Veränderungen an MKS erkrankter Feten i. d. R. zwischen der

12. und 20. SSW und somit deutlich früher als bei Feten mit ARPKD und ADPKD auf. Der durchschnittlich früheste Detektionszeitpunkt renaler Veränderungen lag jedoch, vergleichbar mit den Ergebnissen des hier untersuchten Kollektivs, mit der 19. SSW erneut im 2. Trimenon (Erger et al., 2017).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Detektion der verschiedenen Krankheitsbilder im pränatalen Ultraschall i. d. R. ab dem 2. Trimenon gelang. Eine Ausnahme hiervon stellte das MKS dar. Bei an MKS erkrankten Feten mit positiver Familienanamnese war die Diagnosestellung häufig bereits etwas früher – am Ende des 1. Trimenons – möglich. Eine Detektion der übrigen Syndrome innerhalb des ersten Trimenons gelang nicht. Jedoch zeigte sich auch bei diesen ein etwas früherer Detektionszeitpunkt in Fällen mit positiver Familienanamnese gegenüber solchen mit leerer. Dies unterstreicht die Bedeutung der sorgfältigen Anamneseerhebung bezüglich intrafamiliärer genetischer Erkrankungen, um eine möglichst frühe Diagnosestellung zu gewährleisten.

## **5.2 Untersuchung der Fruchtwassermenge**

Die sonographische Untersuchung der Fruchtwassermenge stellt eine einfache Methode dar, um zumindest Hinweise auf eine zugrundeliegende Pathologie zu erhalten.

Bezugnehmend auf Kapitel 4.2.2 lassen sich hinsichtlich der Beurteilung der Fruchtwassermenge im Rahmen der verschiedenen Erkrankungen folgende Rückschlüsse ziehen: Bei den an ARPKD erkrankten Feten zeigte sich in 81,8 % der Fälle eine verminderte bis fehlende Fruchtwassermenge. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Chaumoitre et al. sowie Jahnukainen et al., in deren Untersuchungskollektiven in 78 % bzw. 82 % der Fälle ein Oligo- bzw. Anhydramnion vorlag (Chaumoitre et al., 2006; Jahnukainen et al., 2015). Etwas seltener trat eine Verringerung der Fruchtwassermenge (69 %) in dem von Erger et al. untersuchten Kollektiv auf (Erger et al., 2017).

Eine Verminderung der Fruchtwassermenge stellt somit ein häufiges jedoch nicht obligates Diagnosekriterium der ARPKD dar (Guay-Woodford, 2014). Da die Reduktion der Fruchtwassermenge auf eine Verminderung der fetalen Urproduktion zurückzuführen ist, war die Frage, ob eine Reduktion mit einem schlechteren Outcome korreliert, bereits Gegenstand vieler Diskussionen. Von den 9 postnatal verstorbenen Lebendgeburten mit ARPKD dieses Kollektivs war die Fruchtwassermenge in 8 der 9 Fälle (88,9 %) vermindert bis fehlend (5-mal Oligohydramnion, 3-mal Anhydramnion). Nur bei einem der postnatal

verstorbenen Feten hatte zuvor eine normwertige Fruchtwassermenge vorgelegen. Während die 8 erstgenannten Feten alle aufgrund einer respiratorischen Insuffizienz verstarben, lag bei dem letztgenannten Fetus mit normwertiger Fruchtwassermenge eine nicht beherrschbare metabolische Entgleisung als Todesursache vor.

Bei den 8 die Neonatalperiode überlebenden Kindern mit ARPKD wurde in 6 der 8 Fälle (75 %) eine Verminderung der Fruchtwassermenge dokumentiert. Nur bei 2 Feten (Fetus 4 und 6) hatte sich die die Fruchtwassermenge stets normwertig gezeigt. Bei Fetus 4 lag postnatal trotz dieses Sachverhalts eine moderate Lungenhypoplasie vor, die eine kurzfristige invasive Beatmung erforderlich machte. Der weitere klinische Verlauf der beiden Kinder zeigte sich im Vergleich zu dem der anderen 6 Kinder jedoch etwas milder. Insgesamt lässt sich feststellen, dass sowohl bei den überlebenden als auch den postnatal verstorbenen Kindern ein vergleichbarer Anteil (75 % vs. 88,9 %) eine verminderte Fruchtwassermenge aufwies. Das Vorliegen eines Oligo- bzw. Anhydramnions bedingte nicht zwangsläufig einen letalen Verlauf; gleichzeitig garantierte eine normwertige Fruchtwassermenge nicht das Überleben des erkrankten Kindes. Ähnliche Beobachtungen machten auch schon andere Autoren, denen zufolge die Schwere und der Verlauf der Erkrankung nicht zwangsläufig mit der Menge des Fruchtwassers korreliert (Reuss et al., 1991; Guay-Woodford, 2014).

Im Unterschied zur ARPKD weisen Feten mit pränataler Manifestation der ADPKD i. d. R. eine normwertige Fruchtwassermenge auf; eine Verminderung des Fruchtwassers kommt im Vergleich deutlich seltener vor (Chaumoitre et al., 2006; Brun et al., 2004). So berichteten Erger et al. von einem Auftreten eines Oligoanhydramnions bei 17 % der von ihnen untersuchten Feten mit ADPKD (Erger et al., 2017). Auch bei den beiden Feten mit ADPKD dieses Kollektivs war die Fruchtwassermenge normwertig (Fetus 10) bzw. geringfügig vermindert (Fetus 9).

Bei den Feten mit MKS zeigte sich die Fruchtwassermenge nur in etwa der Hälfte der Fälle erniedrigt. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Erger et al., in dessen Untersuchungskollektiv bei 45 % der an MKS erkrankten Feten eine verminderte Fruchtwassermenge dokumentiert wurde (Erger et al., 2017). Eine normwertige Fruchtwassermenge lag im hier untersuchten Kollektiv v. a. in den Fällen vor, in denen die sonographische Untersuchung bereits im 1. oder frühen 2. Trimenon erfolgte. Wenig bis gar kein Fruchtwasser kam v. a. in den später diagnostizierten Fällen vor. Dies ist darauf

zurückzuführen, dass die Produktion des Fruchtwassers bis zur 14. SSW zum Großteil durch die Plazenta erfolgt. Einschränkungen der fetalen Nierenfunktion führen i. d. R. erst ab dem 2. Trimenon zu einer Reduktion der Fruchtwassermenge (Mittermayer et al., 2004). Zu vermuten wäre daher, dass es in denjenigen Fällen, in denen die Diagnosestellung bereits im 1. Trimenon erfolgte, im weiteren Verlauf der Schwangerschaft ebenfalls zu einer Abnahme der Fruchtwassermenge gekommen wäre. Insgesamt scheint, ähnlich wie bei der ARPKD, eine ausgeprägte Verminderung der Fruchtwassers typisch für das MKS zu sein (Barisic et al., 2015; Szymanska et al., 2014; Erger et al., 2017).

Im Gegensatz zum MKS und der ARPKD war die Fruchtwassermenge in allen Schwangerschaften mit JS, MKKS/BBS sowie Jeune Syndrom normwertig. Beim JS sowie MKKS/BBS sind i. d. R. keine Auffälligkeiten der Fruchtwassermenge zu verzeichnen. In seltenen Fällen wurde beim JS das Vorliegen eines Polyhydramnions, bei MKKS/BBS das eines Polyhydramnions bzw. Oligohydramnions beschrieben (Doherty et al., 2005; Quarello et al., 2014; Cassart et al., 2004; Gaucherand et al., 2002). Beim Jeune Syndrom variieren die in der Literatur vorliegenden Angaben. Während Vries et al. von einem gehäuftem Auftreten eines Polyhydramnions bei Feten mit Jeune Syndrom berichten, beschreiben andere Autoren, wenn auch deutlich seltener, Fälle mit normwertiger oder verminderter Fruchtwassermenge (Vries et al., 2010; Tongsong et al., 1999; Mistry et al., 2015; Drera et al., 2014).

Bei den beiden Großwuchssyndromen kommt es, in Abgrenzung zu den o. g. Erkrankungen, gehäuft zum Auftreten einer Polyhydramnie (Cottureau et al., 2013; Yachelevich, 2015; Milani et al., 2014; Ko, 2013; Pappas, 2015). Auch 4 der 5 (80 %) hier untersuchten Feten mit BWS und SGBS zeigten eine Erhöhung der Fruchtwassermenge, was sich mit den o. g. Beobachtungen deckt.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass eine Verminderung der Fruchtwassermenge als Ausdruck einer eingeschränkten fetalen Urinproduktion, insbesondere bei den Syndromen ARPKD und MKS, zu beobachten war. Ein Polyhydramnion scheint, insbesondere bei den Großwuchssyndromen SGBS und BWS vorzuliegen. Syndrom spezifisch ist jedoch weder die eine noch die andere Veränderung.

### 5.3 Morphologische Auffälligkeiten in der pränatalen Ultraschalluntersuchung

Neben der Beurteilung der Fruchtwassermenge kommt auch der morphologischen Beurteilung der Feten während des pränatalen Ultraschalls eine enorme Bedeutung zu. Im Folgenden wird eine Erläuterung der morphologischen Auffälligkeiten des untersuchten Kollektivs in Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsbild unter Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Auffälligkeiten gegeben.

Bei rund der Hälfte der 33 an ARPKD erkrankten Feten dieses Kollektivs zeigte sich im fetalen Ultraschall eine fehlende Harnblasenfüllung, i. S. einer verringerten bzw. fehlenden Harnproduktion. Dies stellt ein häufiges Merkmal im Rahmen der ARPKD dar und wird häufig von einer Verminderung der Fruchtwassermenge begleitet (siehe Kapitel 4.2.2) (Halvorson et al., 2010; Al-Bhalal und Akhtar, 2008). Bedingt durch die Oligohydramnie kommt es in einer Vielzahl der Fälle – innerhalb dieses Kollektivs bei ca. 40 % der Feten – zur Entstehung einer Thorax- und Lungenhypoplasie (Büscher et al., 2014). Jedoch geht eine Verminderung der Fruchtwassermenge nicht immer mit der Entwicklung einer Thoraxhypoplasie einher und umgekehrt, wie aus der geringeren Fallzahl der Feten mit Thoraxhypoplasie im Vergleich zu der mit Oligo- oder Anhydramnie zu erkennen ist (siehe Kapitel 4.2.2 bis 4.2.3). Ebenfalls häufig wiesen die Feten kardiovaskuläre Veränderungen auf. Diese sind am ehesten i. S. renal bedingter kardialer Adaptationsvorgänge im Rahmen einer hohen Herz-Kreislaufbelastung zu werten. Hypertension und sekundäre kardiovaskuläre Komorbiditäten sind eine häufige Komplikation der ARPKD und treten nicht selten bereits bei Neugeborenen auf (Büscher et al., 2014). Ihre pathophysiologische Grundlage ist bislang nicht abschließend geklärt, u. a. wird jedoch eine intrarenale Aktivierung des RAAS für ursächlich gehalten (Guay-Woodford et al., 2014). Inwieweit sich die kardiovaskuläre Beteiligung der ARPKD bereits intrauterin manifestiert, sollte unter Verweis auf den relativ hohen Anteil kardiovaskulärer Auffälligkeiten innerhalb dieses Kollektivs, Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Weitere morphologische Besonderheiten, die bei der Untersuchung der 33 Feten auffielen, betrafen u. a. die Gesichtsmorphologie. Faziale Auffälligkeiten können im Ultraschall je nach GA und Ultraschallbedingungen schwer darstellbar sein; makroskopisch bzw. in der pathologischen Begutachtung weisen betroffene Feten jedoch häufig eine sog. „Potter-Fazies“ mit tief sitzenden, abgeflachten Ohren, Mikrostomie, Mikrognathie, kleiner, abgeflachter Nase sowie tief sitzenden Augenbrauen auf; Veränderungen, die ebenfalls

durch eine Verminderung der Fruchtwassermenge bedingt werden können (Gaspar et al., 2006; Lonergan et al., 2000).

Die beiden an ADPKD erkrankten Feten wiesen, den bisherigen Angaben in der Literatur entsprechend, abgesehen von ihrer Nierenmorphologie, keine morphologischen Besonderheiten auf (Rajanna et al., 2013; Cadnapaphornchai, 2015).

Bei 80 % der an MKS erkrankten Feten kam es zum Auftreten einer okzipitalen Enzephalozele. Eine ähnliche Auftretenswahrscheinlichkeit wird mit 60 – 80 % der Fälle von Barisic et al. angegeben, womit die okzipitale Enzephalozele zu einem der drei Hauptdiagnosekriterien des MKS gehört. Bei einigen Feten kamen zudem weitere kraniale bzw. zerebrale Veränderungen vor (siehe Kapitel 4.2.3). Diese wurden bereits in unterschiedlicher Häufigkeit in der Literatur erwähnt (Sattar und Gleeson, 2011; Myageri et al., 2013; Chen, 2007; Szymanska et al., 2012; Barisic et al., 2015). Ein weiteres Hauptkriterium des MKS stellt die postaxiale Polydaktylie dar. Diese ist mit einer Häufigkeit von 55 – 75 % der Fälle das inkonstanteste der drei klinischen Hauptkriterien des MKS. In dem hier untersuchten Kollektiv kam sie mit ca. 47 % aller Fälle etwas seltener vor. Am häufigsten betraf sie ausschließlich die Hände. Die laut Barisic et al. zumeist vorliegende Polydaktylie aller Extremitäten war hingegen nur bei einem Fetus zu sehen. Hierbei sollte jedoch die geringe Fallzahl dieses Kollektivs berücksichtigt werden. Auch von Verkürzungen, Verbiegungen sowie dem vollständigen Fehlen von Röhrenknochen, wie sie bei zwei Feten i. S. einer Rhizomelie und Radiusaplasie vorkamen, wurde bereits in der Literatur berichtet. Selbiges gilt auch für die kardialen und fazialen Veränderungen sowie das Vorliegen von Thoraxhypoplasien und fehlender Harnblasenfüllung innerhalb dieses Kollektivs (Barisic et al., 2015; Chen, 2007; Mittermayer et al., 2004; Myageri et al., 2013; Sattar und Gleeson, 2011; Szymanska et al., 2014). Somit decken sich die beobachteten mit den in der Literatur beschriebenen Angaben.

Alle 5 Feten mit JS wiesen Veränderungen des Vermis cerebelli, in Form einer Hypo- bis hin zur kompletten Aplasie auf. Dies entspricht der klassischen intrakraniellen Fehlbildung des JS, der das „Molar tooth sign“ zugrunde liegt (Sattar und Gleeson, 2011; Parisi, 2009; Romani et al., 2013). Für sich genommen ist die Vermishypoplasie oder -aplasie jedoch eine unspezifische Veränderung, die auch bei einigen anderen Erkrankungen, wie beispielsweise der Dandy-Walker-Malformation vorliegen kann (Iskender et al., 2012;

Shen et al., 2014). Die Bewertung ihres Auftretens in Zusammenschau aller Untersuchungsbefunde ist daher von entscheidender Bedeutung.

Die übrigen zerebralen Veränderungen, die nur bei einem Teil der 5 erkrankten Feten vorlagen (siehe Kapitel 4.2.3), wurden, mit einer Ausnahme, ebenfalls bereits im Zusammenhang mit dem JS beschrieben. Von einer pränatal sichtbaren Hypoplasie des gesamten Cerebellums wurde meines Wissens nach jedoch noch nicht berichtet. (Aslan et al., 2002; Doherty et al., 2005; Iskender et al., 2012; Shen et al., 2014; Saleem et al., 2011; Brancati et al., 2010). Extrakranielle Fehlbildungen, ausgenommen der renalen Veränderungen, kamen nur bei einem der 5 Feten vor. Gesichtsdysmorphien können Braddock et al. zufolge im Rahmen des JS vorkommen sind aber nicht syndromspezifisch. Zu Ihnen gehören u. a. eine prominente Stirn, ein lang gezogenes Gesicht, hoch ansetzende, stark geschwungene Augenbrauen, ein Epikanthus, ein offen stehender Mund mit hervorstehender Zunge, eine breite Nasenwurzel sowie ein Prognathismus (Klein et al., 2016; Braddock et al., 2007). Ein flaches Gesichtsprofil und Exophthalmus, wie sie in diesem Fall vorlagen, sind allerdings eher untypisch. An genitalen Fehlbildungen wurden in der Literatur bislang Hypoplasien oder starke Verkleinerungen des Penis beschrieben; von einer Hypospadie wurde meines Wissens nach bislang noch nicht berichtet (Iskender et al., 2012; Doherty et al., 2005; Aslan et al., 2002). Ähnliches gilt für eine kardiale Beteiligung des JS. Diese ist ebenfalls eher selten und wurde bislang nur in einer begrenzten Anzahl von Fällen erwähnt (Brancati et al., 2010).

Wie in Kapitel 4.2.3 aufgeführt, war bei allen 3 an MKKS/BBS erkrankten Feten (Fetus 11, 61, 62) pränatal eine postaxiale Polydaktylie sichtbar. Diese gehört zu den Hauptsymptomen sowohl des BBS als auch des MKKS. Die Polydaktylie kann sowohl einseitig als auch beidseitig, an Händen, Füßen sowie allen Extremitäten auftreten. Beim BBS sind am häufigsten Hände und Füße, ohne Beteiligung aller 4 Extremitäten von der Polydaktylie betroffen; beim MKKS weisen in der Mehrzahl der Fälle ausschließlich die Hände eine Polydaktylie auf. Rückschlüsse auf das Vorliegen eines der beiden Krankheitsbilder anhand des Verteilungsmusters der Polydaktylie können jedoch nicht gezogen werden. Angeborene kardiovaskuläre Fehlbildungen, wie sie bei 1 der 3 Feten vorlagen, stellen ein weiteres Haupt- bzw. Nebenkriterium des MKKS bzw. BBS dar. Sowohl septale Fehlbildungen wie der AVSD als auch eine persistierende V. cava superior wurden bereits sowohl für das MKKS als auch für das BBS beschrieben. Neben den o. g. Veränderungen

fielen alle 3 Feten durch das Vorliegen eines Hydrometrokolpos auf. Auch bei genitalen Fehlbildungen bzw. einem Hypogonadismus handelt es sich um ein Hauptkriterium des MKKS bzw. Nebenkriterium des BBS. Ein Hypogonadismus kommt dabei häufiger bei männlichen, genitale Fehlbildungen wie z. B. Vaginalatresien mit sekundärem Hydrometrokolpos, häufiger bei weiblichen Betroffenen vor (Khan et al., 2016; Slavotinek und Biesecker, 2000; Schaefer et al., 2011; Hemachandar, 2015).

Wie in Kapitel 4.2.3 aufgeführt, wiesen die beiden an Jeune Syndrom erkrankten Feten 63 und 64, der Hauptsymptomatik des Jeune Syndroms entsprechend, einen schmalen bzw. hypoplastischen Thorax in Kombination mit deformierten bzw. verkürzten Extremitäten auf (Huber und Cormier-Daire, 2012; Keppler-Noreuil et al., 2011; Baujat et al., 2013). Die bei Fetus 63 beobachtete Ventrikulomegalie hingegen tritt eher selten im Rahmen des Jeune Syndroms auf, wurde aber bereits in der Literatur beschrieben (Keppler-Noreuil et al., 2011; Schmidts, 2014; Tongsong et al., 1999). Dies gilt auch für die bei Fetus 64 vorliegenden kraniofazialen Auffälligkeiten. Zu diesen können u. a. eine flache, breite bzw. hypoplastische Nase, eine prominente Stirn, Gaumenspalten, Veränderungen von Zunge, Ohren und der Kopfform zählen (Mistry et al., 2015). Von kardiale Veränderungen wie dem VSD bei Fetus 64 wurde ebenfalls bereits in der Literatur berichtet (Schmidts, 2014). Alle drei an SGBS erkrankten Feten (Fetus 24, 65, 66) dieses Kollektivs wiesen im pränatalen Ultraschall eine Zwerchfellhernie auf. Die in der Literatur angegebene Häufigkeit von Zwerchfellhernien bei Patienten mit SGBS variiert zwischen ca. 10 – 24 %. Patienten mit SGBS weisen zudem typischerweise kraniofaziale Auffälligkeiten auf. Dazu gehören u. a. ein großer Kopf, vergrößerte Gesichtsstrukturen, eine vorgewölbte Stirn, dicke Lippen sowie eine flache, verbreiterte Nase. Eine Makroglossie sowie Lippen- oder Gaumenspalten sind ebenfalls häufige Merkmale des SGBS (Tenorio et al., 2014; Yachelevich, 2015; Cottureau et al., 2013).

Auch in dem hier untersuchten Kollektiv konnte pränatal bei Fetus 24 ein flaches Gesichtsprofil, eine hypoplastische Nase sowie eine Makroglossie dargestellt werden. Des Weiteren wies der o. g. Fetus Ödeme in Bereich von Stirn und Nacken auf, wie sie neben zystischen Hygromen, im Rahmen des SGBS auftreten können (Chen, 2012). Auch kardiovaskuläre Veränderungen treten relativ häufig im Rahmen des SGBS auf. Die bei Fetus 66 aufgetretene Dextrokardie wurde meines Wissens nach noch nicht in diesem Zusammenhang erwähnt. Genitale Fehlbildungen, wie die Hypospadie von Fetus 65, sind



beim SGBS ebenfalls eher selten, wurden u. a. aber bereits von Tenorio et al. und Yachelevich et al. beschrieben (Tenorio et al., 2014; Yachelevich, 2015; Cottureau et al., 2013).

Beide an BWS erkrankte Feten (Fetus 12 und 67) wiesen eine bereits pränatal sichtbare Makroglossie auf. Die Makroglossie ist neben einer Makrosomie, Viszeromegalie und Hemihypertrophie eines der typischen Charakteristika des BWS und tritt in bis zu 97 % der Fälle auf. Kardiale Fehlbildungen, wie sie in Form einer Trikuspidalklappeninsuffizienz bei Fetus 12 vorkamen, sind hingegen wesentlich seltener. Mussa et al. zufolge kommen sie in ca. 20 % der Fälle vor (Milani et al., 2014; Ko, 2013; Mussa et al., 2016).

#### **5.4 Nierenmorphologie**

Die pränatale Ultraschalluntersuchung stellt im Rahmen der Schwangerschaft ein sinnvolles und gut verfügbares Routineinstrument zur Beurteilung etwaiger Nierenpathologien dar. Besonders die Echogenität des Nierenparenchyms im Vgl. mit der Echogenität der Leber, das Vorhandensein von Zysten, die Ausprägung der CMD sowie Kalzifizierungen können erste Hinweise auf eine Nierenpathologie bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Schwangerschaft liefern. Im Folgenden werden die in Kapitel 4.2.4.1 beschriebenen Ergebnisse vor dem Hintergrund der in der Literatur genannten morphologischen Auffälligkeiten der einzelnen in dieser Arbeit untersuchten Krankheitsbilder diskutiert.

In den pränatalen Ultraschallaufnahmen kamen die Nieren der an ARPKD erkrankten Feten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle hyperechogen, mit aufgehobener, seltener auch mit reverser CMD zur Darstellung. Diese Morphologie wurde bereits von Bergmann, Guay-Woodford, Avni et al., Erger et al. und anderen beschrieben und beruht auf den zahlreichen Impedanzsprüngen an den Grenzflächen der zystischen bzw. dilatierten Strukturen zum umliegenden Gewebe (Bergmann, 2015; Guay-Woodford, 2014; Rajanna et al., 2013; Avni et al., 2002; Erger et al., 2017).

Histopathologisches Korrelat stellt die zystische Erweiterung der renalen Sammelrohre und distalen Tubuli in Kortex und Medulla dar. Die Zysten sind i. d. R. wenige Millimeter groß und nur zum Teil im Ultraschall erkennbar (Bergmann, 2015; Guay-Woodford et al., 2014). In der hiesigen Untersuchung kam es bei 60,6 % der Feten mit ARPKD zur Darstellung max. 9 mm großer Zysten. Dies ist ein deutlich größerer Anteil als in dem von Erger et al. untersuchten Kollektiv in dem nur 3 % der an ARPKD erkrankten Feten

Nierenzysten im pränatalen Ultraschall aufwiesen (Erger et al., 2017). Chaumoitre et al. berichteten hingegen von einem prozentualen Anteil von 29 % (Chaumoitre et al., 2006). Der Beobachtung von Hoyer sowie Gunay-Aygun et al. entsprechend traten die Zysten in der Mehrzahl der Fälle kortikomedullär, seltener ausschließlich medullär und nur vereinzelt ausschließlich kortikal auf (Hoyer, 2015; Gunay-Aygun et al., 2013). In den Fällen, in denen die Nierenmorphologie im Verlauf der Schwangerschaft mehrfach beurteilt wurde, zeigten sich die Zysten zudem größenprogredient. Die Detektion der Zysten gelang insbesondere bei weiter fortgeschrittenem GA sowie unter Verwendung hochauflösender Ultraschallköpfe. Ähnliches wurden bereits von Gunay-Aygun et al. berichtet, die feststellten, dass bei Verwendung hochauflösender Ultraschallköpfe Zysten dargestellt werden konnten, die bei Voruntersuchungen mit niederfrequenten Ultraschallköpfen nicht abgebildet werden konnten (Gunay-Aygun et al., 2010). Eine Veränderung der Echogenität des Nierenparenchyms im Verlauf der Untersuchungen, wie sie von Avni et al. berichtet wurde, zeigte sich ebenfalls bei 2 der 8 (25 %) mehrfach bezüglich ihrer Nierenmorphologie beurteilten Feten (Avni et al., 2002). Kalzifizierungen des Nierenparenchyms konnten nur bei 1 der 33 Feten (3 %) beobachtet werden. Kalzifizierungen wurden ebenfalls bereits in der Literatur beschrieben, kommen insgesamt jedoch häufiger postnatal im Kindes- bzw. Jugendalter zur Darstellung. Es wird vermutet, dass sie auf eine Stase des Urins in den zystisch erweiterten Sammelrohren sowie auf Störungen der Ansäuerung des Urins zurückzuführen sind; der genau Pathomechanismus ist bislang jedoch unklar (Guay-Woodford, 2014; Lonergan et al., 2000).

Im Gegensatz zum morphologischen Bild der ARPKD-Nieren kamen sonographisch bei den zwei an ADPKD erkrankten Feten im 2. und auch im 3. Trimenon keine Zysten zur Darstellung. Im Vergleich dazu wiesen 4 der 6 (67 %) von Erger et al. untersuchten Feten mit ADPKD zystische Veränderungen der Nieren auf (Erger et al., 2017). Die Nieren der zwei hier untersuchten Feten zeigten sich zudem, bis auf die Hyperechogenität des Kortex mit zum Teil verstärkt anmutender CMD sowie der gesteigerten Größe, unauffällig. Dies stimmt mit den von Brun et al. gemachten Beobachtungen überein, wonach sich die Nieren an ADPKD erkrankter Feten in der Mehrzahl der Fälle durch eine Hyperechogenität des Kortex bei verhältnismäßig hypoechogener Medulla kennzeichnen. Die Hyperechogenität des Kortex ist laut Brun et al. auf kortikale, makroskopisch nicht sichtbare Mikrozysten zurückzuführen. Die resultierende Kontrasterhöhung zwischen Kortex

und Medulla erweckt den Eindruck einer verstärkten CMD. Sonographisch sichtbare Zysten sind pränatal eher eine Seltenheit; sie erreichen i. d. R. erst postnatal eine sonographisch darstellbare Größe (Brun et al., 2004; Nowak et al., 2016).

Bei den an MKS erkrankten Feten, die retrospektiv hinsichtlich ihrer Nierenmorphologie untersucht wurden, ergab sich im Vergleich mit der Literatur ein homogenes Bild. Bei den Untersuchungen im 1. und frühen 2. Trimenon zeigte sich eine für das GA verfrüht erscheinende bzw. zu weit fortgeschrittene CMD. Der Kortex stellte sich hyper-, die Medulla hypoechogen dar. Im weiteren Verlauf der fetalen Entwicklung bzw. bei Feten mit zum Untersuchungszeitpunkt weiter fortgeschrittenem GA kam es zu einer Aufhebung der CMD. Kortex und Medulla präsentierten sich nunmehr gleichsam hyperechogen. Dies deckt sich mit den von Ickowicz et al. gemachten Beobachtungen, wonach eine CMD, welche für gewöhnlich erst in der 20. – 21. SSW zur Darstellung kommt, bei Feten mit MKS bereits verfrüht im 1. Trimenon zu sehen ist. Dieses Erscheinungsbild lässt sich auf einen bereits zu diesem Zeitpunkt stattfindenden zystischen Umbau, insbesondere des Nierenmarks, zurückführen. Der im weiteren Verlauf der Schwangerschaft fortschreitende zystische Umbau führt schließlich zu einer Hyperechogenität des gesamten Nierenparenchyms mit Aufhebung der CMD. Als frühester Zeitpunkt des Auftretens sonographisch sichtbarer zystischer Veränderungen wird die 12. SSW diskutiert. Im Allgemeinen zeigen sich die Zysten sonographisch, ähnlich den hier gemachten Beobachtungen, von geringem Durchmesser und bevorzugter, aber nicht ausschließlicher Lokalisation, im Nierenmark (Ickowicz et al., 2006; Avni et al., 2012). In diesem Kollektiv konnten sonographisch sichtbare zystische Veränderungen nicht zu einem solch frühen Zeitpunkt dargestellt werden. Jedoch zeigte sich bereits das o. g. charakteristische Erscheinungsbild der CMD, sodass zumindest bereits mikroskopisch vorliegende zystische Veränderungen des Nierenmarks vermutet werden können. Sonographisch sichtbare Zysten traten hingegen bei 66,7 % der Feten auf; im Vergleich dazu waren es im Kollektiv von Erger et al. mit 27 % deutlich weniger (Erger et al., 2017).

Im Rahmen des JS kommt es in ca. 25 % – 30 % zu einer renalen Beteiligung (Brancati et al., 2010; Parisi, 2009). Morphologisch können sich die fetalen Nieren Quarello et al. zufolge vergrößert, hyperechogen, zystisch verändert und mit aufgehobener CMD darstellen (Quarello et al., 2014; Parisi, 2009). Bei den vier Feten dieses Kollektivs zeigten die fetalen Nieren sonographisch eine den o. g. Angaben weitestgehend entsprechende

Morphologie. Die Nieren eines Fetus stellten sich, bei intakter CMD, hyperechogen verändert dar. Die Nieren der übrigen 3 Feten wiesen kleine Zysten von max. 3 mm Größe im Kortex sowie in 2 der 3 Fällen eine aufgehobene CMD auf. Medulläre Zysten, wie Parisi et al. sie beschreiben, kamen jedoch nicht zur Darstellung.

Das Auftreten renaler Veränderungen beim Jeune Syndrom wird mit einer Häufigkeit von ca. 1/3 angegeben. Zu den pränatal beobachteten Nierenauffälligkeiten zählen dabei v. a. das Auftreten von Zysten oder einer Hydronephrose (Keppler-Noreuil et al., 2011; Baujat et al., 2013). Die Nierenmorphologie von am Jeune Syndrom erkrankten Kindern wird in der Literatur jedoch nur selten erwähnt. Drera et al. beschreiben diesbezüglich einen Fall mit sich postnatal hyperechogen darstellenden Nieren mit verminderter CMD und kortikalen Zysten (Drera et al., 2014). Der in diesem Kollektiv hinsichtlich der Nierenmorphologie untersuchte Fetus 63 wies pränatal ein ähnliches Bild auf. Seine Nieren zeigten ebenfalls eine aufgehobene CMD sowie Zysten in Kortex und Medulla bei jedoch isoechogenem Parenchym.

Renale Fehlbildungen kommen bei BWS-Patienten mit ursächlicher UPD 11 (hier nachgewiesen bei Fetus 12) in ca. 26 % der Fälle bei Patienten mit ursächlicher IC2-Hypermethylierung (hier nachgewiesen bei Fetus 67) in ca. 9 % der Fälle vor. Postnatal fallen die Nieren meist durch eine Nephromegalie sowie Hyperechogenität des Kortex auf. Häufig kommt es zur Entstehung kortikomedullärer Zysten. Diese entwickeln sich i. d. R. erst im Verlauf von Kindheit und Jugend (Mussa et al., 2016). Die beiden an BWS erkrankten Feten 12 und 67 dieses Kollektivs, wiesen hingegen beide bereits pränatal Veränderungen der Nierenmorphologie auf. Bei beiden Feten zeigte sich eine Aufhebung der CMD; im Fall von Fetus 12 in Kombination mit einer Hyperechogenität des Parenchyms sowie im Verlauf des 3. Trimenon sichtbar werdenden Zysten im kortikomedullären Übergang. Dies entspricht, mit dem Zusatz der aufgehobenen CMD, den von Mussa et al. beschriebenen Veränderungen der Nierenmorphologie. Allerdings weicht der Zeitpunkt des Auftretens dieser Veränderungen, insbesondere in Bezug auf die Entstehung der Zysten, deutlich von seinen Beobachtungen ab. Bei der Bewertung dieses Ergebnisses sollte jedoch die geringe Patientenzahl innerhalb dieses Untersuchungskollektivs bedacht werden.

Renale Veränderungen stellen eines der Hauptkriterien des BBS dar; beim MKKS kommen sie hingegen seltener und häufig sekundär als Folge genitaler Fehlbildungen vor

(Schaefer et al., 2011; Slavotinek und Biesecker, 2000). Für die Nierenmorphologie beim BBS sind eine diffuse Hyperechogenität der Nieren sowie eine Aufhebung der CMD typisch (Avni et al., 2012; Brühl et al., 2001; Dar et al., 2001). Makroskopisch sichtbare Zysten entwickeln sich meist erst nach der Geburt, können aber auch bereits in utero sichtbar sein (Avni et al., 2012; Cassart et al., 2004). Sie kommen i. d. R. in der Medulla vor; wohingegen der Kortex meist keine zystischen Veränderungen zeigt (Avni et al., 2012). Bei den häufigsten im Rahmen des MKKS auftretenden renalen Veränderungen handelt es sich um die Ausbildung von Zysten, Aufhebung der CMD sowie Erweiterung des NBKS (Slavotinek und Biesecker, 2000). Die Nierenmorphologie der beiden untersuchten Feten dieses Kollektivs entspricht somit den in der Literatur gemachten Angaben. Einen der charakteristischen Aspekte des SGBS stellt die Vergrößerung der viszeralen Organe oft unter Beteiligung der Nieren dar (s. u.). Etwas seltener zeigen letztere zusätzliche morphologische Veränderungen. Hierzu zählen v. a. das Auftreten renaler Zysten sowie eine Hyperechogenität des Nierenparenchyms. Dies deckt sich mit den im Rahmen dieser Arbeit gemachten Beobachtungen. Die Hyperechogenität des Nierenparenchyms stellt laut Cotterreau et al. die häufigste bereits pränatal sichtbare morphologische Auffälligkeit der Nieren dar. Renale Zysten kommen häufig erst postnatal zur Darstellung. Von diesen Beobachtungen abweichend wiesen alle 3 in diesem Kollektiv untersuchten Feten bereits pränatal kortikomedulläre Zysten auf. Ebenfalls auffällig war, dass die CMD in allen 3 Fällen aufgehoben war. Inwieweit dies auch bei anderen an SGBS erkrankten Feten zu beobachten ist, bleibt abzuwarten. Bei einem der Feten entwickelte sich im Schwangerschaftsverlauf zudem eine diskrete Pyelektasie. Fehlbildungen der Harnwege, Dilatationen des harnableitenden Systems, vesikouretraler Reflux, Ureterstenosen und eine Kalzifizierung der Nieren wurden bereits im Rahmen des SGBS beschrieben (Yachelevich, 2015; Cotterreau et al., 2013).

## 5.5 Nierenbiometrie

Die sonographische Untersuchung der Biometrie fetaler Nieren im Rahmen polyzystischer Nierenerkrankungen ermöglicht eine einfache und schnelle Verlaufsbeobachtung betroffener Patienten.

Postnatal ist hierbei laut der CRISP-Studie insbesondere der longitudinale Nierendurchmesser geeignet, Aussagen über die Vergrößerung der Nieren zu treffen, da er einer geringeren untersucherabhängigen Variabilität unterliegt als das sonographisch berechnete Nierenvolumen und zudem sehr gut mit im MRT ermittelten Werten korreliert ( $r = 0,98$ ) (Alam et al., 2015).

Sowohl der longitudinale Nierendurchmesser als auch das Nierenvolumen zeigten sich bei allen untersuchten Krankheitsbildern – mit einzeln Ausnahmen – über die 95. Perzentile des Referenzkollektivs gesunder Feten hinaus erhöht (siehe Abb. 14 – 18 und Tab. 14 – 15). Zwar lagen die Messergebnisse des AP-Durchmessers der Nieren ebenfalls in ca. 98 % der Fälle oberhalb der 95. Perzentile; jedoch zeigten sich hier im Vergleich zum longitudinalen Durchmesser im Mittel geringere Abweichungen. Die geringsten Abweichungen von der Norm wies der transversale Nierendurchmesser auf. Dieser lag in nur ca. 75 % der Fälle über der 95. Perzentile.

Zudem war auffällig, dass insbesondere ab der ca. 26. SSW (Ende des 2. Trimenon) und innerhalb des 3. Trimenon die Abweichungen der Messwerte von der Norm zunahm. Somit kann die Berücksichtigung des Messzeitpunktes relevant für die Auswertung und Interpretation der Ergebnisse sein, da Messungen vor dem o. g. Zeitpunkt zu einer geringeren Abweichung führen können.

Im Hinblick auf die verschiedenen untersuchten Syndrome ließ sich Folgendes feststellen: bei allen 33 hinsichtlich ihrer Nierenbiometrie untersuchten Feten mit ARPKD zeigte sich das Nierenvolumen mit Abweichungen von + 6,45 bis 157,53 SD (im Mittel + 32,07 SD) sowie der longitudinale Nierendurchmesser mit Abweichungen von + 3,09 bis 32,62 SD (im Mittel + 12,37 SD) von der 50. Perzentile des Referenzkollektivs stark vergrößert (siehe Abb. 14 – 18, Tab. 14 – 15). Wie o. a., wurden insbesondere ab Ende des 2. sowie im 3. Trimenon besonders große Abweichungen der Nierenvolumina (bspw. Fetus 14, 16, 17 und 40, siehe Tab. 14 und 15) verzeichnet. Die Abweichungen des longitudinalen Nierendurchmessers stimmen weitestgehend mit den Messergebnissen in der Literatur überein. So weicht der longitudinale Nierendurchmesser bzw. die Nierengröße von an

ARPKD erkrankten Feten und Kindern laut Cassart et al. sowie Bergmann et al. i. d. R. um + 1,5 bis 15 SD bzw. + 1 bis 17 SD von der Nierengröße gesunder Feten ab (Cassart et al., 2004; Bergmann et al., 2005b). Dennoch konnten innerhalb dieses Kollektivs vereinzelt noch deutlich höhere Abweichungen beobachtet werden.

Im Gegensatz hierzu wiesen die Nieren der beiden an ADPKD erkrankten Feten deutlich geringeren Abweichungen sowohl des Nierenvolumens (+ 4,14 bis 7,07 SD, mittlere Abweichung + 5,52 SD) als auch des longitudinalen Nierendurchmessers (+ 2,26 bis 5,13 SD, mittlere Abweichung + 3,72 SD) von der Norm auf. Dies deckt sich mit in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, wonach die Nieren an ADPKD erkrankter Feten und Kinder i. d. R. eine moderate Abweichung der Nierengröße von + 1 bis 6 SD aufweisen (Guay-Woodford, 2014; Brun et al., 2004; Avni et al., 2002; Chaumoitre et al., 2006).

Von den 9 hinsichtlich ihrer Nierenbiometrie untersuchten Feten mit MKS wiesen alle Feten massiv vergrößerte Nieren auf. Sowohl der longitudinale Nierendurchmesser (+ 7,35 bis 33,32 SD, mittlere Abweichung + 12,36 SD) als auch das Nierenvolumen (+ 19,07 bis 175,06 SD, mittlere Abweichung + 62,46) zeigten sich im Vergleich zum Referenzkollektiv massiv erhöht (siehe Abb. 14 – 18, Tab. 14 und 15). Bereits Mittermayer et al. berichteten von vergleichbar großen Nieren bei an MKS erkrankten Feten mit 5 bis 50-fach erhöhtem Volumen im Vgl. zur Norm (Mittermayer et al., 2004). Die mit Abstand größten Abweichungen des Nierenvolumens und der -größe zeigten sich in diesem Kollektiv erneut bei Untersuchungen am Ende des 2. bzw. im 3. Trimenon. Rechnet man die drei in der 27., 29. und 35. SSW erhobenen Werte heraus und berücksichtigt nur die innerhalb der 16. bis 22. SSW erhobenen Messergebnisse der übrigen 6 Feten, weisen das Nierenvolumen und der longitudinale Nierendurchmesser deutlich geringere Abweichungen von + 7,1 bis 14,6 SD (mittlere Abweichung + 10,8 SD) bzw. + 7,35 bis 18,18 SD (mittlere Abweichung + 10,9 SD) von der Norm auf. Etwas niedrigere Werte in einem annähernd vergleichbaren Untersuchungszeitraum von der 12. bis 25. SSW wurden ebenfalls von Ickowicz et al. in ihrem Untersuchungskollektiv ermittelt (Ickowicz et al., 2006). In diesem ergaben sich für die Nierengröße Abweichungen von + 3 bis 8 SD mit einer mittleren Abweichung von + 4,8 SD von der Norm (Ickowicz et al., 2006).

Im Rahmen des JS wurde eine Vergrößerung bzw. Volumenzunahme der Nieren bereits beschrieben (Parisi, 2009; Quarello et al., 2014). Biometrische Angaben zur Nierengröße bzw. zum Nierenvolumen wurden im Rahmen dieser Veröffentlichungen jedoch nicht

getroffen. Von den 3 der 5 an JS erkrankten Feten dieses Untersuchungskollektivs, die hinsichtlich ihrer Nierenbiometrie untersucht wurden, wiesen alle 3 eine Vergrößerung der Nieren über die 95. Perzentile des Referenzkollektivs hinaus auf. Das Nierenvolumen wich dabei um + 2,97 bis 16,1 SD (mittlere Abweichung + 7,81 SD), der longitudinale Nierendurchmesser um + 2,41 bis 7,01 (mittlere Abweichung + 5,16 SD) von der 50. Perzentile des Referenzkollektivs ab (siehe Abb. 14 – 18 Tab. 14 und 15). Jedoch sollten auch hier die geringe Fallzahl und der Messzeitpunkt berücksichtigt werden.

Ähnliches gilt für die beiden an MKKS/BBS erkrankten Feten, die mit einer Abweichung des longitudinalen Nierendurchmessers von + 4,69 bzw. 7,73 SD und einer Abweichung des Nierenvolumens von ca. + 14 SD vom Referenzkollektiv ebenfalls deutlich vergrößerte Nieren aufweisen. Eine geringere Abweichung der Nierengröße von der Norm bei Feten mit BBS wird von Cassart et al. sowie Avni et al. angegeben. Diese berichteten von einer Vergrößerung der fetalen Nieren von + 1 bis 4 SD (Avni et al., 2012; Cassart et al., 2004).

Literaturangaben zur Nierenbiometrie am Jeune Syndrom erkrankter Feten fanden sich nicht. In dieser Untersuchung konnte eine Abweichung des longitudinalen Nierendurchmessers von + 12,82 SD und des Nierenvolumens von + 24,29 SD von der Norm ermittelt werden. Aufgrund der geringen Fallzahl sind weitere Untersuchungen zur Beurteilung notwendig.

Die biometrische Untersuchung der beiden an BWS erkrankten Feten ergab ein konträres Ergebnis. Während Fetus 67, bei dem eine IC2-Hypomethylierung als genetische Ursache seiner Erkrankung nachgewiesen werden konnte, eine nur moderate Vergrößerung der Nieren von ca. + 1 SD im longitudinalen Durchmesser und + 2,42 SD im Nierenvolumen zeigte, wies Fetus 12, mit nachgewiesener UPD 11, deutlich größere Nieren auf (longitudinaler Durchmesser im Mittel + 14,39 SD, Nierenvolumen im Mittel + 20,24 SD). Diese Beobachtung entspricht der von Mussa et al. ermittelten Phänotyp-Genotyp-Korrelation, nach der IC2-Hypomethylierungen i. d. R. nur mit einer moderaten Vergrößerung der Nieren einhergehen, während die Nieren von Patienten mit UDP 11 sowohl normal groß als auch, wie in diesem Fall, massiv vergrößert sein können (Mussa et al., 2016).

Auch bei an SGBS erkrankten Feten kommt es in ca. 62 % zur Darstellung einer pränatalen Organomegalie, die auch die fetalen Nieren betreffen kann (Tenorio et al., 2014; Yachelevich, 2015; Cottureau et al., 2013). Im hier untersuchten Kollektiv zeigten sich die



Nieren aller 3 an SGBS erkrankten Feten, diesen Beobachtungen entsprechend, deutlich vergrößert (longitudinaler Nierendurchmesser im Mittel + 5,12 SD; Nierenvolumen im Mittel + 8,05 SD).

Insgesamt lässt sich festhalten, dass insbesondere die an MKS und ARPKD erkrankte Feten massiv vergrößerte Nieren aufwiesen. Die größten Abweichungen der Nierengröße von der Norm zeigten sich dabei ab Ende des 2. bzw. im 3. Trimenon. Die geringsten Abweichungen der Nierengröße von der Referenz eines gesunden Kollektiv wiesen die Feten mit ADPKD sowie der an BWS erkrankte Fetus mit nachgewiesener IC2-Hypermethylierung auf.

## **5.6 Laborparameter**

### **5.6.1 $\beta_2$ -Mikroglobulin ( $\beta_2M$ ) und Cystatin C**

$\beta_2$ -Mikroglobulin ist die Leichtkette des Klasse-I-Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC-Klasse-I), der auf nahezu allen Körperzellen vorkommt.  $\beta_2M$  wird ausschließlich renal eliminiert, vollständig filtriert und anschließend komplett reabsorbiert und abgebaut, sodass nahezu kein  $\beta_2M$  zurück in die Blutzirkulation gelangt (Assadi et al., 1985; Dommergues et al., 2000; Kontara et al., 2008). Im fetalen Serum gemessenes  $\beta_2M$  ist daher ein guter Prädiktor für die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Nieren, wohingegen die im fetalen Urin gemessene  $\beta_2M$ -Konzentration primär Rückschlüsse auf die tubuläre Resorption sowie den Reifegrad der Niere zulässt (Nolte et al., 1991; Dommergues et al., 2000). Eine Erhöhung der fetalen Serumkonzentrationen von  $\beta_2M$  weist demnach auf eine verminderte GFR und damit eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion hin. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auch ein erhöhter Umsatz von Lymphozyten, wie er z. B. bei Infektionen oder lymphoproliferativen Erkrankungen vorkommt, zu einer Erhöhung der Serumkonzentration von  $\beta_2M$  führen kann (Tassis et al., 1997).

Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Inhibitor, der von allen kernhaltigen Zellen produziert und mit einer relativ konstanten Rate ins Blut abgegeben wird. Cystatin C wird vergleichbar zu  $\beta_2M$  vollständig von der Niere filtriert, reabsorbiert und abgebaut und hat daher eine vergleichbare Aussagekraft (Acar et al., 2009). Im Gegensatz zu  $\beta_2M$  zeigen sich Cystatin C-Serumkonzentrationen jedoch unbeeinflusst von Infektionsgeschehen (Malamitsi-Puchner et al., 2007).

Sowohl Cystatin C als auch  $\beta$ 2M weisen zudem eine Überlegenheit gegenüber anderen Nierenretentionsparametern auf. Beide können die Plazentaschranke nicht überwinden und daher nicht maternal eliminiert werden. Dies ist bei Kreatinin, welches üblicherweise zur Abschätzung der GFR verwendet wird, nicht der Fall, wodurch es zur Bestimmung der fetalen Nierenfunktion ungeeignet ist (Muller et al., 2004).

### **5.6.2 N-terminales Propeptid des B-Typ Natriuretischen Peptids (NT-proBNP)**

NT-proBNP ist ein inaktives Spaltprodukt, welches neben dem aktiven Metaboliten B-Typ natriuretisches Peptid (BNP) durch zweifache Abspaltung am n-terminalen Ende des Vorläuferhormons prä-pro-BNP entsteht. BNP wird in den Herzventrikeln als Reaktion auf verschiedene Auslöser gebildet. Dazu gehören eine Dehnung der Herzventrikel, ein Anstieg der Angiotensin-Konzentration im Blut sowie eine Hypoxämie bzw. Ischämie des Herzmuskels (Merz et al., 2014; Merz und Gembruch, 2014).

Die Funktion von BNP besteht in der Verringerung der kardialen Vor- und Nachlast durch Entgegenwirken des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) sowie Steigerung der Natriurese. Zudem bewirkt BNP eine Verringerung des peripheren Gefäßwiderstands, Verbesserung der venösen Kapazität sowie eine Volumenverschiebung von intra- nach extravasal. Der Abbau von BNP erfolgt entweder rezeptorvermittelt durch eine im Blut zirkulierende Peptidase oder durch renale Eliminierung (Merz et al., 2014; Merz und Gembruch, 2014).

Aufgrund der Stimuli, die zu einer Freisetzung von BNP führen, kommen erhöhte Serumwerte von NT-proBNP im Rahmen von Erkrankungen vor, die mit einer erhöhten Druck- oder Volumenbelastung des Herzens oder Aktivierung des RAAS einhergehen. Dazu zählen u. a. Erkrankungen des Herzens selbst aber auch Anämien, fetale Wachstumsretardierungen sowie Fehlbildungen der Nieren und ableitenden Harnwege. Aufgrund der längeren Halbwertszeit von NT-proBNP im Vergleich zu BNP sowie seiner höheren Stabilität bei Temperaturen außerhalb des Körpers wird NT-proBNP in klinischen Untersuchungen gegenüber BNP bevorzugt. Ein Übertritt von NT-proBNP über die Plazentaschranke und damit eine Beeinflussung der fetalen Messwerte konnte ausgeschlossen werden (Merz et al., 2013; Merz und Gembruch, 2014).

Insgesamt lässt sich, bei Betrachtung der o. a. Laborparameter (siehe Tab. 12) feststellen, dass alle diesbezüglich untersuchten Feten mit ARPKD und MKS moderate bis z. T.

massiv erhöhte Werte für NT-proBNP aufwiesen. Konzentrationserhöhungen von NT-proBNP bei den 3 Feten mit JS, SGBS und BWS kamen hingegen nicht vor. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass bei Letztgenannten nur jeweils 1 Fetus bezüglich der NT-proBNP-Konzentration untersucht wurde, was die Auswertung limitiert. Die fetalen Serumkonzentrationen von  $\beta$ 2M sowie Cystatin C wurden nur bei an ARPKD oder MKS erkrankten Feten bestimmt. Dabei zeigten sich teils sehr unterschiedliche Ergebnisse. Insgesamt waren jedoch  $\beta$ 2M und Cystatin C im Vgl. zu NT-proBNP selten erhöht. Es ließ sich weder ein positiver noch ein negativer Zusammenhang der einzelnen Parameter zueinander erkennen. Dabei muss jedoch die geringe Anzahl der untersuchten Proben (8 Feten), bei denen alle 3 Werte erhoben wurden, berücksichtigt werden. Bei der Betrachtung jener 8 Feten fällt auf, dass es erst bei einem Anstieg von NT-proBNP über 10.000 ng/dl (Fetus 41 und Fetus 28) zu einer Erhöhung von  $\beta$ 2M bzw. erst bei Werten von NT-proBNP über 20.000 ng/dl zu einem Anstieg von Cystatin C kam. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei 3 Feten (Fetus 18, 38, 52) mit erhöhten NT-proBNP-Konzentrationen, erniedrigte  $\beta$ 2M bzw. Cystatin C Werte. Somit muss eine Korrelation der Parameter kritisch hinterfragt werden. Zusammenfassend wiesen nur 4 der 14 (28,6 %) bzw. 1 der 15 (6,7 %) bezüglich  $\beta$ 2M bzw. Cystatin C untersuchten Feten erhöhte Konzentrationen im fetalen Serum auf; bei NT-proBNP waren es 10 von 13 (76,9 %).

Die Erhöhung von NT-proBNP bei den an ARPKD und MKS erkrankten Feten könnte auf mehrere Faktoren zurückzuführen sein. Zum einen kommt es im Rahmen der ARPKD und vermutlich auch des MKS durch den zystischen Umbau der Nieren zu einer Aktivierung des RAAS (Halvorson et al., 2010; Guay-Woodford et al., 2014). Dies führt über einen Anstieg der Angiotensin-Konzentration zu einer vermehrten Sekretion von BNP und somit auch von NT-proBNP. Zum anderen kann eine Einschränkung der fetalen Nierenfunktion zur Entwicklung einer Hypervolämie mit konsekutiver Volumenbelastung und Dehnung der Herzventrikel führen; ein Stimulus welcher ebenfalls eine vermehrte Freisetzung von BNP bewirkt. Eine zusätzliche Kumulation NT-proBNPs, durch eine verminderte renale Eliminierung im Rahmen der fetalen Nierenfunktionsstörung ist möglich, jedoch aus folgenden Gesichtspunkten kritisch zu hinterfragen. Zum einen erfolgt die Eliminierung von NT-proBNP nicht ausschließlich renal, sondern ebenfalls durch eine im Blut zirkulierende Peptidase; zum anderen wäre in einem solchen Fall ebenfalls eine Erhöhung der ausschließlich renal eliminierten Substanzen  $\beta$ 2M und Cystatin C zu erwarten, die im hiesigen

Kollektiv wie o. a. jedoch in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ausblieb (Merz und Gembruch, 2014; Acar et al., 2009; Kontara et al., 2008).

Ein weiterer Umstand, der bei der Bewertung der NT-proBNP-Konzentration berücksichtigt werden sollte, ist dessen Abhängigkeit von weiteren Faktoren, wodurch die Interpretation der Werte erschwert wird. So können insbesondere auch kardiovaskuläre Veränderungen zu einem Anstieg von NT-proBNP führen (Merz et al., 2013). Bei Betrachtung der kardialen Auffälligkeiten der Feten, ergab sich, dass 7 der 13 (53,8 %) auf NT-proBNP untersuchten Feten kardiale Auffälligkeiten zeigten. Auffallend war dabei zudem, dass keiner der 3 Feten mit normwertiger NT-proBNP-Konzentration (Fetus 58, 6, 67) eine solche kardiovaskuläre Pathologie aufwies. Im Umkehrschluss wiesen von den 10 Feten mit erhöhter NT-proBNP-Konzentration 7 (70 %) eine kardiovaskuläre Pathologie auf. I. d. R. handelte es sich dabei um kardiale Adaptionsprozesse i. S. einer Mykardhypertrophie, Herzdilatation bzw. Kardiomegalie. Somit kann postuliert werden, dass die fetalen Konzentrationserhöhungen von NT-proBNP wahrscheinlich durch ein Zusammenspiel von renalen und kardiovaskulären Faktoren bedingt sind; besonders vor dem Hintergrund einer engen pathophysiologischen Beziehung. Hierzu würde passen, dass die beiden Parameter Cystatin C und  $\beta$ 2M, die keinen Zusammenhang zu kardiovaskulären Veränderungen zeigen, trotz einer sonographisch nachgewiesenen Nierenbeteiligung der Erkrankung, i. d. R. normwertig waren. Eine Ausnahme hiervon stellten jedoch die Messergebnisse von Fetus 28 und 41 dar. Beide Feten wiesen deutliche Konzentrationserhöhungen von NT-proBNP im fetalen Serum auf und zeigten als einzige im untersuchten Kollektiv ebenfalls eine Konzentrationserhöhung von  $\beta$ 2M bzw. Cystatin C.

Ob der Anstieg von  $\beta$ 2M und Cystatin C in diesen beiden Fällen auf eine besonders schwerwiegende Einschränkung der fetalen Nierenfunktion zurückzuführen ist, lässt sich retrospektiv nicht beurteilen. In beiden Fällen wurde die Entscheidung zum Abbruch der Schwangerschaft getroffen, sodass der weitere klinische Verlauf der Erkrankung nicht beurteilt werden kann. Die Fragestellung, ob Feten mit pränatal erhöhten NT-proBNP- bzw.  $\beta$ 2M- und Cystatin C-Konzentrationen einen schwereren klinischen Verlauf bzw. postnatal eine schwerwiegendere Einschränkung der Nierenfunktion zeigen als Feten mit pränatal normwertigen Laborergebnissen, kann aufgrund der geringen Anzahl der untersuchten Kinder nicht adäquat beleuchtet werden. Insgesamt wurden nur 6 der 20 (30 %) pränatal untersuchten Kinder lebend geboren. 2 davon verstarben innerhalb der ersten

Lebenstage an respiratorischer Insuffizienz. Von den übrigen 4 wurde nur Fetus 2 pränatal bezüglich aller 3 Parameter untersucht. Er wies eine erhöhte Konzentration von NT-proBNP, nicht aber von  $\beta$ 2M oder Cystatin C auf und zeigte postnatal eine schwere Einschränkung der Nierenfunktion, die noch innerhalb der Neonatalperiode eine Peritonealdialyse erforderlich machte. Einen ähnlichen schweren klinischen Verlauf zeigte Fetus 8. Leider war bei ihm pränatal nur die Bestimmung von  $\beta$ 2M und Cystatin C, nicht aber von NT-proBNP erfolgt.  $\beta$ 2M zeigte hier eine deutliche Konzentrationserhöhung, Cystatin C blieb normwertig. Fetus 4, bei dem pränatal ausschließlich die Bestimmung des normwertigen Cystatin C erfolgte, zeigte einen vergleichsweise milden Verlauf mit einer Niereninsuffizienz II. Grades im Alter von 4 7/12 Jahren. Fetus 5, der pränatal weder für  $\beta$ 2M noch für Cystatin C erhöhte Werte aufwies, zeigte ebenfalls innerhalb der ersten Lebensmonate eine adäquate Nierenfunktion; der weitere klinische Verlauf ist unbekannt. Insgesamt lassen sich anhand der vorliegenden Daten keine Rückschlüsse über die Aussagekraft der Laborparameter bezüglich der postnatalen Nierenfunktion ziehen. Weitere Untersuchungen sind diesbezüglich sinnvoll; zum einen, um die Beratung der werdenden Eltern weiter zu verbessern, zum anderen, um bei einer möglicherweise fehlenden prognostischen Aussagekraft der Laborparameter, unnötige (invasive) Untersuchungen zu vermeiden.

## **5.7 Genetische Untersuchungen**

Die Karyotypisierung stellt eine genetische Untersuchung zum Ausschluss von Chromosomenaberrationen dar. Kindliche DNA wird hierzu mittels Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie gewonnen. Da es bei beiden Verfahren zum Auftreten von schweren Komplikationen wie z. B. einer Fehlgeburt kommen kann, sollte die Notwendigkeit der Untersuchung umsichtig abgewogen werden. In den mittels Karyotypisierung untersuchten 39 Fällen des Patientenkollektivs waren in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle keine Chromosomenaberrationen nachweisbar (siehe Kapitel 4.4). In den wenigen Fällen, wo diese vorlagen, handelte es sich entweder um numerische Aberrationen der Gonosomen in Form des Klinefelter oder Ulrich-Turner Syndroms oder um strukturelle Chromosomenaberrationen ohne pathogene Relevanz. Weder das Klinefelter noch das Ulrich-Turner Syndrom gehen jedoch mit den oben beschriebenen sonomorphologischen

Auffälligkeiten der Feten einher. Eine Krankheitsverursachung durch Chromosomenaberrationen konnte somit ausgeschlossen werden.

Sollte sich in der Karyotypisierung keine Ursache für die sonographischen Auffälligkeiten eines Fetus ergeben, kann bei konkretem Verdacht auf eine bestimmte Krankheitsursache eine DNA-Sequenzierung zielführend sein. Nachteil dieser Methode ist ein hoher Zeit- und Kostenaufwand, der dazu führt, dass die Ergebnisse der Untersuchung meist erst nach Beendigung der Schwangerschaft vorliegen und somit häufig nicht für die aktuelle Beratung der werdenden Eltern zur Verfügung stehen. Zudem kann in manchen Fällen trotz hinreichendem klinischen Verdacht keine genetische Ursache durch die Sequenzierung gefunden werden. Bei Nachweis krankheitsverursachender Mutationen ermöglicht die Untersuchung jedoch eine bessere Aufklärung der Eltern bezüglich Wiederholungswahrscheinlichkeit, Outcome und Verlauf der Erkrankung. Dies ist vor allem für die Beratung im Hinblick auf Folgeschwangerschaften bzw. die weitere Familienplanung relevant. Diesbezüglich stellt die DNA-Sequenzierung unter Berücksichtigung der Vor- und Nachteile ein sinnvolles diagnostisches Werkzeug dar. Nachfolgend wird, beziehend auf Tab. 13, eine Erläuterung und Interpretation der molekulargenetisch nachgewiesenen Mutationen unter Berücksichtigung bereits in der Literatur beschriebener Genotyp-Phänotyp-Korrelationen sowie eine Abgrenzung möglicher Differentialdiagnosen gegeben.

Alle nachgewiesenen Mutationen in den *PKHD1* Genen der 4 an ARPKD erkrankten Feten oder ihrer Eltern wurden bereits in Gendatenbanken gelistet und mit Ausnahme der Mutation c.51A>G in Exon 2, die beim Vater von Fetus 7 nachgewiesen wurde, als pathogen eingestuft. Letztere gilt als stumme Mutation d. h., dass bislang von einer fehlenden Pathogenität derselbigen ausgegangen wurde (Department of Human Genetics, RWTH Aachen University, 2016). Im Fall von Fetus 7 sowie dessen ebenfalls an ARPKD erkrankten älteren Geschwisterkindes, welches am 15. Tag postpartum verstarb, kam es trotzdem zur klinischen Manifestation der Erkrankung (siehe Kapitel 4.6.7). In Anbetracht der Tatsache, dass Fetus 7 selbst nicht genetisch untersucht wurde, wäre rein theoretisch das Auftreten einer weiteren de novo Mutation, neben der Vererbung der maternalen Nonsense-Mutation denkbar, unter der Berücksichtigung der Erkrankung eines weiteren Kindes des Paares jedoch höchst unwahrscheinlich. So kann davon ausgegangen werden, dass Fetus 7 die beiden Mutationen seiner Eltern geerbt haben wird.

Untersuchungen der letzten Jahre haben zunehmend gezeigt, dass stumme Mutationen trotz fehlender Veränderung der Aminosäuresequenz Auswirkung auf zahlreiche molekulare Zellvorgänge haben. So können Änderungen der primären Nukleotidsequenz der DNA u. a. zu Veränderungen der sekundären Struktur und Stabilität der mRNA, des Spleißvorgangs sowie der Transkriptions- und Translationsdynamik führen. Dies kann u. U. Einschränkungen der Funktion, Stabilität und Translationshäufigkeit des codierten Proteins ergeben und so trotz fehlender Änderung der Aminosäuresequenz pathogene Auswirkungen zeigen (Bali und Bebok, 2015). Inwieweit die o. g. Mutation die Funktionsfähigkeit von Fibrozystin beeinflusst, bedarf unter Berücksichtigung der zuvor aufgeführten Aspekte weiterer Untersuchungen.

Bei allen anderen nachgewiesenen *PKHD1* Mutationen handelt es sich um nachweislich pathogene Mutationen. Bei Fetus 42 erfolgte ausschließlich die genetische Untersuchung der Eltern; aufgrund des bereits intrauterin ausgeprägten klinischen Befundes ist von einer Vererbung beider Mutationen an den Fetus auszugehen. Bei Fetus 2 und Fetus 18 wiederholten sich zudem die von Bergmann et al. sowie Erger et al. gemachten Beobachtungen wonach für das Überleben des betroffenen Kindes mindestens eine Missense-Mutation erforderlich ist (Bergmann et al., 2003; Erger et al., 2017). Kommt es zum Auftreten zweier Nonsense-Mutationen, bedingt dies i. d. R. einen letalen Verlauf, da für die Produktion eines zumindest eingeschränkt funktionstüchtigen Proteins wenigstens eine Missense-Mutation benötigt wird (Bergmann, 2015; Rossetti und Harris, 2007; Erger et al., 2017). So verstarb Fetus 18 bei Vorliegen zweier Nonsense-Mutationen innerhalb des 1. Lebensstages an respiratorischer Insuffizienz. Fetus 2, bei dem eine Nonsense- sowie eine Missense-Mutation nachgewiesen wurde, überlebte dank intensivmedizinischer Maßnahmen, zeigte jedoch einen schweren klinischen Verlauf mit Notwendigkeit einer Dialyse sowie Nephrektomie bereits innerhalb der Neonatalperiode (siehe Kapitel 4.6.2).

Genauere Vorhersagen über den klinischen Verlauf anhand des nachgewiesenen Genotyps sind trotz zahlreicher Investigationen bislang jedoch nicht möglich. Das liegt zum einen daran, dass es sich mit Ausnahme der Mutation c.107C>T in Exon 3 bei der überwiegenden Mehrzahl der bislang nachgewiesenen Mutationen um „private Mutationen“ handelt, d. h. um Mutationen, die nur innerhalb einer einzigen oder einiger weniger Familien vorkommen (Guay-Woodford, 2014; Bergmann et al., 2005a). Zum

anderen führen Missense-Mutationen nicht zwangsläufig zu einem mildereren klinischen Verlauf, da auch sie, je nach Art und Lokalisation, zu schwerwiegenden Funktionseinschränkungen des kodierten Proteins führen können (Guay-Woodford et al., 2014; Erger et al., 2017). Jedoch zeigt sich bei schweren klinischen Verlaufsformen im Vergleich zu mildereren ein höherer prozentualer Anteil von Nonsense- gegenüber Missense-Mutationen und umgekehrt (Bergmann et al., 2003; Denamur et al., 2010; Erger et al., 2017). Ein weiteres Problem bei der Vorhersage des klinischen Verlaufs anhand genetischer Informationen stellt eine zum Teil erhebliche phänotypische Variabilität trotz identischer Mutation dar. Diese wird u. a. auf epigenetische Faktoren, Umweltfaktoren, alternatives Spleißen sowie Modifier-Gene zurückgeführt und erschwert die Beratung hinsichtlich des zu erwartenden Verlaufs weiter (Bergmann et al., 2003; Guay-Woodford, 2014; Rossetti und Harris, 2007).

Bei den beiden an MKS erkrankten Feten 23 und 26 handelt es sich um Geschwister und Kinder eines konsanguinen Paares. Sowohl bei den Feten als auch bei den Eltern wurde die Mutation c.651+5G>C im *MKS3* Gen nachgewiesen. Diese ist, meines Wissens nach, noch nicht in den gängigen Gendatenbanken beschrieben worden. Bislang wurden 13 krankheitsverursachende Gene für das MKS gefunden, wobei das *MKS3* Gen einen der Hauptloki darstellt. Es befindet sich auf Chromosom 8q.24 und codiert für ein transmembranisches Protein, das sog. Meckelin (Watson et al., 2016; Chen, 2007; Szymanska et al., 2014). Dem im Rahmen der molekulargenetischen Untersuchung erstellten Gutachten zufolge, führt der o. g. Nukleotidaustausch zu einer Veränderung des Spleißvorgangs in dessen Folge es zu einer Leserasterverschiebung mit vorzeitiger Trunkierung des Meckelinproteins kommt.

Bei dem am SGBS erkrankten Fetus 65 wurde eine Duplikation der Exons 3 – 7 des *GPC3* Gens auf Chromosom Xq26 nachgewiesen. Veränderungen dieses Gens sind für das SGBS Typ I charakteristisch. Die o. g. Mutation wurde meines Wissens nach jedoch noch nicht im Zusammenhang mit dem SGBS Typ I beschrieben. Jedoch berichteten bereits Mateos et al. von einem trunkierenden Effekt der Duplikation der Exons 2 – 4 des *GPC3* Gens. Dies führt zu einem Verlust des C-terminalen Endes, wodurch das translatierte Protein nicht an seinen Glycosylphosphatidylinositol-Anker und somit an Membranen binden kann (Mateos et al., 2013). Vor diesem Hintergrund ist von einem ähnlichen pathogenen Charakter der o. g. Mutation auszugehen.



Fetus 66 wies eine Mikrodeletion im Bereich von Xp22.2 mit u. a. komplettem Verlust des *OFD1* Gens auf. Veränderungen dieses Chromosomenabschnittes wurden bereits mit dem SGBS Typ II in Verbindung gebracht; eine sichere Assoziation ist bislang allerdings noch nicht erwiesen (Tenorio et al., 2014; Cottureau et al., 2013).

Differentialdiagnostisch kommt das Oro-fazio-digitale Syndrom Typ I (OFDS I) in Betracht. Gegen das Vorliegen dieses Krankheitsbildes sprechen jedoch mehrere Faktoren. Zum einen macht der X-chromosomal-dominante Erbgang der Erkrankung – bei klinisch gesunden Eltern – das OFDS I unwahrscheinlich. Zudem versterben unter Annahme eines sporadischen Auftretens der Erkrankung betroffene männliche Feten i. d. R. noch während des 1. und 2. Trimenon. Auch das Fehlen für das OFDS I typischer Veränderungen von Skelett, Gesicht und ZNS macht die Diagnose eines OFDS I insgesamt unwahrscheinlich, sodass unter Berücksichtigung aller Daten von einem Vorliegen des SGBS Typ II ausgegangen werden kann (Macca und Franco, 2009).

Bei Fetus 64 wurde eine komplexe Heterozygotie des *DYNC2H1* Gen nachgewiesen. Veränderungen dieses Gens entsprechen mit ca. 50 % der häufigsten Ursache des Jeune Syndroms (Schmidts, 2014). Während die Mutation c.10130delT in Exon 67 bereits in Gendatenbanken gelistet ist, wurde die Mutation c.352C>T in Exon 2 des *DYNC2H1* Gen, meines Wissens nach, bislang noch nicht beschrieben. Aufgrund des klinischen Erscheinungsbilds liegt ein pathogener Charakter der Mutation jedoch nahe. Differentialdiagnostisch kommen bei Mutationen des *DYNC2H1* Gens die Short-rib-polydactyl Syndrome (SRPS) Typ II und III in Betracht (Huber und Cormier-Daire, 2012). Diese zeigen charakteristischerweise eine Polydaktylie, die beim Jeune Syndrom zwar möglich, mit einer Häufigkeit von ca. 20 % aller Fälle aber wesentlich seltener ist und bei Fetus 64 nicht vorlag (Huber und Cormier-Daire, 2012; Baujat et al., 2013; Keppeler-Noreuil et al., 2011). Die Verkürzung der Rippen und Extremitäten ist bei SRPS II und III zudem meist stärker ausgeprägt als beim Jeune Syndrom und dem hier beschriebenen Fall. Auch die für SRPS Typ II klassische Verkürzung der Tibia gegenüber der Fibula zeigte sich bei Fetus 64 nicht (Schmidts, 2014; Huber und Cormier-Daire, 2012; Mistry et al., 2015). In Zusammenschau aller Untersuchungsergebnisse ist das Vorliegen des Jeune Syndroms in diesem Fall daher am wahrscheinlichsten. Die Abgrenzung zu den o. g. Differentialdiagnosen bleibt jedoch aufgrund der genetischen und klinischen Überschneidungen schwierig.

Sowohl die UPD 11 des Fetus 12 als auch die IC2-Hypomethylierung des Genabschnitts 11p15.5 bei Fetus 67 entsprechen häufigen Ursachen des BWS (Ko, 2013). Letztere ist mit ca. 50 – 60 % die weitaus häufigste genetische Veränderung des BWS, die UPD mit ca. 20 – 25 % etwas seltener. Beide genetischen Veränderungen resultieren in einer veränderten Methylierung und Expression des o. g. Genabschnitts mit der Folge eines gesteigerten Zellwachstums (Yachelevich, 2015; Chen, 2012; Pappas, 2015).

## 5.8 Outcome

Die pränatale Diagnose einer polyzystischen Nierenerkrankung kann für die werdenden Eltern ein einschneidendes und hoch belastendes Erlebnis sein.

Das Thema des Schwangerschaftsabbruchs stellt hierbei ein komplexes Themenfeld dar, welches u. a. im StGB §§ 218 – 219 b behandelt wird. Ein SSAB ist nach § 218 StGB grundsätzlich rechtswidrig. Nach § 218 a Absatz 2 gilt er jedoch u. a. als nicht rechtswidrig, wenn der Abbruch der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt ist, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr nicht auf eine andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann (medizinische Indikation).

Auf dieser Grundlage erfolgte in 42 der 69 (60,9%) hier untersuchten Fälle (siehe Kapitel 4.5) die medizinische Indikationsstellung zum SSAB nach § 218 a des StGB.

In den übrigen 27 der 69 Fälle (39,1 %) wurde die Schwangerschaft fortgeführt; 24 Kinder (34,8 %) wurden lebend geboren (siehe Kapitel 4.5).

Im Folgenden wird das Outcome, der Verlauf sowie die Prognose der jeweiligen Krankheitsbilder vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur diskutiert.

Wie in Kapitel 4.5 dargestellt, wurden 17 der 33 (51,5 %) an ARPKD erkrankten Feten lebend geboren. 9 (52,9 %) von ihnen verstarben innerhalb weniger Tage nach ihrer Geburt: 8 aufgrund respiratorischer Insuffizienz, einer aufgrund nicht beherrschbarer metabolischer Entgleisung. I. d. R. versterben ca. 25 – 50 % der an ARPKD erkrankten Neugeborenen. Als Todesursache erweist sich in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine respiratorische Insuffizienz auf dem Boden einer fetalen Lungenhypoplasie. Nierenversagen und metabolische Entgleisungen spielen neonatal nur eine untergeordnete

Rolle, gewinnen aber im weiteren Verlauf der Erkrankung zunehmend an Relevanz. Überleben die Kinder die Neonatalperiode, haben sie eine über 90 % Chance das 1. Lebensjahr und eine ca. 80 % Chance das 15. Lebensjahr zu erreichen (Sweeney und Avner, 2014; Bergmann et al., 2004; Guay-Woodford, 2014; Al-Bhalal und Akhtar, 2008; Erger et al., 2017).

Eine ähnlich gute 1 Jahres-Überlebensrate (JÜR) zeigte sich auch bei den 8 die Neonatalperiode überlebenden Kindern dieses Kollektivs. Mit Ausnahme von Kind 5, über dessen Verlauf nach Erreichen seines 2. Lebensmonats keine weiteren Informationen vorliegen, überlebten alle anderen 7 Kinder ihr erstes Lebensjahr. Keines der Kinder verstarb während des angegebenen Untersuchungszeitraumes. Postnatal wurde bei 7 der 8 Kinder (87,5 %) eine intensivmedizinische Behandlung notwendig. 6 Kinder (75 %; Kind 1, 2, 4, 5, 7, 8) mussten aufgrund einer vorliegenden Lungenhypoplasie invasiv beatmet werden; Kind 3 benötigte eine nicht-invasive Beatmung mittels CPAP-Atemmaske; Kind 6 zeigte von Beginn an eine suffiziente Eigenatmung. Bei 4 Kindern (50 %; Kind 1, 2, 7, 8) erfolgte die Gabe von Surfactant. Ebenfalls 4 Kinder (Kind 1, 5, 7, 8) wiesen eine pulmonale Hypertonie auf, welche die Substitution von NO in 3 dieser Fälle (37,5 %; Kind 1, 7, 8) erforderlich machte. Bei 3 der 8 Kinder (37,5 %; Kind 4, 5, 8) verkomplizierten Pneumothoraces die respiratorische Situation zusätzlich. Grund für die häufig auftretende respiratorische Insuffizienz der Neugeborenen ist zum einen eine Hypoplasie der Lungen auf dem Boden pränataler Oligohydramnie, zum anderen die Kompression von Zwerchfell und Thorax mit konsekutiver Behinderung der Atemexkursionen durch die oftmals massiv vergrößerten Nieren (Jahnukainen et al., 2015; Büscher et al., 2014).

Nicht selten weisen Neugeborene insbesondere in den ersten Lebenstagen einen, zum Teil reversiblen, pulmonalen Hypertonus auf, der eine Behandlung mit NO notwendig macht. So benötigten bspw. im Untersuchungskollektiv von Jahnukainen et al. 64 % der überlebenden Kinder postnatal eine invasive Beatmung, 45 % wurden mit Surfactant und 18 % aufgrund des o. g. pulmonalen Hypertonus mit NO therapiert. In den Untersuchungskollektiven anderer Autoren bedurften deutlich weniger, nämlich 41 % bzw. 51 % der Neugeborenen, einer maschinellen Beatmung (Hartung und Guay-Woodford, 2014; Erger et al., 2017). Auch das gehäufte Vorkommen von Pneumothoraces im Rahmen der ARPKD wurde beschrieben (Hartung und Guay-Woodford, 2014; Hoyer, 2015; Jahnukainen et al., 2015; Guay-Woodford, 2014).

Wie bereits erwähnt, spielt das akute Nierenversagen im Vgl. zur respiratorischen Insuffizienz in der Neonatalperiode eine prognostisch untergeordnete Rolle. Bei 3 der 8 (37,5 %; Kind 1, 2, 8) hier untersuchten Kinder kam es dennoch bereits innerhalb der Neonatalperiode zum Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz, sodass bereits zu diesem Zeitpunkt mit einer Peritonealdialyse begonnen werden musste. Bei 2 dieser 3 Kinder (Kind 1 und 2) war zudem eine beidseitige Nephrektomie erforderlich. Eine Nierentransplantation erfolgte bei allen 3 Kindern innerhalb des 2. bis 3. Lebensjahres. Bei den übrigen 5 der 8 Kinder (62,5 %) zeigte die Nierenfunktion einen variablen Verlauf. Bei den Kinder 3 und 4 entwickelte sich während ihrer Nachverfolgung von ca. 5 7/12 bzw. 4 7/12 Jahren eine Niereninsuffizienz II. Grades. Die Kinder 5 und 6 konnten nur kurz nachverfolgt werden (2 Monaten bzw. 1 4/12 Jahre). Innerhalb dieses Zeitraumes zeigte sich ihre Nierenfunktion adäquat. Kind 7 entwickelte bereits innerhalb des ersten Lebensjahres eine Niereninsuffizienz IV. bis V. Grades. Bei gleichzeitig vorliegendem Caroli Syndrom wurde eine kombinierte Nieren-Leber-Transplantation vorgesehen.

Allgemein gilt, dass ca. 30 – 60 % der ARPKD-Patienten innerhalb der ersten Lebensdekade eine terminale Niereninsuffizienz entwickeln. Ca. 20 % der Kinder benötigen bereits innerhalb der ersten Lebenswoche eine Dialyse (Sweeney und Avner, 2014; Hoyer, 2015; Dell, 2011; Gunay-Aygun et al., 2010). In einigen Fällen zeigt sich hingegen ein Erhalt der Nierenfunktion bis ins Erwachsenenalter (Denamur et al., 2010; Büscher et al., 2014). Der Zeitpunkt, zu dem die terminale Niereninsuffizienz erreicht wird, variiert somit stark. Auffällig ist, dass bei Betroffenen, bei denen die Erkrankung früh, d. h. bereits perinatal oder innerhalb des ersten Lebensjahres symptomatisch wird, die terminale Niereninsuffizienz in vielen Fällen deutlich früher eintritt als in Fällen mit einem späterem Diagnosezeitpunkt (Hartung und Guay-Woodford, 2014; Adeva et al., 2006). Diese Annahmen konnten auch in dem hier untersuchten Kollektiv bestätigt werden. Die 10-Jahres „Überlebensraten“ der Nieren des Untersuchungskollektivs lassen sich aufgrund der deutlich kürzeren Nachverfolgungszeiträume leider nicht abschließend erheben. Jedoch entwickelten 50 % der Kinder (Kind 1, 2, 7, 8) postnatal bzw. innerhalb des ersten Lebensjahres eine terminale Niereninsuffizienz, 2 davon bereits in der ersten Lebenswoche.

Führen die Nieren postnatal wegen ihrer Größe zu einer Kompression des Zwerchfells oder Kompartiment des Abdomens und so zu einer Behinderung der Atmung, Ernährung

oder Dialyse, kann eine chirurgische Entfernung der Nieren, wie sie auch hier in 2 der 8 Fällen (25 %) durchgeführt wurde, erforderlich sein (Hoyer, 2015; Guay-Woodford et al., 2014; Dell, 2011). Jahnukainen et al. berichteten von einem ähnlichen prozentualen Anteil an Nephrektomien innerhalb ihres Patientenkollektivs. Dort wurde innerhalb des ersten Lebensmonats aus o. g. Gründen in 27 % der Fälle, in Betrachtung des gesamten Untersuchungszeitraumes sogar in 54 % der Fälle, eine Nephrektomie durchgeführt (Jahnukainen et al., 2015).

Neben den Nieren stellt die Leber einen weiteren Hauptmanifestationsort der Erkrankung dar. Sie weist obligat eine Duktalplattenmalformation variabler Ausprägung mit Entwicklung einer periportalen Fibrose, Persistenz primitiver Gallengänge sowie aberranter Gallengangsproliferate auf. Die hepatozelluläre Funktion ist i. d. R. nicht beeinträchtigt (Dell, 2011; Chandar et al., 2015; Hoyer, 2015). Die Malformation kann bei einem variablen Anteil der Betroffenen zur Entwicklung einer portalen Hypertension u. a. mit den Folgen einer Hepatosplenomegalie – mit konsekutiv gesteigertem Abbau von Leukozyten, Thrombozyten und Erythrozyten – führen (Guay-Woodford, 2014; Lonergan et al., 2000; Dell, 2011; Hartung und Guay-Woodford, 2014). In ca. 30 – 40 % der Fälle tritt zusätzlich zur Leberfibrose eine nicht-obstruktive Erweiterung der intrahepatischen Gallengänge (sog. Caroli Syndrom) auf. Insbesondere diese Patienten weisen ein erhöhtes Risiko auf, an rezidivierenden, septischen Cholangitiden zu erkranken (Guay-Woodford, 2014; Gunay-Aygun et al., 2013; Sweeney und Avner, 2014; Chandar et al., 2015).

Eine klinisch-hepatische Beteiligung der Erkrankung zeigte sich in dem hier untersuchten Patientenkollektiv bei 7 der 8 Kinder (Kind 1 bis 5, 7, 8). Bei 5 Kindern wurde eine Hepatomegalie (62,5 %; Kind 1 bis 4, 8) und bei einem Kind (Kind 4) eine Splenomegalie mit konsekutiver Thrombozytopenie klinisch apparent. Bei jeweils 3 Kindern (37,5 %, Kind 1,3,5) wurde eine Leberfibrose bzw. ein Caroli Syndrom (Kind 1, 3, 7) unterschiedlicher Ausprägung nachgewiesen. Rezidivierende Cholangitiden traten nur bei einem der 3 Kinder mit nachgewiesenem Caroli Syndrom auf (Kind 1). Eine Lebertransplantation, wie sie bei ca. 7 – 10 % der Langzeitüberlebenden durchgeführt wird, wurde während des Untersuchungszeitraumes nur für Kind 7 vorgesehen (s. o.). Hauptindikationen stellen wie auch in diesem Fall Komplikationen der portalen Hypertension, das Caroli Syndrom sowie rezidivierende septische Cholangitiden dar (Hartung und Guay-Woodford, 2014; Hoyer, 2015).

Eine Korrelation zwischen den Schweregraden der Leber- und Nierenbeteiligung im Rahmen der ARPKD wird kontrovers diskutiert. Die Mehrzahl der Untersuchungen diesbezüglich, wie beispielhaft die von Gunay-Aygun et al., ergaben jedoch keine Korrelation der beiden Parameter. Vielmehr wiesen 40 % der von Gunay-Aygun et al. untersuchten Patienten eine Kombination aus schwerer Nieren- und Leberbeteiligung und jeweils 20 % eine Kombination aus milder Nieren- und Leberbeteiligung, milder Leber- und schwerer Nierenbeteiligung bzw. milder Nieren- und schwerer Leberbeteiligung auf. Demnach scheint es verschiedene Verlaufstypen mit einer klinisch dominanten Nieren- oder Leberbeteiligung bzw. klinisch balancierte Formen zu geben (Hartung und Guay-Woodford, 2014; Gunay-Aygun et al., 2013).

Auch im hiesigen Kollektiv zeigte sich, soweit beurteilbar, kein unmittelbarer Zusammenhang zwischen der renalen und hepatischen Beteiligung. Bei einigen Kindern (Kind 5, 6, 8) kann aufgrund des kurzen Untersuchungszeitraums keine adäquate Aussage diesbezüglich getroffen werden. Die Kinder 1 und 7 wiesen hingegen eine schwere Nieren- und Leberbeteiligung, Kind 2 eine schwere Nieren- bei moderater Leberbeteiligung und die Kinder 3 und 4 eine vergleichsweise milde Nieren- bei mittelschwerer Leberbeteiligung auf. Neben den o. g. Veränderungen von Leber und Nieren wiesen die 8 Kinder weitere für die ARPKD charakteristische Symptome auf. Hierzu zählt u. a. das Auftreten einer arteriellen Hypertonie bei 7 der 8 Kinder (87,5 %; Kind 1 bis 5, 7, 8). Eine arterielle Hypertonie tritt bei ca. 55 – 80 % aller an ARPKD erkrankten Kinder auf. Häufig manifestiert diese sich bereits im ersten Lebensjahr und bedingt weitere kardiovaskuläre Komorbiditäten wie z. B. eine linksventrikuläre Hypertrophie oder eine Herzinsuffizienz (Bergmann, 2015; Büscher et al., 2014; Hartung und Guay-Woodford, 2014). Des Weiteren treten bei ARPKD-Patienten gelegentlich Wachstums- und Entwicklungsverzögerungen auf, deren genauer Mechanismus jedoch nicht abschließend geklärt ist. Hierbei gilt, dass Wachstumsverzögerungen sowie Verhaltensauffälligkeiten bzw. neurokognitive Defizite neben Kindern mit ARPKD auch bei chronischen Nierenerkrankungen bzw. arterieller Hypertonie anderer Genese beobachtet werden können (Lonergan et al., 2000; Hartung und Guay-Woodford, 2014; Guay-Woodford, 2014). Innerhalb dieses Untersuchungskollektivs traten Entwicklungsverzögerungen bei 2 der 8 Kinder (25 %; Kind 1 und 2) auf; bei Kind 2 in Kombination mit einer Wachstumsverzögerung. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass in beiden Fällen das Vorliegen einer Optikusatrophie – bedingt durch hypotone

Krisen während der Peritonealdialyse (Kind 1) bzw. bei unbekannter Ursache (Kind 2) – die visumotorische Entwicklungsverzögerung die beiden Kinder maßgeblich mitbeeinflusste. Kind 2 wies postnatal zudem einige faziale Auffälligkeiten auf, welche als sog. „Potter-Fazies“ bezeichnet werden und im Rahmen einer pränatalen Oligo- bzw. Anhydramnie entstehen können. Hierzu zählen u. a. das Vorliegen eines Hypertelorismus, einer Mikrogenie, eines Epikanthus sowie von Ohrmuscheldysplasien (Dukic et al., 2010). Zusammenfassend ergaben sich in dem untersuchten Kollektiv keine Abweichungen von den bislang in der Literatur beschriebenen Verläufen.

Beide an ADPKD erkrankte Feten (Fetus 9 und 10) zeigten einen ähnlichen klinischen Verlauf. Bei beiden kamen im pränatalen Ultraschall, bei bekannter positiver Familienanamnese, vergrößerte, hyperechogene Nieren mit intakter CMD zur Darstellung. Zystische Veränderungen wurden erst postnatal sichtbar. Die Entwicklung der Kinder verlief komplikationslos. Während des Nachverfolgungszeitraums kam es nicht zu einer Einschränkung der Nierenfunktion. Auch sonstige mit der ADPKD vergesellschaftete Komplikationen traten nicht auf. Bei Kindern können dies besonders eine Abnahme der Nierenfunktion bzw. die Entwicklung einer Hypertonie, Proteinurie, Hämaturie sowie ein zystischer Umbau weiterer Organe (s. u.) sein. Eine Hypertonie tritt bei ca. 10 – 35 % der an ADPKD erkrankten Kinder auf und zeigt eine Assoziation mit größeren Nierenvolumina sowie einer schnelleren Abnahme der Nierenfunktion (Cadnapaphornchai, 2015; Luciano und Dahl, 2014). Ursächlich für die Entwicklung letzterer sind u. a. eine Dysregulation des RAAS sowie lokale, renale Ischämien auf dem Boden einer Kompression renaler Gefäße durch den zystischen Umbau der Nieren (Rangan et al., 2016; Dell, 2011). Neben den Nieren können Zysten auch in weiteren Organen insbesondere in Leber, Pankreas und Milz auftreten. Des Weiteren kommen im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft Harnwegsinfektionen, Urolithiasis, Harnkonzentrierungsstörungen sowie Herzklappenveränderungen vor. In Zusammenhang mit der Hypertension kann es zur Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie kommen. Intrakranielle Aneurysmata, wie sie bei Erwachsenen mit einer Häufigkeit von ca. 8 – 10 % auftreten, stellen im Kindesalter jedoch eine Rarität dar. Insgesamt zeigen sich bei Kindern und Erwachsenen, mit Ausnahme des Auftretens intrakranieller Aneurysmata sowie Nierenfunktionseinschränkungen jedoch vergleichbare klinische Manifestationen (Dell, 2011; Cadnapaphornchai, 2015; Luciano und Dahl, 2014; Boucher und Sandford, 2004; Rossetti und Harris, 2007).

Als Risikofaktoren für eine schnellere Progression der Erkrankung gelten ein erhöhtes und rasch zunehmendes Nierenvolumen, Hypertonie, Hämaturie, Proteinurie, junges Alter zum Zeitpunkt der Diagnose, *PKD1* Genmutationen sowie das männliche Geschlecht (Woon et al., 2015; Helal et al., 2012; Dell, 2011). In ihrer Gesamtheit scheint die Prognose der ADPKD bei Betroffenen mit frühem Manifestationszeitpunkt neueren Studien zufolge besser zu sein als zunächst angenommen. So blieb die Nierenfunktion der von Shamshirsaz et al. untersuchten Kinder mit ADPKD in mehr als 90 % der Fälle während ihrer Kindheit erhalten. Ähnliche positive Beobachtungen hatten bereits Fick-Brosnahan et al. in ihren Untersuchungen gemacht. Dies weicht von den Ergebnissen der Auswertung früherer Fallberichte ab, die von einer Mortalität von ca. 40 – 50 % innerhalb des ersten Lebensjahres berichteten. Eine Verzerrung durch die bevorzugte Beschreibung schwerwiegender Verläufe in Fallberichten wurde von Shamshirsaz et al. als möglicher Grund dieser Abweichung postuliert. Kinder mit einem Manifestationszeitpunkt der Erkrankung vor dem 18. Lebensmonat hatten eine schlechtere Nierenfunktion, größere Nierenvolumina sowie einen schwerwiegenderen Hypertonus im Vergleich zu solchen Kindern mit Diagnosezeitpunkt nach dem 18. Lebensmonat (Nowak et al., 2016; Shamshirsaz et al., 2005; Fick-Brosnahan et al., 2001; Dell, 2011). Inwieweit diese Beobachtungen mit den hiesigen zwei Fallbeschreibungen übereinstimmen, kann aufgrund der kurzen Verfolgungszeiträume sowie fehlenden Datenlage bezüglich der weiteren Zunahme der Nierenvolumina leider nicht adäquat beleuchtet werden. Zusammenfassend lassen sich in den beiden hier beschriebenen Fällen, trotz des pränatalen Diagnosezeitpunktes ähnlich positive Verläufe wie bei Shamshirsaz et al. und Fick-Brosnahan et al. feststellen. In beiden Fällen war ein Überleben über das erste Lebensjahr hinaus ohne Einschränkungen der Nierenfunktion oder Manifestation weiterer Komplikationen zu beobachten. In 13 der 15 Fälle (86,6 %) mit MKS erfolgte ein Abbruch der Schwangerschaft. Ein Fetus (Fetus 26) verstarb intrauterin, ein weiterer (Fetus 23) wurde lebend geboren, verstarb jedoch innerhalb der ersten Lebensstunde; die Todesursache wurde nicht dokumentiert. Allgemein gilt, dass die Prognose des MKS in 100 % der Fälle letal ist. Die Kinder werden i. d. R. tot geboren oder versterben innerhalb weniger Stunden bis Tage nach der Geburt an den Folgen der Nieren- und Lungenbeteiligung ihrer Erkrankung. Die längste bislang in der Literatur beschriebene Überlebenszeit betrug 28 Monate (Barisic et al., 2015; Szymanska et al., 2014; Shetty et al., 2012; Myageri et al., 2013).



Auch bei allen in diesem Kollektiv untersuchten 5 Schwangerschaften mit an JS erkrankten Feten erfolgte der Entscheid zum Abbruch der Schwangerschaft. Generell gilt, dass die Prognose Betroffener in Abhängigkeit des Ausprägungsgrades der Symptome stark variiert. In der Neonatalperiode wird sie maßgeblich durch die Beherrschbarkeit der respiratorischen Regulationsstörung, im weiteren Verlauf v. a. durch das Ausmaß der Leber- und Nierenbeteiligung bestimmt. Die meisten Kinder überleben die Kindheit und Jugend und erreichen das Erwachsenenalter. Mit einer intellektuellen und motorischen Einschränkung variablen Grades ist bei allen Betroffenen zu rechnen (Klein et al., 2016; Doherty et al., 2005; Parisi, 2009; Brancati et al., 2010).

Von den 3 an MKKS/BBS erkrankten weiblichen Feten wurde ein Fetus (Fall 11; siehe Kapitel 4.6.11) lebend geboren, in den übrigen 2 Fällen wurde die Schwangerschaft abgebrochen. Eine Unterscheidung des MKKS und BBS ist aufgrund genetischer und klinischer Überschneidungen nur anhand des postnatalen klinischen Verlaufs der Erkrankung sicher möglich (Ashkinadze et al., 2013). Somit kommt der klinischen Verlaufsbeobachtung eine besondere Bedeutung zu.

Bei dem lebend geborenen Kind 11 zeigten sich die Nieren postnatal hyperechogen verändert, zystisch durchsetzt und mit aufgehobener CMD entsprechend den Angaben für das BBS in der Literatur (Avni et al., 2012). Dieser Befund blieb auch bis zum Alter von 3 Jahren bestehen. Es entwickelte sich eine Niereninsuffizienz II. Grades. Eine renale Beteiligung mit Entwicklung einer Niereninsuffizienz bereits im Kindesalter stellt eines der Hauptkriterien des BBS dar; im Rahmen des MKKS hingegen ist sie unüblich. So entwickeln, Brühl et al. zufolge, 55 % der BBS-Patienten bereits vor dem 15. Lebensjahr eine terminale Niereninsuffizienz. Das Nierenversagen ist die häufigste Todesursache von Patienten mit BBS (Brühl et al., 2001; Schaefer et al., 2011; Slavotinek und Biesecker, 2000).

Der neurologische und kognitive Befund des Mädchens (Kind 11) zeigte sich postnatal unauffällig. Erst im weiteren Verlauf zeichnete sich eine für das BBS charakteristische Entwicklungsverzögerung in den Bereichen Sprache, Motorik und Kognition ab (Forsythe und Beales, 2013; Slavotinek und Biesecker, 2000; Khan et al., 2016). Der Augenbefund war postnatal unauffällig; mit 4 4/12 Jahren lag eine beidseitige Hyperopie vor. Eine für das BBS typische retinale Degeneration zeigte sich jedoch nicht. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das durchschnittliche Auftreten retinaler Veränderungen im Rahmen des BBS

bei 5,2 + / - 3,5 Jahren liegt und sich somit noch nach Ende des Beobachtungszeitraumes manifestieren kann (Slavotinek und Biesecker, 2000). Ein weiteres Hauptkriterium des BBS stellt die Entwicklung einer Adipositas im Laufe der Kindheit dar (Schaefer et al., 2011; Forsythe und Beales, 2013). Diese lag bei dem Mädchen im Alter von 4 6/12 Jahren vor. In Zusammenschau aller Auffälligkeiten der kindlichen Entwicklung des Mädchens, insbesondere unter Berücksichtigung der kindlichen Adipositas, kognitiven und neurologischen Einschränkungen sowie Ausprägung der renalen Beteiligung, ist somit in diesem Fall das Vorliegen des BBS wahrscheinlich. Anhand dieses Falles wird erneut deutlich, wie wichtig die klinische Verlaufsbeobachtung für die Differenzierung des MKKS und BBS ist.

In den zwei Fällen mit am Jeune Syndrom erkrankten Feten dieses Kollektivs wurde die Entscheidung zum Abbruch der Schwangerschaft getroffen. Allgemein gilt, dass am Jeune Syndrom erkrankte Kinder in ca. 50 – 80 % der Fälle direkt postnatal oder innerhalb der ersten zwei Lebensjahre aufgrund eines kardiorespiratorischen Versagens versterben. Ab Erreichen des 3. Lebensjahres stellt das Nierenversagen die häufigste Todesursache dar (Baujat et al., 2013; Vries et al., 2010; Keppler-Noreuil et al., 2011; Mistry et al., 2015).

Von den 3 an SGBS erkrankten Feten wurde nur Fetus 24 lebend geboren. In den übrigen 2 Fällen wurde die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch getroffen. Fetus 24 verstarb am 15. Lebenstag an respiratorischer Insuffizienz bei bestehender Zwerchfellhernie. Die perinatale und kindliche Sterblichkeit an SGBS erkrankter Kinder ist hoch und wird mit ca. 50 % angegeben (Baujat et al., 2005). Häufige Todesursachen stellen wie auch im Fall von Fetus 24 eine respiratorische Insuffizienz – häufig durch Zwerchfellhernien bzw. Frühgeburtlichkeit verkompliziert – Herzfehler und Hypoglykämien dar (Yachelevich, 2015; Cottreau et al., 2013).

Von den 2 an BWS erkrankten Feten wurde lediglich Fetus 12 lebend geboren. Im Fall von Fetus 67 wurde die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch getroffen. Das lebend geborene Mädchen zeigte sich bei Geburt, dem Hauptkriterium eines Großwuchssyndroms entsprechend, makrosom mit Gewicht, Größe und Kopfumfang über der 97. bzw. 93. Perzentile. Ebenso wies sie mit der Hemihypertrophie der linken Körperseite ein für das BWS typisches Merkmal auf, welches insbesondere bei Betroffenen mit UPD 11 mit einer Häufigkeit von ca. 60 – 85 % der Fälle vorkommt. Auch der kongenitale

Hyperinsulinismus mit in der Folge intermittierender Hypoglykämien stellt mit einer Häufigkeit von ca. 50 % der Fälle, eine häufige Komplikation des BWS dar (Ko, 2013; Mussa et al., 2016). Die perinatale Mortalitätsrate wird auf ca. 20 % geschätzt. Sie ist zumeist eine Folge respiratorischer und ernährungsbezogener Komplikationen der Makroglossie, einer Frühgeburtlichkeit sowie einer möglichen kardialen Beteiligung der Erkrankung (Vora und Bianchi, 2009). Eine Verlegung der Atemwege aufgrund der Makroglossie, trat bei dem Mädchen glücklicherweise nur einmalig auf. Im weiteren Verlauf ihrer Entwicklung zeigte sie v. a. initial Rückstände in ihrer sprachlichen und motorischen Entwicklung. Die Intelligenzentwicklung an BWS-Erkrankter ist i. d. R. normgerecht. Insbesondere bei Vorliegen der UPD 11 sowie Episoden von Hypoglykämien und Atemwegsverlegungen, mit folglich möglicher zerebraler Sauerstoffunterversorgung, kann es aber zu Entwicklungsverzögerungen kommen. Bauchwandhernien, wie die bei dem Mädchen aufgetretene Nabelhernie und Rektusdiastase, sind ebenfalls häufige Begleiterscheinung des BWS. Selbiges gilt für das Auftreten einer Viszeromegalie, welche bei dieser Patientin in Form einer Nephro- und Hepatomegalie vorlag. Insgesamt zeigten sich im Fall von Kind 12 deutliche Übereinstimmungen mit den von Mussa et al. aufgestellten Genotyp-Phänotyp-Korrelationen. Kindliche Tumore, wie sie im Rahmen des BWS gehäuft vorkommen, traten während des Beobachtungszeitraumes glücklicherweise nicht auf (Ko, 2013; Pappas, 2015; (Mussa et al., 2016).

## 6. Zusammenfassung

In den Jahren 1999 bis 2014 und 2007 bis 2014 wurden in den pränataldiagnostischen Zentren des UKB bzw. UKK 69 Fälle fetaler polyzystischer Nierenerkrankungen diagnostiziert.

Ziel dieser retrospektiven Arbeit war es, Erkenntnisse über die sonomorphologischen Charakteristika der Feten im Allgemeinen und der polyzystischen Nieren im Besonderen zu gewinnen und diese mit bereits veröffentlichten Daten zu vergleichen. Ferner wurden Outcome und Verlauf der Erkrankungen vor dem Hintergrund von 13 Fallbeschreibungen näher beleuchtet und 3 Laborparameter (NT-proBNP,  $\beta$ 2M, Cystatin C) hinsichtlich ihrer prognostischen Aussagekraft beurteilt. Genetische Untersuchungsergebnisse wurden unter Berücksichtigung der Phänotyp-Genotyp-Korrelation ausgewertet und mit Gendatenbanken abgeglichen. Der Diagnosezeitpunkt sowie die Fruchtwassermenge der verschiedenen Erkrankungen wurden unter Berücksichtigung bisheriger Literaturangaben beleuchtet.

Bei den 69 untersuchten Feten wurde 33-mal (47,8 %) ARPKD, 2-mal ADPKD (2,9 %), 15-mal MKS (21,7 %), 5-mal JS (7,2 %), 3-mal MKKS/BBS (4,4 %), 2-mal Jeune Syndrom (2,9 %), 3-mal SGBS (4,4 %) und 2-mal BWS (2,9 %) diagnostiziert. In 4 Fällen (5,8 %) blieb die Diagnose unklar. Bei 11 der 69 Feten (15,9 %) konnte die klinische Diagnose molekulargenetisch bestätigt werden. Bis auf die Mutationen c.651+5G>C im *MKS3* Gen und c.352C>T in Exon 2 des *DYNC2H1* Gens waren alle gefunden Mutationen in Gendatenbanken gelistet (Zeitpunkt August 2016). Zudem zeigte die stumme Mutation c.51A>G in Exon 2 des *PKHD1* Gens wider Erwarten einen pathogenen Charakter.

Die Auswertung der sonomorphologischen Auffälligkeiten konnte die entsprechende Diagnose unterstützen und ergab, mit einigen wenigen Ausnahmen, keine unbekanntes Assoziationen. Zu letzteren zählten eine Hypoplasie des gesamten Cerebellums bei dem an JS erkrankten Fetus 56 und eine Hypospadie des ebenfalls an JS erkrankten Fetus 57. Diese sind meines Wissens nach noch nicht im Zusammenhang mit den jeweiligen Syndromen beschrieben worden.

Im Rahmen der Untersuchung der fetalen Nierenmorphologie und -biometrie zeigten sich die Nieren aller Feten, insbesondere jedoch der an MKS und ARPKD erkrankten, über die 95. Perzentile der Norm hin vergrößert. Die größten Abweichungen traten dabei ab dem Ende des 2. bzw. innerhalb des 3. Trimenon auf. Besonders bei der ARPKD und dem

MKS konnte die sonographische Nierenmorphologie eine entscheidende Hilfestellung bei der Diagnosestellung liefern.

Der frühestmögliche Diagnosezeitpunkt der verschiedenen Erkrankungen lag, mit Ausnahme beim MKS, welches bereits innerhalb des 1. Trimenon diagnostiziert werden konnte, im 2. Trimenon. Bei bekannter positiver Familienanamnese konnte die Diagnose im Schnitt etwas früher als bei einem Erstauftreten der Erkrankung gestellt werden.

Eine erniedrigte Fruchtwassermenge trat in der Mehrzahl der Schwangerschaften an ARPKD und MKS erkrankter Feten, eine erhöhte Fruchtwassermenge bei der Mehrzahl der Feten mit Großwuchssyndrom auf. Im Rahmen der übrigen Erkrankungen war die Fruchtwassermenge i. d. R. normwertig. Ein Zusammenhang zwischen der pränatalen Fruchtwassermenge und dem Outcome bzw. der postnatalen Nierenfunktion war nicht erkennbar.

Bei der Analyse der 3 erhobenen Laborparameter zeigten sich die Messwerte von NT-pro BNP insbesondere bei Feten mit einer kardiovaskulären Beteiligung sowie bei den an ARPKD und MKS erkrankten Feten erhöht. Die Konzentrationen von  $\beta$ 2M und Cystatin C stiegen trotz einer nachgewiesenen Nierenbeteiligung nur in 4 bzw. 1 der untersuchten Fälle an. Hinweise auf einen Zusammenhang der Parameter untereinander bzw. eine Korrelation mit dem Outcome der Feten ergaben sich nicht.

Bei den 69 untersuchten Feten erfolgte in 42 Fällen (60,9 %) die Entscheidung zum Schwangerschaftsabbruch, in 3 Fällen (4,3 %) verstarben die Feten intrauterin. 24 Kinder (34,8 %) wurden lebend geboren, 11 davon (45,8 %) verstarben jedoch postnatal innerhalb der ersten 15 Lebenstage. Die Entwicklung der übrigen 13 Feten (54,2 %) verlief ohne Abweichungen von den bislang in der Literatur beschriebenen Verläufen.

Somit handelt es sich bei der sonographischen Untersuchung von Feten mit polyzystischen Nieren, insbesondere in Kombination mit molekulargenetischen Untersuchungen sowie Auswertung der Familienanamnese um ein hilfreiches Instrument zur pränatalen Diagnosestellung. Eine genaue Abschätzung des individuellen postnatalen Verlaufs bzw. Outcomes anhand der o. g. Untersuchungsverfahren ist jedoch nicht immer möglich.

## 7. Anhang

**Tab. 14:** Auflistung der anonymisierten Patientendaten des untersuchten Kollektivs; LG: Lebendgeburt, p. v.: postnatal verstorben, IUFT: intrauteriner Fruchttod, SSAB: Schwangerschaftsabbruch, ARPKD: autosomal-rezessive polyzystische Nierenerkrankung, ADPKD: autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung; MKS: Meckel-Gruber Syndrom; JS: Joubert Syndrom; MKKS: McKusick-Kaufman Syndrom, BBS: Bardet-Biedel Syndrom; Jeune: Jeune Syndrom; SGBS: Simpson-Golabi-Behmel Syndrom; BWS: Beckwith-Wiedemann Syndrom; fett hervorgehoben und mit einem Sternchen versehenen Feten sind Geschwister.

Bezeichnung der Patientin	Bezeichnung des Fetus	Diagnose	Outcome
Patientin 1	Fetus 1	ARPKD	LG
Patientin 2	Fetus 2	ARPKD	LG
Patientin 3	Fetus 3	ARPKD	LG
Patientin 4	Fetus 4	ARPKD	LG
Patientin 5	Fetus 5	ARPKD	LG
Patientin 6	Fetus 6	ARPKD	LG
Patientin 7	Fetus 7	ARPKD	LG
Patientin 8	Fetus 8	ARPKD	LG
Patientin 9	Fetus 9	ADPKD	LG
Patientin 10	Fetus 10	ADPKD	LG
Patientin 11	Fetus 11	MKKS/BBS	LG
Patientin 12	Fetus 12	BWS	LG
Patientin 13	Fetus 13	Unklar	LG
Patientin 14	Fetus 14	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 15	Fetus 15	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 16	Fetus 16	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 17	Fetus 17	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 18	Fetus 18	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 19	Fetus 19	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 20	Fetus 20	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 21	Fetus 21	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 22	Fetus 22	ARPKD	LG, p.v.
Patientin 23	<b>Fetus 23 *</b>	MKS	LG, p.v.
Patientin 24	Fetus 24	SGBS	LG, p.v.
Patientin 25	Fetus 25	ARPKD	IUFT
Patientin 23	<b>Fetus 26 *</b>	MKS	IUFT
Patientin 26	Fetus 27	Unklar	IUFT
Patientin 27	Fetus 28	ARPKD	SSAB
Patientin 28	Fetus 29	ARPKD	SSAB
Patientin 29	Fetus 30	ARPKD	SSAB
Patientin 30	Fetus 31	ARPKD	SSAB
Patientin 31	Fetus 32	ARPKD	SSAB
Patientin 32	Fetus 33	ARPKD	SSAB
Patientin 33	Fetus 34	ARPKD	SSAB

Bezeichnung der Patientin	Bezeichnung des Fetus	Diagnose	Outcome
Patientin 34	Fetus 35	ARPKD	SSAB
Patientin 35	Fetus 36	ARPKD	SSAB
Patientin 36	Fetus 37	ARPKD	SSAB
Patientin 37	Fetus 38	ARPKD	SSAB
Patientin 38	Fetus 39	ARPKD	SSAB
Patientin 39	Fetus 40	ARPKD	SSAB
Patientin 40	Fetus 41	ARPKD	SSAB
Patientin 41	Fetus 42	ARPKD	SSAB
Patientin 42	Fetus 43	MKS	SSAB
Patientin 43	Fetus 44	MKS	SSAB
Patientin 44	<b>Fetus 45 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 44	<b>Fetus 46 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 45	Fetus 47	MKS	SSAB
Patientin 46	<b>Fetus 48 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 46	<b>Fetus 49 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 46	<b>Fetus 50 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 46	<b>Fetus 51 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 47	Fetus 52	MKS	SSAB
Patientin 48	Fetus 53	MKS	SSAB
Patientin 49	<b>Fetus 54 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 49	<b>Fetus 55 *</b>	MKS	SSAB
Patientin 50	Fetus 56	JS	SSAB
Patientin 51	Fetus 57	JS	SSAB
Patientin 52	<b>Fetus 58 *</b>	JS	SSAB
Patientin 52	<b>Fetus 59 *</b>	JS	SSAB
Patientin 52	<b>Fetus 60 *</b>	JS	SSAB
Patientin 53	Fetus 61	MKKS/BBS	SSAB
Patientin 54	Fetus 62	MKKS/BBS	SSAB
Patientin 55	Fetus 63	Jeune	SSAB
Patientin 56	Fetus 64	Jeune	SSAB
Patientin 57	Fetus 65	SGBS	SSAB
Patientin 58	Fetus 66	SGBS	SSAB
Patientin 59	Fetus 67	BWS	SSAB
Patientin 60	Fetus 68	Unklar	SSAB
Patientin 61	Fetus 69	Unklar	SSAB

**Tab. 15:** Ergebnisse der biometrischen Vermessung der fetalen Nieren in Abhängigkeit vom Gestationsalter und Berechnung der Abweichungen der Messwerte von der 50. Perzentile der Referenzpublikation von van Vuuren et al. nach der zugrundeliegenden Formel:  $\frac{(\text{Mittelwert der Messwerte der linken und rechten Niere}) - 50. \text{ Perzentile (nach van Vuuren et al.)}}{\text{Standardabweichung für das jeweilige Gestationsalter (nach van Vuuren et al.)}}$

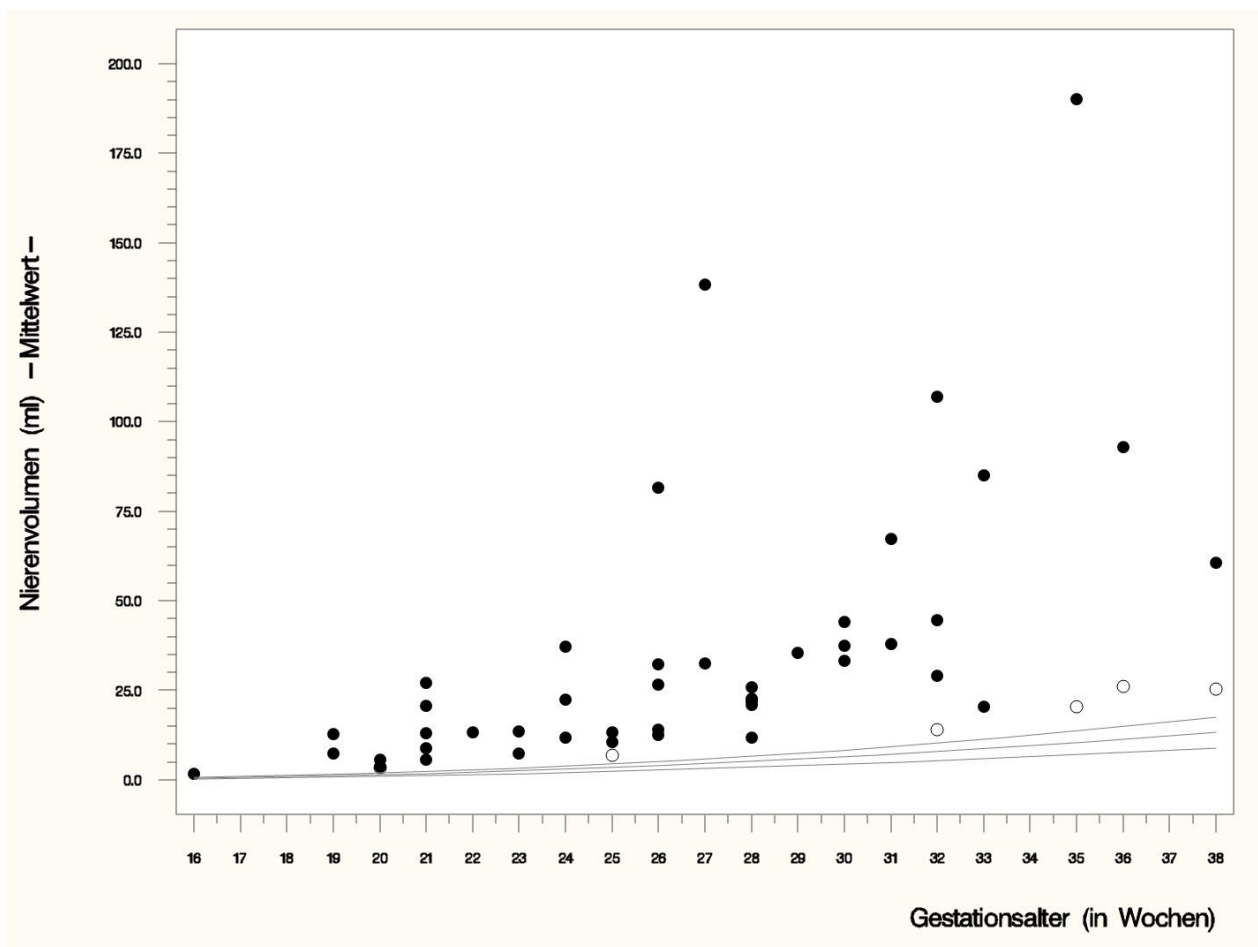
Teil I; B.: Bezeichnung; GA: Gestationsalter in Wochen; LND: longitudinaler Nierendurchmesser; TND: transversaler Nierendurchmesser; APND: anterior-posteriorer Nierendurchmesser; NV: Nierenvolumen; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung.

B. des Fetus	Diagnose	GA	LND in mm (MW)	Abweichung LND (SD)	TND in mm (MW)	Abweichung TND (SD)	APND in mm (MW)	Abweichung APND (SD)	NV in ml (MW)	Abweichung NV (SD)
1	ARPKD	29	51,2	9,29	31,3	4,81	42,4	12,44	35,4	27,56
1	ARPKD	30	61,2	13,06	32,4	4,86	42,4	11,81	44,0	31,15
2	ARPKD	33	77,5	17,40	40,8	7,20	51,3	14,35	85,0	46,04
3	ARPKD	31	65,0	13,87	32,9	4,67	34,0	7,09	37,9	22,87
3	ARPKD	32	76,2	17,89	32,9	6,74	34,0	6,65	44,6	24,54
3	ARPKD	36	80,7	15,92	42,6	6,67	51,8	12,84	92,9	37,47
4	ARPKD	33	54,8	7,74	26,6	1,19	26,6	2,80	20,5	7,18
5	ARPKD	24	61,7	19,68	30,3	6,94	37,7	13,14	37,3	60,46
6	ARPKD	24	41,0	8,49	23,5	3,47	23,5	4,88	11,9	15,89
6	ARPKD	28	51,5	10,29	25,8	2,70	30,3	6,65	21,0	16,67
7	ARPKD	26	40,5	6,49	20,3	0,94	28,9	6,89	12,5	11,55
7	ARPKD	28	46,3	7,75	30,2	4,79	31,0	7,02	22,6	18,33
7	ARPKD	30	60,7	12,82	32,4	4,86	32,4	6,77	33,3	22,31
8	ARPKD	19	36,3	10,53	18,2	3,46	21,4	6,42	7,4	23,59
8	ARPKD	28	47,1	8,14	18,3	-0,85	26,4	4,57	11,9	7,19
9	ADPKD	20	23,8	2,26	14,6	0,97	19,1	4,35	3,5	7,07
9	ADPKD	25	36,3	5,13	18,1	0,30	19,7	2,22	6,8	5,27
9	ADPKD	36	48,2	3,18	29,2	1,35	35,4	5,78	26,1	6,83
10	ADPKD	32	45,1	4,25	24,4	0,57	24,4	2,06	14,0	4,14
10	ADPKD	35	48,9	4,03	28,3	1,26	28,3	3,01	20,4	5,06
10	ADPKD	38	51,7	3,49	29,7	1,02	31,7	3,65	25,4	4,74
12	BWS	28	61,0	14,95	28,5	3,98	28,5	5,69	26,1	21,98
12	BWS	31	64,9	13,83	30,6	3,64	30,6	5,42	32,0	18,50
13	Unklar	26	44,1	8,35	29,1	5,27	30,2	7,61	20,4	22,08
14	ARPKD	26	91,2	32,63	30,0	5,71	57,0	22,50	81,7	103,81
15	ARPKD	27	55,1	13,02	29,7	5,02	38,1	11,36	32,5	33,06
16	ARPKD	24	49,1	12,86	26,7	5,10	32,7	10,23	22,3	34,14
16	ARPKD	32	86,5	22,41	38,6	6,74	61,3	19,71	107,1	66,21
16	ARPKD	35	103,8	26,17	44,6	7,89	78,5	25,22	190,3	90,01
17	ARPKD	21	58,3	21,26	28,4	7,77	31,3	11,29	27	70,47
18	ARPKD	28	53,8	11,42	26,8	3,17	30,1	6,54	22,5	18,23
19	ARPKD	25	44,5	9,47	23,5	3,00	24,0	4,66	13,2	14,97
19	ARPKD	32	60,4	10,96	30,3	3,13	30,3	4,88	29,0	14,14
20	ARPKD	38	74,1	11,82	36,2	3,48	43,2	8,36	60,8	18,47
21	ARPKD	20	28,4	4,94	17,0	2,25	14,2	1,30	3,6	7,39
22	ARPKD	21	36,5	8,74	16,8	1,60	27,3	8,83	8,8	19,91
23	MKS	35	101,8	25,36	60,8	14,47	82,4	26,95	266,9	128,31
24	SGBS	21	31,1	5,63	18,0	2,23	18,0	3,13	5,3	10,19

**Tab. 16:** Ergebnisse der biometrischen Vermessung der fetalen Nieren in Abhängigkeit vom Gestationsalter und Berechnung der Abweichungen der Messwerte von der 50. Perzentile der Referenzpublikation von van Vuuren et al., Formel siehe Tab. 15, Teil II; Abkürzungen siehe Tab. 15.

B. des Fetus	Diagnose	GA	LND in mm (MW)	Abweichung LND (SD)	TND in mm (MW)	Abweichung TND (SD)	APND in mm (MW)	Abweichung APND (SD)	NV in ml (MW)	Abweichung NV (SD)
24	SGBS	35	62,6	9,56	25,7	0,20	33,2	5,18	28,0	8,86
25	ARPKD	26	58,6	15,82	26,0	3,74	41,0	13,61	32,3	37,95
25	ARPKD	31	65,3	14,01	40,8	8,18	48,3	14,14	67,4	44,72
26	MKS	27	95,5	33,32	45,9	12,85	69,0	28,15	153,2	175,06
27	Unklar	24	30,8	2,97	17,4	0,36	19,5	2,56	5,5	4,67
28	ARPKD	19	31,0	7,40	28,0	8,76	28,0	10,57	12,7	43,22
29	ARPKD	23	43,7	10,88	27,0	5,85	22,0	4,50	13,6	22,86
30	ARPKD	16	19,3	3,09	12,2	1,98	13,6	3,21	1,7	6,45
31	ARPKD	22	40,5	10,11	24,5	5,08	25,5	7,17	13,3	26,93
32	ARPKD	23	39,4	8,51	19,0	1,71	19,0	2,72	7,4	10,20
33	ARPKD	21	30,0	5,00	18,0	2,23	20,0	4,36	5,7	11,31
34	ARPKD	26	44,2	8,40	24,7	3,10	24,7	4,56	14,1	13,68
35	ARPKD	21	41,5	11,61	23,0	4,89	26,0	8,04	13	31,58
36	ARPKD	28	49,2	9,17	31,7	5,50	31,4	7,23	25,8	21,67
37	ARPKD	28	47,6	8,38	25,7	2,65	34,5	8,88	21,9	17,60
37	ARPKD	30	58,1	11,62	34,2	5,68	36,1	8,64	37,5	25,78
38	ARPKD	21	48,4	15,57	26,1	6,54	28,1	9,33	20,6	52,69
39	ARPKD	26	50,4	11,60	26,6	4,04	38,2	12,06	26,7	30,48
40	ARPKD	27	84,5	27,79	47,4	13,57	66,1	26,58	138,3	157,53
41	ARPKD	20	32,1	7,09	15,1	1,24	22,4	6,40	5,7	14,16
42	ARPKD	25	37,4	5,71	20,5	1,50	25,6	5,57	10,5	10,88
43	MKS	17	27,9	7,35	23,5	7,59	32,7	14,78	11,2	50,57
44	MKS	29	72,9	19,62	31,2	4,77	30,8	6,42	36,7	28,77
46	MKS	19	34,3	9,35	18,5	3,62	21,3	6,35	7,1	22,48
47	MKS	16	44,2	18,18	25,9	9,51	24,5	10,19	14,6	70,95
48	MKS	16					37,3	18,28		
52	MKS	19	44,0	15,09	19,7	4,27	20,0	5,53	9,0	29,52
53	MKS	22	36,3	7,74	21,4	3,46	25,4	7,11	10,0	19,07
54	MKS	20	33,0	7,62	25,3	6,72	29,4	10,75	12,9	37,39
56	JS	21	33,5	7,01	13,5	-0,16	13,5	0,37	3,2	4,36
57	JS	21	25,5	2,41	11,7	-1,12	16,8	2,39	2,7	2,97
59	JS	20	30,3	6,05	17,8	2,69	22,3	6,34	6,3	16,10
61	MKKS/BBS	26	42,9	7,73	24,9	3,20	26,2	5,39	14,7	14,48
62	MKKS/BBS	22	30,9	4,69	24,9	5,29	19,8	3,73	8,0	14,31
63	Jeune	23	47,2	12,82	21,0	2,75	26,8	7,34	14,3	24,29
65	SGBS	17	21,2	3,31	12,4	1,48	12,3	1,78	1,7	5,33
65	SGBS	21	28,3	4,02	17,0	1,70	18,0	3,13	4,5	7,97
66	SGBS	22	28,1	3,11	16,6	0,94	21,9	5,00	5,3	7,88
67	BWS	21	23,1	1,03	13,2	-0,32	15,7	1,72	2,5	2,42
68	Unklar	20	23,5	2,09	16,2	1,83	15,8	2,30	3,1	5,77
69	Unklar	20	46,2	15,29	27,1	7,69	49,4	23,17	32,5	100,61

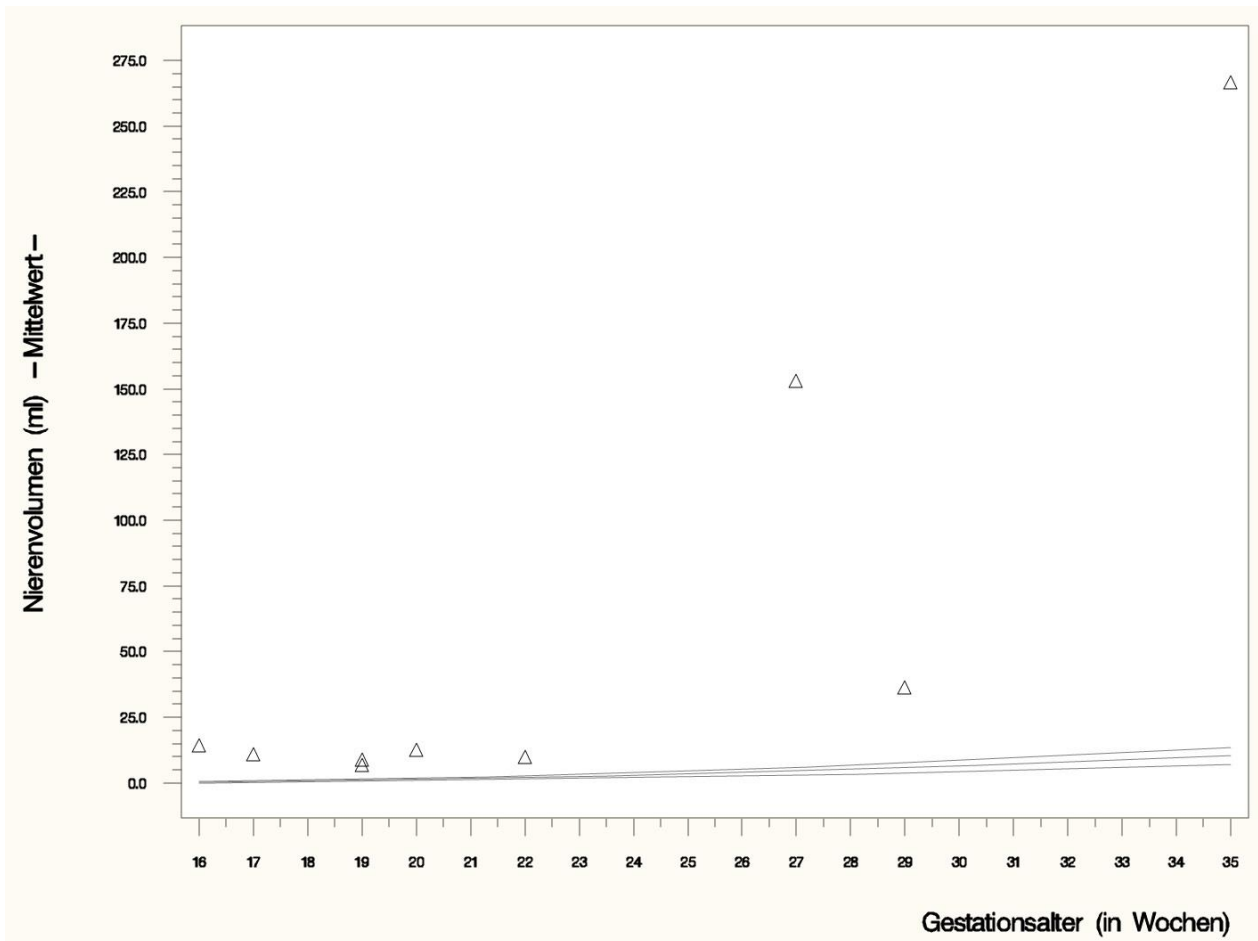




**Abb. 27:** Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml der Feten mit autosomal-rezessiver und autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 28:** Legende der Abb. 27; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



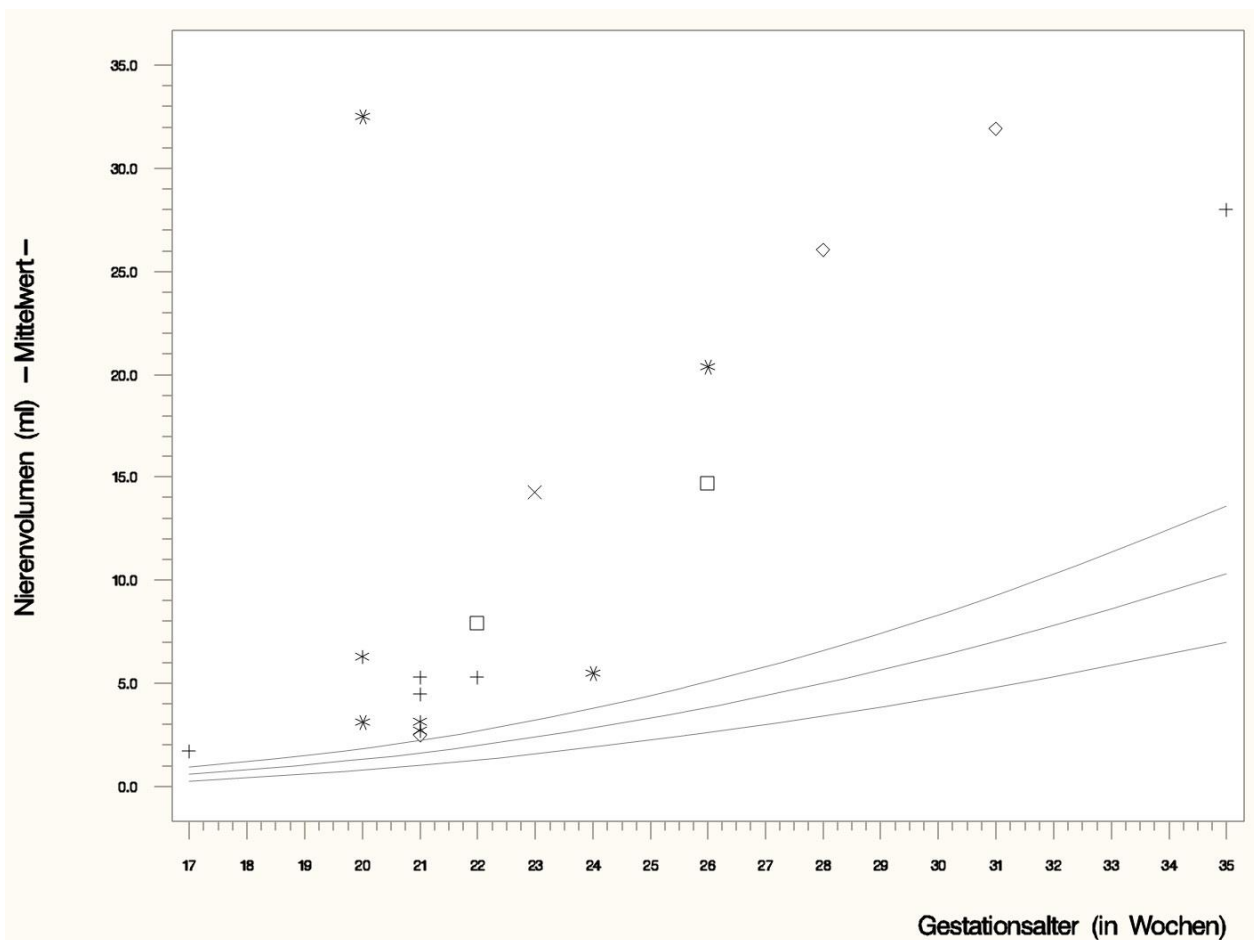
**Abb. 29:** Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml der Feten mit Meckel-Gruber Syndrom in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Diagnose



MKS

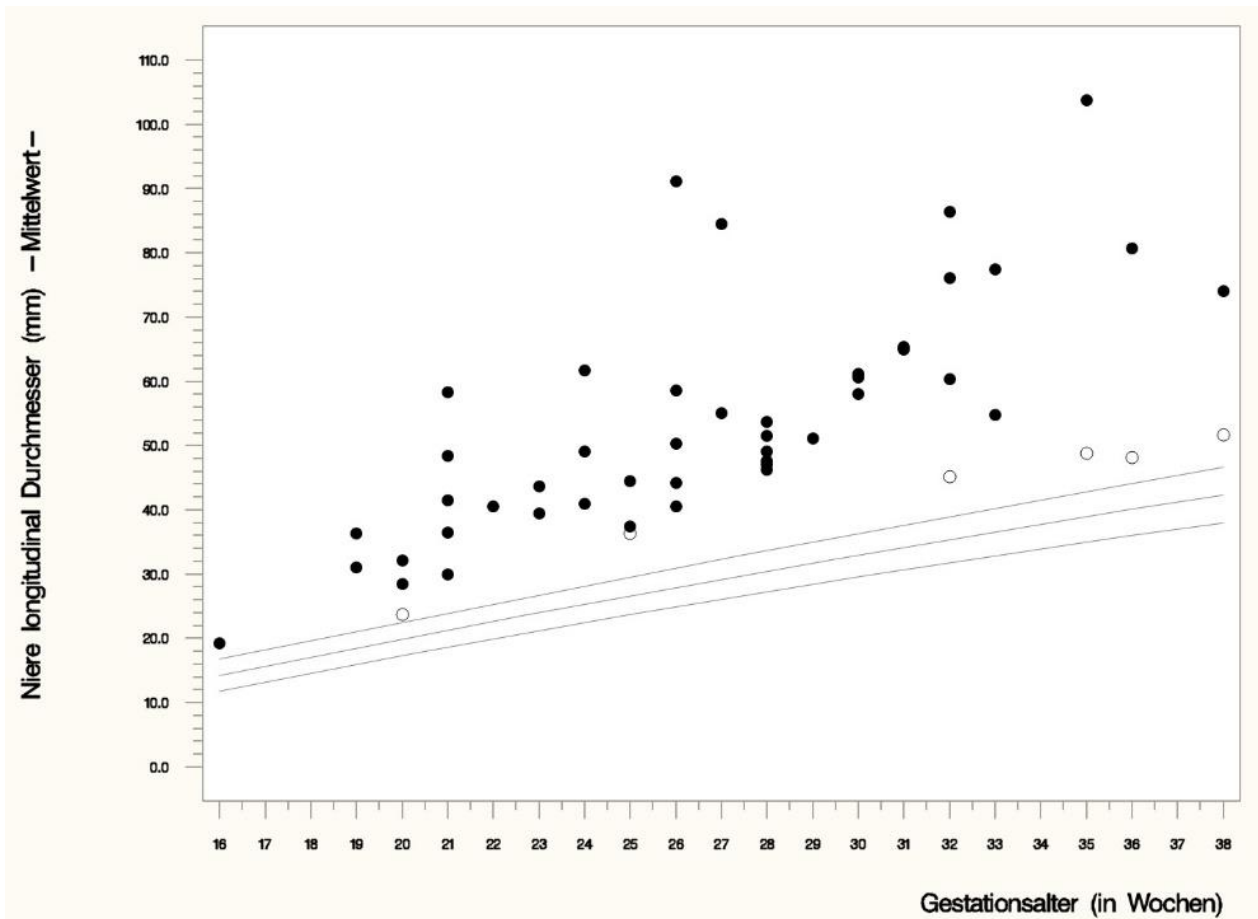
**Abb. 30:** Legende der Abb. 29; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 31:** Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml der Feten mit Joubert Syndrom, McKusick-Kaufman Syndrom / Bardet-Biedl Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel Syndrom, Jeune Syndrom, Beckwith-Wiedemann Syndrom sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Diagnose	*	*	*	JS	□	□	□	MKKS/BBS
	+	+	+	SGBS	×	×	×	Jeune
	◇	◇	◇	BWS	*	*	*	Unklar

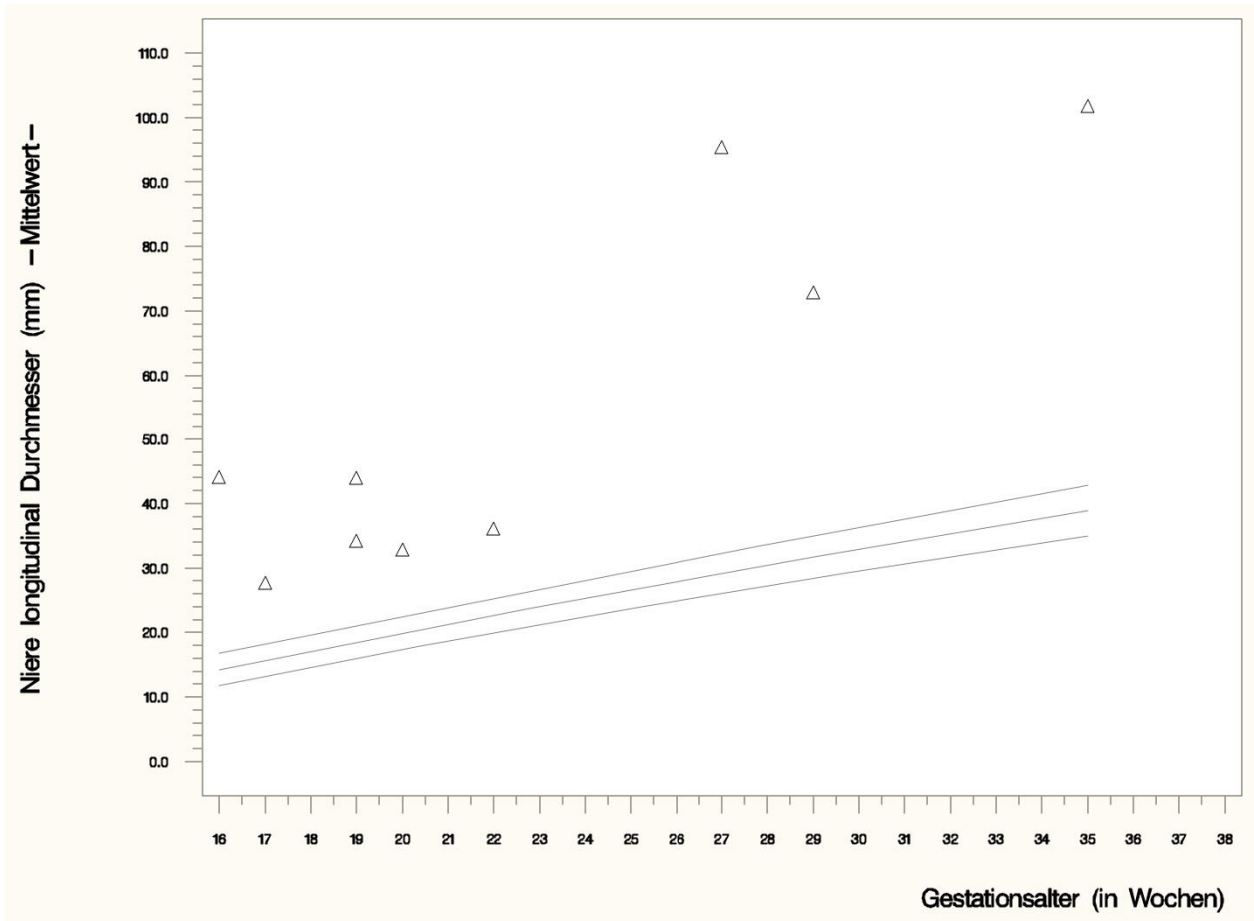
**Abb. 32:** Legende der Abb. 31; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 33:** Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit autosomal-rezessiver und autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 34:** Legende der Abb. 33; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



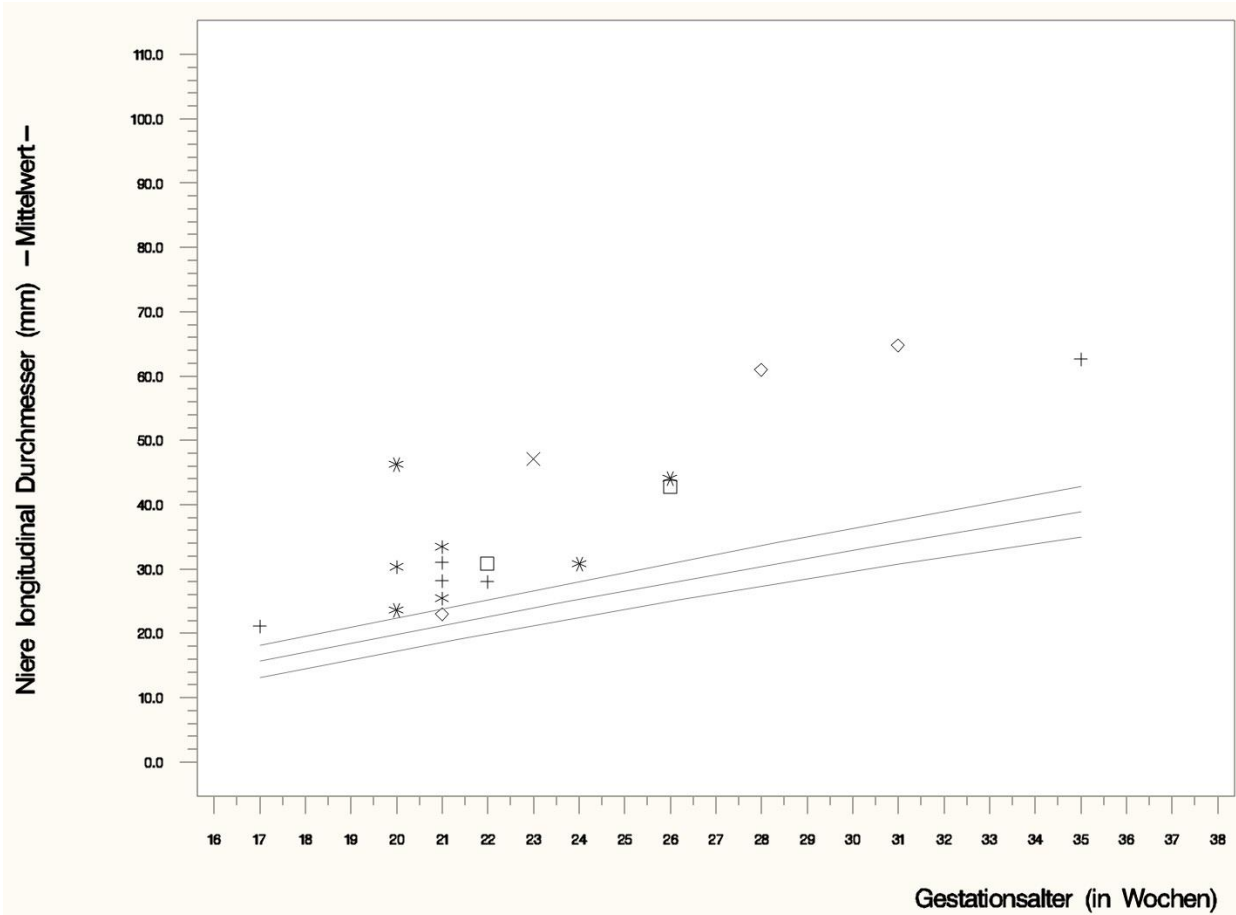
**Abb. 35:** Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit Meckel-Gruber Syndrom in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Diagnose



MKS

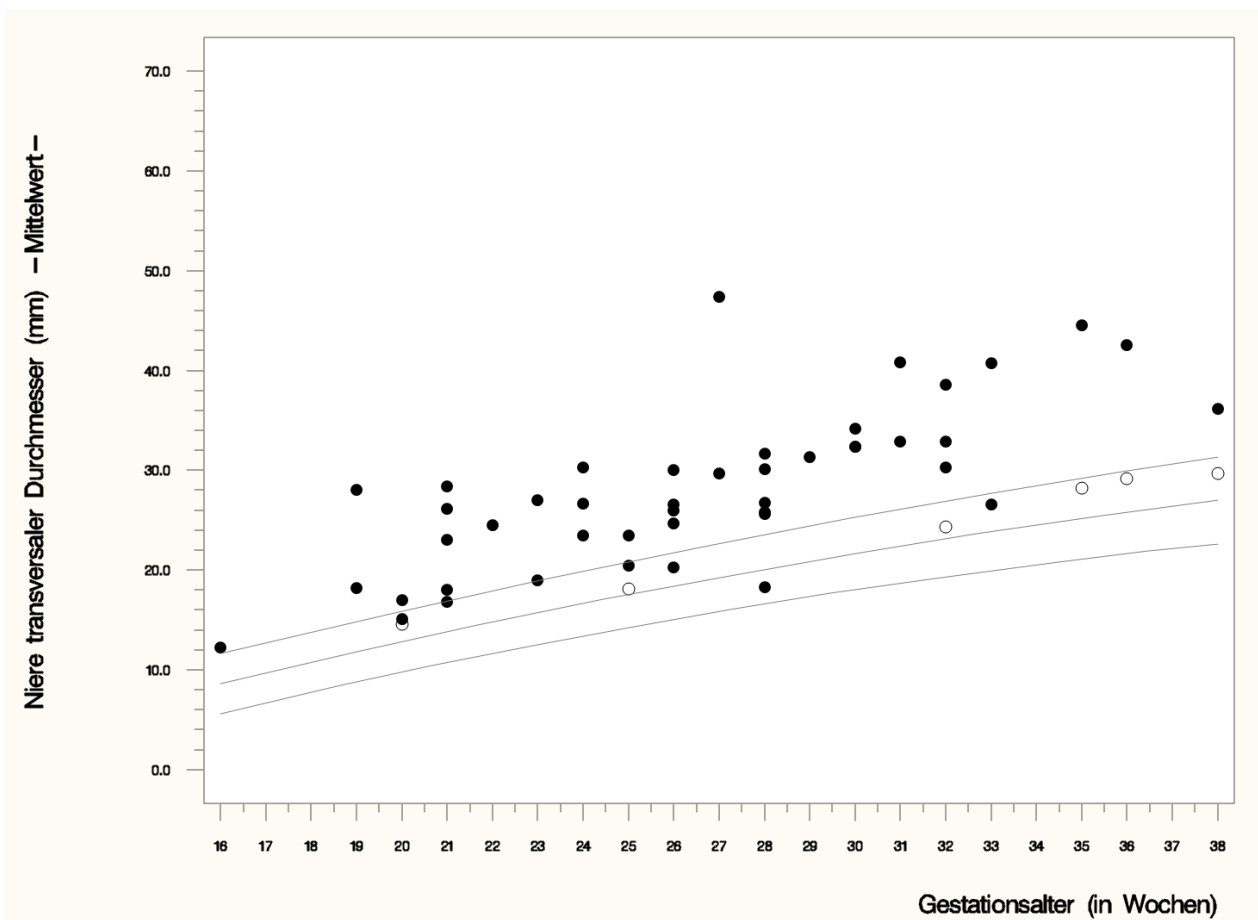
**Abb. 36:** Legende der Abb. 35; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 37:** Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit Joubert Syndrom, McKusick-Kaufman Syndrom / Bardet-Biedl Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel Syndrom, Jeune Syndrom, Beckwith-Wiedemann Syndrom sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Diagnose	*	*	*	JS	□	□	□	MKKS/BBS
	+	+	+	SGBS	×	×	×	Jeune
	◇	◇	◇	BWS	*	*	*	Unklar

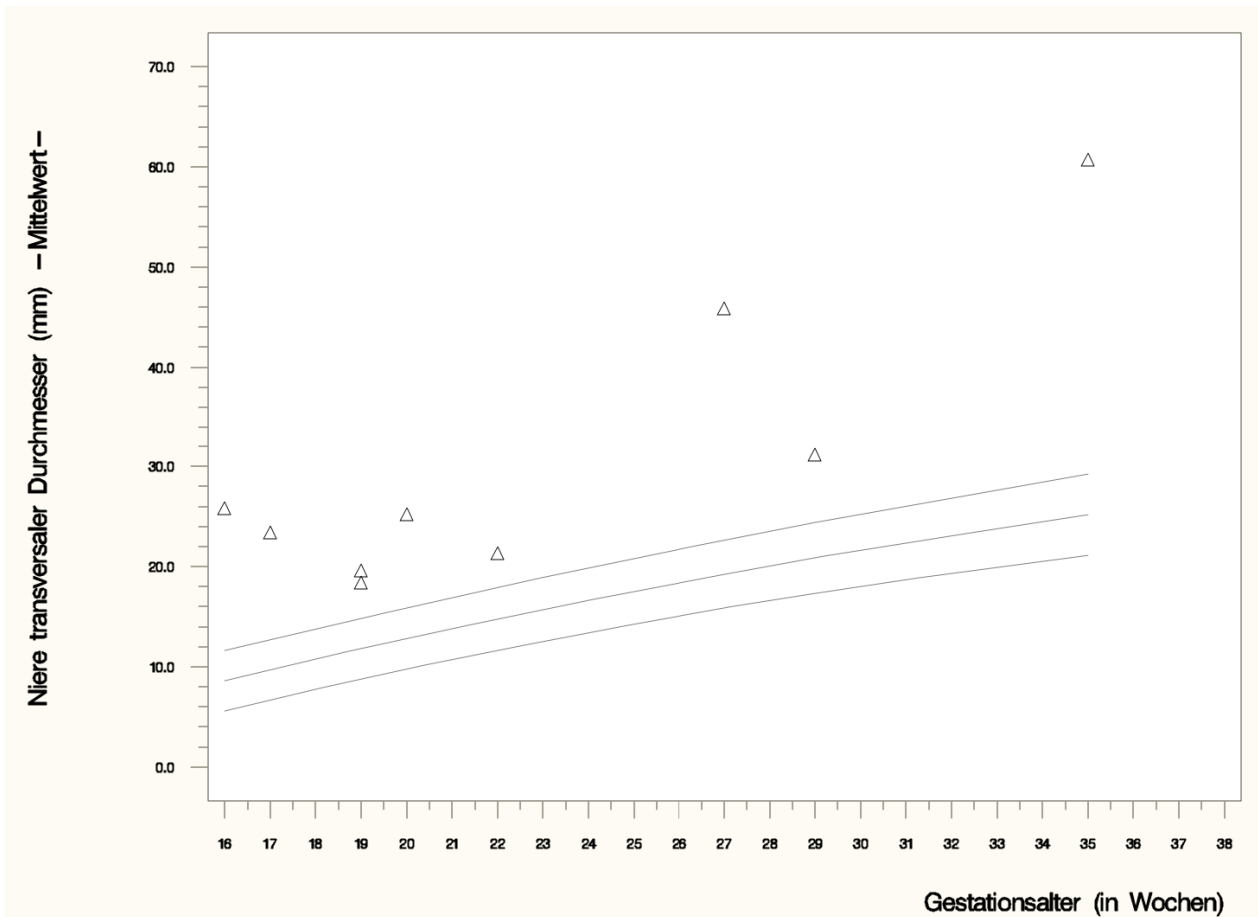
**Abb. 38:** Legende der Abb. 37; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 39:** Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit autosomal-rezessiver und autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 40:** Legende der Abb. 39; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

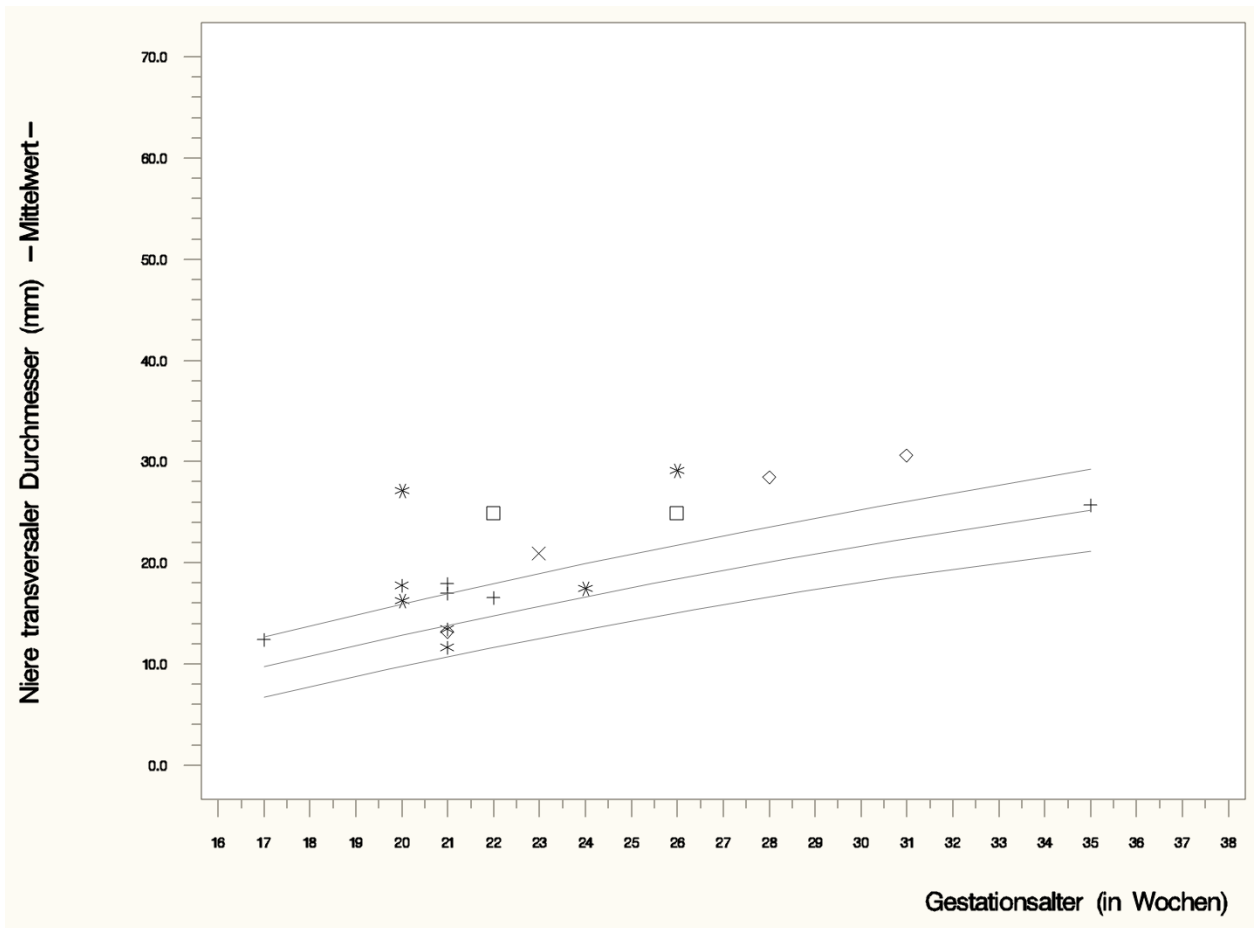


**Abb. 41:** Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit Meckel-Gruber Syndrom in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 42:** Legende der Abb. 41; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

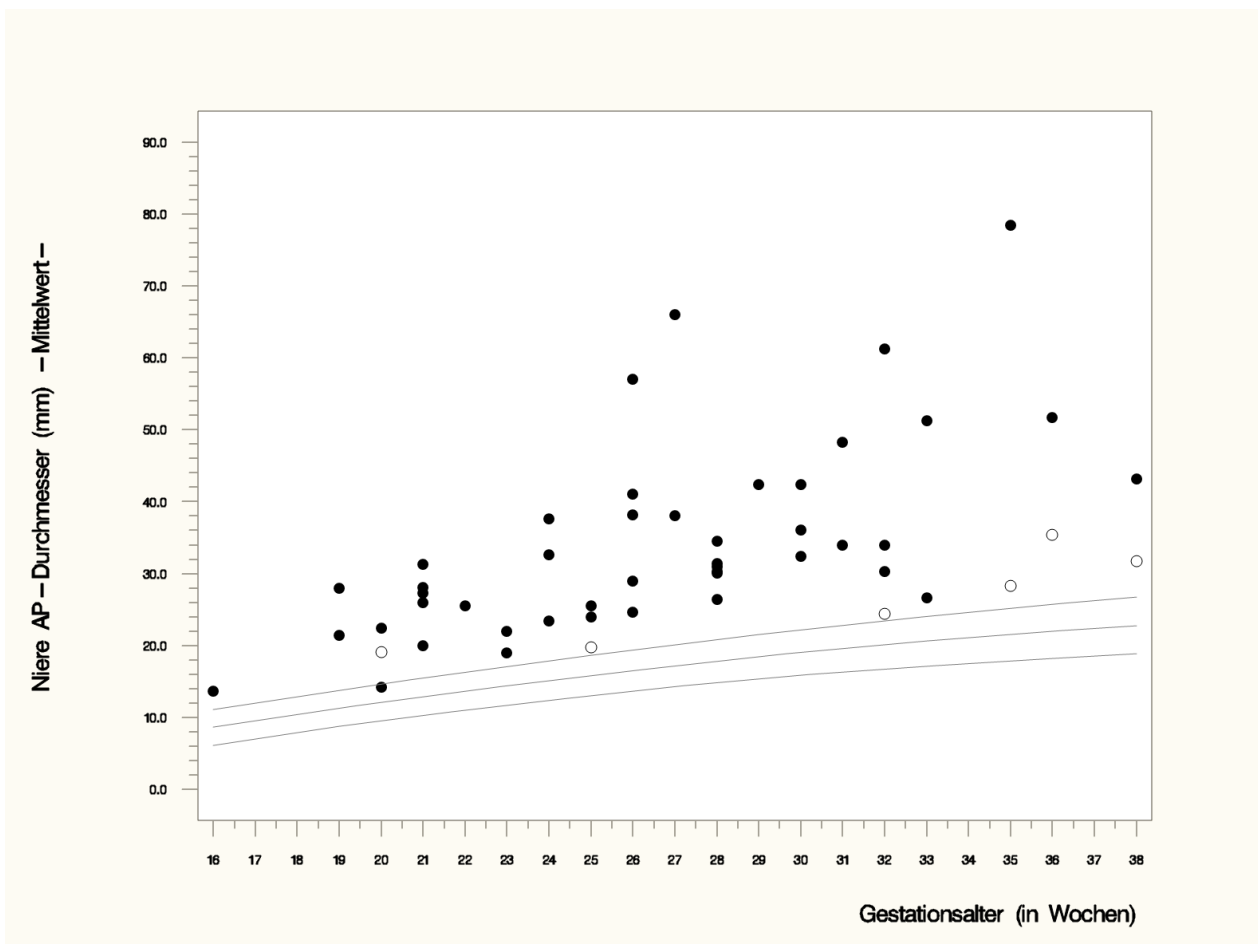




**Abb. 43:** Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit Joubert Syndrom, McKusick-Kaufman Syndrom / Bardet-Biedl Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel Syndrom, Jeune Syndrom, Beckwith-Wiedemann Syndrom sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Diagnose	*	*	*	JS	□	□	□	MKKS/BBS
	+	+	+	SGBS	×	×	×	Jeune
	◇	◇	◇	BWS	*	*	*	Unklar

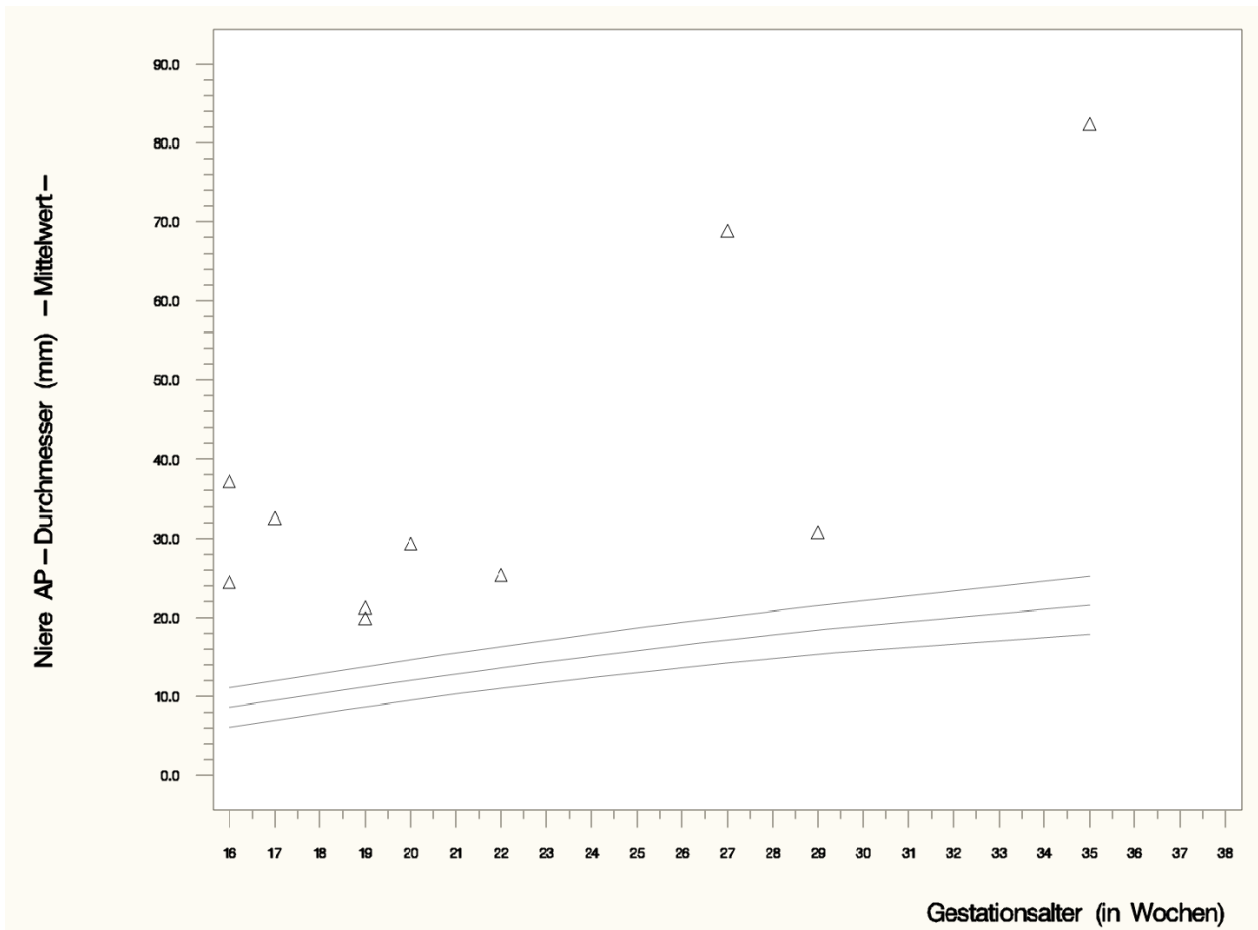
**Abb. 44:** Legende der Abb. 43; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 45:** Mittelwerte des anterior-posterioren Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit autosomal-rezessiver und autosomal-dominanter polyzystischer Nierenerkrankung in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); AP: anterior-posterior; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



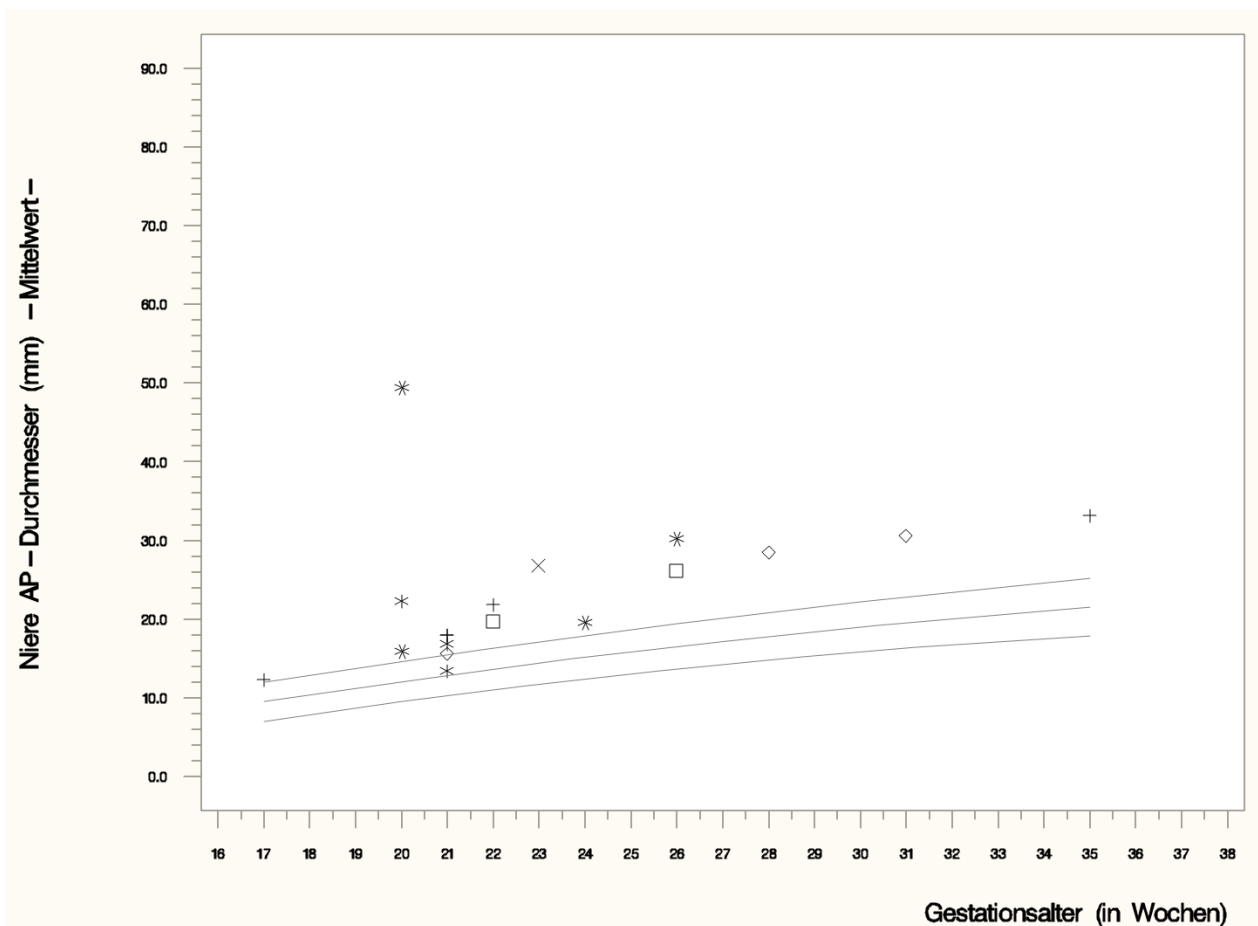
**Abb. 46:** Legende der Abb. 45; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 47:** Mittelwerte des anterior-posterioren Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit Meckel-Gruber Syndrom in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); AP: anterior-posterior; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 48:** Legende der Abb. 47; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.



**Abb. 49:** Mittelwerte des anterior-posterioren Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit Joubert Syndrom, McKusick-Kaufman Syndrom / Bardet-Biedl Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel Syndrom, Jeune Syndrom, Beckwith-Wiedemann Syndrom sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen; die Kurven entsprechen der 5., 50. und 95. Perzentile gesunder Feten (van Vuuren et al., 2012); AP: anterior-posterior; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

Diagnose	*	*	*	JS	◇	◇	◇	MKKS/BBS
	+	+	+	SGBS	×	×	×	Jeune
	◇	◇	◇	BWS	*	*	*	Unklar

**Abb. 50:** Legende der Abb. 49; die Symbole entsprechen der Diagnose der untersuchten Feten; Abb. zur Verfügung gestellt vom IMBIE Bonn.

## 8. Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b>	Häufigkeiten der verschiedenen Diagnosen innerhalb des Kollektivs ...	24
<b>Abb. 2:</b>	Geschlechterverteilung innerhalb der verschiedenen Diagnosegruppen. ....	26
<b>Abb. 3 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 1 ..... b: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 2 .....	33
<b>Abb. 4 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 16..... b: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 37.....	33
<b>Abb. 5 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 5 ..... b: pränataler Ultraschall des an ARPKD erkrankten Fetus 40.....	34
<b>Abb. 6 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an ADPKD erkrankten Fetus 10..... b: Ultraschall der Nieren des an ADPKD erkrankten Vaters von Fetus 10.....	35
<b>Abb. 7 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an MKS erkrankten Fetus 52..... b: pränataler Ultraschall des an MKS erkrankten Fetus 23.....	36
<b>Abb. 8 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an MKS erkrankten Fetus 47..... b: pränataler Ultraschall des an MKS erkrankten Fetus 26.....	37
<b>Abb. 9 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an JS erkrankten Fetus 59 ..... b: pränataler Ultraschall des an JS erkrankten Fetus 57 .....	38
<b>Abb. 10 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an MKKS/BBS erkrankten Fetus 61..... b: pränataler Ultraschall des an MKKS/BBS erkrankten Fetus 62 .....	38
<b>Abb. 11:</b>	pränataler Ultraschall des an Jeune Syndrom erkrankten Fetus 63. ....	39
<b>Abb. 12 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an SGBS erkrankten Fetus 65..... b: pränataler Ultraschall des an SGBS erkrankten Fetus 66.....	40
<b>Abb. 13 a &amp; b:</b>	a: pränataler Ultraschall des an BWS erkrankten Fetus 12..... b: pränataler Ultraschall des an BWS erkrankten Fetus 12 .....	41
<b>Abb. 14:</b>	Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	43
<b>Abb. 15:</b>	Legende der Abb.14 – 18.....	43
<b>Abb. 16:</b>	Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	45
<b>Abb. 17:</b>	Mittelwerte des anterior-posterioren Durchmessers der rechten und linken Niere in mm in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen .....	46
<b>Abb. 18:</b>	Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen .....	47
<b>Abb. 19:</b>	NT-proBNP-Konzentration im fetalen Serum.....	49
<b>Abb. 20:</b>	$\beta_2$ -Mikroglobulin-Konzentration im fetalen Serum .....	50
<b>Abb. 21:</b>	Cystatin C-Konzentration im fetalen Serum .....	51
<b>Abb. 22:</b>	Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den lebend geborenen Feten .....	55
<b>Abb. 23:</b>	Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den postnatal verstorbenen Lebendgeburten.....	56
<b>Abb. 24:</b>	Häufigkeit der verschiedenen Todesursachen der postnatal verstorbenen Lebendgeburten .....	57
<b>Abb. 25:</b>	Todeszeitpunkte der postnatal verstorbenen Kinder .....	57

<b>Abb. 26:</b>	Häufigkeit der verschiedenen Diagnosen unter den überlebenden Lebendgeburten .....	58
<b>Abb. 27:</b>	Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml der Feten mit ARPKD und ADPKD in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	113
<b>Abb. 28:</b>	Legende der Abb. 27 .....	113
<b>Abb. 29:</b>	Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml der Feten mit MKS in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	114
<b>Abb. 30:</b>	Legende der Abb. 29 .....	114
<b>Abb. 31:</b>	Mittelwerte des Volumens der rechten und linken Niere in ml der Feten mit JS, MKKS/BBS, SGBS, Jeune Syndrom, BWS sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen....	115
<b>Abb. 32:</b>	Legende der Abb. 31 .....	115
<b>Abb. 33:</b>	Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit ARPKD und ADPKD in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	116
<b>Abb. 34:</b>	Legende der Abb. 33 .....	116
<b>Abb. 35:</b>	Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit MKS in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen .....	117
<b>Abb. 36:</b>	Legende der Abb. 35 .....	117
<b>Abb. 37:</b>	Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit JS, MKKS/BBS, SGBS, Jeune Syndrom, BWS sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	118
<b>Abb. 38:</b>	Legende der Abb. 37 .....	118
<b>Abb. 39:</b>	Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit ARPKD und ADPKD in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen .....	119
<b>Abb. 40:</b>	Legende der Abb. 39 .....	119
<b>Abb. 41:</b>	Mittelwerte des transversalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit MKS in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	120
<b>Abb. 42:</b>	Legende der Abb. 41 .....	120
<b>Abb. 43:</b>	Mittelwerte des longitudinalen Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit JS, MKKS/BBS, SGBS, Jeune Syndrom, BWS sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	121
<b>Abb. 44:</b>	Legende der Abb. 43 .....	121
<b>Abb. 45:</b>	Mittelwerte des anterior-posterioren Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit ARPKD und ADPKD in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen .....	122
<b>Abb. 46:</b>	Legende der Abb. 45 .....	122
<b>Abb. 47:</b>	Mittelwerte des anterior-posterioren Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit MKS in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen.....	123
<b>Abb. 48:</b>	Legende der Abb. 47 .....	123

<b>Abb. 49:</b>	Mittelwerte des anterior-posterioren Durchmessers der rechten und linken Niere in mm der Feten mit JS, MKKS/BBS, SGBS, Jeune Syndrom, BWS sowie unklarer Diagnose in Abhängigkeit vom Gestationsalter in Wochen .....	124
<b>Abb. 50:</b>	Legende der Abb. 49 .....	124

## 9. Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b>	Fruchtwassermenge in Abhängigkeit von der Diagnose.....	27
<b>Tab. 2:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit ARPKD Teil I .....	31
<b>Tab. 3:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit ARPKD Teil II .....	32
<b>Tab. 4:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit ADPKD .....	34
<b>Tab. 5:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit MKS.....	35
<b>Tab. 6:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit JS .....	37
<b>Tab. 7:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit MKKS/BBS .....	39
<b>Tab. 8:</b>	Nierenmorphologie eines Fetus mit Jeune Syndrom.....	39
<b>Tab. 9:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit SGBS.....	40
<b>Tab. 10:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit BWS .....	41
<b>Tab. 11:</b>	Nierenmorphologie der Feten mit unklarer Diagnose .....	42
<b>Tab. 12:</b>	Ergebnisse der Laboruntersuchungen .....	52
<b>Tab. 13:</b>	Ergebnisse der DNA-Sequenzierungen.....	54
<b>Tab. 14:</b>	Auflistung der anonymisierten Patientendaten des untersuchten Kollektivs .....	110
<b>Tab. 15:</b>	Ergebnisse der biometrischen Vermessung der fetalen Nieren Teil I .....	111
<b>Tab. 16:</b>	Ergebnisse der biometrischen Vermessung der fetalen Nieren Teil II .....	112



## 10. Literaturverzeichnis

Acar O, Uluocak N, Ziylan O, Kalelioğlu I, Yüksel A, Ander H. Is cystatin C a promising parameter to determine postnatal outcome of prenatally diagnosed infravesical obstruction? *J Urol* 2009; 182: 1542-1547

Adeva M, El-Youssef M, Rossetti S, Kamath PS, Kubly V, Consugar MB, Milliner DM, King BF, Torres VE, Harris PC. Clinical and molecular characterization defines a broadened spectrum of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Medicine* 2006; 85: 1-21

Alam A, Dahl NK, Lipschutz JH, Rossetti S, Smith P, Sapir D, Weinstein J, McFarlane P, Bichet DG. Total kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease: A biomarker of disease progression and therapeutic efficacy. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 564-576

Al-Bhalal L, Akhtar M. Molecular basis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Adv Anat Pathol* 2008; 15: 54-58

Ashkinadze E, Rosen T, Brooks SS, Katsanis N, Davis EE. Combining fetal sonography with genetic and allele pathogenicity studies to secure a neonatal diagnosis of Bardet-Biedl syndrome. *Clin Genet* 2013; 83: 553-559

Aslan H, Ulker V, Gulcan EM, Numanoglu C, Gul A, Agar M, Ark HC. Prenatal diagnosis of Joubert syndrome: a case report. *Prenat Diagn* 2002; 22: 13-16

Assadi FK, John EG, Justice P, Fornell L. Beta 2-microglobulin clearance in neonates: index of tubular maturation. *Kidney Int* 1985; 28: 153-157

Avni FE, Garel C, Cassart M, D'Haene N, Hall M, Riccabona M. Imaging and classification of congenital cystic renal diseases. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 1004-1013

Avni FE, Guissard G, Hall M, Janssen F, DeMaertelaer V, Rypens F. Hereditary polycystic kidney diseases in children: changing sonographic patterns through childhood. *Pediatr Radiol* 2002; 32: 169-174

Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, O'Roak BJ, Knutzen DM, Rue TC, Ishak GE, Isabella CR, Gordon N, Adkins J, Boyle EA, Lacy N de, O'Day D, Alswaid A, Ramadevi A R, Lingappa L, Lourenco C, Martorell L, Garcia-Cazorla A, Ozyurek H, Haliloglu G, Tuysuz B, Topcu M, University of Washington Center for Mendelian Genomics, Chance P, Parisi MA, Glass IA, Shendure J, Doherty D. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet* 2015; 52: 514-522

Baker TM, Sturm EL, Turner CE, Petersen SM. Diagnosis of bardet-biedl syndrome in consecutive pregnancies affected with echogenic kidneys and polydactyly in a consanguineous couple. *Case Rep Genet* 2013; 2013: 1-3

Bali V, Bebok Z. Decoding mechanisms by which silent codon changes influence protein biogenesis and function. *Int J Biochem Cell Biol* 2015; 64: 58-74

Barisic I, Boban L, Loane M, Garne E, Wellesley D, Calzolari E, Dolk H, Addor M-C, Bergman JE, Braz P, Draper ES, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Pierini A, Qu-eisser-Luft A, Rankin J, Rissmann A, Verellen-Dumoulin C. Meckel-Gruber Syndrome: a population-based study on prevalence, prenatal diagnosis, clinical features, and survival in Europe. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 746-752

Baujat G, Huber C, El Hokayem J, Caumes R, Do Ngoc Thanh C, David A, Delezoide A-L, Dieux-Coeslier A, Estournet B, Francannet C, Kayirangwa H, Lacaille F, Le Bourgeois M, Martinovic J, Salomon R, Sigaudy S, Malan V, Munnich A, Le Merrer M, Le Quan Sang, Kim Hanh, Cormier-Daire V. Asphyxiating thoracic dysplasia: clinical and molecular review of 39 families. *J Med Genet* 2013; 50: 91-98

Baujat G, Rio M, Rossignol S, Sanlaville D, Lyonnet S, Le Merrer M, Munnich A, Gicquel C, Colleaux L, Cormier-Daire V. Clinical and molecular overlap in overgrowth syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C: 4-11

Bergmann C. Educational paper: ciliopathies. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 1285-1300

Bergmann C. ARPKD and early manifestations of ADPKD: the original polycystic kidney disease and phenocopies. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 15-30

Bergmann C, Küpper F, Dornia C, Schneider F, Senderek J, Zerres K. Algorithm for efficient PKHD1 mutation screening in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2005a; 25: 225-231

Bergmann C, Senderek J, Küpper F, Schneider F, Dornia C, Windelen E, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, Kirfel J, Furu L, Onuchic LF, Rossetti S, Harris PC, Somlo S, Guay-Woodford L, Germino GG, Moser M, Büttner R, Zerres K. PKHD1 mutations in autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Hum Mutat* 2004; 23: 453-463

Bergmann C, Senderek J, Sedlacek B, Pegiazoglou I, Puglia P, Eggermann T, Rudnik-Schöneborn S, Furu L, Onuchic LF, Baca M de, Germino GG, Guay-Woodford L, Somlo S, Moser M, Büttner R, Zerres K. Spectrum of mutations in the gene for autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD/PKHD1). *J Am Soc Nephrol* 2003; 13: 76-89

Bergmann C, Senderek J, Windelen E, Küpper F, Middeldorf I, Schneider F, Dornia C, Rudnik-Schöneborn S, Konrad M, Schmitt CP, Seeman T, Neuhaus TJ, Vester U, Kirfel J, Büttner R, Zerres K. Clinical consequences of PKHD1 mutations in 164 patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *Kidney Int* 2005b; 67: 829-848

Bökenkamp A, Dieterich C, Dressler F, Mühlhaus K, Gembruch U, Bald R, Kirschstein M. Fetal serum concentrations of cystatin C and beta2-microglobulin as predictors of postnatal kidney function. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 468-475

Boucher C, Sandford R. Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD, MIM 173900, PKD1 and PKD2 genes, protein products known as polycystin-1 and polycystin-2). *Eur J Hum Genet* 2004; 12: 347-354

Braddock SR, Henley KM, Maria BL. The face of Joubert syndrome: a study of dysmorphology and anthropometry. *Am J Med Genet A* 2007; 143A: 3235-3242

Brancati F, Dallapiccola B, Valente EM. Joubert Syndrome and related disorders. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 20-30

Brown JM, Witman GB. Cilia and Diseases. *Bioscience* 2014; 64: 1126-1137

Brühl P, Schwanitz G, Mallmann R, Müller SC, Raff R. Bardet-Biedl-Syndrom: nephrourologische und humangenetische Aspekte. *Klin Padiatr* 2001; 213: 8-12

Brun M, Maugey-Laulom B, Eurin D, Didier F, Avni EF. Prenatal sonographic patterns in autosomal dominant polycystic kidney disease: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 55-61

Büscher R, Büscher AK, Weber S, Mohr J, Hegen B, Vester U, Hoyer PF. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1915-1925

Cadnapaphornchai MA. Autosomal dominant polycystic kidney disease in children. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 193-200

Cassart M, Eurin D, Didier F, Guibaud L, Avni EF. Antenatal renal sonographic anomalies and postnatal follow-up of renal involvement in Bardet-Biedl syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 24: 51-54

Castro-Sanchez S, Alvarez-Satta M, Corton M, Guillen E, Ayuso C, Valverde D. Exploring genotype-phenotype relationships in Bardet-Biedl syndrome families. *J Med Genet* 2015; 52: 503-513

Chandar J, Garcia J, Jorge L, Tekin A. Transplantation in autosomal recessive polycystic kidney disease: liver and/or kidney? *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 1233-1242

Chaumoitre K, Brun M, Cassart M, Maugey-Laulom B, Eurin D, Didier F, Avni EF. Differential diagnosis of fetal hyperechogenic cystic kidneys unrelated to renal tract anomalies: a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28: 911-917

Chen C-P. Meckel Syndrome: genetics, perinatal findings, and differential diagnosis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2007; 46: 9-13

Chen C-P. Prenatal findings and the genetic diagnosis of fetal overgrowth disorders: Simpson-Golabi-Behmel syndrome, Sotos syndrome, and Beckwith-Wiedemann syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 186-191

Chen SH, Chung M-T, Chang F-M. Early prenatal diagnosis of Jeune syndrome in a low-risk pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; 23: 599-610

Chetta M, Bukvic N, Bafunno V, Sarno M, Magaldi R, Grilli G, Bertozzi V, Perfetto F, Margaglione M. McKusick-Kaufman or Bardet-Biedl syndrome? A new borderline case in an Italian nonconsanguineous healthy family. *Indian J Hum Genet* 2011; 17: 94-96

Cottureau E, Mortemousque I, Moizard M-P, Bürglen L, Lacombe D, Gilbert-Dussardier B, Sigaudy S, Boute O, David A, Faivre L, Amiel J, Robertson R, Viana Ramos F, Bieth E, Odent S, Demeer B, Mathieu M, Gaillard D, van Maldergem L, Baujat G, Maystadt I, Héron D, Verloes A, Philip N, Cormier-Daire V, Froté M-F, Pinson L, Blanchet P, Sarda P, Willems M, Jacquinet A, Ratbi I, van Den Ende J, Lackmy-Port Lis M, Goldenberg A, Bonneau D, Rossignol S, Toutain A. Phenotypic spectrum of Simpson-Golabi-Behmel syndrome in a series of 42 cases with a mutation in GPC3 and review of the literature. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013; 163C: 92-105

Dar P, Sachs GS, Carter SM, Ferreira JC, Nitowsky HM, Gross SJ. Prenatal diagnosis of Bardet-Biedl syndrome by targeted second-trimester sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 354-356

Dell KM. The spectrum of polycystic kidney disease in children. *Adv Chronic Kidney Dis* 2011; 18: 339-347

Denamur E, Delezoide A-L, Alberti C, Bourillon A, Gubler M-C, Bouvier R, Pascaud O, Elion J, Grandchamp B, Michel-Calemard L, Missy P, Zaccaria I, Le Nagard H, Gerard B, Loirat C, Barbet J, Beaufrère AM, Berchel C, Bessières B, Boudjemaa S, Buenerd A, Carles D, Clemenson A, Dechelotte P, Devisme L, Dijoud F, Espérandieu O, Fallet C, Gonzalès M, Hillion Y, Jacob B, Joubert M, Kermanach P, Lallemand A, Laquerrière A, Laurent N, Liprandi A, Loeuillet L, Loget P, Martinovic J, Ménez F, Narcy F, Roux JJ, Rouleau-Dubois C, Sinico M, Tantau J, Wann AR. Genotype-phenotype correlations in fetuses and neonates with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77: 350-358

Department of Human Genetics, RWTH Aachen University. 2016 Mutation Database Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD/PKHD1). <http://www.humgen.rwth-aachen.de/index.php> (Zugriffsdatum: 05.08.2016)

Dias NF, Lanzarini V, Onuchic LF, Koch VHK. Clinical aspects of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). *J Bras Nefrol* 2010; 32: 261-264

Doherty D, Glass IA, Siebert JR, Strouse PJ, Parisi MA, Shaw DWW, Chance PF, Barr M, JR, Nyberg D. Prenatal diagnosis in pregnancies at risk for Joubert syndrome by ultrasound and MRI. *Prenat Diagn* 2005; 25: 442-447

Dommergues M, Muller F, Ngo S, Hohlfeld P, Oury JF, Bidat L, Mahieu-Caputo D, Sagot P, Body G, Favre R, Dumez Y. Fetal serum beta2-microglobulin predicts postnatal renal function in bilateral uropathies. *Kidney Int* 2000; 58: 312-316

Drera B, Ferrari D, Cavalli P, Poggiani C. A case of neonatal Jeune syndrome expanding the phenotype. *Clin Case Rep* 2014; 2: 156-158

Dukic L, Schaffelder R, Schaible T, Sütterlin M, Siemer J. Massive increase of foetal abdominal circumference due to hereditary polycystic kidney disease. *Z Geburtshilfe Neonatol* 2010; 214: 119-122

Dulfer E, Hoefsloot LH, Timmer A, Mom C, van Essen AJ. Two sibs with Bardet-Biedl syndrome due to mutations in BBS12: no clues for modulation by a third mutation in BBS10. *Am J Med Genet A* 2010; 152A: 2666-2669

Erger F, Bröchle NO, Gembruch U, Zerres K. Prenatal ultrasound, genotype, and outcome in a large cohort of prenatally affected patients with autosomal-recessive polycystic kidney disease and other hereditary cystic kidney diseases. *Arch Gynecol Obstet* 2017; 295: 897-906

Ferkol TW, Leigh MW. Ciliopathies: the central role of cilia in a spectrum of pediatric disorders. *J Pediatr* 2012; 160: 366-371

Fick-Brosnahan GM, Tran ZV, Johnson AM, Strain JD, Gabow PA. Progression of autosomal-dominant polycystic kidney disease in children. *Kidney Int* 2001; 59: 1654-1662

Filmus J, Capurro M, Rast J. Glypicans. *Genome Biol* 2008; 9: 224.1-224.6

Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 8-13

Gaspar H, Michel-Calemard L, Morel Y, Wisser J, Stallmach T, Schinzel A. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) without DNA from an index patient in a current pregnancy. *Prenat Diagn* 2006; 26: 373-394

Gaucherand P, Vavasseur-Monot C, Ollagnon E, Boisson C, Labaune J-M, Basset T, Yared G. McKusik-Kaufman syndrome: prenatal diagnosis, genetics and follow up. *Prenat Diagn* 2002; 22: 1048-1050

Gonzalez-Perrett S, Kim K, Ibarra C, Damiano AE, Zotta E, Batelli M, Harris PC, Reisin IL, Arnaout MA, Cantiello HF. Polycystin-2, the protein mutated in autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), is a Ca<sup>2+</sup>-permeable nonselective cation channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 1182-1187

Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: the prototype of the hepato-renal fibrocystic diseases. *J Pediatr Genet* 2014; 3: 89-101

Guay-Woodford LM, Bissler JJ, Braun MC, Bockenbauer D, Cadnapaphornchai MA, Dell KM, Kerecuk L, Liebau MC, Alonso-Peçlet MH, Shneider B, Emre S, Heller T, Kamath BM, Murray KF, Moise K, Eichenwald EE, Evans J, Keller RL, Wilkins-Haug L, Bergmann C, Gunay-Aygün M, Hooper SR, Hardy KK, Hartung EA, Streisand R, Perrone R,

Moxey-Mims M. Consensus expert recommendations for the diagnosis and management of autosomal recessive polycystic kidney disease: report of an international conference. *J Pediatr* 2014; 165: 611-617

Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman M, Graf J, Bryant JC, Kleta R, Garcia A, Edwards H, Piwnica-Worms K, Adams D, Bernardini I, Fischer RE, Krasnewich D, Oden N, Ling A, Quezado Z, Zak C, Daryanani KT, Turkbey B, Choyke P, Guay-Woodford LM, Gahl WA. Correlation of kidney function, volume and imaging findings, and PKHD1 mutations in 73 patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 972-984

Gunay-Aygun M, Font-Montgomery E, Lukose L, Tuchman Gerstein M, Piwnica-Worms K, Choyke P, Daryanani KT, Turkbey B, Fischer R, Bernardini I, Sincan M, Zhao X, Sandler NG, Roque A, Douek DC, Graf J, Huizing M, Bryant JC, Mohan P, Gahl WA, Heller T. Characteristics of congenital hepatic fibrosis in a large cohort of patients with autosomal recessive polycystic kidney disease. *Gastroenterology* 2013; 144: 112-121

Halvorson CR, Bremmer MS, Jacobs SC. Polycystic kidney disease: inheritance, pathophysiology, prognosis, and treatment. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2010; 3: 69-83

Harris PC, Torres VE. Genetic mechanisms and signaling pathways in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Clin Invest* 2014; 124: 2315-2324

Hartung EA, Guay-Woodford LM. Autosomal recessive polycystic kidney disease: a hepatorenal fibrocystic disorder with pleiotropic effects. *Pediatrics* 2014; 134: e833-e845

Helal I, Reed B, Schrier RW. Emergent early markers of renal progression in autosomal-dominant polycystic kidney disease patients: implications for prevention and treatment. *Am J Nephrol* 2012; 36: 162-167

Hemachandar R. Bardet-Biedl syndrome: A rare cause of end stage renal disease. *Int J Appl Basic Med Res* 2015; 5: 70-72

Hoyer PF. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease. *Curr Opin Pediatr* 2015; 27: 186-192

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

Ickowicz V, Eurin D, Maugey-Laulom B, Didier F, Garel C, Gubler MC, Laquerrière A, Avni EF. Meckel-Grüber syndrome: sonography and pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 27: 296-300

Iskender CT, Tarim E, Alkan O. Joubert syndrome and related disorders, prenatal diagnosis with ultrasound and magnetic resonance imaging. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2012; 13: 135-138

Jahnukainen T, Kirjavainen T, Luoto T, Ylinen E, Linkosalo L, Arikoski P, Pakarinen M, Jalanko H. Long-term pulmonary function in children with recessive polycystic kidney disease. *Arch Dis Child* 2015; 100: 944-947

Karmous-Benailly H, Martinovic J, Gubler M-C, Sirot Y, Clech L, Ozilou C, Auge J, Brahim N, Etchevers H, Detrait E, Esculpavit C, Audollent S, Goudefroye G, Gonzales M, Tantau J, Loget P, Joubert M, Gaillard D, Jeanne-Pasquier C, Delezoide A-L, Peter M-O, Plessis G, Simon-Bouy B, Dollfus H, Le Merrer M, Munnich A, Encha-Razavi F, Vekemans M, Attie-Bitach T. Antenatal presentation of Bardet-Biedl syndrome may mimic Meckel syndrome. *Am J Hum Genet* 2005; 76: 493-504

Kathem SH, Mohieldin AM, Nauli SM. The roles of primary cilia in polycystic kidney disease. *AIMS Mol Sci* 2014; 1: 27-46

Keppler-Noreuil KM, Adam MP, Welch J, Muilenburg A, Willing MC. Clinical insights gained from eight new cases and review of reported cases with Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dystrophy). *Am J Med Genet A* 2011; 155A: 1021-1032

Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, Khan S. Genetics of human Bardet-Biedl Syndrome, an updates. *Clin Genet* 2016; 90: 3-15

Klein JL, Lemmon ME, Northington FJ, Boltshauser E, Huisman, Thierry A G M, Poretti A. Clinical and neuroimaging features as diagnostic guides in neonatal neurology diseases with cerebellar involvement. *Cerebellum Ataxias* 2016; 3: 1-17

Ko JM. Genetic syndromes associated with overgrowth in childhood. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2013; 18: 101-105

Kontara L, Briana DD, Baka S, Boutsikou M, Marmarinos A, Gourgiotis D, Malamitsi-Puchner A. Serum Beta-2-microglobulin levels in intrauterine growth-restricted and normal pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24: 220-224

Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C: 53-71

Lonergan GJ, Rice RR, Suarez ES. Autosomal recessive polycystic kidney disease: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2000; 20: 837-855

Luciano RL, Dahl NK. Extra-renal manifestations of autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD): considerations for routine screening and management. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 247-254

Macca M, Franco B. The Molecular Basis of Oral-Facial-Digital syndrome, Type 1. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C: 318-325

MacDermot KD, Saggari-Malik AK, Economides DL, Jeffery S. Prenatal diagnosis of autosomal dominant polycystic kidney disease (PKD1) presenting in utero and prognosis for very early onset disease. *J Med Genet* 1998; 35: 13-16

Magann EF, Sanderson M, Martin JN, Chauhan S. The amniotic fluid index, single deepest pocket, and two-diameter pocket in normal human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 1581-1588

Malamitsi-Puchner A, Briana DD, Kontara L, Boutsikou M, Baka S, Hassiakos D, Marmarinos A, Gourgiotis D. Serum cystatin C in pregnancies with normal and restricted fetal growth. *Reprod Sci* 2007; 14: 37-42

Mateos ME, Beyer K, López-Laso E, Siles JL, Pérez-Navero JL, Peña MJ, Guzmán J, Matas J. Simpson-Golabi-Behmel syndrome type 1 and hepatoblastoma in a patient with a novel exon 2-4 duplication of the GPC3 gene. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 1091-1095

Merz WM, Gembruch U. Old tool - new application: NT-proBNP in fetal medicine. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 377-385

Merz WM, Kübler K, Albers E, Stoffel-Wagner B, Gembruch U. Reference values for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in fetal circulation between 20 and 34 weeks of gestation. *Clin Biochem* 2010; 43: 519-521

Merz WM, Kübler K, Fimmers R, Willruth A, Stoffel-Wagner B, Gembruch U. Cardiorenal syndrome is present in human fetuses with severe, isolated urinary tract malformations. *PloS one* 2013; 8: e63664

Merz WM, Leufgen C, Fimmers R, Stoffel-Wagner B, Gembruch U. Reference intervals for N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in amniotic fluid between 10 and 34 weeks of gestation. *PloS one* 2014; 9: e114416

M'hamdi O, Ouertani I, Chaabouni-Bouhamed H. Update on the genetics of bardet-biedl syndrome. *Mol Syndromol* 2014; 5: 51-56

Milani D, Pezzani L, Tabano S, Miozzo M. Beckwith-Wiedemann and IMAGE syndromes: two very different diseases caused by mutations on the same gene. *Appl Clin Genet* 2014; 7: 169-175

Mistry KA, Suthar PP, Bhesania SR, Patel A. Antenatal diagnosis of Jeune syndrome (asphyxiating thoracic dysplasia) with micromelia and facial dysmorphism on second-trimester ultrasound. *Pol J Radiol* 2015; 80: 296-299

Mittermayer C, Lee A, Brugger PC. Prenatal diagnosis of the Meckel-Gruber syndrome from 11th to 20th gestational week. *Ultraschall Med* 2004; 25: 275-279

Mochizuki T, Wu G, Hayashi T, Xenophontos SL, Veldhuisen B, Saris JJ, Reynolds DM, Cai Y, Gabow PA, Pierides A, Kimberling WJ, Breuning MH, Deltas CC, Peters DJM, Somlo S. PKD2, a Gene for Polycystic Kidney Disease That Encodes an Integral Membrane Protein. *Science* 1996; 272: 1339-1342



Muller F, Dreux S, Audibert F, Chabaud J-J, Rousseau T, D'Hervé D, Dumez Y, Ngo S, Gubler M-C, Dommergues M. Fetal serum  $\beta$ 2-microglobulin and cystatin C in the prediction of post-natal renal function in bilateral hypoplasia and hyperechogenic enlarged kidneys. *Prenat Diagn* 2004; 24: 327-332

Mussa A, Russo S, Crescenzo A de, Freschi A, Calzari L, Maitz S, Macchiaiolo M, Molinatto C, Baldassarre G, Mariani M, Tarani L, Bedeschi MF, Milani D, Melis D, Bartuli A, Cubellis MV, Selicorni A, Cirillo Silengo M, Larizza L, Riccio A, Ferrero GB. (Epi)genotype-phenotype correlations in Beckwith-Wiedemann syndrome: a paradigm for genomic medicine. *Eur J Hum Genet* 2016: 403-415

Myageri A, Grampurohit V, Rao R. Meckel Gruber syndrome: report of two cases with review of literature. *J Family Med Prim Care* 2013; 2: 106-108

Nauli SM, Alenghat FJ, Luo Y, Williams E, Vassilev P, Li X, Elia AEH, Lu W, Brown EM, Quinn SJ, Ingber DE, Zhou J. Polycystins 1 and 2 mediate mechanosensation in the primary cilium of kidney cells. *Nat Genet* 2003; 33: 129-137

Nolte S, Mueller B, Pringsheim W. Serum alpha 1-microglobulin and beta 2-microglobulin for the estimation of fetal glomerular renal function. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 573-577  
Nowak M, Huras H, Wiecheć M, Jach R, Radoń-Pokracka M, Górecka J. Autosomal dominant polycystic kidney disease diagnosed in utero. Review. *Ginekol Pol* 2016; 87: 605-608

Onuchic LF, Furu L, Nagasawa Y, Hou X, Eggermann T, Ren Z, Bergmann C, Senderek J, Esquivel E, Zeltner R, Rudnik-Schöneborn S, Mrug M, Sweeney W, Avner ED, Zerres K, Guay-Woodford LM, Somlo S, Germino GG. PKHD1, the Polycystic Kidney and Hepatic Disease 1 Gene, Encodes a Novel Large Protein Containing Multiple Immunoglobulin-Like Plexin-Transcription-Factor Domains and Parallel Beta-Helix 1 Repeats. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 1305-1317

Pappas JG. The clinical course of an overgrowth syndrome, from diagnosis in infancy through adulthood: the case of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2015; 45: 112-117

Parisi MA. Clinical and molecular features of Joubert syndrome and related disorders. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2009; 151C: 326-340

Parlakgumus A, Yalcinkaya C, Kilicdag E. Prenatal diagnosis of McKusick-Kaufman/Bardet-Biedl syndrome. *BMJ Case Rep* 2011; 2011: bcr0220113808

Quarello E, Molho M, Garel C, Couture A, Legac MP, Moutard ML, Bault JP, Fallet-Bianco C, Guibaud L. Prenatal abnormal features of the fourth ventricle in Joubert syndrome and related disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 227-232

Rajanna DK, Reddy A, Srinivas NS, Aneja A. Autosomal recessive polycystic kidney disease: antenatal diagnosis and histopathological correlation. *J Clin Imaging Sci* 2013; 3: 13-17

Rangan GK, Tchan MC, Tong A, Wong ATY, Nankivell BJ. Recent advances in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Intern Med J* 2016; 46: 883-892

Reuss A, Wladimiroff JW, Niermeyer MF. Sonographic, clinical and genetic aspects of prenatal diagnosis of cystic kidney disease. *Ultrasound Med Biol* 1991; 17: 687-694

Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the "molar tooth". *Lancet Neurol* 2013; 12: 894-905

Rossetti S, Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1374-1380

Saleem SN, Zaki MS, Soliman NA, Momtaz M. Prenatal magnetic resonance imaging diagnosis of molar tooth sign at 17 to 18 weeks of gestation in two fetuses at risk for Joubert syndrome and related cerebellar disorders. *Neuropediatrics* 2011; 42: 35-38

Sattar S, Gleeson JG. The ciliopathies in neuronal development: a clinical approach to investigation of Joubert syndrome and Joubert syndrome-related disorders. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 793-798

Schaefer E, Durand M, Stoetzel C, Doray B, Viville B, Hellé S, Danse J-M, Hamel C, Bitoun P, Goldenberg A, Finck S, Faivre L, Sigaudy S, Holder M, Vincent M-C, Marion V, Bonneau D, Verloes A, Nisand I, Mandel J-L, Dollfus H. Molecular diagnosis reveals genetic heterogeneity for the overlapping MKKS and BBS phenotypes. *Eur J Med Genet* 2011; 54: 157-160

Schmidts M. Clinical genetics and pathobiology of ciliary chondrodysplasias. *J Pediatr Genet* 2014; 3: 46-94

Shaheen R, Almoisheer A, Faqeih E, Babay Z, Monies D, Tassan N, Abouelhoda M, Kurdi W, Al ME, Khalil MM, Seidahmed MZ, Alnemer M, Alsahan N, Sogaty S, Alhasan A, Singh A, Goyal M, Kapoor S, Alomar R, Ibrahim N, Alkuraya FS. Identification of a novel MKS locus defined by TMEM107 mutation. *Hum Mol Genet* 2015; 24: 5211-5218

Shamshirsaz A, Bekheirnia RM, Kamgar M, Johnson AM, McFann K, Cadnapaphornchai M, Haghighi NN, Schrier RW. Autosomal-dominant polycystic kidney disease in infancy and childhood: progression and outcome. *Kidney Int* 2005; 68: 2218-2224  
Sharma D, Murki S, Pratap OT, Irfan GM, Kolar G. A case of hydrometrocolpos and polydactyly. *Clin Med Insights Pediatr* 2015; 9: 7-11

Shen O, Ben-Sira L, Rosenak D, Michaelson-Cohen R. Early second-trimester molar tooth sign. *Fetal Diagn Ther* 2014; 36: 259-262

Shetty BP, Alva N, Patil S, Shetty R. Meckel-Gruber Syndrome (Dysencephalia Splanchnocystica). *J Contemp Dent Pract* 2012; 13: 713-715

Slavotinek AM. 2002 McKusick-Kaufman Syndrome.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1502/?report=printable> (Zugriffsdatum: 24.06.2016)

Slavotinek AM, Biesecker LG. Phenotypic overlap of McKusick-Kaufman syndrome with Bardet-Biedl syndrome: A literature review. *Am J Med Genet* 2000; 95: 208-215

Storm DW, Hirselj DA, Rink B, O'Shaughnessy R, Alpert SA. The prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome using ultrasound and magnetic resonance imaging. *Urology* 2011; 77: 208-210

Sweeney WE, Avner ED. Pathophysiology of childhood polycystic kidney diseases: new insights into disease-specific therapy. *Pediatr Res* 2014; 75: 148-157

Szymanska K, Berry I, Logan CV, Cousins SR, Lindsay H, Jafri H, Raashid Y, Malik-Sharif S, Castle B, Ahmed M, Bennett C, Carlton R, Johnson CA. Founder mutations and genotype-phenotype correlations in Meckel-Gruber syndrome and associated ciliopathies. *Cilia* 2012; 1: 18-25

Szymanska K, Hartill VL, Johnson CA. Unraveling the genetics of Joubert and Meckel-Gruber syndromes. *J Pediatr Genet* 2014; 3: 65-78

Tassis BM, Trespidi L, Tirelli AS, Pace E, Boschetto C, Nicolini U. Serum beta 2-microglobulin in fetuses with urinary tract anomalies. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 54-57

Tee JB, Acott PD, McLellan DH, Crocker JFS. Phenotypic heterogeneity in pediatric autosomal dominant polycystic kidney disease at first presentation: a single-center, 20-year review. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 296-303

Tenorio J, Arias P, Martínez-Glez V, Santos F, García-Miñaur S, Nevado J, Lapunzina P. Simpson-Golabi-Behmel syndrome types I and II. *Orphanet J Rare Dis* 2014; 9: 138-145

The European Polycystic Kidney Disease Consortium. The polycystic kidney disease 1 gene encodes a 14 kb transcript and lies within a duplicated region on chromosome 16. *Cell* 1994; 77: 881-894

Tongsong T, Chanprapaph P, Thongpadungroj T. Prenatal Sonographic Findings Associated with Asphyxiating Thoracic Dystrophy (Jeune Syndrome). *J Ultrasound Med* 1999; 18: 573-576

Tsai H-F, Wu M-H, Cheng Y-C, Chang C-H, Chang F-M. Prenatal ultrasonography and postnatal follow-up of a case of McKusick-Kaufman syndrome. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014; 53: 241-244

Tüysüz B, Baris S, Aksoy F, Madazli R, Üngür S, Sever L. Clinical variability of asphyxiating thoracic dystrophy (Jeune) syndrome: Evaluation and classification of 13 patients. *Am J Med Genet A* 2009; 149A: 1727-1733

Valente EM, Brancati F, Dallapiccola B. Genotypes and phenotypes of Joubert syndrome and related disorders. *Eur J Med Genet* 2008; 51: 1-23

van Vuuren SH, Damen-Elias HA, Stigter RH, van der Doef R, Goldschmeding R, Jong TP de, Westers P, Visser GH, Pistorius LR. Size and volume charts of fetal kidney, renal pelvis and adrenal gland. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; 40: 659-664

Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, Schneider K. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2006; 66: 956-970

Vora N, Bianchi DW. Genetic considerations in the prenatal diagnosis of overgrowth syndromes. *Prenat Diagn* 2009; 29: 923-929

Vries J de, Yntema JL, van Die CE, Crama N, Cornelissen EAM, Hamel BCJ. Jeune syndrome: description of 13 cases and a proposal for follow-up protocol. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 77-88

Ward CJ, Hogan MC, Rossetti S, Walker D, Sneddon T, Wang X, Kubly V, Cunningham JM, Bacallao R, Ishibashi M, Milliner DS, Torres VE, Harris PC. The gene mutated in autosomal recessive polycystic kidney disease encodes a large, receptor-like protein. *Nat Genet* 2002; 30: 259-269

Watson CM, Crinnion LA, Berry IR, Harrison SM, Lascelles C, Antanaviciute A, Charlton RS, Dobbie A, Carr IM, Bonthron DT. Enhanced diagnostic yield in Meckel-Gruber and Joubert syndrome through exome sequencing supplemented with split-read mapping. *BMC Med Genet* 2016; 17: 1-9

Williams DH, Gauthier DW, Maizels M. Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Prenat Diagn* 2005; 25: 879-884

Woon C, Bielinski-Bradbury A, O'Reilly K, Robinson P. A systematic review of the predictors of disease progression in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *BMC Nephrol* 2015; 16: 140-156

Yachelevich N. Generalized overgrowth syndromes with prenatal onset. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2015; 45: 97-111

Yewalkar SP, Yadav VK, Khadse GJ. The McKusick-Kaufman hydrometrocolpos-polydactyly syndrome: A rare case report. *Indian J Radiol Imaging* 2013; 23: 183-185

Yu C-H, Chang C-H, Chang F-M, Ko H-C, Chen H-Y. Fetal renal volume in normal gestation: A three-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Med Biol* 2000; 26: 1253-1256

Yuan S, Sun Z. Expanding horizons: ciliary proteins reach beyond cilia. *Annu Rev Genet* 2013; 47: 353-376

Zerres K, Mücher G, Becker J, Steinkamm C, Rudnik-Schöneborn S, Heikkilä P, Rapola J, Salonen R, Germino GG, Onuchic L, Somlo S, Avner ED, Harman LA, Stockwin JM, Guay-Woodford LM. Prenatal diagnosis of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): molecular genetics, clinical experience, and fetal morphology. *Am J Med Genet* 1998; 76: 137-144

## 11. Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt in erster Linie meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Ulrich Gembruch, der es mir ermöglicht hat, an einem solch interessanten Thema zu arbeiten. Vielen Dank für die geduldige Betreuung, tatkräftige Unterstützung und hilfreichen Ratschläge.

Zudem möchte ich mich bei der gesamten Abteilung für pränatale Medizin des Uniklinikums Bonn, insbesondere bei Frau Katharina Frechen, Frau Claudia Büthke und Frau Christiana Ernst für ihre freundliche Unterstützung und herzliche Aufnahme bedanken. Mein Dank gilt ebenfalls Prof. Dr. med. Christoph Berg für die Bereitstellung der pränatalen Untersuchungsbefunde aus der Abteilung für Pränatale Medizin des Universitätsklinikums Köln.

Des Weiteren möchte ich der gesamten Abteilung für Pränatale Medizin des Universitätsklinikums Köln, allen voran Dr. Ingo Gottschalk, Dr. Carla Oelgelschläger und Frau Jennifer Utsch, für ihre Unterstützung meinen Dank aussprechen.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Jennifer Nadal vom IMBIE für ihre Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung der biometrischen Daten.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, meiner Tante und meinem Bruder sowie meinem Freund für ihre jahrelange Unterstützung und Begleitung.