

Vergleichende Untersuchung zur Pränataldiagnostik und Therapieregime von Teratomen und kindlichen Tumoren im Kopf-/Halsbereich

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med. dent.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Moritz Rettich

aus Düsseldorf

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Dr. Markus Martini
2. Gutachter: Prof. Dr. Andreas Müller

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.09.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie

Für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1 Pränatales Management	10
1.2 Postnatales Management	11
1.2.1 EXIT-Prozedur	11
1.2.2 Resektion des Epignathus	12
1.2.3 Outcome	13
1.3 Fragestellung und Zielsetzung	13
2. Material und Methoden	15
2.1 Allgemeines	15
2.2 Datenbanken	15
2.3 Größen- und Lagebestimmung des Tumors	18
2.3.1 Dreidimensionale MRT Messung	18
2.3.2 Identifikation der anatomischen Strukturen	18
2.4 Fragebögen und Patientenuntersuchung	19
2.5 Statistische Auswertung	20
3. Ergebnisse	21
3.1 Patientenkollektiv	21
3.2 Entbindungszeitpunkt und pränatale Diagnostik	22
3.3 Vergleich der bildgebenden Verfahren	24
3.4 Stationäre Verweildauer	29
3.5 Pathologie	29
3.6 Outcome	29
3.7 Patientenzufriedenheit	30

4.	Diskussion	32
4.1	Schwierigkeiten bei retrospektiven Recherchen	32
4.2	Tumormarker und -parameter	32
4.3	Embryogenese	35
4.4	Fetozide	37
4.5	Maternaler B-Scan	38
4.6	Unterschiede der prä- und postnatalen MRT	39
4.7	Stationärer Aufenthalt und Komorbiditäten	42
4.8	Risiken einer EXIT-Prozedur	45
4.9	Differentialdiagnosen und deren Therapieoptionen	46
4.10	Health related Quality of Life (HrQoL)	49
5.	Zusammenfassung	51
6.	Abbildungsverzeichnis	53
7.	Tabellenverzeichnis	54
8.	Literaturverzeichnis	55
9.	Erklärung zum Eigenanteil	62
10.	Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

2D	zweidimensional
3D	dreidimensional
4D	vierdimensional
A.	Arteria
AChE	Acetylcholinesterase
AFP	Alpha-1-Fetoprotein
AFI	amniotic fluid index, Fruchtwasserindex
β-hCG	humanes Choriongonadotropin
bzw.	beziehungsweise
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CT	Computertomogramm(e)
DOE	Dedective Quantum Efficiency
EXIT-Prozedur	Ex Utero Intrapartum Treatment Prozedur
FKDS	farbkodierte Doppler-Sonographie
HCG	humanes Gonadotropin
HrQoL	Health related Quality of Life
INRG	International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS	International Neuroblastoma Staging System
IQR	Interquartilabstand
KAS	Klinisches Arbeitsplatzsystem
LKG-Spalte	Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte
M.	Musculus
MNTI	melanotic neuroectodermal tumour of infancy
MoM	multiple of the median
MRT	Magnetresonanztomogramm(e)
N.	Nervus
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NW	Normwert

PACS	Picture Archiving and Communication System
PAPP-A	pregnancy-associated plasma protein A
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGC	precursor germ cell
QoL	Quality of Life
ROI	region of Interest
SD	standard deviation
SDP	single deepest pocket
SSW	Schwangerschaftswoche
UKB	Universitätsklinikum Bonn
V.	Vena

1. Einleitung

Teratome und kindliche Tumore im Kopf-/Halsbereich können häufig schon während der Pränatalphase entstehen und stellen das Perinatalteam oft vor große Herausforderungen. Trotz des verdrängenden Wachstumstyps können in der eng begrenzten Kopf-/Halsregion lebenswichtige Strukturen verlagert oder komprimiert werden, so dass in der Pränataldiagnostik neben der Abklärung involvierter Strukturen, die Lage und Anatomie der Trachea von zentraler Bedeutung ist. Häufig ist während einer Exitprozedur bzw. postpartum eine perinatale Intubation oder auch die Anlage eines Tracheostomas indiziert (Kirishima et al., 2018). Die größte perinatale Schwierigkeit zeigt sich im Management des Atemweges, entsprechend aktueller Literatur liegt die Mortalitätsrate aufgrund der Tumorgroße bei 80-100 % (ElSherbiny Hamed et al., 2019; Lee et al., 2018).

Unter einem Epignathus wird eine seltene teratogene Erkrankung bei Neugeborenen verstanden, die ihren Ursprung meist im Gaumen oder Pharynx besitzt (Carvalho et al., 2017). Das Teratom, häufig synonym verwendeter Terminus technicus „Fetus in Fetu“ (Runggaldier et al., 2023), offeriert mit seiner Übersetzung „monströser Tumor“ das klinische Problemfeld (Peiró et al., 2016) und kann bei enoraler Lokalisation als Epignathus kategorisiert werden. Während Teratome ubiquitär im Körper lokalisiert sein können, impliziert der Begriff Epignathus einen intraoral lokalisierten Tumor unterschiedlichster pathohistologischer Herkunft. In der Literatur differieren die Angaben hinsichtlich der Inzidenz eines Teratoms aufgrund der geringen Fallzahlen zwischen 1:35.000 und 1:200.000, wobei mit 3:1 bis 4:1 vorzugsweise Mädchen erkranken (Agarwal Jayagobi et al., 2015; ElSherbiny Hamed et al., 2019; Hambræus et al., 2019; Tunes et al., 2019). Lediglich 1-10 % aller frühkindlichen Teratomerkrankungen sind im Kopf-/Halsbereich lokalisiert (Naleini et al., 2020; Peiró et al., 2016) und das Auftreten eines Epignathus ist eine entsprechend ausgesprochen seltene Entität.

Während Teratome und zystische Raumforderungen in der Regel ein verdrängendes Wachstumsmuster zeigen, kann in den sehr seltenen Fällen einer malignen Transformation eines Teratoms eine pränatale Differenzierung zu anderen Malignomen erschwert sein (Baumann und Nerlich, 1993; Tonni et al., 2010b). Die Verdachtsdiagnose eines Kopf-/Halsteratoms wird zumeist im Rahmen der pränatalen Ultraschalldiagnostik im

zweiten Trimenon gestellt (ElSherbiny Hamed et al., 2019). Eine diagnostische Differenzierung zwischen Teratomen und anderen Kopf-/Halstumoren ist zu diesem Zeitpunkt kaum möglich, wobei zu den häufigsten Differentialdiagnosen zystisch lymphatische Malformationen, melanozytische neuroektodermale Tumore (melanotic neuroectodermal tumour of infancy, MNTI) und Sarkome gehören, die allesamt deutlich seltener als Teratome auftreten. In selteneren Fällen können auch zervikale Thymuszysten oder Neuroblastome vorliegen (Jadhav et al., 2017).

1.1 Pränatales Management

Die möglichst frühe Erkennung eines Epignathus ermöglicht neben der Initiierung einer differenzierteren Diagnostik die Option einer interdisziplinären Behandlungserörterung und frühe Einbeziehung der werdenden Eltern in die Therapiemöglichkeiten. Dies impliziert unterschiedliche Indikatoren und Screeningmethoden, sowohl bildmorphologisch als auch laborchemisch, die es hinsichtlich ihrer Validität zu diskutieren gibt.

So kann ein sonographisch nachweisbares Polyhydramnion (erhöhter Amniotic Fluid Index [AFI] bzw. Fruchtwasserindex) bereits einen Hinweis auf das Vorhandensein eines kindlichen Kopf- oder Hals-Teratoms geben, wobei die Prävalenz eines Polyhydramnions während einer regulären Schwangerschaft in der Regel bei 0,2 bis 1,6 % (Hamza et al., 2013) und beim Vorliegen eines Kopf-/Halstumors bei 20 bis 30 % (Tonni et al., 2010a) liegt.

Auf der anderen Seite können laborchemisch erhöhte Tumormarkerwerte im maternalen Blut während der Schwangerschaft oder postpartal auch im Blut des Kindes hinweisgebend sein. Zu den potentiell wegweisenden Tumormarkern gehören das Alpha-1-Fetoprotein (AFP), die Acetylcholinesterase (AChE), das Beta-humane Choriongonadotropin Beta-hCG (β -hCG), das pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) und das carcinoembryonale Antigen (CEA) (Halterman et al., 2006). Da diese Tumormarker nicht teratomspezifisch sind, bedarf es einer weiterführenden Diagnostik, wie der Anwendung bildgebender Verfahren und gegebenenfalls der Durchführung einer Biopsie, um eine definitive Diagnose zu stellen.

Neben den pränatalen und postnatalen Sonographieverfahren (2D-, 3D- und 4D-Sonographie) zur Beurteilung von Ausdehnung und Lagebeziehungen des Teratoms, kommt

der Dopplersonographie in der Diagnostik der Tumervaskularisation eine große Bedeutung zu (Haltermann et al., 2006; Werner et al., 2016). Im Vergleich hierzu bieten CT und MRT eine detailliertere, behandlerunabhängige und nachbearbeitbare Darstellung und Beurteilungsmöglichkeit der Tumorausdehnung und der Gewebebeschaffenheit. Die Indikation einer CT-Untersuchung wird jedoch aufgrund der ionisierenden Strahlung selten gestellt, wodurch dem MRT aufgrund der besseren Detailgenauigkeit gegenüber der Sonographie, insbesondere zur Beurteilung des Pharynx und möglicher Engstellen, eine besondere Bedeutung zukommt. Für eine detaillierte finale Therapieplanung ist ein postnatales MRT unabdingbar (Haltermann et al., 2006).

Ergänzend kann eine Karyotypisierung des Epignathus wertvolle Informationen für das Vorliegen von numerischen oder strukturellen chromosomalen Anomalien geben (Tonni et al., 2010a).

1.2 Postnatales Management

1.2.1 EXIT-Prozedur

Beim Vorliegen eines großen Epignathus wird die Geburt unter besonderen Kautelen eingeleitet. Eine Option stellt die EXIT-Prozedur (Ex Utero Intrapartum Treatment) dar. Die EXIT-Prozedur ist indiziert, wenn die fetale Atmung und der Kreislauf unter der Geburt gefährdet bzw. eine hypoxisch-ischämische Enzephalopathie mit hoher Wahrscheinlichkeit möglich sind. Die sichere Entfernung des Tumors erfolgt in der Regel erst sekundär. Im Rahmen einer EXIT-Prozedur wird nach Inzision des Uterus bereits intrauterin die Option einer Intubation ggf. durch Tracheotomie oder einer Maskenbeatmung überprüft, bevor die Nabelschnur durchtrennt wird. Die Risiken eines solchen Eingriffes bestehen unter anderem neben einer abrupten Plazentalösung, in einem hohen Blutverlust und der Sicherung der Atemwege. Insbesondere eine tumorbedingte Blockade der Atemwegspassage kann das Team zu einem schnellen Handeln zwingen. Intubationen und Tracheotomien stellen das interdisziplinäre Team auf Grund der Verlegung bzw. Verdrängung der Trachea sowie der zum Teil massiv tumorös bedingten Halsauftreibung vor eine besondere Herausforderung. Neben dem sehr kurzen Zeitfenster einer adäquaten Atemwegsicherung besteht die Möglichkeit im Rahmen der operativen Intervention einer Verletzung

umliegender neuronaler wie vaskulärer Strukturen. Um diese Risiken zu minimieren, erfordert eine EXIT-Prozedur ein erfahrenes multidisziplinäres Team, bestehend aus u. a. Geburtshelfern, Neonatologen, Anästhesisten und Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgen. Die EXIT-Prozedur bietet die Option für Mutter und Kind mit einem ausgedehnten Kopf-/Halstumor eine kontrollierte Geburt zu ermöglichen. Der Erfolg der Operation hängt dabei von verschiedenen Faktoren wie Größe und Lokalisation des Tumors, intrauteriner Lage des Kindes sowie der Verfügbarkeit erfahrener medizinischer Fachkräfte und institutioneller Ressourcen ab. Es ist wichtig, dass Eltern, die sich für eine EXIT-Prozedur entscheiden, umfassend über den Ablauf, die Risiken und die möglichen Ergebnisse informiert werden. Eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung in Zusammenarbeit mit dem medizinischen Team ist entscheidend, um die bestmögliche Behandlungsoption für den Fötus und die Mutter zu gewährleisten (Laje et al., 2013; Lee et al., 2018; Masahata et al., 2019).

1.2.2 Resektion des Epignathus

Das Ziel der Resektionschirurgie ist die kurative Tumorentfernung bei gleichzeitigem Erhalt der Integrität anatomischer Strukturen und die Gewährleistung eines möglichst unauffälligen Erscheinungsbildes sowie die Berücksichtigung einer optimalen späteren Lebensqualität des Patienten.

Neben der Entfernung der Tumormasse und der anschließenden Wiederherstellung des Weichgewebes ist, sofern nicht primär geschehen, sekundär im Rahmen der Resektionsoperation unter Umständen eine Tracheotomie indiziert. Lage und Größe des Tumors, sowie Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Operation sind neben Vorhaltung hochspezieseller Krankenhausstrukturen und Kompetenzteams für das Outcome bei einer solchen Operation entscheidend. Perioperativ auftretende Blutungen, Infektionen, Narbenbildung und vorübergehende oder dauerhafte Veränderungen der Haut sowie der Gesichtsstruktur mit Ausdünnung des subkutanen Fettgewebes und Hautüberschuss, stellen weitere mögliche Risiken dar.

1.2.3 Outcome

Die postoperative Entwicklung des Neugeborenen nach einer Teratom- oder Epignathusoperation ist bedingt durch multifaktorielle Confounder sehr variabel. Komplexe plastische Rekonstruktionen sind in der Regel erforderlich, um Gewebedefekte zu korrigieren, besonders im Falle koexistierender makroskopischer Anomalien wie Lippen-, Kiefer- oder Gaumenspalten. Die Ergebnisse dieser chirurgischen Eingriffe sind eng mit der Auswahl spezifischer Operationstechniken verknüpft.

Neben negativen kosmetischen Aspekten können postoperativ funktionelle Einbußen wie z. B. ein Torticollis auftreten, der physiotherapeutische Interventionen erfordern kann. Neuronale iatrogene Verletzungen, wie die Läsion des N. accessorius oder des N. vagus sind möglich, insbesondere wenn es sich um eine massive zervikale Tumorausdehnung handelt. Das Risiko einer Fazialisparese ist bei parapharyngealen und perimandibulären Tumoren gegeben und postoperative Mundöffnungseinschränkungen und Schluckbeschwerden können als Folge der Resektion von Kaumuskulatur bzw. Muskelvernarbungen oder Nervschädigungen des N. hypoglossus oder N. glossopharyngeus auftreten. Diese Einschränkungen haben Auswirkungen auf Ernährung und Pflege des Kindes und erfordern unter Umständen weitere Rehabilitationsmaßnahmen. Zusätzlich können Bewegungseinschränkungen durch die Beeinträchtigung umliegender Gewebe und Muskeln entstehen. Hier kann ebenfalls eine Physiotherapie notwendig sein, um die Beweglichkeit zu verbessern.

1.3 Fragestellung und Zielsetzung

Ziel dieser retrospektiven Arbeit ist die Evaluation bestehender Optionen und Schwierigkeiten in der Diagnostik und Therapie enoraler Teratome sowie differentialdiagnostisch anderer neonataler zervikofazialer Tumore unter Berücksichtigung relevanter Differentialdiagnosen am Universitätsklinikums Bonn auf Basis der Datenlage der Jahre 1989 bis 2019. Die Validität bildgebender Untersuchung von Sonographie, CT und MRT hinsichtlich ihrer Aussagekraft und Beurteilung der Detailgenauigkeit im Sinne einer Abgrenzbarkeit relevanter anatomischer Strukturen werden aus chirurgischer Sicht analysiert. Fokus

ist der direkte Vergleich der prä- und postnatalen MRT und die Einschätzung des Informationsgewinns für den Chirurgen im Vergleich eines pränatalen MRT versus pränatale Sonographie.

Des Weiteren sollen die unterschiedlichen Therapieregime beim Epignathus und der Differentialdiagnosen, insbesondere denen der Lymphangiome, der Rhabdomyosarkome, der Neuroblastome, der zervikalen Thymuszysten und der Meningoencephalocelen zusammen mit dem unterschiedlichen Workflow bei einer EXIT-Prozedur dargelegt werden. Abschließend wird das Follow-up der Patienten und der Einfluss einer ausgedehnten Kopf-/Halsoperation im Kindesalter in Bezug auf die Lebensqualität (Quality of Life, QoL) und funktioneller und ästhetischer Einschränkungen untersucht. Die Lebensqualität wird mittels eines Patientenfragebogen (PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory) bestimmt.

2. Material und Methoden

2.1 Allgemeines

Nach Einreichung des Prüfplans und positivem Ethikvotum vom 28.05.2019 unter der Lfd. Nr. 200/19 sowie Anmeldung der Studie beim Deutschen Register für Klinische Studien (DRKS-ID: DRKS00033143) erfolgte die Datenerhebung.

In der Arbeit wurden die Patientenzahlen stets als n (= Anzahl) angegeben. Bei $n < 80$ wurde die Einordnung des Wertes bezogen auf die Gesamtzahl als Bruch aufgeführt, bei $80 < n < 150$ die vollen Prozente ausgewiesen, bei $n > 150$ die Prozentzahlen mit Kommata ergänzt (Sachs, 2004).

2.2 Datenbanken

In der vorliegenden Studie wurden 43 Patientenfälle einer pränatal diagnostizierten Raumforderungen im Kopf-/Halsbereich nachuntersucht. Dies erfolgte primär retrospektiv, sowie mittels Fragebögen, adressiert an die Patienten beziehungsweise deren Eltern. Einschlusskriterium war eine Patientenbehandlung in der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastischen Gesichtschirurgie im Zeitraum von 1989-2019 am Universitätsklinikum Bonn mit der Erstdiagnose Teratom, Epignathus, Rhabdomyosarkom, Leiomyosarkom oder Lymphangiom im Kopf-/Halsbereich. Mit Zustimmung der jeweiligen Direktoren involvierter Kliniken und Institute erfolgte eine Sichtung der Datenbanken des Universitätsklinikums Bonn nach Filterung entsprechend vorgenannter Erstdiagnosen.

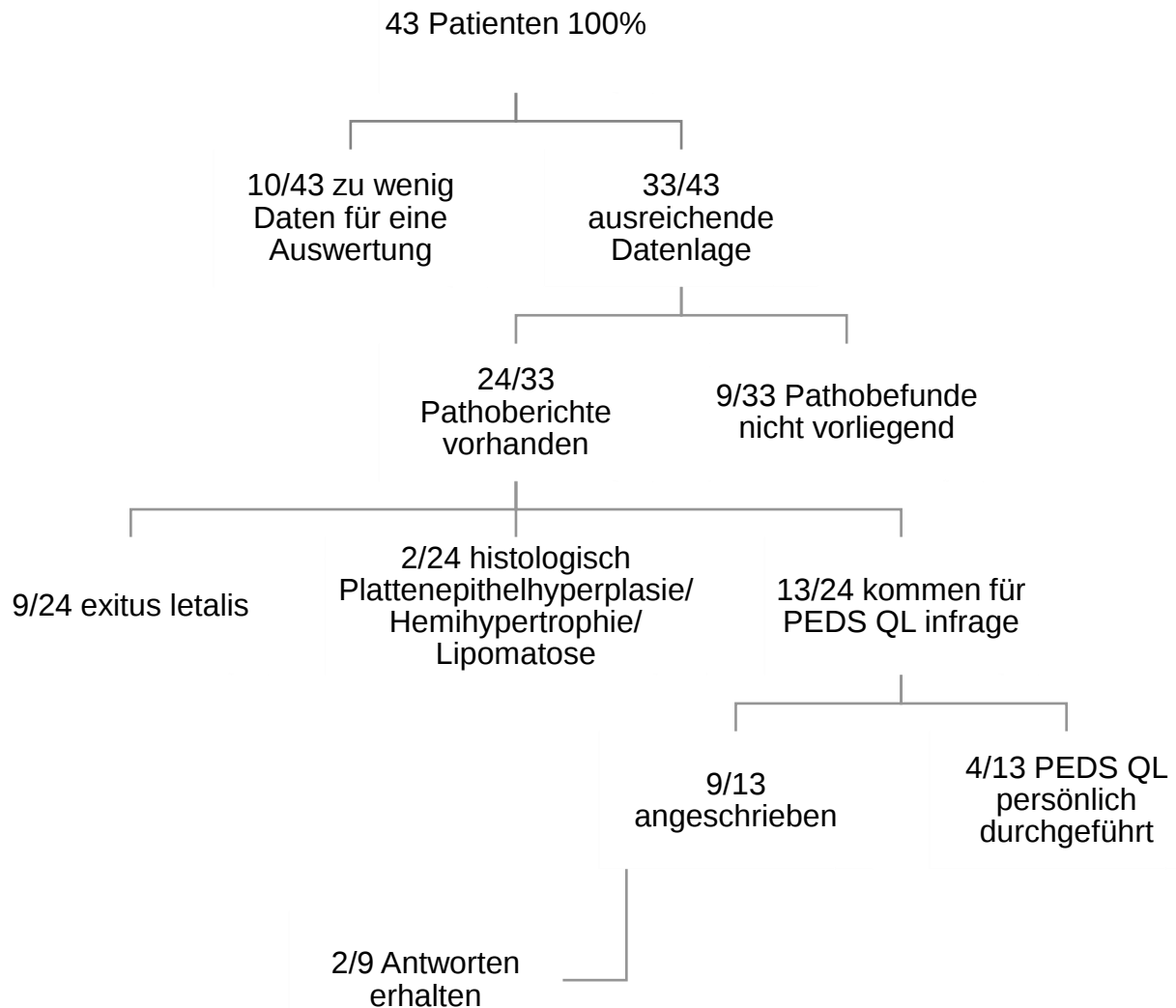


Abb. 1: Patientenfälle

Als retrospektive Daten wurden die digitalen Akten im klinischen Arbeitsplatzsystem (KAS) Orbis gesichtet. Neben maternalen Daten wie Alter, Größe und Gewicht wurden Anamnese, Gravida, Para und familiärer Belastung sowie die sonographischen fetalen Untersuchungsergebnisse unter Einbezug der Schwangerschaftswoche erhoben. Die Ultraschallparameter biparietaler Durchmesser, frontookzipitaler Durchmesser, Kopfumfang, Abdomentransversaldurchmesser, Abdomensagittaldurchmesser, Abdomenumfang, Femurlänge, Gewichtsschätzung, Vorliegen eines Polyhydramnion, Fruchtwasserindex, Schädelage, Grannum, Geschlecht sowie die Dopplersonographie der Arteria umbilicalis

und der Arteria cerebri media mit PI, RI, EDF, TAMX, Vmax, Dopplersonographie der maternalen A. uterina links und rechts mit PI, RI, notching sowie Tumordurchmesser (falls erkennbar) wurden ausgewertet.

Bei der Geburt wurden Schwangerschaftsdauer, Geburtsdauer/EXIT OP-Dauer, Intubation, das Vorliegen einer Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte (LKG-Spalte), Geburtsgewicht, Kopfumfang, Körpergröße, APGAR Index, NA-pH und BE erfasst. Postnatal erfolgte die Auswertung bzgl. Intubation des Kindes, Tracheotomie, Magensonde, Sonographie-, MRT-, Röntgen-, CT- und Echokardiographiebefunde. Zudem wurde die Dauer der postnatalen Tumorresektionsoperation und die pathologischen Befunde (klinische Angabe, makroskopische Größe und Gewicht, mikroskopische Reife-Anteile mit Reifegrad nach Gontales-Crussi, Malignität, pathologische Diagnose mit Differenzierung des Befundes) erhoben. Sofern ein Exitus letalis vorlag, wurden die pathohistologischen Obduktionsparameter aufgenommen, namentlich Größe, Gewicht, Schwangerschaftswoche, Scheitelsteißlänge, Scheitelfußlänge, Femurlänge, Tumorgöße, Tumormasse, Reifegrad nach Francisco Gonzalez-Crussi, Plazentagröße, Plazentagewicht und die Todesursache.

Zudem wurde die Dauer des Krankenhausaufenthaltes von Kind und Mutter sowie die Beatmungsdauer des Kindes (konventionell invasiv, CPAP und Nasenfibille) und die Restdefizite nach Entlassung notiert. Zusätzlich wurden die analog vorliegenden Daten der poststationären ambulanten sowie ggf. stationären Konsultationen ausgewertet. Zur Follow-up Analyse wurden die Daten der Folgeeingriffe (Datum, Dauer, Art des Eingriffes), Tumornachsorge und etwaiges Auftreten eines Rezidivs oder Metastasen, regelmäßige Medikamenteneinnahme, Veränderung der Komorbiditäten und dem Verlauf von Gewicht, Größe, Kopfumfang, Blutdruck, Puls bei den Kontrolluntersuchungen ausgewertet.

Die Daten wurden zudem ergänzt unter Berücksichtigung der pathohistologischen Begutachtungen des Institutes für Pathologie (PathoPro). Fehlende Daten im KAS und PathoPro wurden als Missings kategorisiert (Siehe Abb. 1).

Entsprechend der Natur des retrospektiven Studiendesigns lagen die Patientendaten zum Teil auf Grund der ex post gewählten Parameter nur inkomplett vor. Konsekutiv war, je nach Auswertung und Vergleichsuntersuchung, die vorhandene Datenmenge deutlich reduziert. Unter Berücksichtigung einer per se geringen Inzidenz zervikofazialer perinataler Tumore und der schnellen medizinischen Entwicklung konnten über drei Jahrzehnte, je

nach Auswertung unterschiedlich große Gruppengrößen, aus einer stattlichen Grundgesamtheit von insgesamt 43 in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie behandelten Patienten analysiert werden.

2.3 Größen- und Lagebestimmung des Tumors

2.3.1 Dreidimensionale MRT Messung

Mittels dreidimensionaler Volumenmessung wurden die frühkindlichen prä- und postnatal zervikofazialen Tumorgrößen in durchgeführten Magnetresonanztomographien (MRT) im IntelliSpace PACS (Picture Archiving and Communication System) und IMPAX analysiert. Die mittels IntelliSpace PACS von Philips archivierten MRT- und CT-Daten/-Befunde wurden zur Klärung weiterer und nachfolgend aufgeführter Fragestellungen durch eine Fachärztin für Radiologie ergänzend befundet. Hierzu wurde zusätzlich auf IMPAX von Agfa Healthcare zurückgegriffen. Um die Tumorgröße aus den Datensätzen zu bestimmen, wurde das Tumolvolumen in jeder Ebene in Form einer Region of interest (ROI) als Polygon markiert und anschließend konnte die Größe des Polygonnetzes in cm^3 berechnet werden. Dieses Volumen wurde dann mit den errechneten Volumina der Sonographien oder der pathologischen Befunde verglichen, wobei Teilweise größere Zeitspannen zwischen der Aufnahme der Sonographie, des MRT und des pathologischen Berichtes lagen. Die schriftlichen Befunde der sonographischen Untersuchungen aus der Pränataldiagnostik und die bildlich archivierten low-dose (niedrig dosierter) gefahrenen Computertomographien ließen eine akkurate Aussage beziehungsweise Messung des Volumens nicht zu und wurden zur Beantwortung dieser Fragestellung nicht hinzugezogen.

2.3.2 Identifikation der anatomischen Strukturen

Die zu analysierenden frühkindlichen zervikofazialen anatomischen Strukturen wurden nach Sichtung sämtlichen Bildmaterials auf Empfehlung der Radiologie a priori in drei Gruppen klassifiziert. Aus Praktikabilität wurden die Gruppen „unauffällig und abgrenzbar“, „verdrängt und komprimiert“ oder „infiltriert und nicht mehr abgrenzbar“ benannt. Zu den ausgewerteten Strukturen zählen Pharynx, Larynx, Mundhöhle, Mandibula, Ösopha-

gus, Thyroidea, Trachea, Epiglottis, Orbitae beidseits, M. sternocleidomastoideus beidseits, die Vagina carotica (mit der A. carotis communis, A. carotis interna und V. jugularis) beidseits und die Schädelbasis sowie ggf. involvierte intrakranielle Infiltrationsregionen.

Um die prä- und postnatalen Magnetresonanztomographien zu vergleichen, wurden in den MRT verschiedene Strukturen, wie bereits oben erwähnt, beurteilt. Anschließend erfolgte eine Gliederung, wie viele und welche Strukturen sowohl prä- als auch postnatal „unauffällig und abgrenzbar“, „verdrängt und komprimiert“ oder „infiltriert und nicht mehr abgrenzbar“ waren. Zudem wurden die Volumina des Tumors prä- und postnatal mit den Volumina aus den Sonographien verglichen. Auf Grund der Tatsache, dass die Volumina der Tumore in den Sonographien nur als Achsdurchmesser (ein bis drei Achsen) im schriftlichen Befund angegeben waren, wurde die Formel zur approximativen Volumenberechnung eines Ellipsoids zur Hilfe genommen (Volumen $V = \frac{4\pi}{3} abc$, wobei a, b und c jeweils den Radius einer Achse darstellen). Sofern nur der Radius von zwei Achsen (a und b) angegeben waren, wurde der Radius c aus a und b gemittelt ($c = \frac{1}{2}(a + b)$). Falls nur ein Radius (a) angegeben war, wurde der Radius b und c gleich des Radius a gesetzt ($a = b = c$).

2.4 Fragebögen und Patientenuntersuchung

Für die Patientenbefragung wurde aus Gründen der Datenerhebung unterschiedlicher Altersklassen auf PedsQL Fragebögen zurückgegriffen. Eine deutsche Übersetzung wurde uns von eProvide <https://eprovide.mapi-trust.org/> zur Verfügung gestellt. Bei einer geringen Rückläuferquote konnten final 6 komplett beantwortete Fragebögen ausgewertet werden. Vier Bögen wurden unmittelbar im Rahmen des klinischen Recalls in der Klinik ausgefüllt. Zudem lagen zwei postalische Rückantworten nach Zusendung des Bogens mit frankiertem Rückumschlag vor.

Die geringe Rückläuferquote mag dem Umstand geschuldet sein, dass die Fragebögen an zum Teil viele Jahre zuvor aufgenommenen Adressen verschickt wurden und die primär anvisierten Adressaten potentiell nicht erreicht haben. Eine Nachbearbeitung ist in Planung.

2.5 Statistische Auswertung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit Stata/IC 15.1. Nach Datenanonymisierung, Import und Zusammenführung aus der Long-Exceltabelle wurden die String-Daten (Zeichenketten) gelabelt, sodass diese untereinander verglichen werden konnten. Teilweise waren zuvor Berechnungen wie z.B. die des Ellipsoids (s. o.) oder des BMI ($BMI = \text{Gewicht}[kg] \div (\text{Größe}[m]^2)$) notwendig.

Mithilfe von statistischen Hilfsmitteln, wie dem „95 % confidence interval“, der „linear regression“ und der „pairwise comparisons of adjusted predictions“ konnten Korrelationen innerhalb der erhobenen Daten gefunden werden. Zusätzlich wurden der Median, Mittelwert und der Interquartilabstand (IQR) bestimmt. Aufgrund der oft geringen Anzahl sind die Ergebnisse der statistischen Tests als Tendenz zu verstehen.

3. Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Insgesamt wurden Daten von 43 Patienten in die Studie aufgenommen. Dabei wurden neben Epignathi sowohl Patienten mit der Verdachtsdiagnose eines enoralen Teratoms sowie zervikofaziale Teratome und Neugeborene mit den Diagnosen von Malignomen wie Lymphangiom, Rhabdomyosarkom oder Leiomyosarkom in der zervikofazialen Region nachuntersucht.

Die definitive Diagnose wurde erst nach Vorliegen des abschließenden pathohistologischen Untersuchungsbefundes gestellt. Bei 33 von 43 nachuntersuchten Kindern war ein pathohistologischer Befund einsehbar. In neun von 43 Fällen lag pränatal der klinische Verdacht eines Teratoms vor, ohne dass dies später verifiziert werden konnte. Möglicherweise haben sich die Eltern nach Bekanntwerden des Befundes im Rahmen der Pränataldiagnostik für einen Schwangerschaftsabbruch oder einen Behandlerwechsel entschieden. Eine eindeutige Festlegung der Diagnose war bei $n=1/43$ nicht möglich. Bei $n=18/43$ der Patienten bestätigte sich das Teratom in der definitiven pathohistologischen Untersuchung. Differentialdiagnostisch lag bei $n=5/43$ der Patienten ein Lymphangiom und bei $n=2/43$ ein Rhabdomyosarkom vor (Siehe Abb. 2 und 3). Die nachgenannten übrigen Tumorentitäten waren jeweils nur einmal in unserem Patientenkollektiv vertreten ($n=1/43$). So wurden als weitere frühkindliche Raumforderungen im zervikofazialen Raum ein multilokuläres entdifferenziertes Sarkom, MNTI, ein Rhabdomyom, eine Plattenepithelhyperplasie, ein Myxom, eine Hemihypertrophie/Lipomatose, ein Fibrom und eine Desmoidfibromatose gefunden.

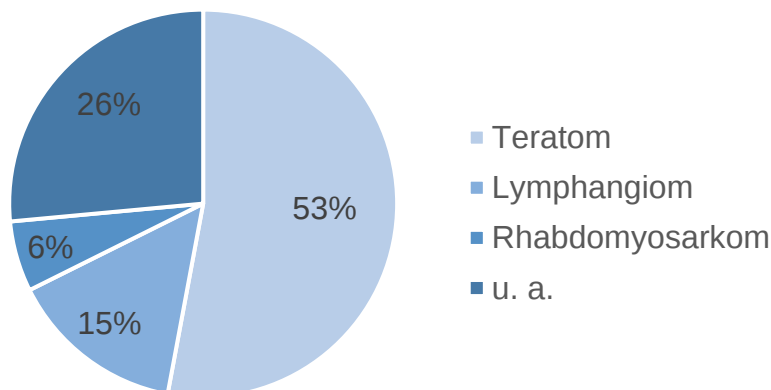


Abb. 2: Prozentuale Tumorentitäten zervikofazialer Tumoren

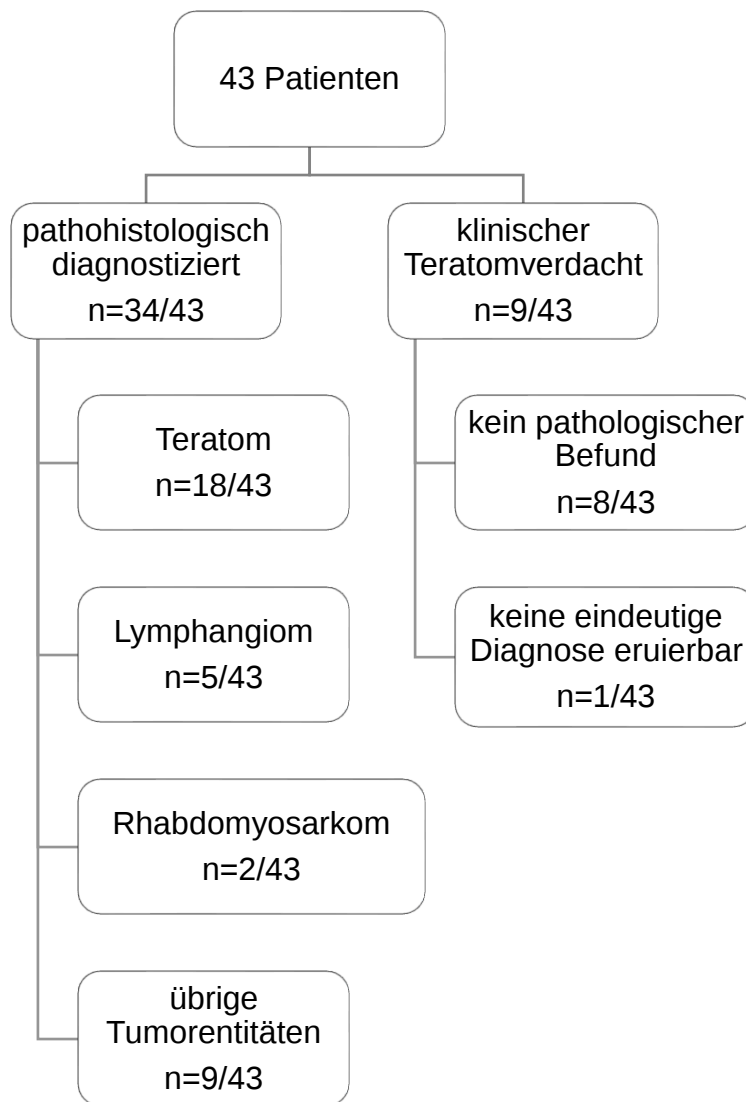


Abb. 3: Drop-outs und Tumorentitäten

3.2 Entbindungszeitpunkt und pränatale Diagnostik

Über den Zeitraum der Entbindung lagen insgesamt 21 Patientendaten vor. Alio loco und hausintern durchgeführte Schwangerschaftsabbrüche wurden nicht mitberücksichtigt. Die durchschnittliche Schwangerschaftsdauer betrug 259 Tage (Median: 250 Tage), wobei die kürzeste 210 Tage und die längste Schwangerschaft 280 Tage dauerte. Durch das in fünf Fällen (n=5/21) eingeleitete EXIT-Manöver unterschied sich die Schwangerschaftszeit mit 258 Tagen im Vergleich zu einer Regelschwangerschaftsdauer nicht merklich.

Zum Zeitpunkt der Erstvorstellung oder während der Schwangerschaft lagen für 15 Müttern Daten über deren aktuellem Gewicht vor. Mehr als 50 % der Mütter (n=9/15) waren zum Zeitpunkt der Vorstellung übergewichtig.

Bei insgesamt acht Kindern lagen Daten zu der Aufenthaltsdauer und zu einem Polyhydramnion der Mutter zu den routinemäßig durchgeführten pränatalen sonographischen Untersuchungen vor. Ein Polyhydramnion zeigt sich in der Hälfte der Untersuchungen (n=4/8), wobei in den untersuchten Daten ein vorliegendes Polyhydramnion auf eine längere Krankenhausaufenthaltsdauer (Medianaufenthalt von 34,5 Tagen ohne gegenüber 54,5 Tagen mit Polyhydramnion) hinweisen kann.

Die mediane Liegedauer im Krankenhaus betrug 27 Tage (min. 0 bis max. 122 Tage). Dies impliziert auch zwei verstorbene Patienten mit einer Aufenthaltsdauer von 0 und 13 Tagen (die zwei kürzesten Aufenthaltszeiten). Ein Kind verstarb in utero in der 30. Schwangerschaftswoche unter der Geburt. Eine Obduktion wurde auf Wunsch der Eltern nicht durchgeführt. In vier Fällen lagen Fetozide vor. Diese erfolgten in den Schwangerschaftswochen 26+1, 30+4, 30+5 und 33+1.

In der laborchemischen Analyse lag der Alpha-1-Fetoprotein (AFP) Level peripartal zwischen 10.602 und >100.000 ng/ml (n=6) mit einem Median von 43554,5 und IQR 22300;97686. Die neuronenspezifische Enolase (NSE) im Serum wurde nur in einem Fall bestimmt. Diese lag bei 59,3 µg/l zehn Tage post partum (NW: <10 µg/l). Das β-hCG lag bei den Kindern in vier Fällen jeweils unter der Nachweisgrenze von 2,0 ng/ml. Bei den Müttern lag nur ein Fall vor, bei dem das freie β-hCG bei 0,43 MoM (multiple of the median) und das PAPP-A bei 1,32 MoM in der 14. Schwangerschaftswoche (SSW) lag. MoM gibt dabei direkt eine Auskunft, ob der Wert über oder unter dem Referenzwert liegt. CEA-Untersuchungen wurden nicht erhoben. Berücksichtigt wurden nur Laborparameter von Patienten, bei denen sich später histopathologisch die Diagnose ein Teratom bestätigte. Aufgrund der geringen Anzahl der Tumormarkerbestimmungen bleibt die Auswertung rein deskriptiv und ohne weitere statistische Untersuchung.

Weitere erhobene Parameter, wie diese der sonographischen Untersuchungsergebnisse (siehe S. 16 und 17, Material und Methoden), zeigten keine besonderen Auffälligkeiten und hatten daher hinsichtlich der Fragestellung dieser Arbeit keinen Mehrwert.

3.3 Vergleich der bildgebenden Verfahren

In der vorliegenden Arbeit lagen zur Auswertung prä- und postnatale MRT sowie postnatale CT-Untersuchungen sowohl als DICOM-Datensatz und als schriftlicher Befund vor. Die pränatalen sonographisch erhobenen Befunde lagen nur in schriftlicher Form als Dokumentation vor und waren nicht bildlich archiviert. Vorliegende CT-Datensätze konnten zur Klärung der eingangs gestellten Fragestellung in gemeinsamer Sitzung und Betrachtung mit einer Fachärztin für Radiologie aufgrund ihrer deutlich schlechteren Weichteilauflösung in Folge einer stark erniedrigten Dosis nicht mit den MRT-Datensätzen verglichen werden. Auch das pränatal durchgeführte MRT zeigte nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit und Aussagekraft hinsichtlich Differenzierung und Abgrenzbarkeit von Tumor und der vorgenannten relevanten anatomischen Strukturen. Unter Berücksichtigung der vormals verschriftlichten Befunde und der erneuten Bildsichtung mit Reevaluation durch eine Fachärztin für Radiologie zur Klärung der speziellen Fragestellung in der vorliegenden Arbeit war nach Aussage der Radiologin aufgrund der geringeren intrauterinen Auflösung und den Bewegungsartefakten des Kindes nur eine eingeschränkte Beurteilbarkeit möglich. Eine detaillierte Darlegung der Nachuntersuchung kam zu nachfolgendem Ergebnis:

Insgesamt lagen 14 postnatale MRT- und acht pränatale MRT-Untersuchungen vor. In acht Fällen war sowohl ein pränatales MRT als auch ein postnatales MRT vorhanden. Es wurde nach 17 Strukturen gesucht, welche wiederum in eine der drei Kategorien Gruppen „unauffällig und abgrenzbar“, „verdrängt und komprimiert“ oder „infiltriert und nicht mehr abgrenzbar“ eingeordnet wurden. Zu diesen Strukturen gehörten der Pharynx, der Larynx, die Mundhöhle, die Mandibula, der Ösophagus, die Thyroidea, die Trachea, die Epiglottis, der M. sternocleidomastoideus, jeweils die A. carotis communis links und rechts, jeweils die A. carotis interna links und rechts, jeweils die V. jugularis interna links und rechts, die Orbitae und die Frage, ob eine Tumorausbreitung nach intrakraniell vorlag.

In den pränatalen MRT (n=8) waren 65 % (n=89/136) der Strukturen abgrenzbar und unauffällig, 21 % (n=28/136) waren verdrängt, aber abgrenzbar und 14 % (n=19/136) der Strukturen waren komprimiert oder nicht abgrenzbar.

In den postnatalen MRT (n=14) waren 78,57 % (n=187/238) der Strukturen abgrenzbar und unauffällig. 20 % (n=47/238) waren verdrängt aber abgrenzbar und 2 % (n=4/238) der Strukturen waren komprimiert oder nicht abgrenzbar.

Wurden nur die postnatalen MRT-Untersuchungen, bei denen auch ein pränatales MRT vorliegt (n=8), nachuntersucht, waren 74 % (n=100/136) der Strukturen abgrenzbar und unauffällig, 24 % (n=33/136) verdrängt aber abgrenzbar und 2 % (n=3/136) der Strukturen komprimiert oder nicht abgrenzbar.

Im Anschluss erfolgte der Vergleich, ob die Befunde prä- oder postnatal auffälliger waren, bzw. ob eine Struktur, die im einen MRT „unauffällig und abgrenzbar“ und im anderen MRT auf einmal als „verdrängt und komprimiert“ oder sogar als „infiltriert und nicht mehr abgrenzbar“ diagnostiziert wurde. Es zeigten sich in 28 % (n=38/136) der Fälle pränatal auffälligere Befunde als postnatal. In 15 % (n=20/136) waren die Befunde postnatal auffälliger als pränatal und zu 57 % (n=78/136) die Befunde prä- und postnatal identisch. Somit zeigte sich bei 28 % (n=38/136) der analysierten Strukturen eine falsch positive Aussage des pränatalen MRT gegenüber des postnatalen MRT.

Die pränatale MRT-Untersuchung zeigte häufiger schlechtere anatomische Befunde als sie sich im postnatalen MRT bewahrheiteten. Pränatal waren alle (n=8) untersuchten Tracheae pathologisch auffällig, n=3/8 „verdrängt und komprimiert“ und n=5/8 „infiltriert und nicht mehr abgrenzbar“. Postnatal traf dies hingegen für n=6/8 der Tracheae zu, die verdrängt, aber abgrenzbar waren. n=2/8 waren unauffällig. Somit zeigten sich pränatal fünf komprimierte Tracheabefunde, die sich postnatal nicht bestätigten. Das gleiche gilt für die Mandibula. Pränatal waren n=5/8 auffällig, postnatal jedoch nur n=2/14. Beim Larynx, der Mundhöhle, dem Ösophagus, der Epiglottis, dem M. sternocleidomastoideus, der A. carotis communis links und rechts, der A. carotis interna links und rechts, der V. jugularis interna links und rechts, den Orbitae und der Frage nach einer Tumorausbreitung nach intrakraniell zeigte das pränatale MRT eine ähnliche Auffälligkeit wie das postnatale MRT. Eine schlechtere Darstellung kam nur zur Klärung des Befundes der Thyroidea vor. In n=3/8 zeigten sich die Strukturen postnatal schlechter, in n=4/8 gleich und in n=1/8

besser verglichen mit dem pränatalen MRT. Insgesamt zeigten sich die analysierten Strukturen im postnatalen MRT besser sichtbar.

Die zeitliche Einteilung post OP und damit auch die Zeitangaben der postnatalen MRT, wurde immer in Tagen postpartal dokumentiert. Für den intraindividuellen Vergleich der prä- mit den postnatalen MRT wurden die Zeitangaben der postnatalen MRT auf die Wochenanzahl seit dem Zyklusbeginn berechnet. Ein interindividueller Vergleich der Tumorumfänge war aufgrund der großen Individualität der Tumore bei kleiner Absolutzahl nicht möglich.

Bei acht pränatalen und zwölf postnatalen MRT-Untersuchungen konnten die Tumorumfänge bestimmt werden. Zwei postnatale MRT-Untersuchungen waren lediglich im IntelliSpace einsehbar, nicht jedoch im IMPAX auswertbar. Eine Volumina mittels Polygonmarkierung unterblieb in diesen beiden Fällen. Bei insgesamt neun Patienten wurden Durchmesser der Teratome in den pränatalen Sonographieuntersuchungen dokumentiert, wobei wiederum bei nur sechs Patienten ein prä- oder postnatales MRT vorlag, in dem das Tumorumfang bestimmt werden konnte. Die Schnittmenge der Volumenuntersuchungen von Sonographie zum pränatalen MRT betrug fünf Vergleiche.

Zum Methodenvergleich der gemessenen sonographischen und im MRT ermittelten Tumorumfänge (Abb. 4) wurden die Daten mittels eines Bland-Altman-Diagramms (Martin Bland und Altman, 1986) dargestellt. Dabei zeigt nach Ermittlung des Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman von $\rho=0.3418$ kein statistisch signifikanter Trend. Somit sind die gemessenen Volumina der MRT nicht mit denen aus den Sonographien vergleichbar, wobei die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte bei geringer Fallzahl zum Teil mehrere Tage bis Wochen auseinander lagen.

In der Gegenüberstellung Tumorumfänge und Verdrängung anatomischer Strukturen hingegen fand sich eine Korrelation zwischen dem gemessenen Tumorumfang im pränatalen und postnatalen MRT zur Anzahl der verdrängten Strukturen, welche im pränatalen bzw. postnatalen MRT ersichtlich waren (Abb. 5). Je größer das Tumorumfang, desto mehr anatomisch wichtige Strukturen waren verdrängt. Die lineare Regression zeigt sich statistisch hochsignifikant, sowohl bei der pränatalen Korrelation mit $p=0,0007$ als auch bei der postnatalen Korrelation mit $p=0,0010$.

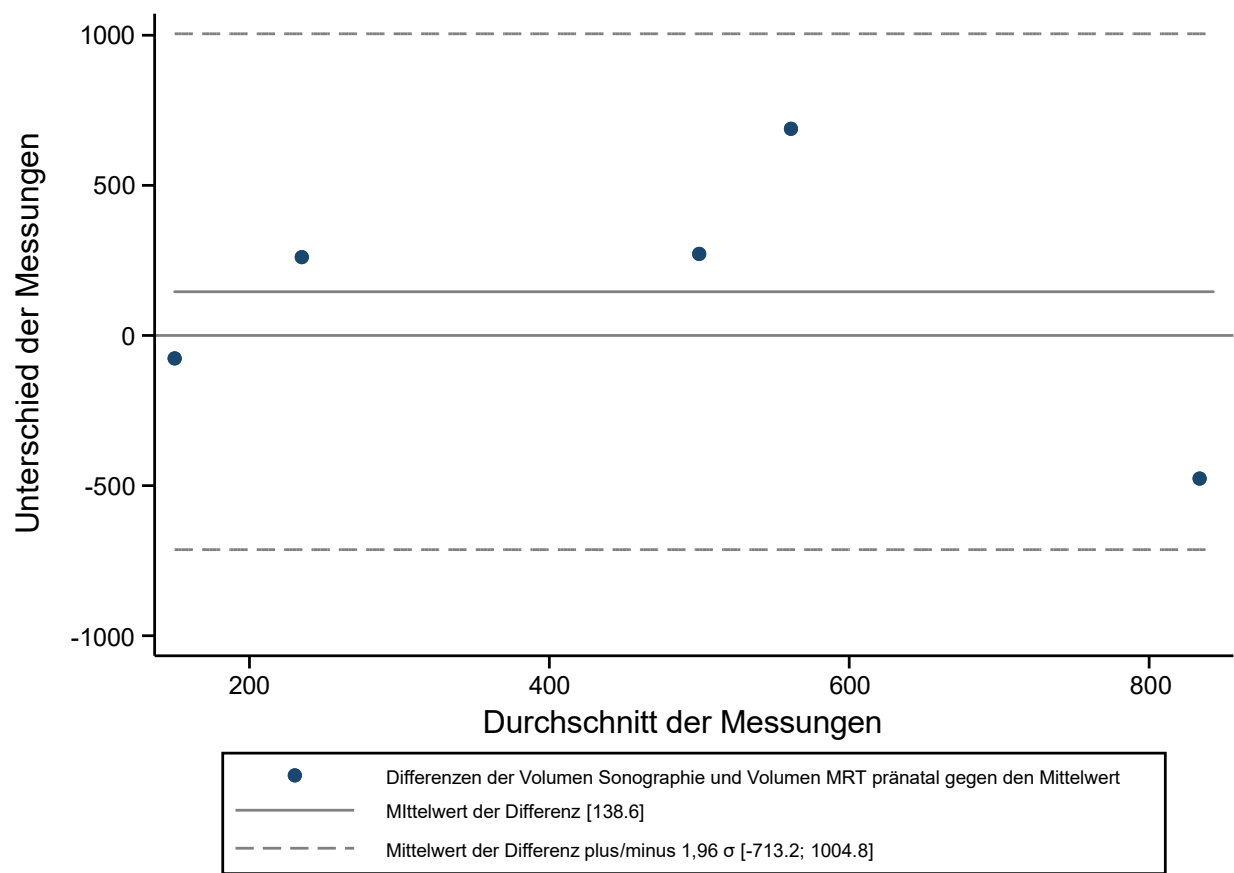


Abb. 4: Bland-Altman-Diagramm der gemessenen Tumorvolumen in der Sonographie und im MRT pränatal. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Trend zwischen den gemessenen Tumorvolumen.

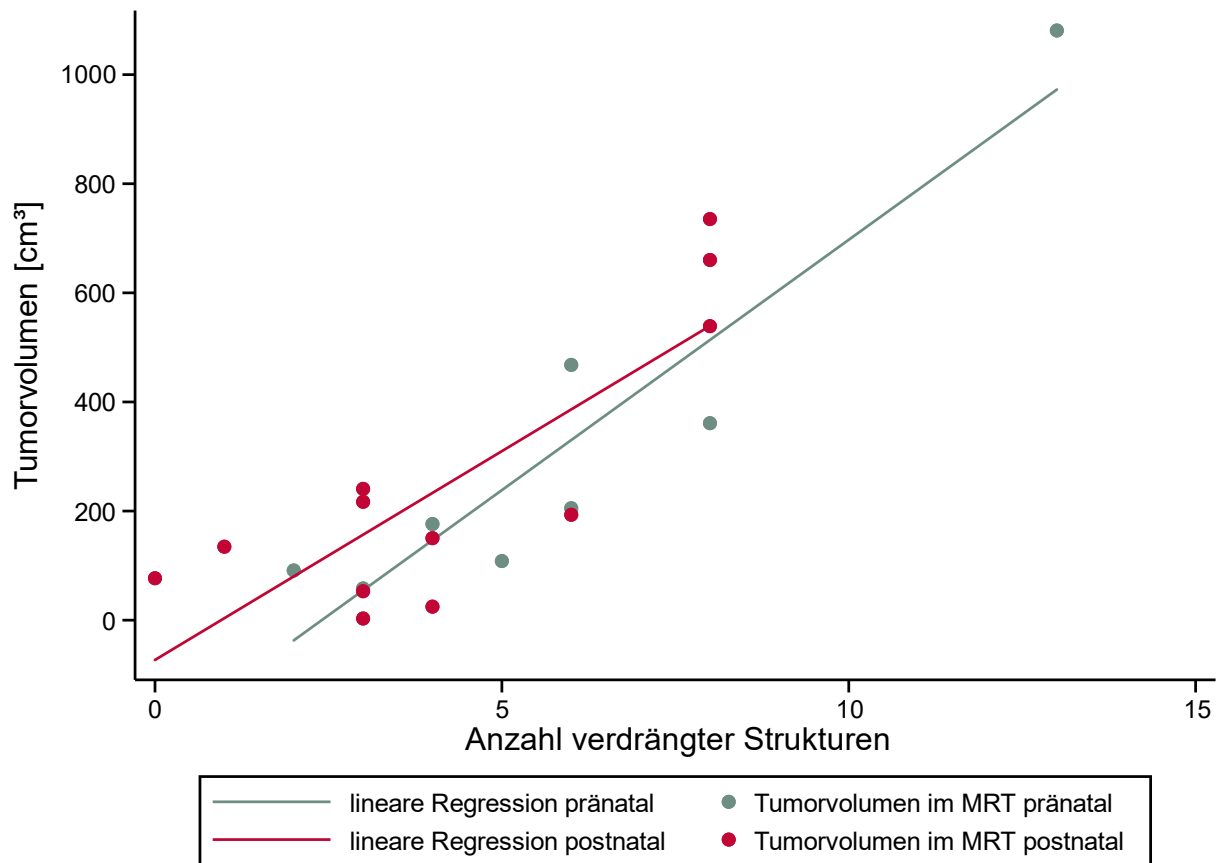


Abb. 5: Lineare Regressionsanalyse zur Beziehung zwischen Tumorvolumen und Anzahl verdrängter Strukturen im MRT pränatal (n=8) und postnatal (n=12). Die Regressionskoeffizienten sind für die postnatale (p=0,001) und pränatale Gruppe (p=0,001) signifikant. Der Interaktionsterm zur Prüfung unterschiedlicher Steigungen ist ebenfalls signifikant (p=0,006).

Hinsichtlich des Tumorwachstums imponierten unterschiedlichste Zunahmen. Insgesamt lagen für sieben Patienten jeweils eine prä- und postnatale MRT-Untersuchungen vor, aus denen mit Hilfe des zeitlichen Abstandes die Zunahme des Tumorvolumens bestimmt wurde. Das Tumorwachstum betrug zwischen 14 cm³ und 169 cm³/Woche mit einem durchschnittlichen Tumorwachstum von 67 cm³/Woche und einer Standardabweichung (standard deviation, SD) von 62,24 cm³. Die maximal beobachtete Größenzunahme beträgt 169 cm³/Woche und wurde im Rahmen der vorliegenden Auswertung bei 20 % aller Teratome beobachtet. Die untersuchten Tumorentitäten waren allesamt Teratome, lediglich bei dem Tumor mit der geringsten Wachstumsrate (14 cm³/Wo) handelte es sich um ein Lymphangiom. Anmerkend sei darauf hingewiesen, dass bei einem Teratompatienten eine negative Wachstumsregression von -1,9 cm³ berechnet wurde.

3.4 Stationäre Verweildauer

Die Länge des gesamten stationären Aufenthaltes betrug für die zwölf Überlebenden von 18 in domo geborenen Kindern median 25,5 Tage (IQR 14,5;49), mit einem Minimum von einem Tag und einem Maximum von 122 Tagen. Zwölf von 18 Kindern bedurften einer intensivmedizinischen Therapie mit einer medianen Beatmungsdauer von 6,5 Tagen (IQR 1;21), wobei die kürzeste Beatmungszeit einen Tag und die längste 85 Tage dauerte. Unter Berücksichtigung der Überlebensrate (n=10) korrigiert sich die mediane Beatmungsdauer auf 11 Tage (IQR 4;27) mit einem Minimum von einem Tag und ein Maximum von 85 Tagen. Insgesamt verstarben sechs Patienten (n=6/18), zwei Neugeborene bereits am Tag der Geburt, drei Kinder an Tag 13, 15, 17 bzw. das Älteste an Tag 85.

3.5 Pathologie

Insgesamt lagen von 18 Teratomen eine histopathologische Aufarbeitung vor. Kein histopathologisch untersuchtes Teratom zeigte malignes Wachstum. Jedes untersuchte Teratom war eingekapselt. Ein Grading nach Gonzales-Crussi lag für zehn Teratomfälle vor. Die Teratome zeigten einen Reifegrad zwischen 0 und 2. Viermal wurde ein Grading von 0, fünfmal ein Grading von 1 und einmal ein Grading von 2 bei den Teratomen beobachtet. Somit zeigte sich eher ein niedriger Reifegrad nach Gonzales-Crussi, der für ausgereifere Tumoren spricht.

3.6 Outcome

Im Follow-up konnten 15 Patienten nachbeobachtet werden. Dabei zeigte sich, dass nach der Erstoperation in acht Fällen (n=8/15) Folgeoperationen indiziert waren. Zweimal wurde eine Neck Dissection (Halsoperation) durchgeführt, einmal eine plastische Rekonstruktion der Makrostomie. Weitere Eingriffe bestanden in einer Implantation eines Ommaya/Rickham-Reservoirs, einer VP/VA-Shuntimplantation (aufgrund eines Hydrozephalus), eine Parazentese am Mittelohr, eine Tympanoplastik mit Mastoidektomie und eine Osteoplastik des Oberkiefers mit Auflagerung und Interposition mittels Beckenkammosteoplastik von rechts bei Lippen-, Kiefer-, Gaumenspalte.

Operationen zur Behandlung eines im Verlauf auftretendes Rezidives wurden im Falle des Rhabdomyosarkoms und bei Vorliegen einer Desmoidfibrose nötig. Bei zwei Patienten mit jeweils einem Rhabdomyosarkom traten operationswürdige Rezidive, ebenso trat im Falle der Desmoidfibromatose ein singuläres Rezidiv auf. Insgesamt fanden sich keine Metastasen in allen Probanden. Alle drei Patienten konnten trotz Rezidiv durch eine erneute Operation geheilt werden und waren je nach letztem Zeitpunkt der Kontrolle drei bis sieben Jahre rezidivfrei.

Bei 13 Patienten lagen Werte zu Größe und Gewicht während des Heranwachsens vor. Zwei Patienten hatten ein Gewicht von über 25 % des WHO-Durchschnitts. Bei neun Patienten bewegte sich das Gewicht innerhalb von 25 % über und unter dem WHO-Durchschnitt, bei zwei Patienten lag das Gewicht unterhalb des 25-prozentigem WHO-Durchschnitts (jeweils bezogen auf das Alter des Patienten). Hinsichtlich der Körpergröße lagen vier Patienten über dem 25-prozentigem WHO-Durchschnitt, acht Patienten innerhalb der 25-prozentigen Grenze und nur ein Patient unterhalb des 25-prozentigem WHO-Durchschnitts bezogen auf das jeweilige Alter zum Zeitpunkt der Messung (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006).

3.7 Patientenzufriedenheit

Es konnten bei insgesamt sechs Patienten beziehungsweise bei einem oder beiden Elternteilen der PedsQL durchgeführt werden. Jeweils zwei Patienten waren im Alter von 2-4 Jahren, 5-7 Jahren bzw. 8-12 Jahren. Die durchschnittliche Werte des PedsQL wurden der Literatur entnommen (Varni et al., 2003) und die standard deviation (SD) ist jeweils hinter dem Gesamtscore angegeben.

Aufgrund der geringen Anzahl an Untersuchungen wurden die Gruppen zusammengefasst, nicht nach Alter unterteilt und mit der Gesamtpopulation der Kinder, welche jünger als 18 Jahre sind, verglichen. Eine statistische Auswertung konnte nicht durchgeführt werden, aber alle Bereiche der ausgewerteten Fragebögen lagen innerhalb der SD der Literaturwerte. Auffallend war jedoch, dass der körperliche, soziale und kognitive Bereich über den mittleren Werten der Literatur lagen und der emotionale Bereich sowohl im Fragebogen der Kinder als auch in denen der Eltern unterhalb des Literaturmittelwerts (Siehe Tab. 1).

Tab. 1: Auswertung des PedsQL mit Gegenüberstellung der Literatur. Die Umfrage deckt sich mit der in der Literatur vorliegenden Mittelwerten und liegt teilweise sogar im oberen Bereich der Standardabweichung.

	Umfrage	Literatur	SD Literatur
Fragebogen Kind			
Gesamt	85	82,87	13,16
Körperlicher Bereich	88	86,86	13,88
Emotionaler Bereich	65	78,21	18,64
Sozialer Bereich	98	84,04	17,43
Kognitiver Bereich	90	79,92	16,93
Elternfragebogen			
Gesamt	83,81	81,34	15,92
Körperlicher Bereich	94,97	83,26	19,98
Emotionaler Bereich	72,84	80,28	16,99
Sozialer Bereich	93,34	82,15	20,08
Kognitiver Bereich	85,97	76,91	20,16

4. Diskussion

4.1 Schwierigkeiten bei retrospektiven Recherchen

Entsprechend des retrospektiven Studiendesigns lagen die erhobenen Daten teilweise nur unvollständig vor oder fehlten. Es zeigte sich, dass eine möglichst allumfassende und konsistente Datenerhebung im Rahmen der klinischen Routine nur bedingt die Qualitätskriterien einer kritischen, prospektiv angelegten Studie unter Observation hinsichtlich Validität und Datengenauigkeit erfüllen kann. Redundant erhobene Parameter, wie z. B. Gewicht und Größe der Patienten bzw. der Mütter wichen zum Teil binnen kürzester Zeitfenster unphysiologisch und jenseits einer möglichen Mess- oder Erhebungsschwankung voneinander ab.

Durch fehlende Dokumente, sei es durch Nichterhebung, fehlende Archivierung oder Wegzug der Patienten, konnten je nach Untersuchungskriterium von den insgesamt 43 Patienten je nach Fragestellung lediglich 10 bis 20 Patientenfälle detailliert analysiert werden.

4.2 Tumormarker und -parameter

Perinatale Screeningmethoden beinhalten u. a. neben Ultraschallmessungen des Fruchtwassers auch umfassende Ultraschalluntersuchungen des Fötus sowie laborchemische Blut- bzw. Fruchtwasseranalysen der Mutter. Erstes Indiz für das Vorliegen eines Epignathus respektive Tumors im Kopf-/Halsbereich kann, wie eingangs erwähnt, ein Polyhydramnion sein. Die übermäßige Menge an Fruchtwasser wird pathophysiologisch dem erschwerten kindlichen Schluckakt aufgrund der massiven Raumforderung zugeschrieben und tritt bei Epignathi in 20-30 % der Fälle auf (Tonni et al., 2010a; Bergé et al., 2004; Halterman et al., 2006). Bei Verdacht auf das Vorliegen eines Polyhydramnion wird das Fruchtwasser nach den sonographischen AFI- oder SDP- (single deepest pocket) Kriterien beurteilt, wobei der AFI häufiger zur Überdiagnose eines Oligohydramnions, der SDP-Index eher zur Überdiagnose von Polyhydramnien tendiert (Kehl et al., 2016; Nabhan und Abdelmoula, 2008). Im Rahmen der hiesigen Pränataldiagnostik wurden die AFI-Kriterien evaluiert. Dabei zeigte sich im eigenen Krankengut in 4 von 8 Fällen ein Polyhydramnion

und ist unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahl nahezu übereinstimmend mit den Angaben der Literatur von 30 % (Herman und Siegel, 2008; Moon et al., 2015), laut derer eine, teilweise sogar mehrfache, Amnioreduktion(en) indiziert sein können (Shamshirsaz et al., 2021).

Eine rasant zunehmende Bedeutung in der Tumordiagnostik gewinnen immunhistochemische Analyseverfahren. So können Tumormarker früh einen Hinweis für das Vorliegen einer Fehlbildung wie den Epignathus liefern. Erhöhte maternale AFP-Spiegel im Blut oder Fruchtwasser des hepatisch synthetisierte Alpha-1-Fetoprotein (AFP) wurden bei kindlichen Kopf- und Hals-Teratome gefunden (Moon et al., 2015; El-Musa et al., 2006; Bader et al., 2004). AFP wird vor allem in der kindlichen Leber aber auch im Dottersack während der frühen fetalen Entwicklung synthetisiert. Es ist ein valider Marker für embryonale bzw. aus dem Dottersack stammende Tumore und während der gesamten Schwangerschaft vorhanden. Erhöhte AFP-Werte zeigten bei guter Selektivität jedoch eine eingeschränkt Sensitivität hinsichtlich Detektion maligner Transformationen, wobei diese mit dem Malignitätsgrad korrelierte (Kadlub et al., 2014; Peiró et al., 2016). Auch in den in der vorliegenden Studie war das AFP in allen nachuntersuchten Fällen erhöht (10.602 bis >100.000 ng/ml), stieg unmittelbar postoperativ an, fiel nach einigen Tagen wieder deutlich ab (1 bis 29.599 ng/ml) und zeigt neben der Detektion auch den Nutzen als Verlaufsparmeter. Für die Rhabdomyosarkomkasuistik im eigenen Krankenkollektiv lag ein missing vor.

Als weitere relevante Kopf-/Halstumormarker sind die beiden Hormone pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) und Beta-humanes Choriongonadotropin (β -hCG) zu nennen (Wenrer et al., 2016). Das während der Schwangerschaft produzierte β -hCG kann Hinweise auf Vorliegen einer Fehlbildungen oder eines malignen Tumors des Kindes geben (Peiró et al., 2016). So wurde in einem Patientenfall der vorliegenden Studie, wie in dem Casreport von Werner, erniedrigte β -hCG- und erhöhte PAPP-A-Werte der Mutter gefunden (Werner et al., 2016).

Die typischer Weise bei neuroendokrinen Tumoren erhöhte neurospezifische Enolase (NSE) scheint auch bei Teratomen oder Epignathi auffällig zu sein. In der vorliegenden Studie konnte in einem Patientenfall eine erhöhte Konzentration im Blutserum festgestellt werden (NSE=59,3 μ g/l postnatal und 25 μ g/l post OP), pathohistologisch wurde die Raumforderung als ein Rhabdomyom diagnostiziert. Entsprechend der histologischen Strukturen mag aber auch bei Verdacht auf ein Teratom entsprechend der vorliegenden

Untersuchung die NSE Bestimmung sinnvoll erscheinen. Des Weiteren kann die NSE auch in histopathologischen Resektaten dargestellt werden. Dort zeigt sie sich spezifisch für neuronale oder auch neuroendokrine Zellen, wie sie z. B. in der Lunge oder im zentralen Nervensystem und damit auch in Teratomen vorkommen (Ozturk et al., 2012).

Eine kurze Zusammenfassung der laborchemischen Marker in unseren Untersuchungen kann der Tab. 2 entnommen werden.

Tab. 2: Zusammenfassung der erhobenen laborchemischen Marker

	Teratom	Rhabdomyom
AFP	erhöht	erhöht
NSE		erhöht
β -hCG	normwertig	normwertig
β -hCG (Mutter)	erniedrigt	
PAPP-A (Mutter)	erhöht	

Potentiell können auch erhöhte Acetylcholinesterase- (AChE) Werte im Fruchtwasser auf das Vorhandensein eines Teratoms hinweisen (González Horta et al., 2000; Brühwiler et al., 1995), diese wurde aber in den nachuntersuchten Fällen nicht näher bestimmt. Gleich verhält es sich mit dem laborchemische Marker Carcinoembryonales Antigen (CEA).

Ein hoher Mehrwert in der Epignathusdiagnostik liegt vor allem in der Kombination der unterschiedlichsten Screeningtechniken und Bestimmung vorgenannter Labormarker, ohne dass bis dato diesbezüglich allgemeingültige Kriterien formuliert wurden. Die inhomogene und inkonstante Datenlage in der vorliegenden Untersuchung zeigt, dass auch für die seltene Tumorentität Epignathus der Bedarf nach Standardlaborbestimmungen im Falle eines auffälligen Sonographiebefundes entsprechend dem aktuellen Forschungsstand besteht und die Bestimmung von Tumormarkern wünschenswert ist. In der aktuellen S1-Leitlinie zu extrakraniellen Keimzelltumoren werden das AFP und das humane Gonadotropin (HCG), das vor allem zur Frühdiagnostik von Chorionkarzinomen verwendet wird, erwähnt. Die Bestimmung möglicher weiterer Tumormarker bleiben in der Leitlinie unerwähnt.

4.3 Embryogenese

Typischerweise enthalten kindliche Teratome im Kopf- und Halsbereich Gewebe wie Knorpel, Knochen, Fettgewebe, Muskelgewebe, Nervengewebe und Drüsengewebe zu unterschiedlichen Anteilen (Carvalho et al., 2017; Kadlub et al., 2014). Kopf-/Halsteratome zeichnen sich durch eine in der Regel gute Ausdifferenzierung der Gewebesubtypen aus. Embryonale Gewebestadien sind deutlich seltener und können auf die pluripotente Natur der Zellen im Teratom hinweisen. Histopathologisch werden Teratome entsprechend der WHO-Klassifikation in vier Grade eingeteilt, wobei Grad 0 reife, komplett differenzierte Teratome beschreibt und die Grade 1-3 das Vorkommen von <10 %, 10 bis 50 % bzw. >50 % unausgereiftes Gewebeanteile festlegen (Peiró et al., 2016).

Ein Teratom besteht histologisch zumeist aus allen drei Keimzellen, wobei es in seltenen Fällen auch Teratome gibt, welche aus nur zwei Zellschichten bestehen (Peiró et al., 2016; Isaacs, 2005, 2002). Zur Pathogenese von Teratomen im Kopf- und Halsbereich postuliert die Theorie, dass embryonales Gewebe (Urkeimzellen, im englischen precursor germ cell (PGC)) in der Nähe des Primitivstreifens und der Chorda dorsalis seinen steuernden Einfluss auf die totipotenten Zellen aus einem bis dato unerklärlichen Grund verliert. Dadurch wird eine unorganisierte Differenzierung ermöglicht, die ihren Ausgang von Veränderungen in den Zellmembranen hat (Shah et al., 2009; Vandenhaute et al., 2000). Die Urkeimzellen wandern in der vierten bis sechsten Schwangerschaftswoche von dem Primitivstreifen extraembryonal über das Entoderm in das Mesenterium der Genitalleiste ein, welches sich schlussendlich in Keimdrüsengewebe (Gonaden) umwandelt. Aufgrund der Wanderung dieser Keimzellen über den Darm zum Urogenitaltrakt trägt diese Theorie zur Erklärung der Entstehung und der häufigen ektopischen (sakrokokzygealen) Lokalisation von Teratomen bei, obwohl die genaue Pathogenese noch nicht vollständig verstanden ist (Celio MR. und Damilano A., 2023; Peiró et al., 2016; Jadhav et al., 2017). Weitere Forschung ist erforderlich, um die zugrunde liegenden Mechanismen und Faktoren zu klären.

Lymphangiome hingegen zeigen sich häufig als lymphatische Fehlbildung im Kopf-/Halsbereich. Die Inzidenz wird mit eins zu 6000 bis 16000 Geburten angegeben, wobei 50% der Gesamtfälle bei der Geburt auftreten und diese sich gleichmäßig auf beide Geschlechter verteilen. Einige Autoren gehen davon aus, dass der Ursprung der Fehlbildung in den

lymphatischen Gefäßen liegt wobei wiederum andere an eine Verblockung der lymphatischen Gefäße glauben, welche zu einer Stauung und schließlich zu einer Angiektasie und Proliferation führt. Dadurch erklärt sich auch die zystenartige Struktur von Lymphangiomen (Ha et al., 2014; Manzini et al., 2020).

Sarkome werden in Weichteilsarkome und Sarkome des Skelettsystems unterschieden. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein Fall mit einem histopathologisch diagnostizierten entdifferenziertem Weichteilsarkom. Dieses kann grundsätzlich in jeder Lokalisation des Körpers aus dem Weichteilgewebe entstehen und ist eine maligne Neoplasie. Sarkome können unter anderem auch in Rhabdomyosarkome gruppiert werden, welche auch als häufigste maligne Tumore des Weichgewebes im Kindesalter beschrieben sind. Das Rhabdomyosarkom kann mit seinem aggressiven Wachstum ubiquitär im Körper vorkommen und es wird beschrieben, dass es einen mesenchymalen Zellursprung besitzt. Diese entarteten mesenchymalen Zellen zeigen eine Neigung zur Differenzierung in quergestreifte Muskulatur (Wen et al., 2020).

Eine ebenfalls in unserem Patientenkollektiv vorgekommene Diagnose war der MNTI. Initial wurde ein Ursprung aus der Neuralleiste vermutet, der sich später auch bestätigte. Der Tumor kommt sehr selten vor und histologisch zeigen sich melaninhaltige, epithelartige Zellen (Cardesa et al., 2009; Chrcanovic und Gomez, 2019).

Das Neuoblastom entsteht auch aus Zellen der Neuralleiste, wobei bisher keine familiären Prädispositionen oder Umwelteinflüsse eruiert werden konnten und somit die Ätiologie bis dato unbekannt ist (Weinstein et al., 2003).

Die zervikale Thymuszyste entsteht hingegen durch persistierende epitheliale Reste des Thymopharyngealganges, der sich während der embryonalen Entwicklung bildet (Aydin et al., 2020).

Meningoencephalocelen entstehen durch die fehlerhafte Schließung des Neuralrohres während der Embryonalentwicklung. Einige Studien zeigen, dass Umweltfaktoren, genetische Faktoren aber auch das Alter der Mutter während der Schwangerschaft Einfluss haben können (Perrotta et al., 2021).

4.4 Fetozyde

In vier Fällen von fetalen Anomalien wurden Schwangerschaftsabbrüche in unterschiedlichen Gestationswochen durchgeführt. Bei infauster Prognose auf Grund einer ausgedehnten Tumormasse mit ungünstiger Lage und Wachstum in den Rachenraum wurde bereits in der 26+1 Woche ein Abbruch der Schwangerschaft herbeigeführt. Die Volumenberechnung ergab zu diesem Zeitpunkt eine Tumorausdehnung von ca. 282,74 cm³ mittels Ellipsoidberechnung. Als Nebendiagnose lag bei dem Fetus eine Kardiomegalie vor.

In zwei weiteren Fällen entschieden sich die Eltern nach Diagnosebekanntgabe zum Schwangerschaftsabbruch in der 30+4 und der 30+5 SSW. Im ersten Fall lag neben dem ex post diagnostizierten massiven unreifen Teratom eine hypertrophe Plazenta mit dissoziierter Zottenreifungsstörung bezogen auf das Gestationsalter vor. Bei dem zweiten Fetus fand sich ein kombiniert cerebrofacialer Tumor mit Hydrocephalus. Die Tumorgöße betrug entsprechend der Ellipsoidhochrechnung 130,63 cm³ und nahm seinen Ausgang von der linken Hirnhemisphäre. Klinisch lag am ehesten ein Teratom vor. Eine detaillierte pathohistologische Untersuchung des Fötus unterblieb auf Wunsch der Eltern.

Der vierte Fetozyd in der 33+1 SSW wurde bei Nachweis eines großen linksseitigen Epignathus mit Ausdehnung nach intrakraniell bis zur Schädelkalotte aufgrund der sehr ungünstigen Prognose auf Wunsch der Eltern durchgeführt. Bei der Mutter wurde ein massives Polyhydramnion diagnostiziert.

Eine Autopsie der Kinder wird häufig durch die Eltern abgelehnt. Alternativ können bildgebende Verfahren, die eine höhere Akzeptanz von Seiten der Eltern haben, perinatale post-mortem Sonographien, MRT und CT eingesetzt werden (Shelmerdine et al., 2019).

Anmerkend sei darauf hingewiesen, dass die vorgenommenen Schwangerschaftsabbrüche nach interdisziplinären Fallkonferenzen und mehreren Beratungsgesprächen mit den Eltern entsprechend den in Deutschland geltenden Voraussetzungen des Schwangerschaftsabbruchs § 218 des Strafgesetzbuches erfolgten. Dieser besagt, dass bei Vorliegen der Einwilligung der Schwangeren und ärztlicher Durchführung die Indikationsstellung unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren, nach Evaluation einer konkreten Gefahr für das Leben oder einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren und mit Rücksicht auf eine nicht zumutbare Alternative gegeben sein muss.

Bis zur 24. SSW ist ein Abbruch für die Schwangere nach einer verpflichtenden Schwangerschaftskonfliktberatung straffrei möglich, der Arzt und alle Beteiligten machen sich jedoch bei einer Abtreibung ab der 14. SSW strafbar (Kaisenberg et al., 2005).

In der aktuellen Studienlage gibt es momentan keine eindeutigen Kriterien für und gegen einen Schwangerschaftsabbruch. In den meisten Case-Reports wird sich lediglich auf eine multidisziplinäre Diskussion ohne nähere Erläuterung der Entscheidung und auf die Zustimmung der Eltern bezogen. Nur die wenigsten Kasuistiken begründen den Abbruch der Schwangerschaft, falls dieser durchgeführt wurde. Generell wird zu einer vorzeitigen Beendigung der Schwangerschaft geraten, wenn eine langfristige Schädigung benachbarter wichtiger Strukturen und damit einhergehende, teilweise schwerwiegende, Störungen (wie Schluck- und Sprachstörungen aufgrund einer Zungengrundresektionen oder Begleiterkrankungen wie eine Lungenhypoplasie mit abnormen Vitalfunktionen) bereits pränatal absehbar sind (Barthod et al., 2013).

4.5 Maternaler B-Scan

Der Vergleich zwischen 2D-, 3D- und 4D-Ultraschall in der pränatalen Diagnose von kindlichen Kopf- und Halsteratomen ermöglicht eine umfassendere Beurteilung der Tumore und unterstützt die Entscheidungsfindung für die optimale Geburts- und Behandlungsstrategie (Takagi et al., 2014). Eine Früherkennung von Teratomen im Kopf- und Halsbereich ist generell ab dem 2. Trimester mittels Sonographie möglich, wobei manche Autoren 3D-Sonographie schon ab der 10. Schwangerschaftswoche empfehlen (Dar et al., 2009). Im Allgemeinen ist 3D-Sonographie als unterstützende Ergänzung zu der routinemäßig durchgeführten 2D-Sonographie vorteilhaft, je mehr Daten vorliegen, umso genauer könne sich ein Bild von der vorliegenden Situation gemacht werden und das weitere Procedere geplant werden (Allen, 2011). Farbkodierte Doppler-Sonographie (FKDS, Synonym: Angiodynographie) können zudem Stenosen oder vaskuläre Insuffizienzen dedektieren. Speziell im Rahmen der pränatalen Teratomdiagnostik im Kopf-/Halsbereich kann die FKDS Aufschluss über die Vaskularisierung des Tumors und weitere Komorbiditäten wie eine Herzinsuffizienz geben (Werner et al., 2016). Die Sensitivität sonographisch intrakranielle Tumore zu detektieren liegt bei 70 %, für das MRT bei 98 % (Xia et al., 2017) und eine Übereinstimmung von MRT- und Sonographiebefunden wird in 70 % beobachtet.

In 8 % differieren die Befunde jedoch komplett und in 22 % zum Teil. Im Falle unklarer sonographischer Befunde sollte daher in jedem Fall ein MRT durchgeführt werden (Xia et al., 2017). In der Literatur sind keine speziell zur Tumordetektion bezogenen bei Epignathi beschrieben.

Entsprechend der Daten der vorliegenden Nachuntersuchung am Universitätsklinikums Bonn (UKB) zeigt sich, dass es signifikante Abweichungen zwischen der sonographischen Volumetrie mit den ROI-MRT-Volumina gibt (Siehe Abb. 4). Insbesondere Volumina polymorpher oder großer Tumoren differieren teilweise stark zwischen den beiden Untersuchungsverfahren (-77 % bis +78 % Volumenunterschied), so dass bei großvolumigen Tumoren im Kopf-/Halsbereich, wie bereits von Xia et al. 2017 empfohlen, ein MRT-Untersuchung indiziert ist. Bei der genauen Dimensionsbestimmung und Fragen nach Verschiebung oder Kompression der Trachea ist das MRT der Sonographie überlegen (Ng et al., 2019), wie es auch die Datenlage der vorliegenden Studie zeigt.

Große Strukturen wie die Trachea, die Mandibula, die Mundhöhle, die Orbitae, der Larynx, eine intrakranielle Tumorausbreitung und der Ösophagus waren prinzipiell einfacher zu beurteilen als die restlichen, teilweise deutlich diffizileren, Strukturen. Besonders die Aa. carotides internae mit den Vv. jugulari internae und die Thyroideae waren je nach Lage der Tumormasse nur zu erahnen.

Eine pränatale (low dose) CT-Untersuchung ergänzend zur Sonographie stellt aktuell keine Alternative zum MRT dar. Wegen seiner niedrigen Detailgenauigkeit bei knorpeligen und zystischen Strukturen verbunden mit dem erhöhten Strahlenrisiko trotz Einsatz moderner Detektoren mit hoher DOE (Detective Quantum Efficiency) und Filtertechnologien (Bos et al., 2023) ist der diagnostische Mehrwert in der Nutzen-Risiko-Abwägung gering. Es kann bei soliden Tumoranteilen zwar weitere Informationen liefern, jedoch bleibt das MRT Mittel der Wahl (Kadlub et al., 2014). Erst, wenn ein postnatales MRT keinen Rückschluss auf den Ursprung der Tumormasse erlaubt oder keine akkurate Planung der chirurgischen Exzisionsgrenzen möglich sind, kann ein CT indiziert sein (Allen, 2011).

4.6 Unterschiede der prä- und postnatalen MRT

In der Regel wurde im untersuchten Patientenkollektiv neben (3D-)Ultraschalluntersuchungen zusätzlich eine pränatale und/oder postnatale MRT-Diagnostik durchgeführt. Auf

Grund der unter 2.2 erwähnten Restriktion fehlender Sonographierohdaten konnten spezielle zervikofaziale anatomische Fragestellung nur bei Nennung im Befundbericht berücksichtigt werden und die Aussagekraft pränataler MRT- durch den Vergleich mit postnatalen MRT-Untersuchungen verifiziert werden. Ziel war die Klärung, ob aberrante zervikofaziale Strukturen im pränatalen MRT zur Darstellung kommen bzw. wo die diagnostische Grenze aktueller pränataler MRT-Diagnostik aus mund-kiefer-gesichtschirurgischer Sicht liegt.

In der Literatur wird das postpartale MRT als präzise und indiziert angesehen, insbesondere zur Konkretisierung pränataler sonographischer Pathobefunde und zur Festlegung von Therapieregimen herangezogen (Rona et al., 2010). Im prä- zu postnatalen Vergleich zeigt sich laut Literatur, dass das postnatale MRT häufig keinen zusätzlichen Nutzen bringt (Runggaldier et al., 2023). Vereinzelt sind die Strukturen zwar präziser beurteilbar, jedoch nur selten zeigen sich Befundabweichungen. Die bessere Qualität wird dem Fehlen von Bewegungsartefakten zugeschrieben, da unter Narkose die vormals intrauterine fetale Bewegung ausbleibt (Bekiesinska-Figatowska et al., 2016). Aktuelle Weiterentwicklungen in der MRT-Diagnostik, wie das Embrace Neonatal MRT, bieten für die kleinen Patienten zudem im Rahmen der viscer- und neurocranialen Beurteilung zunehmend Vorteile. Das Embrace Neonatal MRT ist für Kinder mit einem Körpergewicht von 1-4,5 kg und einem Kopfumfang bis 38 cm ausgelegt und ermöglicht eine Untersuchung im Inkubator auf der Neugeborenenintensivstation. Klinisch zeigen erste Studien, dass die Ergebnisse mit konventionellen 3-Tesla-Scans vergleichbar sind (Thiim et al., 2022).

Entsprechend den Ergebnissen der retrospektiven Studie von Ng et al. ist das pränatale MRT in der Beurteilung der Halsanatomie insbesondere bezüglich der Darstellung der Atemwege der Sonographie dargestellt überlegen (Ng et al., 2019). Generell scheint das pränatale MRT einen detaillierteren Informationsgehalt als die Ultraschalldiagnostik zu haben und die Erstdiagnose bewahrheitet sich mit 80 % bis 93 % häufiger als bei der Sonographie mit 50 % bis 85 % (Zemet et al., 2020; Zheng et al., 2021).

Beim Vergleich prä- und postnataler MRT-Untersuchungen fiel auf, dass im pränatalem MRT häufiger auffällige Befunde als im postnatalen MRT diagnostiziert wurden. Dies betrifft vor allem die Trachea (n=8), die pränatal in allen Fällen zumindest mindestens verdrängt und komprimiert (n=3/8) oder sogar nicht mehr abgrenzbar (n=5/8) war, postnatal jedoch nur in sechs von acht Fällen verdrängt war und in zwei von acht Fällen sogar als

unauffällig beurteilt wurde. Zudem war die Darstellbarkeitsgrenze diffiziler anatomischer zervikofazialer Strukturen wie zum Beispiel die Thyroidea im pränatalen MRT geringer als in der postnatalen Bildgebung.

Das pränatale MRT kann hinsichtlich der weiteren Planung sinnvoll sein, allerdings ist eine Abgrenzung der Detailgenauigkeit bezüglich diffizilerer anatomischer Strukturen wie zum Beispiel der Vagina carotica nicht oder nur sehr erschwert möglich ist. Trotzdem stimmen 57 % (n=78/136) der pränatalen strukturellen Befunde mit den postnatalen Befunden überein.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass ein pränatales MRT hinreichend sachdienliche Informationen zur Tumorausdehnung, Tumorursprung und auch Informationen zur arteriellen und venösen Tumorversorgung liefern kann. Der Umfang der sekundär durchzuführenden operativen Tumoresektion sowie das EXIT-Manöver sind dadurch deutlich besser zu planen. Hinsichtlich des volumetrischen Tumorprogresses ist das Bild jedoch uneinheitlich. Über alle Teratome wurde eine durchschnittliche wöchentliche Größenzunahme von 67 cm³ (Größe einer Rosskastanie) beobachtet, wobei diese je nach Tumorentität sehr variabel war (SD mit 62 cm³). Die großen Unterschiede waren zudem der geringen Anzahl an Beobachtungen geschuldet. Entsprechend der aktuellen Literaturrecherche wurden bis dato die Wachstumsgeschwindigkeiten der Epignathi nicht beschrieben (Pubmed Database, Cochrane Database of Systematic Reviews, Deutsche Nationalbibliothek).

Das Kriterium Tumolvolumen korreliert dabei nicht direkt mit der Einschätzung einer Inoperabilität. Die Kinder mit Feto- bzw. postpartaler Letalität zeigten ein durchschnittliches Tumolvolumen von 439,18 cm³ und unterschieden sich damit vom Vergleichskollektiv mit einem durchschnittlichen Tumolvolumen von 260,8 cm³ gemessen im prä- bzw. postnatalen MRT. Aber auch Tumorgößen von 660,3 cm³ konnten erfolgreich behandelt werden. Schlussendlich entscheidet die Kombination von Tumorgöße und Lokalisation des Teratoms über die Prognose der Patienten (Ozturk et al., 2012). Eine intrakranielle Infiltration ist prognostisch deutlich schlechter zu werten als größere, auf die Halsregion begrenzte Teratome, sofern unter der EXIT-Prozedur eine Intubation durchführbar ist. Gelingt die Intubation des Kindes bei dem EXIT-Manöver, so ist die Prognose in der Regel nach der chirurgischen Tumoresektion gut und die Lebenserwartung normal (Tonni et al., 2017; Runggaldier et al., 2023).

4.7 Stationärer Aufenthalt und Komorbiditäten

Zweidrittel der Patienten des untersuchten Kollektivs wurden peripartal intensivmedizinisch therapiert und beatmet. Unter Berücksichtigung der Überlebensstatistik zeigt sich eine durchschnittliche Beatmungsdauer von 24 Tagen mit einem Minimum von einem Tag und ein Maximum von 85 Tagen (n=10 Patienten).

Die Epignathustherapie ist komplex, multimodal und erfordert neben einer sorgfältigen Operationsplanung eine Vielzahl an Behandlungsschritten inklusive sekundäre chirurgische Eingriffe. Grund dafür sind die zum Teil auftretenden begleitenden Komorbiditäten wie LKG-Fehlbildungen, Management der Tracheostomata oder auch Weichgewebs- und Narbenkorrekturen. Auch finden sich in der Literatur Case-Reports zu Teratomen, welche sich in mehreren Organen manifestieren (Johnston et al., 2007; Woodward et al., 2005). Allerdings gibt es bis dato keine weiteren Falldarstellungen zu multiplen extrakraniellen Teratomen im selben Organ.

Diese zusätzlichen gesundheitlichen Probleme können eine breite Palette von Anomalien umfassen. Obwohl vielfältig, haben sich die Therapien in der klinischen Praxis als handhabbar erwiesen. Typische Therapieoptionen sind Weichteilrekonstruktion, kieferorthopädische Behandlungen in Folge fehlgesteuerter Kieferrelationen, Atemwegsmanagement (Korrektur von Engpässen oder der Verschluss von Tracheostomata) oder Sprach- und Schlucktherapien, so dass sich in der Regel eine langfristige Nachsorge anschließt (Noy et al., 2022).

Im vorliegenden Untersuchungskollektiv wurde Folgebehandlungen, wie Tracheotomie mit anschließender Revision des Tracheostomas (n=1), die plastische Rekonstruktion bei Markostomie (n=1), die Implantation eines Ommaya/Rickham-Reservoirs (n=1), die Resektion eines Rezidivs aufgrund einer nicht in sano exzidierten Raumforderung aufgrund erschwerten OP-Verhältnissen (n=2), der Verschluss bei LKG-Spalte (n=5), einmal mit anschließender Osteoplastik im Oberkiefer (n=1), die mehrfache Parazentese mit anschließender Tympanoplastik und Mastoidektomie links (n=1), die Nasenmuschelkaustik (n=1), teilweise mehrmalige Probebiopsien (n=2) und eine Neck Dissection (n=2) durchgeführt.

Weichgewebschirurgische Eingriffe bestehen in der Notwendigkeit der Nachresektion des Epignathus, einer Narbenkorrektur oder Korrektur von überschüssigen Haut nach Tumorresektion kommen. In der Literatur werden plastische Korrekturen, insbesondere der Ohr-, Nasen- oder Kehlkopfregion und Korrekturen wie LKG-Spalten beschrieben. Dies geht auf die Vermutung zurück, dass sich Teratome während der sechsten bis achten Schwangerschaftswoche aus einer Fehlbildung bei der Mittellinienfusion hervorgehen und sich so oftmals Gaumen- oder durchgängige LKG-Spalten zeigen (Ozturk et al., 2012).

In der Gewichts- bzw. Körperlängenanalyse zeigt sich, dass nur zwei von 13 Patienten bzw. nur einer von 13 Patienten unter dem 25-prozentigem WHO-Durchschnitt lagen (WHO Multicentre Growth Reference Study Group, 2006). Die Prognose der operierten Kinder ($n=13$) mit zum Teil initial extrem großen Tumorstadien von durchschnittlich 248 cm^3 ($\text{min}=3 \text{ cm}^3$, $\text{max}=660 \text{ cm}^3$) und APGAR-Werten von sechs bis neun in der ersten Minute, wobei die APGAR-Werte nach Intubation nicht erfasst wurden, zeigte nach einer schnellen Rekonvaleszenz eine normale Entwicklung bezogen auf das Körperwachstum. In der internationalen Literatur werden APGAR-Werte nach Minute eins und fünf angegeben. In Deutschland, so auch in der vorliegenden Studie, wird zusätzlich der APGAR-Wert nach zehn Minuten erfasst. In der Literaturrecherche konnten 17 Paper bezüglich APGAR-Werten nach Geburt bei Raumforderungen im Kopf-/Halsbereich ausgewertet werden. Insgesamt wurden in den 17 Veröffentlichungen 22 Fälle präsentiert, wobei der durchschnittliche APGAR-Wert mit 6,0 nach einer ($n=21$), 6,7 nach fünf ($n=22$) und mit 9,0 nach zehn Minuten ($n=3$) insgesamt in einer ähnlichen Größenordnung als die dokumentierten Werte in unserem Patientenkollektiv lag. Insgesamt sind von den 22 Fällen 5 verstorben, die Art der Geburt wurde bei 16 Patienten beschrieben (zwei vaginale Geburten, vier EXIT-Prozeduren, zehn durch Sectio caesarea). Die durchschnittliche Geburtswoche gleicht sich mit 36 Wochen ($n=17$) mit dem untersuchten Patientenkollektiv mit 35,7 Wochen oder 259 Tagen ($n=11$).

Bei den fetalen sacrococcygealen Teratomen wird das Verhältnis von Tumorstadium zu fetalem Gewicht (tumor volume to fetal weight ratio, TFR) als prognostischer Parameter für das Outcome verwendet (Gebb et al., 2019; Rodriguez et al., 2011). Bei kindlichen Kopf- und Halsteratomen finden sich in der Literatur (Patel et al., 2023) sowie in unserem Patientenkollektiv unterschiedlichste Volumenangaben und eine TFR wurde bei zervicalen Läsionen bis dato nicht beschrieben. In unserem Patientenkollektiv zeigt sich kein

Zusammenhang mit Tumolvolumen mit postoperativem Outcome oder Exitus letalis ($n = 8$), es scheint eher die Lokalisation als die Größe des Tumors entscheidend.

Ebenso gibt es keine Untersuchungen bezüglich der Tumorgrößenzunahme während der Schwangerschaft. Das Tumorwachstum betrug in unserem Patientenkollektiv durchschnittlich $62,24 \text{ cm}^3$ pro Woche und ist vergleichbar mit einer Volumenzunahme in der Größe einer Rosskastanie. Die maximal beobachtete Tumorgrößenzunahme ($169 \text{ cm}^3/\text{Woche}$) würde dem Volumen einer Mandarine entsprechen.

Sieben von 19 Patienten verstarben im untersuchten Kollektiv während der Schwangerschaft oder bei der Geburt. Die Sterblichkeitsrate lag bei knapp über einem Drittel aller in der Schwangerschaft diagnostizierten Epignathi unter Exklusion der Fetozyde. Im Umkehrschluss überleben 63 Prozent aller Patienten trotz massiver zervikofazialer Tumorausdehnung erfolgreich Geburt und Operation (unsere Untersuchungszeiträume liegen bei den sechs Langzeituntersuchungen zwischen drei und 16 Jahren).

Mehrjährige Nachbeobachtungszeiträume, wie in der vorliegenden Studie, sind in der Literatur leider nicht zu finden. In der Regel wurden bis dato nur Kasuistiken, meist ohne ein Follow-up publiziert. Es liegen drei Publikationen vor, von denen zwei einen Nachbeobachtungszeitraum von sieben und eine von drei Jahren beschreibt (Carvalho et al., 2017; Chauhan et al., 2011; Dakpé et al., 2014). In keinem der drei Case-Reports wurde ein Rezidiv beobachtet. In allen drei Fällen, gleich der vorliegenden Untersuchung, lag als Komorbiditäten eine Gaumenspalte vor, die in einem Fall mit einer Makrostomie und offenem Biss begleitet war. Die Makrostomie war durch den Epignathus (wie auch in der vorliegenden Studie) aufgrund eines massiven extraoralen Prolabs begründet. Die isolierte Gaumenspalte wurde in der Literatur erst ungewöhnlich spät im Alter von 5 Jahren operiert. Zudem wurde eine minimale Gesichtsdeformation beschrieben, die möglicherweise durch eine geringfügige Facialisparesie hervorgerufen wurde (Carvalho et al., 2017). Die zweite Gaumenspalte wurde regelhaft im Alter von 14 Monaten geschlossen, während die Makrostomie und der offene Biss bis zum Alter von sieben Jahren unbehandelt blieben (Chauhan et al., 2011). Im dritten Case Report wurde die Gaumenspalte relativ spät, im Alter von 19 Monaten, verschlossen (Dakpé et al., 2014). Die Makrostomie im untersuchten Nachkollektiv, bedingt durch eine peripartal ex ore prolabierte schwergewichtige Epignathustumormasse, wurde im Alter von einem halben Jahr erfolgreich operativ korrigiert.

Die Ergebnisse decken sich im nachuntersuchten Kollektiv des Universitätsklinikums Bonn mit denen der Literatur hinsichtlich koexistierender Pathologiebefunde wie der Makrostomie, erhöhte präoperative AFP-Level und dem offenen Biss. Gleich der Literatur blieben alle nachuntersuchten sechs operierten Teratompatienten in den Jahren von 1989 bis 2019 rezidivfrei. Initial wurden 18 Teratompatienten beschrieben (Abb. 3), bei zwei kam es während der Schwangerschaft zu einem Fetoizid, bei sieben zu einem exitus letalis. Von den verbliebenen neun überlebenden gibt es von sechs ein Follow-up, bei dem ein Rezidiv ausgeschlossen werden konnte.

4.8 Risiken einer EXIT-Prozedur

Im Falle eines Epignathus wird das Kind in Abhängigkeit von der Tumorlage und -größe zunehmend häufiger im Rahmen einer elektiven EXIT-Prozedur geboren. Die ersten Richtlinien für eine EXIT-Prozedur wurden 1997 veröffentlicht (Mychaliska et al., 1997). Bei Verdacht auf fetale Atemwegsobstruktion ist ein fetales MRT essentiell und ergänzend wird die fetale Echokardiographie und genetische Tests empfohlen. Die Umsetzung im eigenen Kollektiv wurde in den Kapiteln 3.3 Vergleich der bildgebenden Verfahren, 4.5 Sonographie und 4.6 Unterschiede der prä- und postnatalen MRT beschrieben.

Höchste Priorität bei einer EXIT-Prozedur hat die zügige Intubation des Kindes. Um potentielle Schwierigkeiten im Vorfeld zu erkennen und die Operation genauer zu planen, kann die Bestimmung des tracheoesophageal displacement Index (TEDI) im pränatalen MRT helfen. Die durch die Raumforderung bedingte maximale Lateral- und Ventralverschiebung der Trachea wird in den axialen Schichten gemessen. Die Addition der beiden Werte in cm ergibt den TEDI (Lazar et al., 2012). Ab einem Scoring von 12 muss bei EXIT-Prozeduren mit einer erhöhten Komplikation bei der Atemversorgung gerechnet werden (Sangaletti et al., 2021; Zeng et al., 2023). In seltenen Fällen kann daher auch eine Tracheotomie bei fehlender Intubationsmöglichkeit indiziert sein (Dakpé et al., 2014).

Auch viele nachbeobachteten Fälle am UKB mussten intraoperativ intubiert werden. Die Intubation wurde meist intrauterin unter Erhalt der diaplazentaren Blutversorgung durchgeführt. Neben dem Risiko der Atemnot stellen aber auch Größe und Ausdehnung des Tumors weitere Risikofaktoren für das Kindesüberleben dar (Kadlub et al., 2014).

Die Untersuchung der prä- und postnatalen MRT des UKB-Patientenkollektives zeigte zudem, dass bei größeren Tumordurchmessern neben der Trachea auch weitere wichtige anatomische Strukturen wie Kehlkopf und Hypopharynx relevant sind und verdrängt bzw. verlegt werden, wodurch auch eine Intubation bei der EXIT-Prozedur ebenfalls erschwert werden können, wie es Lazar et al. 2012 mit seinem TEDI beschrieb.

Generell wird am UKB ein zweizeitiges Vorgehen mit nachgeschalteter Tumorresektion nach EXIT-Manöver durchgeführt. In einem Fall wurde die Resektion der Tumormasse während des EXIT-Manövers durchgeführt. Alternativ wird in der Literatur neben dem am UKB standardmäßig durchgeführten zweizeitigen Vorgehen mit nachgeschalteter Tumorresektion auch die Indikation zu einer pränatalen Resektion eines ausgedehnten Kopf-/Halstumors beschrieben. Die Teratomentfernung erfolgte in einem Fall während der Schwangerschaft, die Geburt erfolgte spontan vaginal und das Kind zeigte keine Verletzungen oder Residuen des Epignathus (Kontopoulos et al., 2012).

Das mütterliche Risiko beim EXIT-Manöver liegt vor allem in einem erhöhten Blutverlust. Auch erfahrene Teams verzeichnen eine Transfusionsrate von 13-23 % und einen medianen Blutverlust von 800 ml (Varela et al., 2021) bzw. von 1000ml (Shamshirsaz et al., 2021). Im UKB-Kollektiv wurde der Blutverlust bei der OP in drei Fällen erfasst und lag zwischen 500ml und 2500ml mit einem Durchschnitt von 1333ml. Die Menge des zu erwartenden Blutverlustes liegt im Rahmen einer solchen Prozedur höher als die bei einer spontanen vaginalen Geburt mit einem Blutverlust von bis zu 500ml oder die bei einer Sectio caesarea mit bis zu 1000ml (Dadak, 2023), jedoch stellt dieser im Rahmen einer EXIT-Prozedur kein relevantes Risiko für das Überleben der Mutter dar (Dadak, 2023).

4.9 Differentialdiagnosen und deren Therapieoptionen

Histopathologisch lag in der Mehrzahl der hiesig nachuntersuchten peripartalen Kopf-/Halstumoren ein Teratom vor. Die Standardtherapie des Teratoms besteht in der Resektion der benignen Tumormasse unter Schonung wichtiger anatomischen Strukturen. Das Resektionsausmaß entspricht dabei in der Regel dem Umfang einer Neck Dissection, wobei aufgrund der teilweise massiven Raumforderungen die Resektion erschwert und die Übersicht des OP-Feldes stark eingeschränkt sein kann (Abb. 6).

Weitere raumfordernde frühkindliche Prozesse des Untersuchungskollektives am Universitätsklinikum Bonn waren Tumore wie Lymphangiome, Rhabdomyosarkome, Fibrome, ein Rhabdomyom, ein Myxom, ein MNTI und ein multilokuläres entdifferenziertes Sarkom.



Abb. 6: Fotostatus einer Epignathusoperation, von oben links nach unten rechts: präoperative Situ mit massivem zervikalem Tumor, intraoperativer Befund nach Tumorresektion, Resektat der Tumorresektion, postoperatives Bild mit Redon-Drainage, Follow-up mit leichtem Hautüberschuss am Hals.

Differentialdiagnostisch sind bei Verdacht auf Epignathi bzw. enorale Teratome daher weitere Tumorentitäten abzuklären. Neben dem zuvor genannten embryonalen Rhabdomyosarkom der Zunge (embryonic congenital rhabdomyosarcoma of the tongue) wurden Retinoblastome (retinoblastoma), nasale Gliome (nasal glioma), Heterotopien der Schilddrüse (heterotopic thyroid), zystischen Lymphangiome mit oropharyngealen oder nasopharyngealen Ursprungs (cystic lymphangioma of the oropharyngeal or nasopharyngeal region), nasoethmoidale (nasoethmoid meningoencephalocele) bzw. sphenoidale Meningoenzephalozele (sphenoid meningoencephalocele) und Riesenzellepulis (giant cell epulis) in der Literatur beschrieben (Noguchi et al., 2017).

Die Therapie der verschiedenen Tumorentitäten richtet sich streng nach der histopathologischen Diagnose. Im Falle von Lymphangiomen bestehen als Therapieoptionen, neben der primären Resektion des Tumors (Heredea et al., 2018), die Applikation von mTOR Inhibitoren (z. B. Sirolimus) (Wiegand et al., 2018) bzw. einer intraläsionalen Injektion mittels Steroiden, Bleomycin und Bevacizumab (Hwang et al., 2017) oder auch eine Sklerotherapie mit OK-432 (z. B. Picibanil). Letzteres wirkt als Sklerosant und Immunstimulanz (Manzini et al., 2020; Patel et al., 2017). Durch die intraläsionale Injektion von Picibanil kommt es zu einer Entzündungsreaktion mit erhöhter Endotheldurchlässigkeit, die den Abbau des Lymphangioms bewirkt. Aufgrund zahlreicher vielversprechender Resultate kann die Sklerosierungstherapie eine Alternative zur operativen Exzision darstellen (Manzini et al., 2020; Olivieri et al., 2016).

Bei dem Vorliegen eines Rhabdomyosarkom ist eine multimodale Therapie aus chirurgischer Resektion, Chemotherapie und Strahlentherapie laut aktueller S1-Leitlinie empfohlen. Die dabei am häufigsten verwendeten Zytostatika sind Vincristin, Actinomycin D (Dactinomycin), Cyclophosphamid, Doxorubicin, Ifosfamid und Etoposid. Eine zusätzliche Strahlentherapie als Teil der Initialtherapie bei mittleren und hohem Risiko kann die Überlebensrate bei Kindern mit Rhabdomyosarkomen im Kopf- und Halsbereich deutlich verbessern (Wen et al., 2020).

In der 2019 erschienen und aktuell zu überarbeitenden S1-Leitlinie zur Therapie von Neuroblastomen werden die Läsionen anhand des International Neuroblastoma Staging Systems (INSS) und dem oft parallel verwendeten International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRG) in Risikogruppen eingeteilt. Chirurgische Resektion, Chemotherapie und je nach Risikogruppe auch eine Radiatio sind essentieller Bestandteil der Therapie (Chung et al., 2021; Croteau et al., 2021; Weinstein et al., 2003). Neuere Forschungsergebnisse legen dar, dass eine hochdosierte Chemotherapie in Kombination mit einer Stammzelltherapie das ereignisfreie Überleben der Patienten verbessern kann (Gupta et al., 2020). Experimentelle Ansätze durch eine Bestrahlung mittels hochdosiertem ¹³¹Iod-markiertem Metaiodbenzylguanidin (¹³¹I-mIBG) (Wakabayashi et al., 2020) und eine Immuntherapie mittels 4SCAR-GD2-modifizierter T-Zell Therapie (Xu et al., 2020) scheinen erste Erfolgsergebnisse zu versprechen, bedürfen aber weitere Untersuchungen.

Die zervikale Thymuszyste sollte ebenso wie Teratome primäre chirurgisch entfernt werden (Sturm et al., 2017). Die Prognose ist gut, in der Literatur wurden keine Fälle von postoperativen Rezidiven publiziert (Atalay et al., 2019; Aydin et al., 2020; Sturm et al., 2017). Die primäre Resektion ist auch die Therapie der ersten Wahl bei der Meningoencephalocele, wobei sich aufgrund der Größe und Lokalisation die Resektion deutlich komplexer darstellen kann (Perrotta et al., 2021).

4.10 Health related Quality of Life (HrQoL)

Das Konzept der Lebensqualität umfasst alle Aspekte der allgemeinen Zufriedenheit und des Wohlbefindens einer Person in allen Lebensbereichen. Sie umfasst viele verschiedene Faktoren, die sich auf das tägliche Leben auswirken und ist nicht auf eine einzige Dimension beschränkt. Um dies messbar abbilden zu können werden fünf Schlüsselfaktoren zur Bewertung der Lebensqualität erhoben. Diese werden als körperliche, emotionale, mentale, soziale und verhaltensbezogene Aspekte dargestellt. Die Gesundheit einer Person wird als körperliche Dimension bezeichnet. Die psychische Gesundheit ist mit der emotionalen Komponente verbunden. Die geistige Komponente umfasst sowohl geistiges Wohlbefinden als auch geistige Fähigkeiten. Die Stärke zwischenmenschlicher Interaktionen ist ein Thema, das von der sozialen Dimension abgedeckt wird. Die verhaltensbezogene Komponente befasst sich mit den Lebensentscheidungen und Handlungen, die sich auf die Gesundheit auswirken.

Wahrnehmungen der Lebensqualität sind bei jedem Menschen einzigartig und subjektiv. Manche Menschen legen mehr Wert auf ihre körperliche Gesundheit als andere und für manche sind soziale Beziehungen von größter Bedeutung. Ein erfülltes und sinnvolles Leben erfordert die Pflege und Ausgewogenheit dieser verschiedenen Dimensionen, welche mit standardisierten Fragebögen evaluiert werden können (Aaronson, 1988; Bullinger und Hasford, 1991).

Interessant ist, dass alle Bereichswerte außer des emotionalen Bereichs oberhalb der in der Literatur ausgewerteten Werte liegen. Somit liegt eine niedrigere Lebenszufriedenheit im sozialen Bereich und damit mit den zwischenmenschlichen Interaktionen vor. Dies gilt sowohl für die Kinder- als auch für die Elternfragebögen, wobei die Abweichung jeweils

weniger als ein σ beträgt, also $<34,2\%$, verglichen mit dem Durchschnitt der Literaturangaben. Um eine generelle These aufzustellen, dass Kinder durch den Epignathus und der damit verbundenen Operation im emotionalen Bereich eine schlechtere gesundheitsbezogene Lebensqualität haben, reichen die Anzahl der befragten Patienten und Eltern nicht aus. Unsere Daten zeigen einen Trend in diese Richtung aber für eine fundierte Aussage sind weitere und größere Umfragen notwendig.

In der Literatur findet sich keine Untersuchung der HRQoL in Zusammenhang mit Epignathi, sondern lediglich in Bezug auf sakrokokzygeale Teratome. Gleich den Studienergebnissen der vorliegenden Untersuchungen, wird ein erhöhter Wert in der Lebensqualität festgestellt (Hambræus et al., 2020). Diese Werte sind allerdings aufgrund der geringen Fallanzahl nicht repräsentativ. Zusätzlich zeigt sich, dass HRQoL-Erfassungen generell eine deutlich niedrigere Sensitivität bei dem Erfassen einer reduzierten Lebensqualität verglichen mit erkrankungsspezifischen Erfassungen besitzen, insbesondere bei angeborenen Krankheiten (Palermo et al., 2008).

5. Zusammenfassung

Epignathi im Kopf-/Halsbereich sind seltene angeborene Fehlbildungen oder Tumore. Das am Universitätsklinikum Bonn zwischen 1989 und 2019 nachuntersuchte Patientenkollektiv mit 43 Fällen behandelter zervikofazialen Epignathi zeigte eine sehr gute Prognose hinsichtlich der Resektabilität und dem Langzeitüberleben, wobei in fünf Fällen eine EXIT-Prozedur indiziert war. In 53 % (n=18) der Fälle handelte es sich bei den Neoplasien um Teratome, gefolgt von Lymphangiomen (n=5) und selteneren Tumorentitäten wie z.B. Rhabdomyosarkomen. Die stationäre Liegedauer der 12 von 18 in domo geborenen und überlebenden Kindern betrug durchschnittlich 37 Tage (min. 1 bis max. 122; SD=35,5), wobei es in 67 % einer intensivmedizinischen Betreuung mit einer durchschnittlichen Beatmungsdauer von 28 Tagen bedurfte. Die Langzeituntersuchung zeigt eine Rezidivfreiheit für die sechs nachuntersuchten Teratomfälle.

Kinder mit Epignathus erfordern eine umfassende Versorgung und suffiziente Pränataldiagnostik, selbst dann, wenn keine oder nur wenigen Komorbiditäten vorliegen. Neben einer Sonographie ist eine weitere Bildgebung indiziert. Ein pränatal durchgeführtes MRT ist nicht zwingend notwendig, kann allerdings in vielen Fällen das weitere Procedere und die Operationsplanung erleichtern und zeigte in der Nachuntersuchung, das mit progredientem Tumorwachstum cervikofaziale Strukturen zunehmend verdrängt werden ($p=0,0007$). Das durchschnittliche Tumorwachstum für Teratome betrug $67 \pm 62 \text{ cm}^3/\text{Woche}$. Limitierender Faktor pränataler MRTs ist die eingeschränkte Beurteilbarkeit relevanter cervikofazialer Strukturen. Die Einschätzung hinsichtlich komprimierter oder nicht abgrenzbarer Strukturen im Vergleich zum postnatalem MRT ist erschwert und wird leicht überschätzt (14 % pränatal vs. 2 % postnatal).

Bei nicht durchgeführtem pränatalem MRT sollte zumindest postpartal eine MRT-Untersuchung als Standard vor einer chirurgischen Intervention erfolgen. Aktuell gibt es in der Epignathusdiagnostik keine einheitliche Pränataldiagnostik. Verschiedene Laborparameter, wie das AFP, die NSE, das maternale β -hCG und das PAPP-A, können als erweiterte Diagnostik beim Teratom- bzw. Rhabdomyomverdacht während der Schwangerschaft hilfreich sein. Bei einer auffälligen Sonographie mit Vorliegen eines Polyhydramnions können zur weiteren Abklärung die genannten Marker indiziert sein. In der S1-Leitlinie „Extrakranielle Keimzelltumoren“ wird auf diese Laborparameter nicht eingegangen.

Bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welche mittels dem PedsQL ermittelt wurde, zeigt sich die Tendenz, dass unser Patientenkollektiv im emotionalen Bereich eine unterdurchschnittliche Lebensqualität zeigt. Der körperliche, soziale und kognitive Bereich lagen jeweils über dem Durchschnitt. Aufgrund der geringen Anzahl der Auswertung sind eine Nachbearbeitung wünschenswert und weitere Studien nötig.

Zusammenfassend ist die Qualität der perinatalen Versorgung von entscheidender Bedeutung um sicherzustellen, dass jeder Patient die bestmögliche Betreuung erhält.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Patientenfälle	16
Abb. 2: Prozentuale Tumorentitäten zervikofazialer Tumoren	21
Abb. 3: Drop-outs und Tumorentitäten	22
Abb. 4: Bland-Altman-Diagramm der gemessenen Tumorvolumen in der Sonographie und im MRT pränatal	27
Abb. 5: Lineare Regressionsanalyse zur Beziehung zwischen Tumorvolumen und Anzahl verdrängter Strukturen im MRT pränatal und postnatal	28
Abb. 6: Fotostatus einer Epignathusoperation	47

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Auswertung des PedsQL mit Gegenüberstellung der Literatur	31
Tab. 2: Zusammenfassung der erhobenen laborchemischen Marker	34

8. Literaturverzeichnis

- Aaronson NK. Quality of life: what is it? How should it be measured? *Oncology* (Williston Park) 1988; 2: 69-76, 64
- Agarwal Jayagobi P, Chandran S, Sriram B, Chang KTE. Ex-utero intrapartum treatment (EXIT) procedure for giant fetal epignathus. *Indian Pediatr* 2015; 52: 893–895
- Allen LM. Prenatal 3-dimensional imaging techniques in the sonographic evaluation of an oral mass: comparison with postnatal imaging modalities. *J Ultrasound Med* 2011; 30: 561–568
- Atalay F, Kars A, Önder MOK, Gözeler MS, Demirci E. Cervical Thymic Cyst Around Hypoglossal Nerve. *J Craniofac Surg* 2019; 30: e295-e297
- Aydin AH, Çaklı H, Canaz F, Uzun T. Uncommon Childhood Unilateral Cervical Giant Thymic Cyst. *J Craniofac Surg* 2020; 31: e520-e522
- Barthod G, Teissier N, Bellarbi N, Viala P, Oury JF, Dray G, Vuillard E, Michel J, van den Abbeele T. Fetal airway management on placental support: limitations and ethical considerations in seven cases. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 787–794
- Baumann FR, Nerlich A. Metastasizing cervical teratoma of the fetus. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 21–27
- Bos D, Guberina N, Zensen S, Opitz M, Forsting M, Wetter A. Radiation Exposure in Computed Tomography. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 135–141
- Bullinger M, Hasford J. Evaluating quality-of-life measures for clinical trials in Germany. *Control Clin Trials* 1991; 12: 91S-105S
- Cardesa A, Rudolph P, Mentzel T, Slootweg PJ. *Pathologie*. Heidelberg: Springer-Verlag GmbH 2009
- Carvalho CHPd, Nonaka CFW, Elias CTV, Matheus RdCS, Dias RMB, Souza LBd, Pinto LP. Giant Epignathus Teratoma Discovered at Birth: A Case Report and 7-Year Follow-Up. *Braz Dent J* 2017; 28: 256–261
- Chauhan DS, Guruprasad Y, Inderchand S. Congenital nasopharyngeal teratoma with a cleft palate: case report and a 7 year follow up. *J Maxillofac Oral Surg* 2011; 10: 253–256

- Chrcanovic BR, Gomez RS. Melanotic neuroectodermal tumour of infancy of the jaws: an analysis of diagnostic features and treatment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2019; 48: 1–8
- Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, Valteau-Couanet D, Hero B, Bagatell R, Hill-Kayser CE. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2021; 68 Suppl 2: e28473
- Croteau N, Nuchtern J, LaQuaglia MP. Management of Neuroblastoma in Pediatric Patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2021; 30: 291–304
- Dadak C. Geburtshilfliche Blutungen. *J. Gynäkol. Endokrinol. AT* 2023; 33: 56–58
- Dakpé S, Demeer B, Cordonnier C, Devauchelle B. Emergency management of a congenital teratoma of the oral cavity at birth and three-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2014; 43: 433–436
- ElSherbiny Hamed M, El-Din MHN, Abdelazim IA, Shikanova S, Karimova B, Kanshaiym S. Prenatal Diagnosis and Immediate Successful Management of Isolated Fetal Epignathus. *J Med Ultrasound* 2019; 27: 198–201
- Gebb JS, Khalek N, Qamar H, Johnson MP, Oliver ER, Coleman BG, Peranteau WH, Hedrick HL, Flake AW, Adzick NS, Moldenhauer JS. High Tumor Volume to Fetal Weight Ratio Is Associated with Worse Fetal Outcomes and Increased Maternal Risk in Fetuses with Sacrococcygeal Teratoma. *Fetal Diagn Ther* 2019; 45: 94–101
- Gupta MK, Mallepalli S, Damu AG, Vadde R. Neuroblastoma and stem cell therapy - An updated review. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2020
- Ha J, Yu Y-C, Lannigan F. A review of the management of lymphangiomas. *Curr Pediatr Rev* 2014; 10: 238–248
- Halterman SM, Igulada KN, Stelnicki EJ. Epignathus: large obstructive teratoma arising from the palate. *Cleft Palate Craniofac J* 2006; 43: 244–246
- Hambraeus M, Al-Mashhadi A, Wester T, Svensson P-J, Stenström P, Lilja HE. Functional outcome and health-related quality of life in patients with sacrococcygeal teratoma - a Swedish multicenter study. *J Pediatr Surg* 2019; 54: 1638–1643
- Hambraeus M, Hagander L, Arnbjörnsson E, Börjesson A, Stenström P. Health-related quality of life and scar satisfaction in a cohort of children operated on for sacrococcygeal teratoma. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18: 102

- Hamza A, Herr D, Solomayer EF, Meyberg-Solomayer G. Polyhydramnios: Causes, Diagnosis and Therapy. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 2013; 73: 1241–1246
- Heredea R, Cimpean AM, Cerbu S, Popoiu CM, Jitariu AA, Raica M. New Approach to Rare Pediatric Multicystic Mesenteric Lymphangioma; Would It Guide the Development of Targeted Therapy? *Front Pediatr* 2018; 6: 223
- Herman TE, Siegel MJ. Cervical teratoma. *J Perinatol* 2008; 28: 649–651
- Hwang J, Lee YK, Burm JS. Treatment of Tongue Lymphangioma with Intralesional Combination Injection of Steroid, Bleomycin and Bevacizumab. *Arch Craniofac Surg* 2017; 18: 54–58
- Jadhav SS, Korday CS, Malik S, Shah VK, Lad SK. Epignathus Leading to Fatal Airway Obstruction in a Neonate. *J Clin Diagn Res* 2017; 11: SD04-SD05
- Johnston JM, Vyas NA, Kane AA, Molter DW, Smyth MD. Giant intracranial teratoma with epignathus in a neonate. Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 2007; 106: 232–236
- Kadlub N, Touma J, Leboulanger N, Garel C, Soupre V, L'Herminé AC, Vazquez M-P, Picard A. Head and neck teratoma: from diagnosis to treatment. *J Craniomaxillofac Surg* 2014; 42: 1598–1603
- Kaisenberg C von, Jonat W, Kaatsch H-J. Spätinterruptio und Feto- zid - das Kieler Modell: Juristische und gynäkologische Überlegungen. *Dtsch Arztebl Int* 2005; 3: 133–136
- Kehl S, Schelke A, Thomas A, Puhl A, Meqdad K, Tuschy B, Berlit S, Weiss C, Bayer C, Heimrich J, Dammer U, Raabe E, Winkler M, Faschingbauer F, Beckmann MW, Sütterlin M. Single deepest vertical pocket or amniotic fluid index as evaluation test for predicting adverse pregnancy outcome (SAFE trial): a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 674–679
- Kirishima M, Yamada S, Shinya M, Onishi S, Goto Y, Kitazono I, Hiraki T, Higashi M, Hida AI, Tanimoto A. An autopsy case of epignathus (immature teratoma of the soft palate) with intracranial extension but without brain invasion: case report and literature review. *Diagn Pathol* 2018; 13
- Kontopoulos EV, Gualtieri M, Quintero RA. Successful in utero treatment of an oral teratoma via operative fetoscopy: case report and review of the literature. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 207: e12-5

- Laje P, Howell LJ, Johnson MP, Hedrick HL, Flake AW, Adzick NS. Perinatal management of congenital oropharyngeal tumors: the ex utero intrapartum treatment (EXIT) approach. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 2005–2010
- Lazar DA, Cassady CI, Olutoye OO, Moise KJ, Johnson A, Lee TC, Cass DL. Tracheo-oesophageal displacement index and predictors of airway obstruction for fetuses with neck masses. *J Pediatr Surg* 2012; 47: 46–50
- Lee J, Lee M-Y, Kim Y, Shim J-Y, Won H-S, Jeong E, Lee BS, Kim K-S, Choi W-J, Lee YS. Ex utero intrapartum treatment procedure in two fetuses with airway obstruction. *Obstet Gynecol Sci* 2018; 61: 417–420
- Manzini M, Schweiger C, Manica D, Kuhl G. Response to OK-432 sclerotherapy in the treatment of cervical lymphangioma with submucosal extension to the airway. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020; 86: 127–129
- Martin Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *The Lancet* 1986; 327: 307–310
- Masahata K, Soh H, Tachibana K, Sasahara J, Hirose M, Yamanishi T, Ibuka S, Okuyama H, Usui N. Clinical outcomes of ex utero intrapartum treatment for fetal airway obstruction. *Pediatr Surg Int* 2019; 35: 835–843
- Moon NR, Min JY, Kim YH, Choi SK, Shin JC, Park IY. Prenatal diagnosis of epignathus with multiple malformations in one fetus of a twin pregnancy using three-dimensional ultrasonography and magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58: 65–68
- Mychaliska GB, Bealer JF, Graf JL, Rosen MA, Adzick NS, Harrison MR. Operating on placental support: the ex utero intrapartum treatment procedure. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 227-30; discussion 230-1
- Nabhan AF, Abdelmoula YA. Amniotic fluid index versus single deepest vertical pocket as a screening test for preventing adverse pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2008: CD006593
- Naleini F, Farshchian N, Mehrbakhsh M, Kamangar PB. A Case Report of a Massive Epignathus. *J Med Life* 2020; 13: 435–438
- Ng TW, Xi Y, Schindel D, Beavers A, Santiago-Munoz P, Bailey AA, Twickler DM. Fetal Head and Neck Masses: MRI Prediction of Significant Morbidity. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 215–221

- Noguchi T, Sugiyama T, Sasaguri K-I, Ono S, Maeda K, Nishino H, Jinbu Y, Mori Y. Surgical Management of Duplication of the Pituitary Gland-Plus Syndrome With Epignathus, Cleft Palate, Duplication of Mandible, and Lobulated Tongue. *J Craniofac Surg* 2017; 28: e141-e144
- Noy R, Borenstein-Levin L, Gordin A. An Approach to Nasopharyngeal Mass in Newborns: Case Series and Systematic Literature Review. *Rambam Maimonides Med J* 2022; 13
- Olivieri C, Nanni L, Gaetano AM de, Manganaro L, Pintus C. Complete Resolution of Retroperitoneal Lymphangioma with a Single Trial of OK-432 in an Infant. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 240–243
- Ozturk A, Gunay GK, Akin MA, Arslan F, Tekelioglu F, Coban D. Multiple intraoral teratoma in a newborn infant: epignathus. *Fetal Pediatr Pathol* 2012; 31: 210–216
- Palermo TM, Long AC, Lewandowski AS, Drotar D, Quittner AL, Walker LS. Evidence-based assessment of health-related quality of life and functional impairment in pediatric psychology. *J Pediatr Psychol* 2008; 33: 983-96; discussion 997-8
- Patel KC, Kalantzis G, El-Hindy N, Chang BY. Sclerotherapy for Orbital Lymphangioma - Case Series and Literature Review. *In Vivo* 2017; 31: 263–266
- Patel S, Kunnath AJ, Gallant J-N, Belcher RH. Surgical Management and Outcomes of Pediatric Congenital Head and Neck Teratomas: A Scoping Review. *OTO Open* 2023; 7: e66
- Peiró JL, Sbragia L, Scorletti F, Lim FY, Shaaban A. Management of fetal teratomas. *Pediatr Surg Int* 2016; 32: 635–647
- Perrotta M, Gasparroni G, Chiavaroli V, Massimi L, Cognigni R, Sabatini L, Topazio T, Carinci S, Sebastiani M, Mohn A, Di Valerio S. A case report of confusing meningoencephalocele. *Clin Case Rep* 2021; 9: 109–112
- Rodriguez MA, Cass DL, Lazar DA, Cassady CI, Moise KJ, Johnson A, Mushin OP, Hassan SF, Belleza-Bascon B, Olutoye OO. Tumor volume to fetal weight ratio as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1182–1185

Runggaldier D, Reinehr M, Friedrich H, Henze G, Good D, Gysin C. Case report and review of the literature: rare fetus-in-fetu presenting as oropharyngeal epignathus. *Front Surg* 2023; 10: 1122327

Sangaletti M, Garzon S, Raffaelli R, D'Alessandro R, Bosco M, Casarin J, Laganà AS, Sibona I, Biban P, Franchi M. The Ex utero intrapartum treatment (EXIT) procedure: case report of a multidisciplinary team approach. *Acta Biomed* 2021; 92: e2021142

Shamshirsaz AA, Aalipour S, Stewart KA, Nassr AA, Furtun BY, Erfani H, Sundgren NC, Cortes MS, Donepudi RV, Lee TC, Mehta DK, Kravitz ES, Asl NM, Espinoza J, Belfort MA. Perinatal characteristics and early childhood follow up after ex-utero intrapartum treatment for head and neck teratomas by prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2021; 41: 497–504

Shelmerdine SC, Sebire NJ, Arthurs OJ. Perinatal post-mortem ultrasound (PMUS): radiological-pathological correlation. *Insights Imaging* 2019; 10

Sturm JJ, Dedhia K, Chi DH. Diagnosis and Management of Cervical Thymic Cysts in Children. *Cureus* 2017; 9: e973

Tonni G, Centini G, Inaudi P, Rosignoli L, Ginanneschi C, Felice C de. Prenatal diagnosis of severe epignathus in a twin: case report and review of the literature. *Cleft Palate Craniofac J* 2010a; 47: 421–425

Tonni G, Felice C de, Centini G, Ginanneschi C. Cervical and oral teratoma in the fetus: a systematic review of etiology, pathology, diagnosis, treatment and prognosis. *Arch Gynecol Obstet* 2010b; 282: 355–361

Tunes RS, Cavalcanti GZ, Squarisi JMO, Patrocinio LG. Oral Epignathus with Maxilla Duplication: Report of a Rare Case. *Craniofac Trauma Reconstr* 2019; 12: 62–66

Varela MF, Pinzon-Guzman C, Riddle S, Parikh R, McKinney D, Rutter M, Lim F-Y, Peiro JL. EXIT-to-airway: Fundamentals, prenatal work-up, and technical aspects. *Semin Pediatr Surg* 2021; 30: 151066

Wakabayashi H, Kayano D, Inaki A, Araki R, Kuroda R, Ikawa Y, Fujiki T, Akatani N, Yamase T, Watanabe S, Hiromasa T, Kunita Y, Mori H, Saito S, Nishimura R, Wada T, Kinuya S. High-dose ¹³¹I-mIBG as consolidation therapy in pediatric patients with relapsed neuroblastoma and ganglioneuroblastoma: the Japanese experience. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 840–846

Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SL. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. *Oncologist* 2003; 8: 278–292

Wen Y, Huang D, Zhang W, Zhang Y, Hu H, Li J. Radiation therapy is an important factor to improve survival in pediatric patients with head and neck rhabdomyosarcoma by enhancing local control: a historical cohort study from a single center. *BMC Pediatr* 2020; 20: 265

Werner H, Mocarzel C, Sá RA, Tonni G, Novoa Y Novoa VA, Avvad-Portari E, Bonasoni P, Araujo Júnior E. Antenatal Diagnosis of a Large Immature Abdominal Wall Teratoma by 2D-3D Ultrasound Using HDlive and Magnetic Resonance Imaging. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35: 434–441

Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol* 2018; 16: 330–339

Woodward PJ, Sohaey R, Kennedy A, Koeller KK. From the archives of the AFIP: a comprehensive review of fetal tumors with pathologic correlation. *Radiographics* 2005; 25: 215–242

Xu X, Zhao W, Yue Z, Qin M, Jin M, Chang L-J, Ma X. 4SCAR-GD2-modified T-cell therapy in neuroblastoma with MYCN amplification: A case report with over 4-year follow-up data. *Pediatr Investig* 2020; 4: 55–58

Zemet R, Amdur-Zilberfarb I, Shapira M, Ziv-Baran T, Hoffmann C, Kassif E, Katorza E. Prenatal diagnosis of congenital head, face, and neck malformations-Is complementary fetal MRI of value? *Prenat Diagn* 2020; 40: 142–150

Zeng Z, Liao H, Hu F, Zhao F, Liu H, Hu Q, Yu H. Outcome of Sclerotherapy in a Pre-term Infant with a Giant Fetal Neck Lymphatic Malformation: A Case Report. *Int J Womens Health* 2023; 15: 1771–1778

Zheng W, Gai S, Qin J, Qiu F, Li B, Zou Y. Role of prenatal imaging in the diagnosis and management of fetal facio-cervical masses. *Sci Rep* 2021; 11: 1385

9. Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Promotionsarbeit wurde in der Mund-, Kiefer- und plastischen Gesichtschirurgie unter Betreuung von PD Dr. Dr. Markus Martini durchgeführt. Die Konzeption der retrospektiven Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Dr. Anne Klausing, Oberärztin in der Mund-, Kiefer-, und plastischen Gesichtschirurgie, wobei ich wesentliche inhaltliche und methodische Beiträge leistete.

Die Datenerhebung wurde von mir eigenständig durchgeführt, wobei bestimmte Auswertungen und Analysen in Zusammenarbeit mit der Radiologie und der Pathologie des Universitätsklinikums Bonn erfolgten. Eine Auswertung der dreidimensionalen Diagnostik in der Radiologie (MRT und CT) erfolgte selbstständig und wurde mit der Expertise von PD Dr. Narine Mesropyan unterstützt. Die statistische Auswertung erfolgte eigenständig unter fachlicher Beratung durch Guido Lüchters.

Die Interpretation der Ergebnisse sowie die inhaltliche Ausarbeitung und Abfassung der Dissertation erfolgten ausschließlich durch mich. Insgesamt spiegelt die Arbeit meine eigenständige wissenschaftliche Leistung wider, während die Beiträge Dritter transparent ausgewiesen sind.

10. Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Priv.-Doz. Dr. Dr. Markus Martini. Seine beständige Unterstützung und sein Glaube an mich haben mich während meiner Promotionszeit stets motiviert. Dank seiner wertvollen Ratschläge und Ermutigung konnte ich diese Arbeit erfolgreich abschließen.

Ebenfalls möchte ich meine Freunde Guido Lüchters und Dr. Dr. Anne Klausing nicht unerwähnt lassen. Die Unterstützung und das Fachwissen insbesondere bei der Auswertung haben mir sehr weitergeholfen. Vielen Dank für Eure Geduld und das Engagement.

Des Weiteren möchte mich bei allen beteiligten Klinikdirektoren aus Bonn für die Unterstützung bedanken. Dazu gehören Prof. Dr. med. Glen Kristiansen mit Prof. Dr. med. Hans-Peter Fischer aus der Pathologie, Univ.-Prof. Dr. med. Ulrike Attenberger aus der Radiologie, Prof. Dr. Andreas Müller von der Neonatologie und Prof. Dr. Dr. Franz-Josef Kramer aus der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Ein herzlicher Dank gilt Frau PD Dr. Narine Mesropyan für ihre Zeit zur gemeinsamen Sichtung, Diskussion und Auswertung der verschiedenen Magnetresonanztomographien.

Zuletzt möchte ich meinen Eltern und meiner Schwester herzlich danken. Eure ständige Unterstützung und Ermutigung haben mir sehr geholfen, diese Arbeit zu vollenden. Es bedeutet mir viel, dass ich immer auf euch zählen kann.