

**Pränatale Diagnostik fetaler Tumore:
Spektrum, Prognose und Outcome**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Jennifer Susanne Tepelmann
aus Merzig
2010

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. A. Geipel
2. Gutachter: Prof. Dr. Dr. med. P. Bartmann

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.04.2010

Aus der Abteilung für Geburtshilfe und Pränatale Medizin im Zentrum Frauenheilkunde des
Universitätsklinikums Bonn
Direktor Prof. Dr. U. Gembruch

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungen	4
1 Einleitung	5
1.1 Einführung	5
1.2 Sonographische Diagnostik	6
1.3 Spektrum fetaler Tumore	7
1.3.1 Tumore des Gehirns	8
1.3.2 Tumore der kranio-zervikalen Region	8
1.3.3 Tumore des Thorax und des Herzens	10
1.3.4 Tumore des Abdomens und Retroperitoneums	11
1.3.5 Andere	12
1.4 Ziel der Arbeit	13
2 Material und Methoden	14
2.1 Patientenkollektiv	14
2.2 Standard der Ultraschalluntersuchung	14
2.3 Datenerhebung und Dokumentation	15
2.4 Statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse	18
3.1 Spektrum fetaler Tumore	18
3.2 Outcome fetaler Tumore	20
3.3 Assoziation zu Fehlbildungen, Chromosomenstörung und Malignität	31
3.4 Übereinstimmung von prä- und postnataler Diagnose	32
4 Diskussion	33
5 Zusammenfassung	47
6 Anhang	48
6.1 Abbildungsverzeichnis	48
6.2 Tabellenanhang	51
7 Literaturverzeichnis	54
Danksagung	59

Abkürzungen

a-p	anterior-posterior
CCAML	Congenital Cystic Adenomatoid Malformation of the Lung
EXIT	ex utero intrapartum treatment
i.e.	id est
IUFT	Intrauteriner Fruchttod
MRT	Magnetresonanztomographie
SSW	Schwangerschaftswoche
TS	Tuberöse Sklerose
ZNS	Zentrales Nervensystem

1 Einleitung

1.1 Einführung

Die vorgeburtliche Ultraschalluntersuchung hat sich zu einem festen Bestandteil der modernen Schwangerschaftsvorsorge etabliert. Unumstritten sind die Vorteile der Ultraschalldiagnostik nicht nur zur genauen Bestimmung des Gestationsalters, Lage der Plazenta, der Diagnose von Mehrlingsschwangerschaften und der Überwachung des fetalen Wachstums, sondern auch zum Ausschluss oder der Diagnose fetaler Erkrankungen, Entwicklungsstörungen oder Fehlbildungen. Neben der hohen diagnostischen Aussagekraft kommt der Ultraschallbildgebung auch aufgrund ihrer Gefährlosigkeit für den Untersuchten, ihrer Reproduzierbarkeit und ihrer Wirtschaftlichkeit eine herausragende Bedeutung zu.

Um dieses Potenzial für eine suffiziente und effektive Schwangerschaftsbetreuung optimal ausschöpfen zu können, regeln die Mutterschaftsrichtlinien der Bundesrepublik Deutschland seit 1986 die Schwangerschaftsvorsorge. Diese sehen drei Basisuntersuchungen (10., 20. und 30. Schwangerschaftswoche) mit einem vorgegebenen Mindestanforderungsprofil vor. Häufig gebrauchte Synonyme für diese Untersuchung sind „Routine-“, oder „Screeninguntersuchung“. Da über 80% der Anomalien sporadisch und in Schwangerschaften ohne Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe auftreten, können diese nur durch eine fundierte und flächendeckende Basisuntersuchung erkannt werden.

Durch eine frühzeitige Diagnose fetaler Entwicklungsstörungen kann eine entsprechende vorgeburtliche Überwachung sowie Planung von Geburt und peripartaler Behandlung erfolgen und somit in vielen Fällen zu einer Senkung der perinatalen Komplikations- und Sterblichkeitsrate führen. Einige Erkrankungen sind bereits einer pränatalen Therapie zugänglich; zu nennen sind fest etablierte Behandlungskonzepte bei fetaler Anämie, tachykarden Rhythmusstörungen oder bei einem feto-fetalen Transfusionssyndrom.

In dem breiten Spektrum angeborener Fehlbildungen machen fetale Tumore zwar nur einen geringen Prozentsatz aus, jedoch gehen sie mit erheblicher Morbidität und Mortalität, in erster Linie des Kindes, aber auch mit gesundheitlicher Gefährdung der Mutter, einher (Solt et al., 2004).

Ein Großteil der fetalen Tumore kann mit Hilfe einer sorgfältigen pränatalen Ultraschalluntersuchung diagnostiziert werden. Dabei zeigen einige Neoplasien spezifische Ultraschallbefunde, die eine sichere Diagnosestellung erlauben, während andere lediglich Differentialdiagnosen zulassen (Lee et al., 2002). Auch bei fetalen Tumoren kann die

frühzeitige Diagnose eine Verbesserung des kindlichen Outcomes bewirken (Meizner, 2000).

1.2 Sonographische Diagnostik

Die Qualität einer Ultraschalluntersuchung ist abhängig von der Qualifikation des Untersuchers und der Güte der technischen Geräteausrüstung.

Die Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM) hat es sich zur Aufgabe gemacht, die Qualität der Ultraschalldiagnostik zu sichern und zu verifizieren. Zu diesem Zweck hat die DEGUM ein Mehr-Stufen-Konzept entwickelt, welches bereits seit 1982 in Deutschland umgesetzt wird.

Den Mitgliedern der DEGUM - in der Regel in der Ultraschalldiagnostik tätige Ärzte - werden Qualifikationsstufen je nach Expertise zertifiziert. Diese Graduierung reicht von Stufe I der fundierten Basisdiagnostik bis Stufe III des qualifizierten Expertenwissens und diagnostischer Befähigung sowie wissenschaftlicher Tätigkeit.

Die Stärke dieses Konzepts liegt darin, dass erstmals fachintern Qualitätsstandards festgelegt und in der Folge entsprechende Leistungsvorgaben definiert wurden. Diese Leistungen werden von den Untersuchern gemäß ihrer Qualifikationsstufe erbracht. So gehen die Leistungsinhalte einer Stufe-I-Untersuchung in der 19. bis 22. Schwangerschaftswoche deutlich über die der Mutterschaftsrichtlinien hinaus und tragen damit den heutigen Möglichkeiten, Erfordernissen und Erwartungen an eine qualifizierte Ultraschalluntersuchung Rechnung.

Das Screening soll eine qualifizierte Basisbetreuung sichern und wird in der Regel von einem niedergelassenen Gynäkologen ohne DEGUM-Zertifizierung oder von einem DEGUM-Stufe-I-Untersucher durchgeführt. Es umfasst die Beurteilung des Uterus, der Fruchtwassermenge und der Plazenta, sowie die Einschätzung der Größenentwicklung des Feten. So genannte Hinweiszeichen werden genutzt, um Entwicklungsstörungen zu erkennen und ggf. eine weitere Abklärung zu veranlassen.

Bei Verdacht auf eine pathologische Entwicklung des Feten sollte der Patientin eine weiterführende Ultraschallfeindiagnostik entsprechend der DEGUM Stufe II zukommen, oder die Überweisung in ein Spezialzentrum für pränatale Diagnostik erfolgen. Hier findet die Diagnosesicherung mit entsprechender interdisziplinärer Beratung statt. Je nach Diagnose werden Pädiater, Neonatologen, Kardiologen, Humangenetiker und Psychologen hinzugezogen. Dieses interdisziplinäre Team informiert und berät die werdenden Eltern über

weiterführende interventionelle Diagnostik sowie den Entbindungsmodus und –zeitpunkt, klärt über intrauterine Therapieoptionen auf und berät über die Möglichkeit des Schwangerschaftsabbruchs bei schweren Fehlbildungen des Feten oder der Gefährdung des seelischen Zustands der Schwangeren (gemäß § 218 StGB).

In einigen Fällen kann eine intrauterine Therapie durchgeführt werden. Diese kann direkt oder indirekt-transplazentar über eine Wirkstoffgabe an die Mutter erfolgen. Zu nennen sind die Kardioversion bei Tachykardien mit Digoxin und anderen Antiarrhythmika und die Therapie fetaler Strumen mit L-Thyroxin (Sagot et al., 1991; Volumenier et al., 2000).

An invasiver Therapie steht neben der Transfusion von Blutprodukten via Kordozentese sowie Instillation und Drainage von Fruchtwasser auch die offene und endoskopische Fetalchirurgie zur Verfügung. Zunehmend häufig werden intrauterine Operationen erfolgreich durchgeführt. Bei fetalen Tumoren kann eine Drainage von Ergüssen, z.B. bei Herzteratomen notwendig sein (Isaacs, 2004). Weniger häufig sind Laserablationen von arterio-venösen Malformationen oder Tumordekompression in-utero beschrieben (Chiba et al., 2000; Hecher und Hackelöer, 1996).

1.3 Spektrum fetaler Tumore

Der Begriff „fetaler Tumor“ birgt ein breites Spektrum von Neoplasien und Malformationen. Eine einheitliche Klassifikation ist nicht vorhanden. In Anlehnung an Meizner (2000) hat sich weitgehend die Einteilung nach Lokalisation und sonographisch vermuteter Diagnose durchgesetzt.

Während sich einige wenige Tumore bereits in der frühen Schwangerschaft manifestieren, wird der Großteil erst im späten zweiten oder dritten Trimenon diagnostiziert. Der sonographische Befund umfasst die Beschreibung der Lokalisation, Größe und Infiltration sowie die Bestimmung der Echogenität und Begrenzung, die Unterscheidung in zystisch oder solide und die Darstellung der Vaskularisation im Dopplerultraschall.

Die Befundkonstellation aus dem charakteristischen sonographischen Erscheinungsbild und der Lokalisation ermöglicht bei einigen Tumorarten eine sichere pränatale Diagnosestellung; andere Tumorarten wiederum gehen mit eher unspezifischen Erscheinungsbildern einher und lassen mehrere Differentialdiagnosen zu (Lee et al., 2002).

Nachfolgend wird ein Überblick über die häufigsten und für diese Arbeit relevanten Tumore gegeben.

1.3.1 Tumore des Gehirns

Kongenitale Gehirntumore sind äußerst selten und machen lediglich 5% der infantilen Gehirntumore aus (Uysal et al., 2005). Im pränatalen Ultraschall können diese durch einen Hydrozephalus, Kalzifikationen und ggf. Polyhydramnie auffallen (Rickert, 1999; Sell et al., 2006). Erstgenanntes ist Folge der mangelnden Drainage des Ventrikelsystems durch Kompression oder einer Tumorrhämorrhagie, welche regelmäßig beschrieben wird (Rickert, 1999).

Die häufigsten kongenitalen Hirntumore sind Teratome (> 50 %), gefolgt von Glioblastomen (14,6%), Lipomen (9,0%), Plexuspapillomen und Kraniopharyngiomen (Rickert, 1999). Die Prognose der Gehirntumore ist meist als ungünstig zu betrachten. Lediglich 18,8% der Neugeborenen überleben die erste postnatale Woche. Das beste Outcome ist mit Lipomen assoziiert, die Überlebensrate beträgt hier 83%, gefolgt von Plexuspapillomen (33,3%), Glioblastomen (16,6%) und Teratomen (4,7 %) (Rickert, 1999).

1.3.2 Tumore der kranio-zervikalen Region

Für die Prognose spielt neben der Dignität auch die Lage eines Tumors eine entscheidende Rolle, da z.B. eine zervikale Lokalisation die Gefahr einer Obstruktion der oberen Atemwege birgt und lebenswichtige Gefäß- und Nervenstrukturen benachbart liegen (Paladini et al., 2005). Um die Gefahr einer perinatalen Hypoxie abzuwenden, muss in einigen Fällen die Geburt per EXIT-Verfahren erfolgen (Önderoglu et al., 2003). Die Abkürzung EXIT bedeutet „ex utero intrapartum treatment“ und beschreibt eine Technik, bei der nach der Entbindung, jedoch vor Unterbrechung der placentaren Versorgung, die Atemwege des Neugeborenen gesichert werden.

Lymphangiome

Lymphangiome sind definiert als kongenitale, vaskuläre Malformationen des lymphatischen Systems (Belov, 1993) und stellen sich als benigne Lymphgefäßerweiterungen mit einer Ansammlung unterschiedlich großer, oft mehrkammeriger Hohlräume dar, die in der Regel mit Lymphflüssigkeit gefüllt sind. Mit einer Inzidenz von 1:6000 (Song et al., 2003) handelt es sich um eine seltene Malformationen. Manifestationsorte der Lymphangiome sind die gesamte Haut und die mukösen Membranen, wobei die Kopf-Hals Region mit 70 bis 80% am häufigsten betroffen ist (Axt-Fliedner et al., 2002; Rasidaki et al., 2005).

In der pränatalen Ultraschalluntersuchung imponieren Lymphangiome als multizystische,

septierte, echoarme Tumore, die eine langsame Proliferationstendenz aufweisen und in der Regel keine arterielle oder venöse Perfusion zeigen. Bei rund einem Drittel der zervikalen Lymphangiome kann eine Polyhydramnie nachgewiesen werden (Axt-Fliedner et al., 2002).

Hämangiome

Kongenitale Hämangiome sind proliferierende, endotheliale Zelltumore, welche meist an der Haut lokalisiert sind (Abernethy LJ, 2003). Postnatal imponieren sie in der Regel als einzelne, großflächige, stark vaskularisierte violett-gräuliche Tumore.

In der pränatalen Ultraschalluntersuchung ähnelt das Bild denen der Lymphangiome, jedoch weisen konnatale Hämangiome häufiger Kalzifikationen, solide heterogene Strukturen sowie Gefäße in der Farbdoppler-Untersuchung auf. Die geschlechtsspezifische Inzidenzverteilung, Prädilektionsstellen und Prognose der kutanen Hämangiome hängen mit der Art des Tumors zusammen.

Rasch involutierende kongenitale Hämangiome (RICH) sind bei beiden Geschlechtern gleich häufig, treten bevorzugt an Kopf und Rumpf auf und zeigen meist eine komplette Regression innerhalb der ersten zwei Lebensjahre. Nicht involutierende kongenitale Hämangiome (NICH) weisen eine männliche Prädominanz, Prädilektionsstellen im Nackenbereich und eine mit dem Körperwachstum korrelierende Progredienz auf (Krol et al., 2005).

Ranula

Die kongenitale Ranula ist eine seltene zystische Malformation der Mundhöhle, die infolge von unvollständig angelegten Speicheldrüisengängen, meist des Ductus Submandibularis, entsteht (Steelman et al., 1998). Ihre Inzidenz beträgt 0,74% (Önderoglu et al., 2003).

Sonographisch zeigt sich eine echoarme bis echofreie Zyste ohne Vaskularisation im Bereich des Mundbodens (Önderoglu et al., 2003).

Struma

Einer fetalen Struma kann sowohl eine Hyper- als auch eine Hypothyreose zugrunde liegen (Volumenie et al., 2000). Beides stellt eine Gefahrensituation für den Feten dar. Eine Hypothyreose kann mit mentaler Retardation sowie mit visuellen und auditiven Wahrnehmungsstörungen einhergehen. Eine unbehandelte Hyperthyreose führt in bis zu 15-25% der Fälle aufgrund fetaler Tachykardien und konsekutiver Hydropsentwicklung zu einem intrauterinen Fruchttod (Abuhamad et al., 1995; Volumenie et al., 2000).

Im pränatalen Ultraschall zeigt sich die kindliche Struma als solide, gelappte Masse im

anteriozervikalen Bereich, die seitlich von der Halsgefäßstrombahn und dorsal von der Trachea begrenzt wird (Agrawal et al., 2002). Häufig ist ein Polyhydramnion assoziiert.

1.3.3 Tumore des Thorax und des Herzens

Lymphangiom

Die häufigste Lokalisation der Lymphangiome ist die zervikale Region, diese Malformation wird zuweilen jedoch auch am Thorax, in der Axillar-Region und im Mediastinum angetroffen. Die sonographischen Befunde entsprechen denen der zervikalen Lymphangiome.

Rhabdomyom

Rhabdomyome stellen die häufigsten fetalen Herztumore dar (Holley et al., 1995), ihre Inzidenz wird auf 0,08% geschätzt (Paladini et al., 1996). Es handelt sich um gutartige, meist multiple Hamartome, die aus Myozyten hervorgehen und nachgeburtlich meist eine Tendenz zur Spontanregression zeigen (Das et al., 2003; Geipel et al., 2001; Maria et al., 2004; Pipitone et al., 2002; Wu et al., 2002). Selten verursachen sie Herzrhythmusstörungen oder Obstruktionen der kardialen Ausflusstrakte. Rhabdomyome sind in 50% (Elderkin und Radford, 2002) bis 80% (Webb et al., 1993) der Fälle mit dem Vorliegen einer Tuberösen Sklerose (TS) vergesellschaftet.

Die TS ist eine konnatale Phakomatose, für die eine weite Streuung von Hamartomen in verschiedenste Organe charakteristisch ist. Dieser Erkrankung liegt eine „loss-of-funktion“ Mutation des TSC1- oder TSC2 Gens zugrunde, die in 80% der Fälle auf eine Neumutation zurückzuführen ist (Bader et al., 2003). Als Hauptsymptome einer TS gelten Hautveränderungen, z.B. Schmetterlingserytheme, Gehirn- und Augenläsionen sowie Tumore in anderen Organen, z.B. Rhabdomyomen des Herzens oder der Nieren (Maria et al., 2004).

Rhabdomyome können, im Gegensatz zu den übrigen oben genannten Kriterien einer TS, im Ultraschall diagnostiziert werden und erscheinen als multiple Tumore mit homogener Echogenität (Holley et al., 1995). Daher ist pränatal der sonographische Nachweis von Rhabdomyomen meist der erste Hinweis auf eine TS. Der Nachweis multipler Rhabdomyome im Gegensatz zu einzelnen spricht im Besonderen für das Vorliegen dieser Phakomatose (Bader et al., 2003). Da der Ultraschall im Bezug auf TS nur hinweisend ist,

kann eine ergänzende Diagnostik den Verdacht erhärten oder entkräften, wie z.B. ein MRT des fetalen Gehirns oder eine invasive Diagnostik mit Gensequenzierung.

1.3.4 Tumore des Abdomens und Retroperitoneums

Ovarialzysten

Ovarialzysten sind, mit einer Inzidenz bis zu 30% die häufigsten intraabdominellen Tumore weiblicher Neugeborener (Heling et al., 2002). Der natürliche Verlauf bei über 50% der Zysten ist eine prä- oder postpartale Involution, da diese hormonsensiblen Tumore nach der Geburt dem Einfluss maternaler und plazentarer Hormone entzogen werden (Heling et al., 2002). Eine Regression findet vor allem bei kleinen Zysten statt, die einen Durchmesser von weniger als 4 cm vorweisen, und einfachen Zysten, die sich sonographisch durch Echofreiheit und dem Fehlen einer Septierung auszeichnen (Schahmann und Haller, 1997). Die häufigste postnatale Komplikation ist die Hämorrhagie einer stielgedrehten Ovarialzyste, welche in der Studie von Heling et al. bei 28% der Fälle eine Ovarektomie notwendig machte (Heling et al., 2002).

Hämangiom

Ein hepatisches Hämangiom imponiert im pränatalen Ultraschall als solitäre oder multiple, gut umschriebene, heterogene Struktur. Mittels Farbdoppler lässt sich meist eine Vaskularisation nachweisen. Da es sich um eine arterio-venöse-Malformation handelt, können Komplikationen wie Herzinsuffizienz, Thrombozytopenie und intraabdominelle Blutungen auftreten. Die Mortalitätsrate hepatischer infantiler Hämangiome liegt durchschnittlich bei 50% (Lee et al., 2002).

Lymphangiom

Intraabdominelle Lymphangiome sind in der Regel am Dünndarm lokalisiert. Diese Malformation wurde in der Vergangenheit als Mesenterialzyste, zystisches Lymphangiom des Dünndarms oder Chylangiom beschrieben. Mesenterialzysten und abdominelle Lymphangiome unterscheiden sich jedoch in Lokalisation, Histologie und Rezidivhäufigkeit und sollten als verschiedene Entitäten aufgefasst werden.

Sonographisch erscheinen abdominelle Lymphangiome als zystische oder multizystische Massen. In der Binnenstruktur lassen sich oft Septen nachweisen. (Lee et al., 2002). Die Mehrheit der Fälle bleibt klinisch stumm, sehr große Malformationen können jedoch zu

Kompression von Nachbarorganen führen (Lee et al., 2002).

Neuroblastom

Das Neuroblastom ist mit 20% der häufigste maligne Tumor bei Neugeborenen (Lee et al., 2002). Von der embryonalen Neuralleiste ausgehend, handelt es sich um einen Tumor, dessen Neuroblasten in einem unreifen Stadium verblieben sind. Er ist in erster Linie in den Nebennieren, zuweilen auch entlang der Wirbelsäule lokalisiert.

Das sonographische Erscheinungsbild reicht von zystisch bis solide, Kalzifikationen werden häufig nachgewiesen.

1.3.5 Andere

Der Begriff „Andere“ umfasst nach dem Vorschlag Meizners (Meizner, 2000) die Lokalisationen der Extremitäten, Genitale, der sakrokokzygealen Region und der Haut.

Sakrokokzygeale Teratome sind Teil der heterogenen Gruppe der Keimzelltumore und können somit Differenzierungen aller drei Keimblätter aufweisen (Schmidt et al., 2006). Ihre Inzidenz liegt bei 1:35.000 bis 1:40.000, dabei sind Mädchen viermal häufiger betroffen als Jungen (Graf und Albanese, 2003; Perrelli et al., 2002). Bevorzugte Lokalisation des Teratoms ist mit 80% die Sakrokokzygeal-Region. Hier befinden sie sich überwiegend extrakokzygeal, können aber auch intrapelvin liegen. Selten ist es im oropharyngealen (Epignathus), intrakraniellen oder dem kardialen Bereich lokalisiert (Neubert et al., 2004; Valioulis et al., 1999).

Sonographisch kann ein Teratom zystisch oder solide erscheinen oder Anteile von beidem vorweisen. Teratome gehen durch ihre Tendenz zur malignen Entartung häufig mit Komplikationen einher und neigen zu Rezidivierung (Perrelli et al., 2002).

1.4. Ziel der Arbeit

Die nachfolgende Arbeit analysiert ein breites Spektrum fetaler Tumore. Der Schwerpunkt dieser Darstellung liegt auf der Beobachtung und Auswertung des Schwangerschaftsverlaufs im Bezug auf die jeweilige Tumorart bzw. Lokalisation sowie der postnatalen Entwicklung des Kindes. Dabei werden Charakteristika des Tumors, z.B. das sonographische Erscheinungsbild, Auftreten von Komplikationen sowohl während der Schwangerschaft als auch postnatal, Malignität etc. eruiert. Ein Vergleich der Tumorarten untereinander sowie die Gegenüberstellung lokalisationspezifischer Merkmale werden herausgearbeitet. Des Weiteren folgt eine Darstellung prognostisch günstiger bzw. ungünstiger Faktoren mit dem Ziel die Prognose einer individuellen pränatalen Situation präziser abschätzen zu können. Diese Erkenntnisse sollen Perinatalzentren als Hilfestellung für das perinatale Management dienen und Grundlage für die Beratung der Schwangeren im Hinblick auf Prognose und Treffsicherheit der Diagnose darstellen.

Es wurden folgende Fragestellungen bearbeitet:

1. In welcher Körperregion sind fetale Tumore am häufigsten lokalisiert?
2. Wie ist die Inzidenzverteilung bezüglich der Histologie?
3. In welcher Weise beeinflusst die Lokalisation den Schwangerschaftsverlauf und das Outcome?
4. Welchen Einfluss hat die Histologie auf den Schwangerschaftsverlauf und das Outcome?
5. Wie häufig sind fetale Tumore mit einer weiteren Fehlbildung, Chromosomenstörung oder Malignität assoziiert?
6. Wie hoch ist die Übereinstimmung bei dem Vergleich von prä- und postnataler Diagnose?

Aufgrund der Rarität fetaler Tumore, basieren bisherige Veröffentlichungen größtenteils auf Kasuistiken bzw. auf kleinen Fallserien mit bis zu 32 Patienten. In der vorliegenden Arbeit wird eine Darstellung anhand eines großen Kollektivs entwickelt.

2 Material und Methoden:

2.1 Patientenkollektiv

Die vorliegende Arbeit wurde auf Grundlage einer retrospektiven Evaluation des Bereichs Pränatale Medizin der Kliniken für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universitäten Bonn und Lübeck erstellt. Der Beobachtungszeitraum lag zwischen Januar 1994 und Juni 2006.

Die sonographischen Untersuchungsbefunde beider Zentren werden in einer computergestützten Datenbank (PIA Fetal Database, Firma Viewpoint Bildverarbeitung GmbH, Weßling) gespeichert. Die Dokumentationssysteme beider Kliniken zusammen enthielten zum Zeitpunkt Juni 2006 Informationen über 42575 Patientinnen, die eine gemischte Niedrig - und Hochrisikogruppe darstellten.

Während des Untersuchungszeitraums wurden insgesamt 4895 fetale Fehlbildungen diagnostiziert. Davon wurden in dieser Arbeit die sonographischen und geburtshilflichen Daten derjenigen Patientinnen ausgewertet, die in der pränatalen Ultraschalluntersuchung einen fetalen Tumor aufwiesen (n =84).

Ausgenommen wurden Fälle von CCAML (Congenitale cystisch adenomatoide Malformation der Lunge) (n=66) und Lungensequester (n=22).

2.2 Standard der Ultraschalluntersuchung

Alle Ultraschall- und Dopplerultraschalluntersuchungen beider Kliniken wurden von einem in der Pränataldiagnostik erfahrenen Ultraschallspezialisten der DEGUM Stufe II oder III durchgeführt. Dabei wurden hochauflösende Ultraschallgeräte mit 5-7 MHz Abdominal- und 4-8 MHz Vaginalsonden verwendet.

In der Untersuchung wurden folgende Parameter festgehalten:

- Allgemein: Beurteilung von Vitalität, Kindsbewegungen, Lage des Feten, Plazentasitz und -struktur, Fruchtwassermenge, Nabelschnur mit Gefäßanzahl
- Biometrie: Biparietaler Durchmesser (BPD), frontookzipitaler Durchmesser (FOD), Kopfumfang, transzerebellärer Durchmesser (TCD), Abdomendurchmesser quer und a-p, Abdomenumfang, Femurlänge
- Sonoanatomie: Schädel, Gehirn, Gesichts-/ Seitenprofil, Wirbelsäule, Hals, Haut,

Thorax, Zwerchfell, Herz (Vierkammerblick, links- und rechtsventrikulärer Auswurftrakt), Bauchwand, Gastrointestinal- und Urogenitaltrakt, Extremitäten und Gesamtskelett

- Beurteilung von Tumorgröße, Lokalisation, Binnenstruktur, Echogenität, Vaskularisation, Infiltration

Entsprechend der spezifischen sonographischen Erscheinung des Tumors sowie der Lokalisation wurde eine Verdachtsdiagnose erstellt. Wenn möglich und/oder notwendig wurde eine invasive Diagnostik oder Therapie angeboten, z.B. Karyotypisierung, Amniondrainage etc.

2.3 Datenerhebung und Dokumentation

Nach der Auswahl des Patientenkollektivs aus dem klinikinternen Dokumentationssystem wurden die relevanten Daten in eine Excel-Tabelle transferiert. Diese Daten umfassten:

- sonographisch gestellte Verdachtsdiagnose
- Gestationsalter bei Erstdiagnose
- Begleitfehlbildungen
- Komplikationen im Schwangerschaftsverlauf
- invasive pränatale Diagnostik
- invasive oder nicht-invasive pränatale Therapie
- Gestationsalter bei Geburt
- Entbindungsmodus
- postpartale histologische Sicherung der Verdachtsdiagnose
- postpartale Therapie des Kindes
- Gesundheitszustand des Kindes zum Evaluationszeitpunkt (Juni 2006)

Die postpartalen Verläufe wurden anhand gynäkologischer, pädiatrischer und pathologischer Arztberichte, sowie durch Befragung der Eltern oder der behandelnden Pädiater erhoben.

Die postnatale Verfolgung der Fälle erstreckte sich über einen Beobachtungszeitraum von zwei Monaten bis zwölf Jahren, mit einem Durchschnitt von 53,9 Monaten.

In Anlehnung an die Klassifikation nach Meizner wurden die Tumore primär ihrer Lokalisation entsprechend eingeteilt.

Abweichend von Meizners Einteilung betrachtete die vorliegende Untersuchung

„Thorax“ und „Herz“ als zwei eigenständige Lokalisationen, ebenso wie die „Extremitäten“ und die „Steiß-Region“. Somit ergab sich für diese Studie folgende Einteilung der Lokalisationen:

- Gehirn/ ZNS
- Kopf und Hals
- Extremitäten
- Thorax
- Herz
- Abdomen/ Retroperitoneum
- Steiß-Region

Um den Gesundheitszustand des Kindes zum Zeitpunkt der Evaluation qualitativ erfassen zu können, wurde der kindliche Status nach Schweregraden unterteilt. Diese Vorgehensweise ermöglichte die Überprüfung einer Korrelation des Schweregrades mit der Lokalisation bzw. der Histologie des Tumors.

Die Graduierung erfolgte in fünf Stufen:

Die erste Gruppe umfasst diejenigen Kinder, die zum Evaluationszeitpunkt gesund waren, d.h. eine altersentsprechende, körperliche, geistige, soziale und motorische Entwicklung zeigten. Die Kinder dieser Gruppe wiesen keine äußerlichen Auffälligkeiten und funktionellen Beeinträchtigungen, durch die im pränatalen Ultraschall nachgewiesenen Befunde, auf. Eine ggf. notwendige Therapie war in der Vorgeschichte lediglich mit Medikamenten, die nicht zu dem Kreis der Zytostatika zählen, erfolgt und zum Zeitpunkt der Datenerhebung war die Therapie bereits abgeschlossen. In der Ergebnisdarstellung wird diese Gruppe durch die Farbe **grün** repräsentiert (Kapitel 3, Abb. 3, 4, 6, 8, 10, 12 und 13).

Die zweite Gruppe beschreibt Kinder, die zum Evaluationszeitpunkt entweder gesund im Sinne der o.g. Definition waren, oder leichte Beeinträchtigungen, z.B. sichtbare Narben, leichte Gangveränderungen, oder vermehrte Infekte zeigten. Diese Ergebnisse wurden mit therapeutischen Maßnahmen, z.T. auch durch ein- oder mehrmalige Operationen oder mit zytostatischer Medikation erreicht. Diese Gruppe wird in der Ergebnisdarstellung durch die **grün-schraffierten** Flächen wiedergegeben.

Schwer beeinträchtigte Kinder umfasst die dritte Gruppe, die trotz therapeutischer

Bemühungen, mittlere bis schwere Retardierungen, Amputationen oder häufig rekurrende Krampanfälle aufwiesen. In der Darstellung der Ergebnisse wird diese Gruppe durch die Farbe **blau** repräsentiert.

Bei der vierten Gruppe handelt es sich um Feten, die intrauterin verstarben (IUFT), oder bei denen nach ausführlicher Beratung und Abwägung von Folgen und Risiken auf Wunsch der Eltern eine vorzeitige Beendigung der Schwangerschaft durchgeführt wurde. Die Farbe **orange** kennzeichnet diese Gruppe.

Die letzte Gruppe besteht aus lebend geborenen Kindern, die postnatal oder im Kleinkindalter verstarben und wird in der Ergebnisdarstellung durch die **rote** Farbe wiedergegeben

2.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden in einer Excel-97-Tabelle erfasst und je nach Fragestellung ausgewertet. Die Datenanalyse erfolgte mittels Berechnungen und Vergleichen von Mittelwerten (arithmetisches Mittel) sowie relativen und absoluten Häufigkeiten.

3 Ergebnisse

Diese Studie umfasst 84 Feten mit pränatal diagnostizierten Tumoren. Die Lokalisation, vermutete Diagnose, Angaben zur Schwangerschaft sowie das Outcome fasst Tabelle 1 (siehe Anhang) zusammen.

Die Mehrheit der Malformationen wurde im frühen dritten Trimester erstdiagnostiziert (Mittel: 25. SSW; Range: 12.-38. SSW). Ausnahmen bilden die Gehirntumore, Ovarialzysten und Hämangiome der Extremitäten mit einem Diagnosezeitpunkt gegen Mitte des dritten Trimesters (Mittel: 32. SSW; Range: 21-38. SSW).

3.1 Spektrum fetaler Tumore

Folgende Darstellung zeigt die Verteilung fetaler Tumore in Abhängigkeit von der Lokalisation.

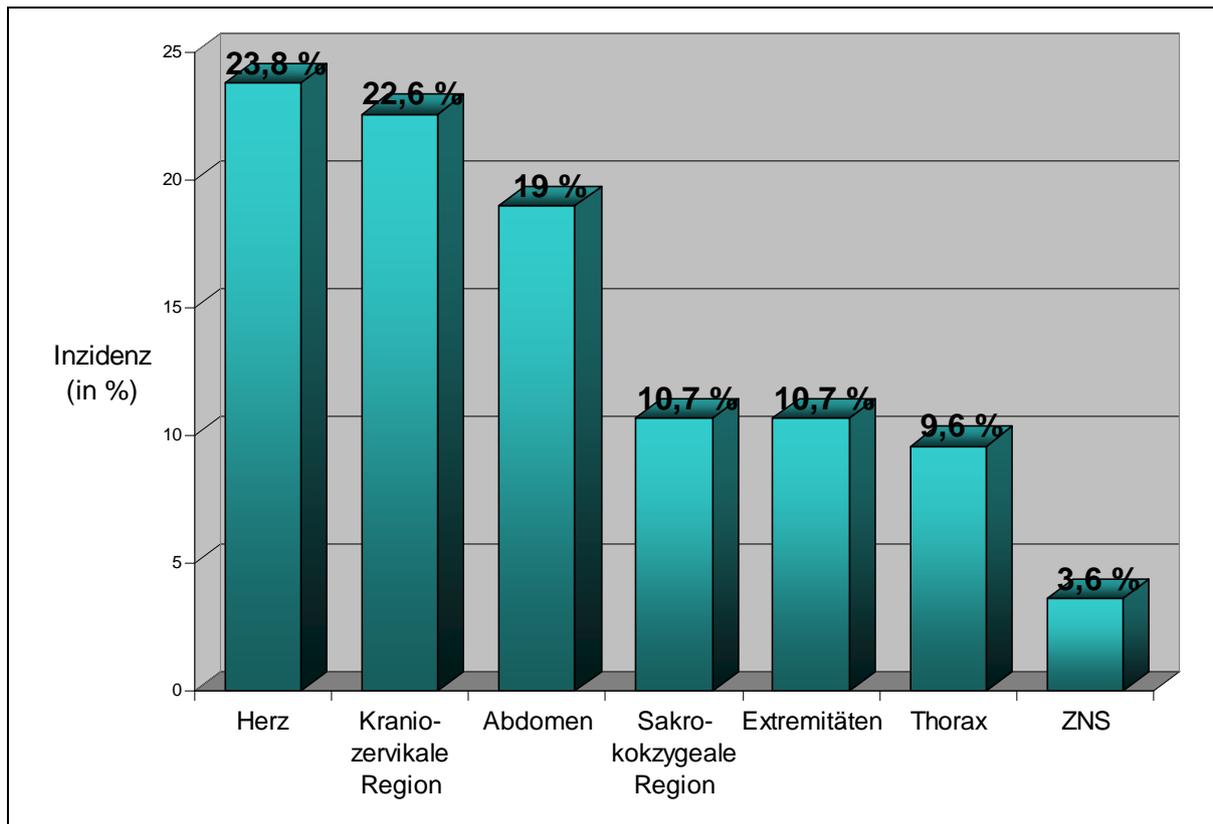


Abbildung 1: Inzidenz in Abhängigkeit von der Lokalisation

Die Mehrheit der Tumore war kardialen Ursprungs (20/84; 23,8%), gefolgt von der Kraniozervikalregion (19/84; 22,6%) und einer abdominalen Lage (16/84; 19%). Weniger häufig betroffen waren die Sakrokokzygeal Region und die Extremitäten mit jeweils neun

Tumorfällen, (9/84; 10,7%); im Thorax wurden acht Malformationen diagnostiziert (8/84; 9,6%). Lediglich drei Tumore betrafen das zentrale Nervensystem (3/84; 3,6%).

Der folgende Abschnitt beschreibt die Verteilung der Tumorfälle in Abhängigkeit von der histologischen Diagnose.

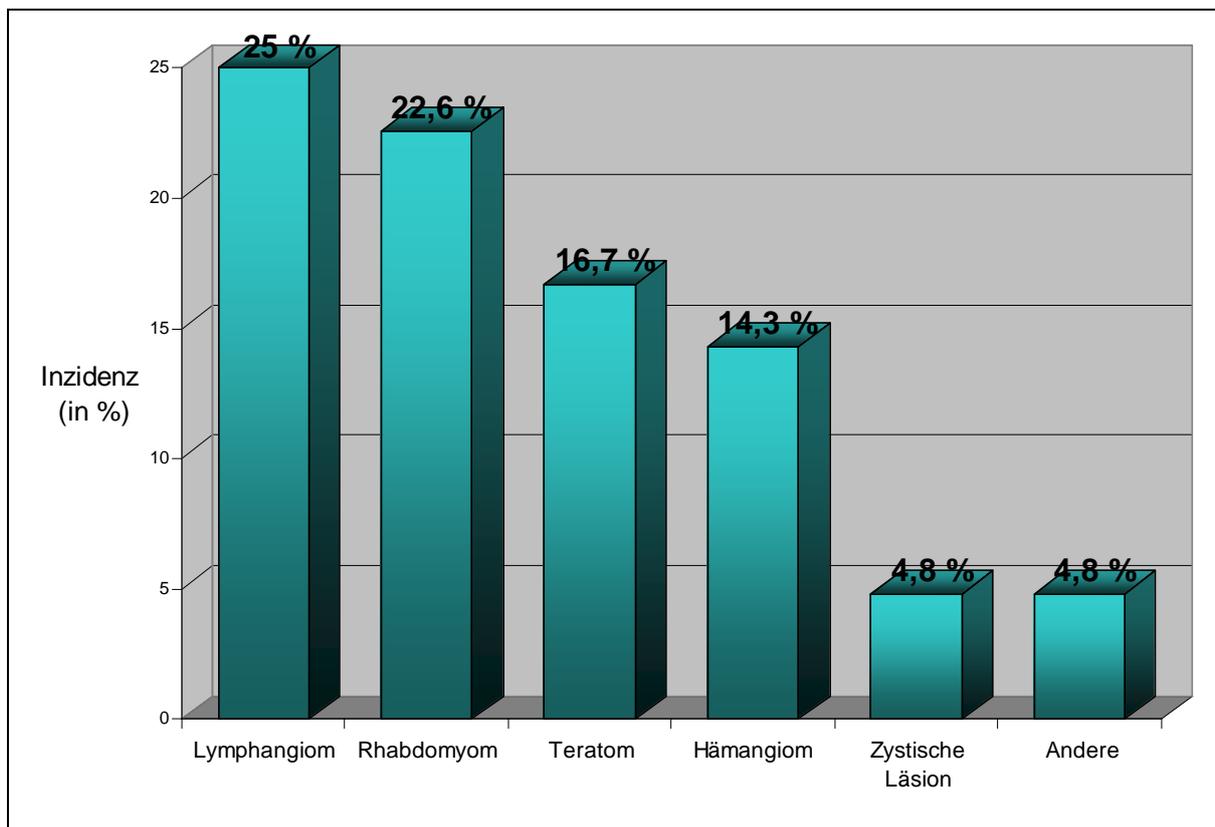


Abbildung 2: Inzidenz in Abhängigkeit von der Histologie

Das Lymphangiom war mit 21 Fällen (21/84; 25%) die häufigste Tumorart, gefolgt von 19 diagnostizierten Rhabdomyomen (19/84; 22,6%), 14 Fällen mit Teratom (14/84; 16,6%) und zwölf Fällen mit Hämangiom (12/84; 14,2%). Der Begriff „Zystische Läsionen“ umfasst Ovarialzysten (4/84; 4,8%), sowie drei Fälle von Mesenterialzysten (3/84; 3,6%) und zwei Feten mit Ranula (2/84; 2,4%). Unter den Begriff „Andere“ fallen weniger häufige Diagnosen wie Strumen oder Tumore des Gehirns.

Lymphangiome (25%) und Rhabdomyome (22,6%) machen nahezu die Hälfte der pränatal diagnostizierten Tumore aus. Diese zusammen mit Teratomen (16,6%) und Hämangiomen (14,2%) bedingen über zwei Drittel der Tumore.

Neben dem Spektrum der Tumore wurde der Einfluß der Lokalisation und der Histologie auf den Schwangerschaftsverlauf untersucht. Bei der Analyse der Schwangerschaftsverläufe (vgl. Tabelle 1) wurde deutlich, dass bestimmte Tumorarten bzw. Lokalisationen mit typischen Komplikationen vergesellschaftet waren. So verursachten Rhabdomyome in acht Fällen Arrhythmien (42%). Zeichen einer Herzinsuffizienz traten in erster Linie bei Feten mit entweder einem Teratom (4/14; 28,6%) oder Hämangiom (4/12; 33%) auf. Bei diesen Schwangerschaften wurden symptomatische Polyhydramnia mit der Notwendigkeit einer Amniondrainage regelmäßig beobachtet (8/26; 30,8%). Eine Polyhydramnie war ebenfalls eine häufige Diagnose bei Tumoren im Halsbereich, die den Schluckvorgang von Fruchtwasser behinderten (8/19; 42,1%).

Spezifische Therapien bestanden bei Feten mit Strumen in einer L-Thyroxin Injektion in das Fruchtwasser, einer Radiofrequenzablation bei einem Feten mit Steißbeinteratom und mehrfachen Perikardiozentesen in einem Fall von Herzteratom.

Der Zeitpunkt der Entbindung lag bei der Mehrheit der Geburten nah am errechneten Termin. Eine Ausnahme bildeten lediglich Teratome, welche häufig mit einer Frühgeburtslichkeit einhergingen (77,8%). Nach Ausschluss der Fälle von Schwangerschaftsabbrüchen sowie intrauterinen Fruchttoden (IUFT) haben 63,8% der Patientinnen per Kaiserschnitt und 36,2 % spontan entbunden. Das EXIT-Verfahren wurde bei zwei Kindern mit großen Tumoren im Halsbereich durchgeführt: in einem Fall handelte es sich um ein Teratom und in dem anderen um ein Lymphangiom.

3.2 Outcome fetaler Tumore

Insgesamt wurden 69 Feten lebend geboren (82,1 %). In zwölf Fällen wurde die Schwangerschaft abgebrochen und drei Feten verstarben intrauterin. Von den lebend geborenen Kindern verstarben sechs; das Ältteste im Alter von dreieinhalb Jahren. Somit betrug die Überlebensrate 75%. Von den Überlebenden waren zum Zeitpunkt der Evaluation 52 (52/69; 75,4%) gesund und wohlauf, dagegen waren elf Kinder z.T. schwer beeinträchtigt (11/69; 24,6%).

In den folgenden Abschnitten wird das Outcome zunächst in Abhängigkeit von den jeweiligen Tumorarten und anschließend nach der Lokalisation beurteilt.

Einen Überblick über die Verteilung des Outcomes in Abhängigkeit von der Tumorart gibt die folgende Abbildung.

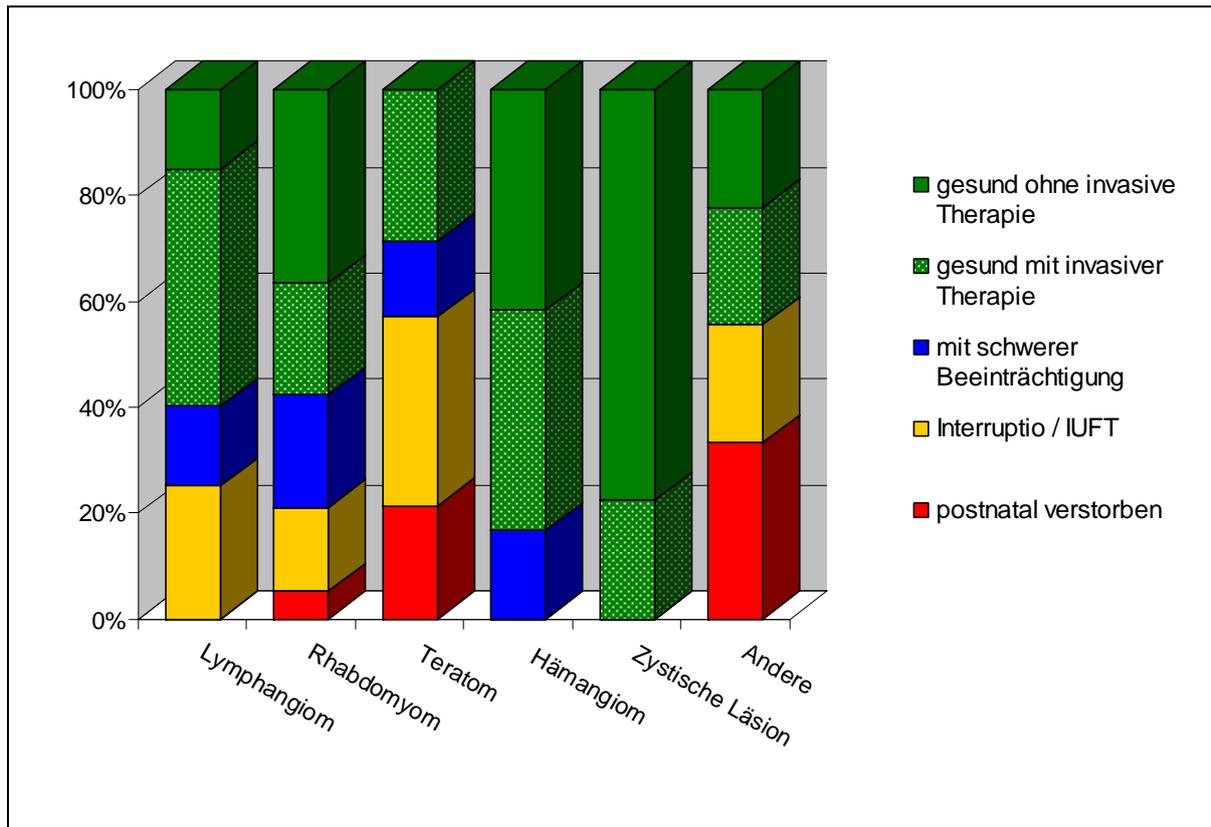


Abbildung 3: Outcome in Abhängigkeit von der Histologie

Während Feten mit einer zystischen Läsion oder einem Hämangiom das günstigste Outcome aufwiesen, nahmen Teratome häufig komplizierte Verläufe. Bei Betrachtung der vier häufigsten Tumorarten war das Hämangiom diejenige Tumorart, welche mit dem günstigsten Outcome einherging. Hier belief sich der Anteil gesunder Kinder (Gruppe 1 und 2) auf 83%, gefolgt von Lymphangiomen (62%), Rhabdomyomen (58%) und schließlich Teratomen (31%).

Lymphangiome stellten mit 21 Fällen die häufigsten Tumore dieser Studie dar. Über die Hälfte der Kinder entwickelte sich vollkommen altersgerecht und unauffällig (12/21; 57%). Zwei der Kinder erreichten diesen Zustand ohne invasive Therapie, wovon es in einem Fall zu einer pränatalen Spontanregression eines zervikalen Lymphangioms kam und im anderen Fall eine konservative Therapie mit Anlage eines Kompressionskorsetts des Thorax zu einem zufrieden stellenden Ergebnis führte. Bei den übrigen zehn gesunden Kindern waren in neun Fällen z.T. mehrere Operationen notwendig. Ein Tumor war inoperabel, da dieser die Arteria Carotis und Gesichtsnerven umscheidete, konnte jedoch konservativ mit dem Medikament OK-432 erfolgreich therapiert werden.

Drei Kinder (14,3%) behielten schwere Entstellungen im Gesicht zurück. Von ihnen wiesen zwei Kinder weitere Folgeschäden auf: in einem Fall kam eine ausgeprägte psychomotorische Retardierung und Wachstumsverzögerung hinzu; in dem anderen bestand neben einer Retardierung eine ausgeprägte Gesichtsdeformation, so dass trotz neunmaliger Operation ein regelrechter Sprech- und Essvorgang behindert wurde.

Für einen Abbruch der Schwangerschaft entschieden sich fünf Patientinnen (5/21; 23,8%) zwischen der 23. bis 26. SSW.

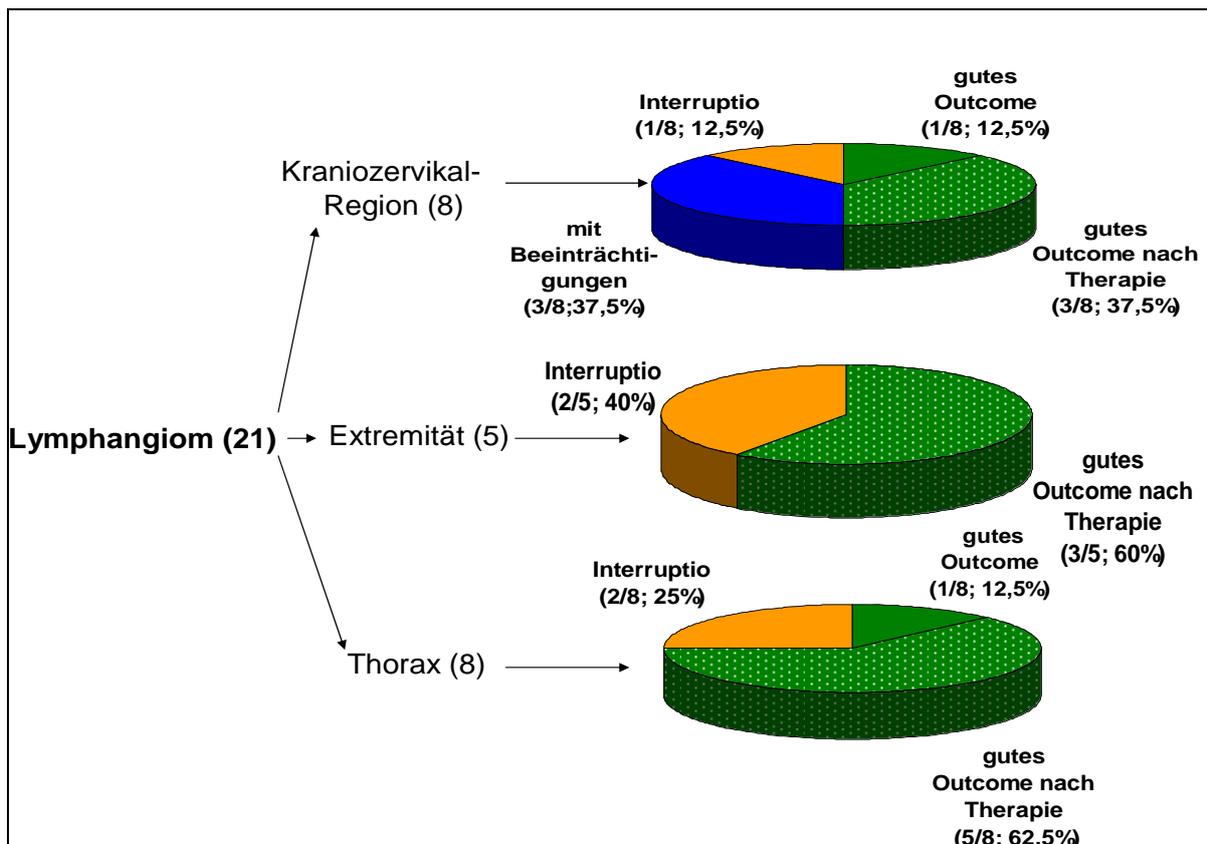


Abbildung 4: Outcome des Lymphangioms

Lymphangiome manifestierten sich vorzugsweise im kraniozervikalen Bereich und am Thorax (8/21; 38%), wurden jedoch auch regelmäßig an den Extremitäten beobachtet (5/21; 23,8%). Bezüglich des Outcomes an den verschiedenen Körperregionen ließen sich keine signifikanten Unterschiede erkennen, jedoch waren tendenziell die Folgen dieser z.T. recht stark verdrängend wachsenden Tumoren in der sensiblen Kopf/Hals-Region häufig schwerwiegend.



Abbildung 5: Lymphangiom des Thorax in der 23. SSW

Bei den Fällen mit **Rhabdomyomen** des Herzens waren sieben von 19 Kindern (7/19; 36,8%) gesund ohne eine Therapie erhalten zu haben. In 16 Fällen konnte das Vorliegen einer TS abgeklärt werden; bei drei Abbrüchen ohne anschließende pathologische Untersuchung gelang dies nicht. Rhabdomyome gingen in 75% (12/16; 75%) der Fälle mit einer TS einher, was das Outcome ungünstig beeinflusste.

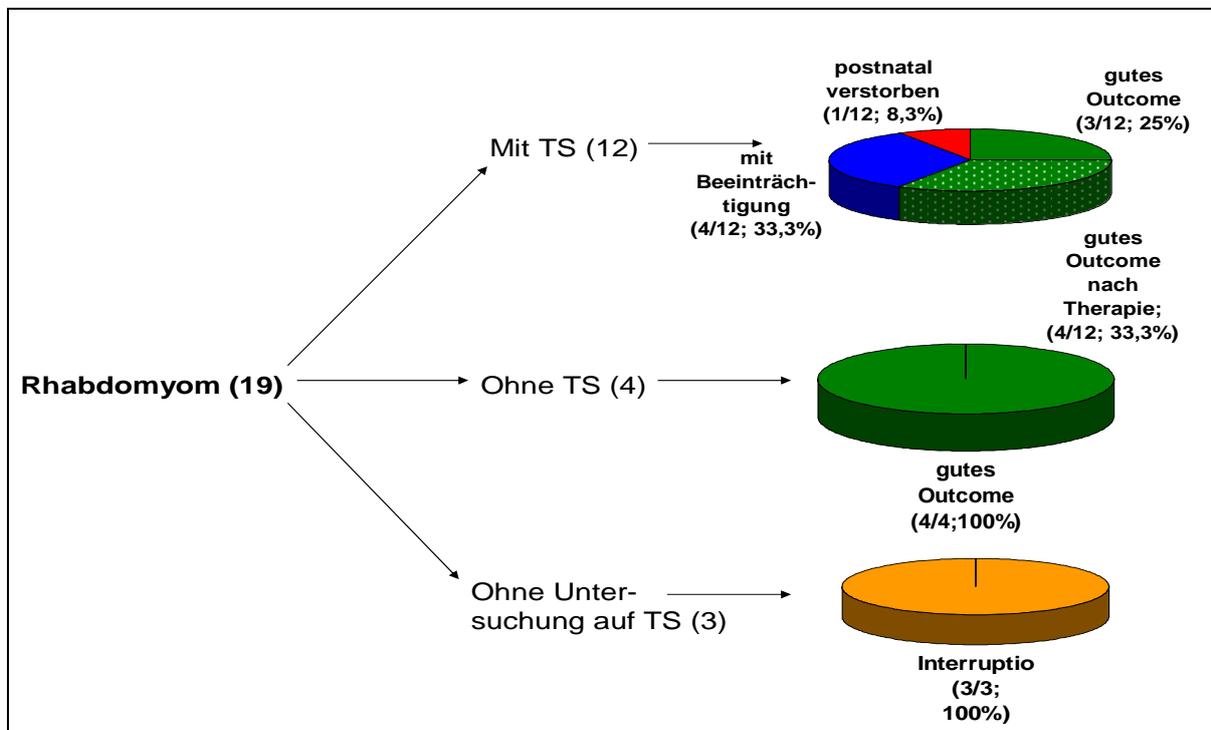


Abbildung 6: Outcome des Rhabdomyoms

Die Kinder mit gesicherter TS zeigten ein gemischtes Bild von Outcomes. Die drei gesunden Kinder der ersten Gruppe waren zum Zeitpunkt der Auswertung seit mindestens zwei Jahren anfallsfrei. Eines dieser drei Kinder - ein zum Evaluationszeitpunkt zwölfjähriger Junge - wies nach einer Therapie in den ersten zwei Lebensjahren mit Phenobarbital seither keine Anfälle mehr auf. Das Zweite zeigte zu keiner Zeit Krampfanfälle oder sonstige Beeinträchtigungen durch TS und ein dreijähriges Mädchen war ebenfalls seit zweieinhalb Jahren anfallsfrei. Bei allen drei Kindern blieben die Rhabdomyome größenkonstant oder waren regredient und zeigten keine hämodynamische Relevanz.

In die zweite Gruppe fielen vier Kinder (4/19; 21%), die leichte Beeinträchtigungen aufwiesen. Sie zeigten z.B. feinmotorische Defizite, ein Schmetterlingserythem oder vereinzelte Krampfanfälle.

Zu der Gruppe der am schwersten Betroffenen zählten vier Kinder (4/19; 21%). Eines litt trotz eines epilepsiechirurgischen Eingriffs unter rekurrierenden Krampfanfällen. Ein weiteres war durch Herzinsuffizienz beeinträchtigt und die beiden übrigen zeigten Retardierungen und gehäuft Krampfanfälle.

Für einen vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch entschieden sich drei Patientinnen (17,6%). Die Erstdiagnose wurde in der 24. bis 25. Schwangerschaftswoche gestellt.

Ein Kind verstarb am elften Lebenstag an einer nekrotisierenden Enterokolitis (1/19; 5,3%). Isolierte Rhabdomyome ohne Vergesellschaftung mit Tuberöser Sklerose verursachten in der Regel keine klinischen Beschwerden. Die Tumore wurden meist im frühen dritten Trimenon diagnostiziert, wuchsen bis zur Geburt und zeigten im postnatalen Verlauf eine Regression. Die Kinder waren zum Evaluationszeitpunkt altersentsprechend belastbar und zeigten keine neurologische Beteiligung. Der natürliche Verlauf eines Rhabdomyoms war eine Involution (partiell oder komplett) bis zum dritten Lebensjahr.

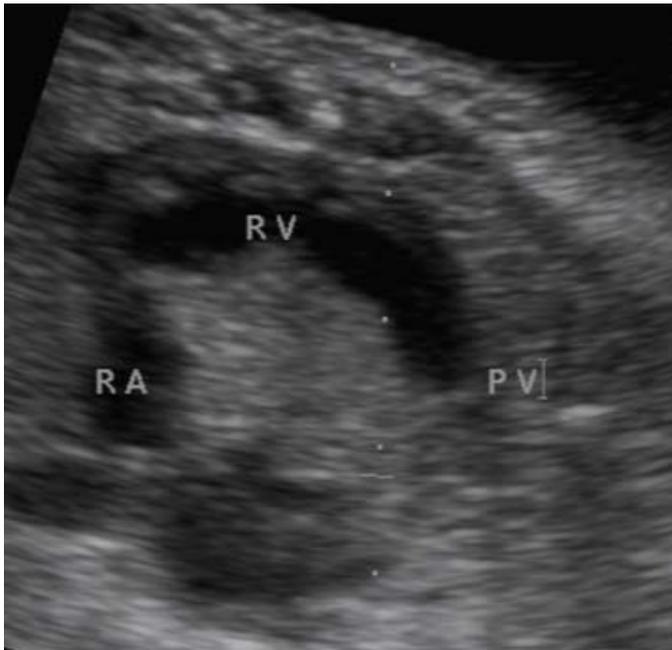


Abbildung 7: fetales Herz mit septalem Rhabdomyom in der 28. SSW

PV : Pulmonalklappe; RA: Rechter Vorhof;

RV: Rechter Ventrikel

Unter den 14 Fällen mit **Teratom** befand sich in der Studie kein gesundes Kind ohne eine invasive Therapie erhalten zu haben.

Alle Kinder der zweiten Gruppe (4/14; 28,6%) wurden mehrfach operiert. Zum Evaluationszeitpunkt wiesen sie, bis auf ein Kind mit leichtem Innenrotationsgang nach Exzision eines Steißbeinteratoms, keine nennenswerten Auffälligkeiten auf.

Zwei Kinder (14,3%) mit sakrokokzygealem Teratom zeigten schwere Beeinträchtigungen. Diese äußerten sich bei einem der beiden in einer deutlichen Bewegungseinschränkung im Hüftgelenk. Das andere Kind erlitt nach Resektions-Operation ein Rezidiv, ein postnatales Versterben des viermonatigen Säuglings war zum Zeitpunkt der Auswertung nicht ausgeschlossen.

Nicht lebend geboren wurden fünf Feten. Zu einem Abbruch der Schwangerschaft entschieden sich drei Mütter (21,4%), nachdem die Diagnosestellung zwischen der 18. und 27. SSW erfolgte. Die beiden übrigen Feten verstarben intrauterin in der 25. und in der 28. SSW. Erstgenanntes verstarb bei dem Versuch einer sakrokokzygealen Radiofrequenzablation in utero.

In der Neonatalphase (i.e. die ersten vier Lebenswochen) starben drei Neugeborene. Bei einem kam es trotz Anwendung des EXIT-Verfahrens zum Erstickungstod, da der ausladende

zervikale Tumor eine Intubation unmöglich machte. Ein weiteres Neugeborenes hatte zusätzlich zu dem Steißbeinteratom eine Fehlbildung in Form eines OEIS-Komplexes (Omphalozele, Extrophie der Blase, imperforierter Anus, spinale Defekte), und das dritte Kind verstarb an kardialer Dekompensation.

Teratome gingen mit dem ungünstigsten Outcome der fünf häufigsten Tumorarten einher. In der Perinatalphase (i.e. die Zeitspanne von vier Wochen vor der Geburt bis sieben Tage danach) betrug die Todesrate 57,1% (8/14). In der Studie kam es bei den 84 Tumoren zu sechs postnatalen Todesfällen, allein drei davon unter den Teratomen. Kein Kind war zum Evaluationszeitpunkt ohne eine invasive Therapie gesund. Teratome zeigten, im Gegensatz zu Rhabdomyomen oder Hämangiomen, keine Tendenz zur Regression und neigten darüber hinaus zu Malignität und Ulzerationen.

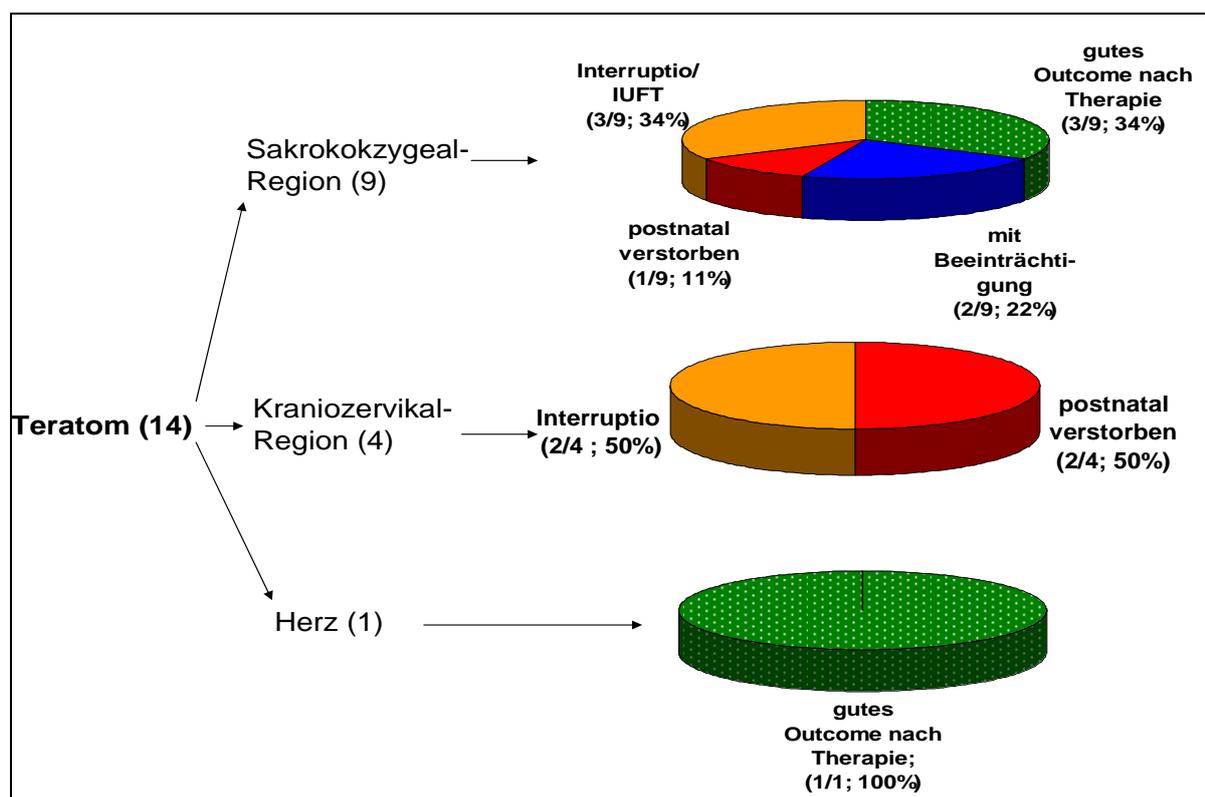


Abbildung 8: Outcome des Teratoms

Die Prädilektionsstelle des Teratoms war die Sakrokokzygeal-Region (9/14; 64,3%). Selbst in dieser eher unproblematischen Lokalisation fiel das Outcome durch den partiell malignen Charakter dieses Tumors ungünstig aus. Kein Kind mit einem Teratom in der Kraniozervikal-Region überlebte. Lediglich das Kind mit Herzteratom konnte durch

mehrfache, intrauterine Perikardiozentesen und postnataler Operation erfolgreich therapiert werden.

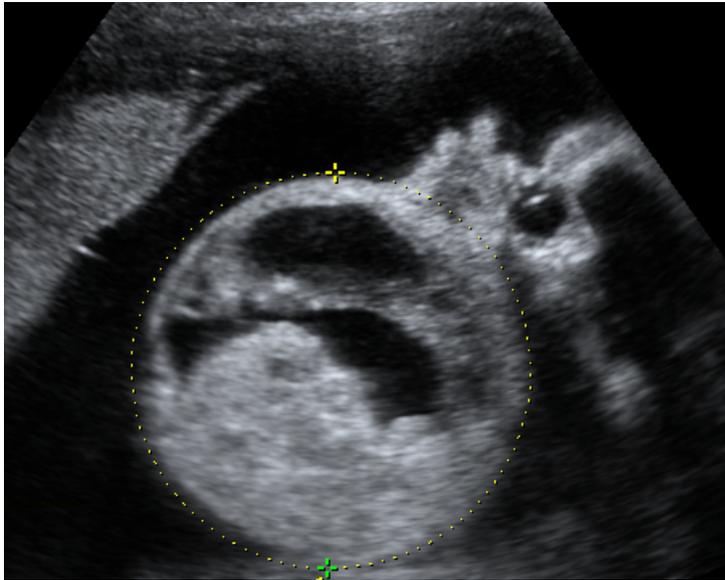


Abbildung 9: fetales Profil mit Halsteratom in der 24. SSW

Von den zwölf **Hämangiomen** fielen fünf (41,7%) in die erste Gruppe. Die Malformationen waren größenkonstant und es gab keine medizinische Indikation zur Entfernung.

Weitere fünf Kinder (41,7%) wurden z.T. mehrfach operiert, jedoch waren sie zum Evaluationszeitpunkt gesund und wohlauf.

Schwere Beeinträchtigungen hatten zwei Kinder (2/12; 16,7%). Dabei handelte es sich im ersten Fall um die Amputation eines Arms, welche mit einer myoelektrischen Prothese versorgt wurde. Das andere Kind wies Kontrakturen des Mittel- und Ringfingers und nekrotische Endglieder auf.

In keinem der Fälle wurde die Schwangerschaft abgebrochen. Ferner kam es zu keinem intrauterinen Fruchttod oder postnatalen Versterben.

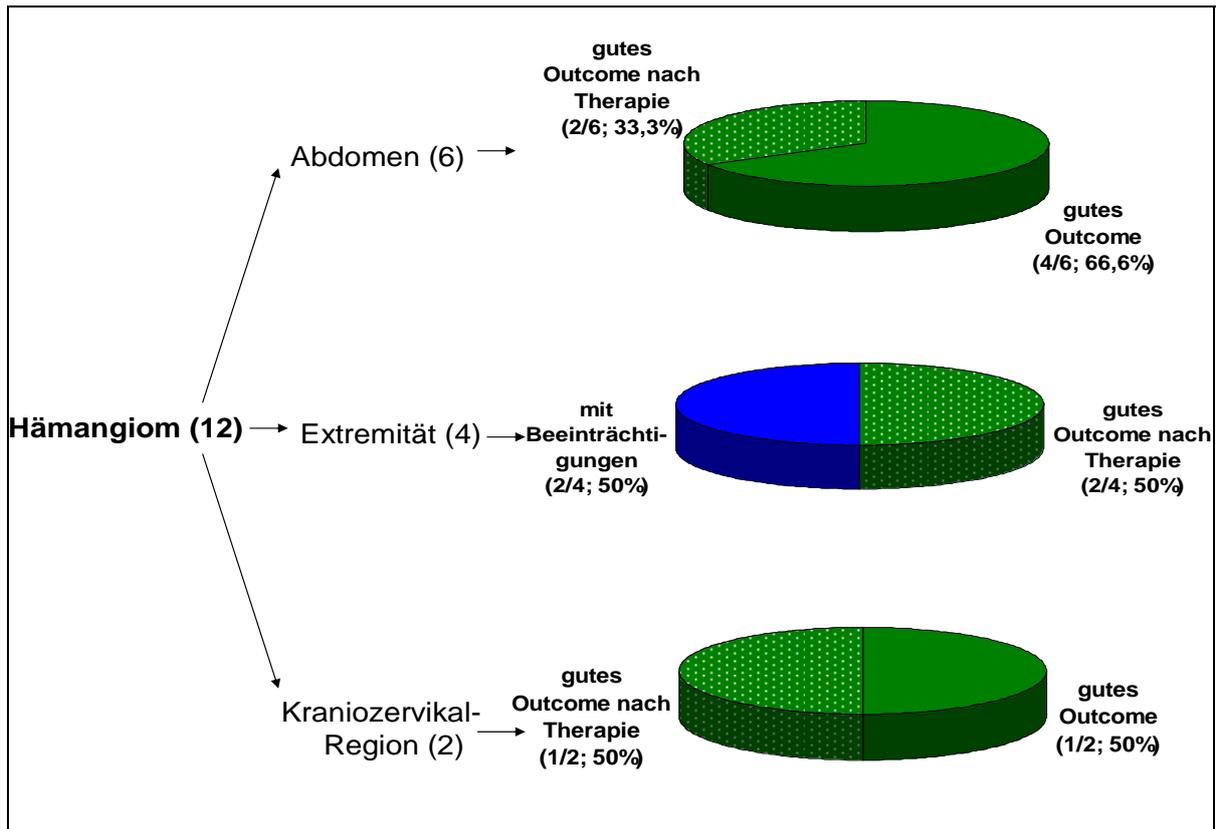


Abbildung 10: Outcome des Hämangioms

Durch den benignen Charakter der Malformation und die erfolgreichen interventionellen und gefäßchirurgischen Therapiemethoden, welche postnatal zur Verfügung standen, wurde in zehn der zwölf Fälle (83,3%) ein Zustand erreicht, in dem das Kind als gesund eingestuft werden konnte.



Abbildung 11: Fetales Profil mit Hämangiom der Stirn in der 24. SSW

Unter dem Begriff **Zystische Läsion** wurden Ovarial- und Mesenterialzysten sowie die Ranula zusammengefasst.

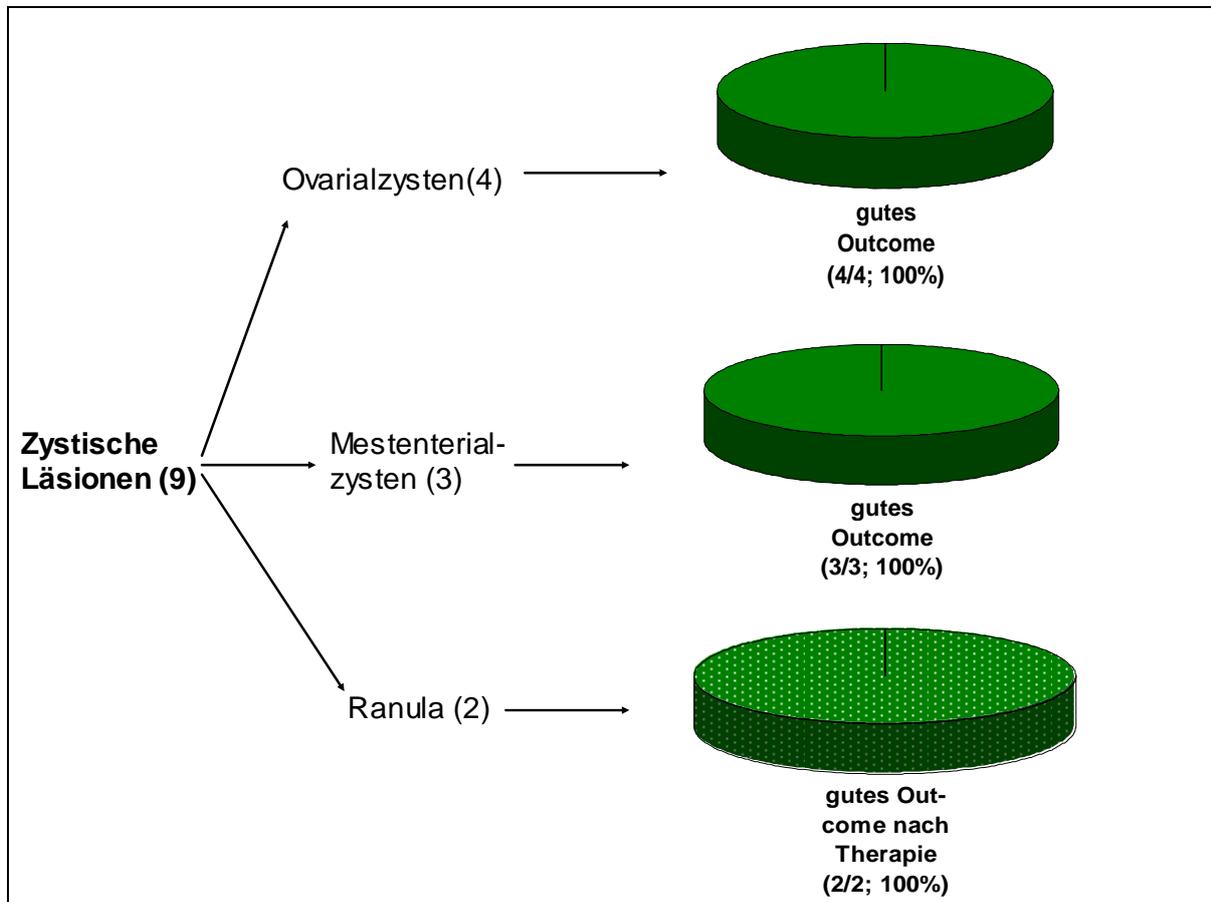


Abbildung 12: Outcome zystischer Läsionen

Die vier Fälle von **Ovarialzysten** wiesen einen Durchmesser von 31 bis 58 mm auf und bildeten sich allesamt spontan zurück (4/4; 100 %). Eine davon pränatal, die übrigen in einem nachgeburtlichen Zeitraum von zwei Monaten bis zwei Jahren.

Die drei diagnostizierten **Mesenterialzysten** bildeten sich ebenfalls spontan zurück. Davon involutierten zwei Zysten bereits pränatal: eine vor der 31. SSW und die andere vor der 41. SSW. Die dritte Mesenterialzyste bildete sich innerhalb der ersten Lebensmonate zurück.

Die beiden **Ranula** wurden jeweils in einer operativen Sitzung entfernt. Das Alter der Kinder zum Operationszeitpunkt betrug sieben Tage bzw. zwölf Monate.

Nachfolgend wird die Gruppe der **Gehirntumore** vorgestellt.

Von drei Kindern mit dieser Diagnose wurden zwei lebend geboren, jedoch überlebte keines bis zum Zeitpunkt der Evaluation. Eines der Neugeborene hatte einen PNET (Primitiv

Neuroektodermaler Tumor) und verstarb nach fünf Lebenstagen. Das andere Kind wurde dreieinhalb Jahre alt, erlag jedoch trotz intensiver therapeutischer Anstrengung in Form von ventrikuloperitonealen Shunts und zytostatischer Medikation einem Glioblastoma multiforme. In einem Fall entschlossen sich die Eltern zu einem Abbruch in der 22. SSW. Die Obduktion dieses Feten ergab ein ausgedehntes unreifes Teratom im Bereich des ZNS.

Von den Feten mit der Diagnose einer **Struma** waren zum Evaluationszeitpunkt zwei (2/3; 66,6%) gesund. Eine Therapie erfolgte in einem Fall in Form von intrauteriner und postnataler Thyroxinsubstitution, in dem anderen Fall war keine Therapie bzgl. der Struma erforderlich. Ein Säugling verstarb am zweiten Lebenstag aufgrund eines ausgeprägten Hydrops fetalis durch Hypothyreose und Frühgeburtlichkeit.

Die beiden **Nebennierentumore** wurden im Säuglingsalter exstirpiert, die Kinder waren zum Evaluationszeitpunkt wohlauf.

In einem Fall handelte es sich um ein undifferenziertes Neuroblastom der Nebenniere mit kapselüberschreitendem Wachstum, regionären Lymphknoten-Metastasen sowie Gefäßeinbrüchen und somit Einstufung in das höchste Tumorstadium (Grad III nach Hughes). Das Blastom konnte im Alter von vier Wochen in toto entfernt werden.

In dem anderen Fall lag eine ausgedehnte Nebennierenzyste vor. Diese wurde erfolgreich im Alter von drei Monaten entfernt.

Im Anschluss an die obige Darstellung des Outcomes nach der Histologie der Tumore gibt der folgende Abschnitt einen Überblick über die Verteilung des Outcomes in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation.

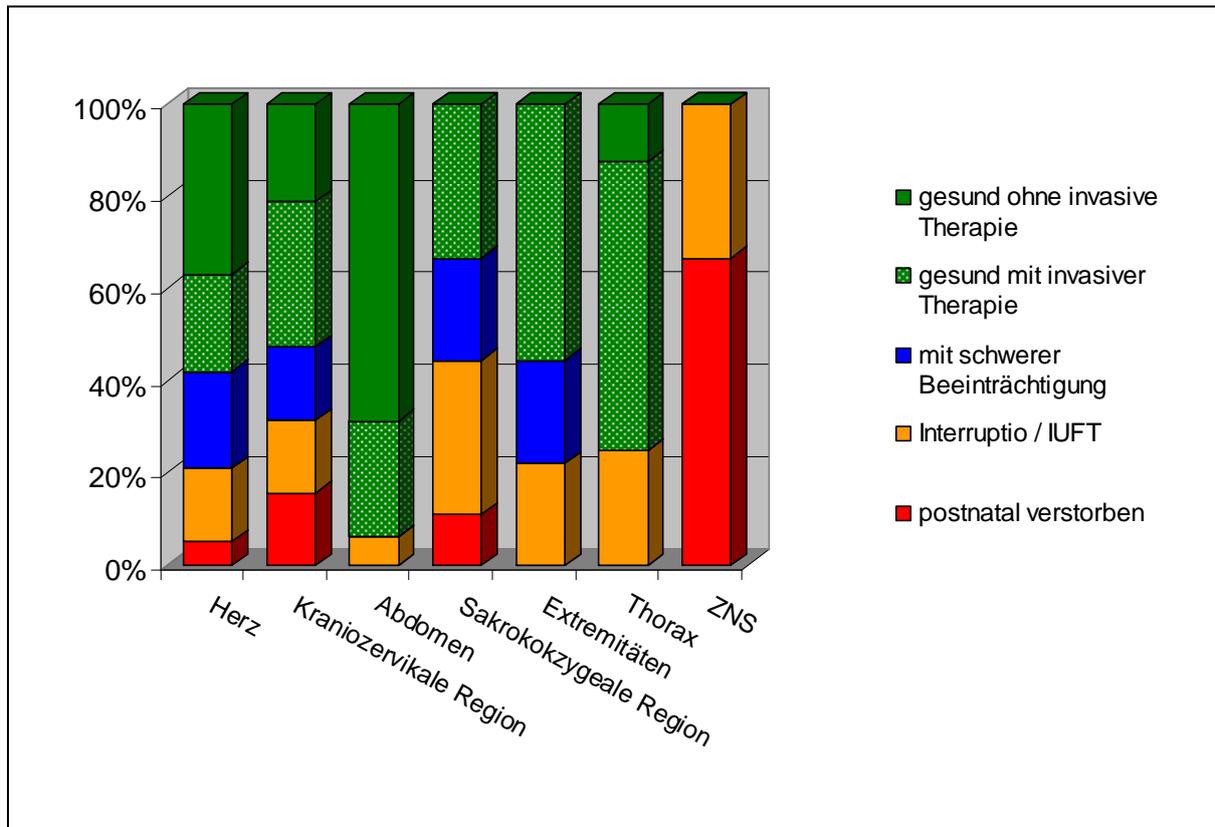


Abbildung 13: Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation

Eine größtenteils komplikationslose postnatale Phase zeigten Kinder mit Tumoren im abdominellen (15/16; 94%) oder thorakalen Bereich (6/8; 75%). Dagegen überlebte kein Kind mit Gehirntumor die Kleinkindphase und somit ging diese Tumorlokalisierung mit dem schlechtesten Outcome einher.

In Fällen von Neoplasien im kraniozervikalen und sakrokokzygealen Bereich ist die Rate gesunder Kinder mit 52,6% bzw. 33,3% geringer als in den übrigen Lokalisationen.

3.3 Assoziation zu Fehlbildungen, Chromosomenstörung und Malignität

Zusätzliche Fehlbildungen wiesen sieben Feten auf (7/84; 8,3%). Die Mehrheit bildeten milde Anomalien. In vier Fällen wurde eine singuläre Nabelarterie diagnostiziert und in einem weiteren Fall ein Hämangiom der Nabelschnur. Schwerwiegende Fehlbildungen wiesen ein Fetus mit Agenesie des Corpus Callosum und ein weiterer mit OEIS-Komplex auf.

Eine Karyotypisierung wurde in zwölf von 84 Fällen durchgeführt. Ein pathologisches Ergebnis zeigten drei Analysen: zum Einen eine Trisomie 21 bei einem Feten mit Lymphangiom zum Anderen ein Turner Mosaiks sowohl bei einem Kind mit Gehirnaterom als auch einem Kind mit zervikalem Hämangiom. In den Fällen ohne Chromosomenanalyse ergab sich nach der Geburt bzw. im Falle einer Obduktion kein Anhalt für eine Aneuploidie.

Die Mehrheit der Tumore war benignen Ursprungs (82/84; 97,6%). Malignität bestand bei einem Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV) und einem Neuroblastom der Nebenniere (Grad III nach Hughes).

3.4 Übereinstimmung von prä- und postnataler Diagnose

Die Kombination aus dem charakteristischen sonographischen Erscheinungsbild und der Tumorlokalisierung ermöglichte eine korrekte pränatale Diagnosestellung in 81 von 84 Fällen (96,5%). Hingegen stellte sich die Verdachtsdiagnose eines Gehirnateroms als PNET heraus, das Neuroblastom der Nebenniere wurde pränatal für eine Nierenhämorrhagie gehalten und ein vermutetes Teratom erwies sich als zervikales Lymphangiom.

4 Diskussion

Die Abteilung für Pränatale Diagnostik der Frauenklinik in Bonn unter der Leitung von Prof. Dr. U. Gemruch stellt ein Zentrum der DEGUM Stufe III dar. Die Anforderungen an ein solches Zentrum sind vielseitig und beinhalten unter anderem eine effiziente Schwangerenbetreuung, Geburtsüberwachung und -einleitung bei Risikopatientinnen, wobei eine interdisziplinäre Zusammenarbeit gewährleistet sein muss (Meizner et al., 2000). Somit werden vor allem Frauen untersucht, die von einem ambulant tätigen Gynäkologen mit dem Verdacht auf Unregelmäßigkeiten bzw. Pathologien im Rahmen der Schwangerschaft einem Perinatalzentrum zugewiesen worden sind. Aus diesem Grund spiegelt die vorliegende Analyse ein selektiertes Patientengut wider.

Kongenitale Tumore finden sich bei 1:12500 bis 1:27500 der Lebendgeborenen. Die Anzahl der vorgeburtlichen Diagnosen ist im Laufe vergangener Jahre konstant gestiegen, mittlerweile wird ein Großteil der fetalen Tumore pränatal erkannt (Moore et al., 2003). In der vorliegenden Arbeit wurden 84 Neoplasien aus einem Kollektiv von 42575 Patientinnen vorgeburtlich diagnostiziert, was einem Prozentsatz von 0,002% entspricht und somit deutlich über den Angaben der Arbeitsgruppe von Moore lag. Zu berücksichtigen ist jedoch, dass bei der Analyse einer vorselektierten Hoch-Risiko-Population, die Rate der Anomalien drei- bis fünfmal höher liegt als in der Normalbevölkerung (Carrera et al., 1995).

Fetale Tumore umfassen ein heterogenes Spektrum von Neoplasien und Malformationen. Als vorgeburtliche Klassifikation hat sich weitgehend die Einteilung nach Lokalisation und sonographisch vermuteter Diagnose in Anlehnung an Meizner (2000) durchgesetzt.

Die häufigste Lokalisation der Tumore in der vorliegenden Studie war das Herz (20/84; 23,8%). In anderen Fallserien hingegen hatten Tumore des Abdomens oder der kraniozervikalen Region eine höhere Inzidenz, das Herz war in diesen Studien am zweithäufigsten betroffen (Lee et al., 2002; Sbragia et al., 2001). Der Grund dieses Unterschieds ist in der hohen Anzahl diagnostizierter Rhabdomyome der vorliegenden Studie zu suchen, welches auf die besondere Expertise der Zentren Bonn und Lübeck in der pränatalen Echokardiographie zurückzuführen ist. In anderen Studien könnte, aufgrund der z.T. geringen Größe von Rhabdomyomen und dem Ausbleiben von Komplikationen, eine Unterrepräsentation vorliegen.

In Übereinkunft mit anderen Studien hatten **Lymphangiome** die höchste Tumorzinzidenz

(Lee et al., 2002) und traten in erster Linie im kraniozervikalen Bereich und am Thorax auf (Axt-Fliedner et al., 2002; Rasidaki et al., 2005; Abernethy LJ, 2003).

Die Arbeitsgruppe um Axt-Fliedner beobachtete eine Polyhydramnie in rund einem Drittel der zervikalen Lymphangiome (Axt-Fliedner et al., 2002). In der vorliegenden Studie waren es 37,5% (3/8; 37,5%), welche zugleich die drei Fälle mit schlechtem Outcome bei zervikalem Lymphangiom darstellten. Die Prognose ist neben dem Auftreten einer Polyhydramnie auch von der Lokalisation und Größe des Lymphangioms, sowie der Gestationswoche bei der Erstdiagnose abhängig.

Die Lokalisation der Malformation spielt insbesondere bei zervikalen Lymphangiomen eine wichtige Rolle, denn sie bergen unmittelbar die Gefahr einer Obstruktion der oberen Atemwege mit perinatalen Komplikationen sowie langfristig funktionellen Einschränkungen im Ess- und Sprechverhalten (Paladini et al., 2005). Auch in der vorliegenden Studie war das Outcome der Lebendgeborenen mit Lymphangiomen des Thorax oder der Extremitäten deutlich günstiger als das der Kinder mit Lymphangiom im Gesichts- oder Halsbereich.

Den Einfluss der Größe des Tumors auf die Prognose des Kindes beschrieben Schuster et al. (2003). Sie teilten die zervikalen Lymphangiome je nach Ausdehnung in vier Typen ein und untersuchten die infantile Morbidität. Die Unterteilung reichte vom Typ 1-Tumor, der die Kontur des Halses nicht oder nur minimal beeinflusste, bis zum Typ 4-Lymphangiom, das die Mittellinie des Körpers zu verschieben vermochte. Die Ergebnisse zeigten, dass die Ausdehnung des Tumors mit der Häufigkeit und Schwere von Komplikationen, wie beispielsweise postoperativen Blutungen und Infektionen, nervalen Läsionen oder perinatalen Anpassungsstörungen korrelierte. Diese Tatsachen spiegeln sich auch in dieser Arbeit wieder. Vier Fälle zervikaler Lymphangiome entsprachen dem Typ 4 nach Schuster. Es erfolgte in einem Fall ein Schwangerschaftsabbruch, die drei übrigen Kinder wiesen perinatale Komplikationen auf, die eine Tracheostomie bzw. Intubation notwendig machten.

Die Prognose der früh, d.h. im ersten oder Anfang des zweiten Trimenons auftretenden, dorsal gelegenen Halslymphangiome (s.g. zystische Hygrome) ist deutlich schlechter, da sie häufiger mit Chromosomenaberrationen wie Trisomie 13, 18, 21 oder einem Turner-Syndrom etc. assoziiert sind. Eine bessere Prognose weisen hingegen Diagnosen im späten zweiten oder dritten Trimenon auf, da sie seltener mit chromosomalen Anomalien und Hydrops fetalis einhergehen (Axt-Fliedner et al., 2002). In vorliegender Studie wurden Kinder mit schlechtem Outcome durchschnittlich in der 26. SSW erstdiagnostiziert und Kinder mit günstigem Outcome in der 28. SSW. Der Zeitpunkt der Erstdiagnose war somit nur unwesentlich früher.

Die Erfolgsaussichten einer Therapie sind von der Lage, Größe und Beschaffenheit des Lymphangioms abhängig. Die Standardmethode der postnatalen Therapie stellt immer noch die operative Resektion dar. Die Ergebnisse sind jedoch häufig unbefriedigend, da diese Tumore regelmäßig in tiefer liegende Strukturen wie Muskeln oder Bindegewebe eindringen (Axt-Flidner et al., 2002; Seybert et al., 2002). Dadurch ist eine vollständige Entfernung häufig nicht möglich, Wunden heilen unter Narbenbildung ab und die Rezidivrate ist hoch (Schuster et al., 2003).

In der vorliegenden Studie fielen die operativen Ergebnisse - im Vergleich zu den Hämangiomen bei vergleichbarer Lage und Größe - schlechter aus. Eine therapeutische Alternative stellt bei makrozystischen Lymphangiomen eine Sklerosierungstherapie mit OK-432 dar, die in 96% der Fälle eine vollständige Regression erzielt (Banieghbal und Davis, 2003; Schuster et al., 2003). Auch eine Therapie mit Interferon alpha ist beschrieben worden (Mittermayer et al., 2003). In der vorliegenden Studie wurde bei einem Kind mit inoperablem zervikalen Lymphangiom eine Therapie mit OK-432 mit gutem Erfolg durchgeführt. Diese Therapie ist jedoch umstritten. Bei elf der 13 zum Evaluationszeitpunkt lebenden Kinder wurde eine chirurgische Therapie gewählt. Von ihnen wiesen sechs Kinder eine langwierige Krankengeschichte mit wiederholten Operationen auf.

Rhabdomyome sind mit einem Anteil von 60%, die häufigsten Tumore des fetalen Herzens, gefolgt von Teratomen (25%) und Fibromen (12%) (Holley et al., 1995). In der vorliegenden Studie betrug der Anteil der Rhabdomyome 95% aller Herztumore (19/20; 95%). Die Inzidenz wird in fetalen echokardiographischen Studien mit 0,14% und in pädiatrischen Autopsie-Studien mit 0,28% angegeben (Bader et al., 2003). Es ist allerdings davon auszugehen, dass die tatsächliche Inzidenz deutlich über diesen Angaben liegt, da Rhabdomyome aufgrund ihres benignen Charakter pränatal häufig nicht diagnostiziert werden und zum Zeitpunkt einer Autopsie im Kindesalter in der Regel bereits involutiert sind.

Der meist komplikationslose Verlauf isolierter Rhabdomyome wurde auch in dieser Studie bestätigt. Zwar sind Herzrhythmusstörungen in 42% der Fälle (8/19; 42%) beobachtet worden, diese sprachen jedoch gut auf eine pharmakologische Therapie an. Eine andere Studie zeigte jedoch, dass postnatal bei 7 von 18 Fällen trotz pränatal hämodynamisch unauffälliger Befunde entweder eine medikamentöse oder chirurgische Intervention notwendig wurde (Bader et al., 2003). Diese Abweichung ist vermutlich mit der größeren Ausdehnung der Rhabdomyome im Vergleich zu den Herztumoren der vorliegenden Studie

zu erklären.

Die Zahlen der Assoziation von Rhabdomyomen mit TS schwanken zwischen 50% (Elderkin und Radford, 2002) und 80% (Webb et al., 1993). In der vorliegenden Studie betrug sie 75%. Das Outcome der Rhabdomyome in Verbindung mit TS war deutlich ungünstiger. Die zwölf Kinder mit gesicherter TS zeigten ein gemischtes Bild von Outcomes: von gesund bis hin zu therapieresistenten Krampfanfällen, schweren Retardierungen und postnatalem Versterben. Laut Literatur geht eine TS in 37 bis 65% der Fälle mit mentaler Retardierung einher und führt bei über 92% zu epileptischen Anfällen (Maria et al., 2004). Die Arbeitsgruppe um Bader untersuchte die Unterschiede von prä- und postnatal diagnostizierten Rhabdomyomen im Hinblick auf das Outcome und der Assoziation zu TS. Sie beschrieben, dass Krampfanfälle und Retardierungen in der postnatalen Gruppe mit 88% deutlich höher waren als in der pränatalen mit 43%. Erklären lässt sich dieser Sachverhalt damit, dass pränatal erkannte Rhabdomyome meist den ersten Hinweis auf eine TS geben und somit selbst milde Symptome direkt der TS zugeordnet werden können. Umgekehrt werden Rhabdomyome postnatal - durchschnittlich im dritten Lebensjahr - erst nach gezielter Suche detektiert, nachdem z.T. komplizierte Symptome einer TS bereits aufgetreten sind. Eine kardiologische Symptomatik führt dagegen selten zu einer Diagnose von Rhabdomyomen im Kindesalter (Bader et al., 2003).

Der Verdacht auf eine TS kann pränatal bildgebend im MRT erhärtet werden, wenn im Gehirn kortikale und subependymale Hamartomen nachweisbar sind. Allerdings schließt ein negativer pränataler MRT-Befund die Diagnose nicht aus. Sonographisch werden die intrakraniellen Veränderungen pränatal nur selten, und wenn erst im dritten Trimenon, erfasst. In der vorliegenden Studie wurde in nur einem von zwölf TS-Fällen pränatal ein Hirnbefund nachgewiesen. Eine zuverlässige, wenn auch invasive Alternative, ist der Nachweis einer Mutation des TSC1- oder TSC2-Gens durch Gensequenzierung (Maria et al., 2004). Eine pränatale genetische Analyse wurde in fünf Fällen durchgeführt und ergab in vier Fällen einen Nachweis einer TS.

Die Ätiologie der **Teratome** ist strittig. Chromosomale Aberrationen werden nur sehr selten nachgewiesen (Neubert et al., 2004). Auch in der vorliegenden Studie wurden in dieser Tumorgruppe keine chromosomalen Auffälligkeiten beobachtet. In der geschlechtsspezifischen Inzidenzverteilung zeigen Teratome eine deutliche weibliche Prädominanz von 75% (Abubakar et al., 2005). In der vorliegenden Studie betrug der Anteil weiblicher Feten 79% (11/14; 79%). Der Steiß war in 64% der Fälle Manifestationsort eines Teratoms (9/14);

in der Literatur wird die Häufigkeit einer sakrokokzygealen Lokalisation mit 80% angegeben (Neubert et al., 2004).

Teratome bergen die Gefahr der Malignität. Bei postnataler Erstdiagnose korreliert die Gefahr der Malignität eines Steißbeinteratoms mit dem steigenden Alter bei Diagnosestellung: in der neonatalen Phase sind zwei Prozent aller Teratome dieser Lokalisation bösartig, im Alter von zwei Monaten über zehn Prozent und mit vier Monaten sind 60% maligne. Dies impliziert eine geringe Gefahr der Malignität bei pränataler Diagnose. Tatsächlich sind maligne Entartungen von fetalen Teratomen in Form von Plattenepithel- oder Adenokarzinomen sowie Sarkomen selten (Schmidt et al., 2006). Die durchschnittliche SSW bei Erstdiagnose wird mit 23 angegeben, in Bonn und Lübeck wurde das Teratom durchschnittlich in der 21. SSW erstdiagnostiziert (Range 17. - 26. SSW).

Die Abschätzung der Prognose eines Teratoms erfolgt sowohl pränatal als auch postnatal durch definierte Vorgehensweisen. Postnatal lassen sich Teratome mit Kenntnis der Histologie in reife und unreife einteilen (Neubert et al., 2004). Es hat sich gezeigt, dass sehr unreife Teratome eine hohe Rezidivneigung und die Tendenz zur malignen Entartung haben. Das Grading-System nach Gonzalez-Crussi berücksichtigt in vier Stufen den Unreife-Grad der Teratome und korreliert dabei gut mit der Prognose (Schmidt et al., 2006). Pränatal hängt das kindliche Outcome von verschiedenen Faktoren ab und wird daher sehr unterschiedlich angegeben. So reichen die Angaben der Mortalität von zwölf bis 68 Prozent. (Neubert et al., 2004). Hinweise für einen ungünstigen Krankheitsverlauf sind die Geburt vor der 34. SSW, die sekundär durch Polyhydramnie oder Anämie durch Tumorhämorrhagie verursacht sein kann, sowie die Entwicklung eines Hydrops fetalis. Treten beide Faktoren gleichzeitig auf, so liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit lediglich zwischen sieben und 25% (Graf und Albanese, 2003; Neubert et al., 2004). Ein Hydrops fetalis tritt bei 25% der Teratome auf und ist in diesen Fällen meist Folge einer fetalen Herzinsuffizienz durch arterio-venöse Shunts oder eines Steal-Phänomens innerhalb des Tumors (Neubert et al., 2004). Fehlen im Gegensatz dazu diese Komplikationen und handelt es sich um einen eher kleinen Tumor, so liegt die Überlebenswahrscheinlichkeit bei ca. 80% (Neubert et al., 2004). Weitere ungünstige Faktoren stellen eine Kardio- oder Plazentamegalie dar. Gleiches gilt für eine starke Vaskularisierung des Tumors und eine intraabdominelle Lage eines Steißbeinteratoms (Neubert et al., 2004). Die Mortalität in der vorliegenden Studie betrug 57% (8/14) und ist somit die höchste der fünf häufigsten Tumorgruppen. Von neun Geburten erfolgten fünf vor der 34. SSW, davon verstarben drei Kinder postnatal (3/5; 60%). Von den vier zu einem späteren Zeitpunkt geborenen, hatten drei Kinder nach operativer Therapie ein gutes

Outcome. Ein Hydrops fetalis wurde in vier von 14 Fällen diagnostiziert (29%). Unter ihnen betrug die Sterberate 75% (3/4), das vierte Kind war zum Evaluationszeitpunkt gesund. Alle Fälle mit der Kombination eines Hydrops fetalis und einer Geburt vor der 34. SSW verstarben (3/14; 22%).

Eine Polyhydramnie besteht in 70% der Fälle (Neubert et al., 2004). In vorliegender Untersuchung wurde in sieben Fällen eine Polyhydramnie nachgewiesen (7/14; 50%), von diesen kam es lediglich in dem Fall des Herzteratoms zu einer Lebendgeburt.

Die prä- und postnatale Therapie erfolgt in erster Linie interventionell oder chirurgisch. Bei einer frühen pränatalen Hydrops-Entwicklung, können die den Tumor versorgenden Gefäße durch eine intrauterine endoskopische Laserung ablatiert oder der Tumor mittels Radiofrequenzablation behandelt werden. Graf und Albanese befürworten eine frühe derartige Intervention. Sie postulieren, dass jeder unbehandelte Hydrops eines Feten mit Steißbeinteratom zum sicheren pränatalen Tod führt (Graf und Albanese, 2003). In der vorliegenden Studie zeigten zwei Feten mit Steißbeinteratom einen Hydrops fetalis: eine Schwangerschaft wurde abgebrochen, die andere endete mit einem intrauterinen Fruchttod nach Radiofrequenzablation. Eine pränatale Resektion in toto eines sakrokokzygealen Teratoms durch offene Chirurgie am Uterus ist bisher weltweit in drei von acht Fällen erfolgreich mit Langzeitüberlebenden beschrieben worden (Graf und Albanese, 2003). Pränatale intrauterine Eingriffe bei Teratomen werden derzeit überwiegend in US-amerikanischen Zentren durchgeführt und erscheinen nur in Ausnahmefällen ratsam (Graf und Albanese, 2003).

Die postnatale Tumorentfernung erfolgt möglichst zeitnah nach der Geburt, um Komplikationen wie Ulzerationen und Hämorrhagien sowie eine maligne Entartung zu verhindern (Perrelli et al., 2002). Die Tumorsektion in der vorliegenden Studie erfolgte zwischen dem ersten und fünften Lebenstag. In der Hälfte der Fälle kam es zu einem Rezidiv. Nach vollständiger Resektion ist die Prognose günstig (Neubert et al., 2004). Dies lässt sich in den hier vorliegenden Untersuchungen bestätigen, jedoch war dies lediglich bei 29% (4/14) möglich. Defizite in urogenitaler oder anorektaler Funktion sind bei operiertem Steißbeinteratom nicht selten und traten bei einem der vier operierten Kinder auf.

Die Geburtsplanung hat bei einem Teratom einen besonderen Stellenwert. Bei einem großen Tumor sollte per Sectio entbunden werden, um eine Tumorrupatur zu vermeiden (Neubert et al., 2004).

Die Erstmanifestation kutaner **Hämangiome** kann zu einem pränatalen oder neonatalen Zeitpunkt auftreten. Im ersten Fall spricht man von einem kongenitalen, im Zweiten von einem infantilen Hämangiom. Eine Unterscheidung ist von prognostischer und klinischer Bedeutung. Kutane infantile Hämangiome sind mit einer Inzidenz von ein bis zehn Prozent häufige Tumore und entwickeln sich meist in den ersten ein bis vier Lebenswochen (Berenguer et al., 2002; Smolinski und Yan, 2005). Sie zeichnen sich durch eine dreiphasige Abfolge von Wachstum, Stillstand und obligater Regression aus, welche bis zum neunten Lebensjahr in 90% der Fälle abgeschlossen ist (Abernethy LJ, 2003).

Dem gegenüber stehen die kongenitalen Hämangiome der Haut, welche bereits zum Zeitpunkt der Geburt voll ausgeprägt sind. Auch in Morphologie und klinischem Verlauf unterscheiden sie sich deutlich von den infantilen Hämangiomen. Kongenitale Hämangiome sind seltener und machen weniger als drei Prozent aller Hämangiome aus (Krol et al., 2005). Sie zeigen keine weibliche Prädominanz und exprimiert keine Glut-1-Rezeptoren, die als Marker für infantile Hämangiome gelten; so kann eine histochemische Abgrenzung stattfinden (Gorincour et al., 2005). Ihr proliferatives Maximum haben sie bereits im dritten Trimenon erreicht und unterlaufen daher nicht das oben beschriebene postnatale dreiphasige Muster. Wenn kongenitale Hämangiome pränatal erkannt werden, so erfolgt die Diagnosestellung meist gegen Ende des zweiten oder im dritten Trimenons (Mulliken und Enjolras; 2004). In der vorliegenden Studie wurden kutane Hämangiome durchschnittlich in der 29. SSW erstdiagnostiziert.

Sonographisch weisen kongenitale Hämangiome in der Farbdoppler-Untersuchung häufiger Kalzifikationen, heterogene Strukturen und Gefäße auf als ihr infantiles Äquivalent; die hohen Flussgeschwindigkeiten sind ihnen jedoch gemeinsam. In der postnatalen Entwicklung zeichnen sich unter den kongenitalen Hämangiomen zwei unterschiedliche Verläufe ab. Einige involutieren innerhalb des ersten Lebensjahres, andere verbleiben und wachsen proportional mit dem Körper (rapidly involuting congenital hemangioma (RICH) und die selteneren non involuting congenital hemangioma (NICH)).

Meist sind RICH und NICH histologisch nicht zu unterscheiden, eine Zuordnung erfolgt in diesem Fall klinisch und anamnestisch (Krol et al., 2005). In der vorliegenden Studie wurden alle Hämangiome bis auf eines innerhalb der ersten Lebensstage entfernt, was eine Zuordnung im Nachhinein zu RICH oder NICH unmöglich machte. Ein Hämangiom wurde, aufgrund der starken Vaskularisation und der kosmetisch nicht beeinträchtigenden Lokalisation an der behaarten Kopfhaut nicht entfernt. Es handelte sich um einen NICH.

Die Therapieoptionen der kongenitalen Hämangiome sind angelehnt an die infantilen

Interventionsmöglichkeiten. Sie reichen von abwartender Haltung bei kleinen Tumoren an unproblematischer Lokalisation bis hin zu einer möglichst frühen Behandlung bei größeren oder rasch wachsenden Hämangiomen. Die Therapie besteht je nach Lage und Ausbreitung in einer Laser-, Kryo-, operativen oder embolisierenden Behandlung. Bei sehr rasch proliferierenden Tumoren kann die systemische Gabe von Glukokortikoiden eine Therapieoption sein. Als ultima ratio gilt die Behandlung mit Interferon alpha (Mcheik et al., 2005; Seybert et al., 2002).

In der vorliegenden Studie wurden die vier Hämangiome der Extremitäten in drei Fällen gekoilt und ggf. anschließend reseziert. In einem Fall verblieben eine Handkontraktur sowie nekrotische Fingerendglieder und in einem weiteren Fall musste der Unterarm amputiert werden. Die zwei an der Stirn bzw. der temporalen Kopfhaut lokalisierten Hämangiome wurden im ersten Fall reseziert, im zweiten Fall wurde es belassen. Im Vergleich der kraniozervikalen Lymphangiome mit den Hämangiomen gleicher Lokalisation, fallen die deutlich besseren kosmetischen Ergebnisse der Hämangiome auf.

Die Haut ist jedoch nicht die einzige Lokalisation der Hämangiome. In der Leber waren 50% (6/12; 50%) der in dieser Studie beschriebenen Hämangiome lokalisiert. Kleine isolierte Hämangiome der Leber gehen selten mit prä- oder postnatalen Komplikationen einher, große dagegen sowie diffuse Hämangiomatosen sind oft mit einer Herzinsuffizienz mit daraus resultierendem Hydrops fetalis und Kassabach- Merritt Syndrom assoziiert (Gembruch et al., 2002).

In dieser Studie hatten die Tumore im Literaturvergleich eher milde Krankheitsverläufe. Bei zwei Kindern ist eine abwartende Haltung eingenommen worden (2/12; 17%), da das Hämangiom klein und größenkonstant war. Mehrere peripartale Thrombozytentransfusionen mit anschließender Resektion des Tumors am zweiten Lebenstag waren in einem Fall notwendig (1/12; 8%). In einem weiteren Fall wurde die Operation eines einjährigen Mädchens geplant (1/12; 8%). Es konnten zwei kleine pränatal diagnostizierte Hämangiome postnatal nicht mehr nachgewiesen werden, eines der beiden entwickelte jedoch neonatal ein infantiles Hämangiom der linken Schulter.

Die Kinder mit Hämangiomen zeigten unter den vier häufigsten Tumoren das beste Outcome, sowohl was die Mortalitätsrate als auch die chirurgischen Ergebnisse betraf.

Der Begriff **Zystische Läsion** umfasst Ovarialzysten, Mestenterialzysten und Ranula.

Ovarialzysten sind äthiologisch das Ergebnis einer Hyperstimulation durch Hormone, wie FSH, maternalem Östrogen und HCG. Diese Zysten treten gehäuft bei mütterlichem

Diabetes, Toxämie oder Rhesus-Immunsisierung auf, die wiederum die Permeabilität der Plazenta für HCG erhöhen oder zur plazentaren HCG-Hypersekretion führen (Schahmann und Haller, 1997). Derartige Prädispositionen konnten in den hier vorgestellten Fällen nicht eruiert werden.

Ovarialzysten werden in bis zu 90% der Fälle pränatal diagnostiziert und erscheinen meist follikulär (Müller-Leisse et al., 1992). Die Diagnose wird häufig erst im dritten Trimenon gestellt (Heling et al., 2002). In der vorliegenden Studie wurden Ovarialzysten im Mittel in der 33. SSW erstdiagnostiziert.

Der natürliche Verlauf bei über 50% der Zysten ist eine pränatale Involution oder eine postnatale innerhalb der ersten 14 Lebensmonate (Heling et al., 2002; Müller-Leisse et al., 1992). Eine vollständige Rückbildung findet in erster Linie bei kleinen Zysten statt, die einen Durchmesser von weniger als vier Zentimetern aufweisen und unkomplizierten Zysten, die sich sonographisch durch Echofreiheit und dem Fehlen einer Septierung auszeichnen (Schahmann und Haller, 1997).

Alle in dieser Studie erfassten Ovarialzysten wiesen eine prä- oder postnatale Involution auf (4/4; 100%). Nicht immer ist der Krankheitsverlauf so komplikationslos: das Patientenkollektiv der Arbeitsgruppe um Heling umfasste 64 pränatal diagnostizierte fetale Ovarialzysten. Eine Involution der Zysten erfolgte in 34 Fällen (34/64; 53%), davon bildeten sich 18 vor der Geburt (18/64; 28%) und 16 postnatal (16/64; 25%) zurück. Die übrigen 30 Ovarialzysten (30/64; 47%) wurden nach der Geburt aufgrund von Komplikationen chirurgisch behandelt. Kleinere Zysten mit einem Durchmesser von 15 bis 30 mm zeigten eine erheblich größere Tendenz zur spontanen Rückbildung als diejenigen mit 30 bis 90 mm Durchmesser (Heling et al., 2002). Auch andere Daten zeigen, dass eine natürliche Involution in etwa 60% der Fälle zu erwarten ist (Mittermayer et al., 2002).

Die Assoziation zu anderen Fehlbildungen wird kontrovers diskutiert und reicht von keinem Zusammenhang (Heling et al. 2002) bis hin zu urologischen und gastrointestinalen Anomalien (Schahmann und Haller, 1997). In dieser Untersuchung konnte keine Assoziation zu Fehlbildungen nachgewiesen werden.

Die pränatale Aspiration von Zysteninhalt zur Reduktion des Volumens und Gewinnung einer Zytologie, wurde in dieser Studie in einem Fall durchgeführt, ist jedoch in der Literatur umstritten. Während einige Autoren von einer erfolgreichen Aspiration zur Verhinderung einer Torsion berichten, vertreten andere Autoren die Meinung, dass bei der Punktion von kleineren und mittleren Zysten die Gefahr der intrazystischen Blutung, Amnioninfektionen und Streuung von ggf. malignen Zellen größer ist als der Benefit (Born et al., 1997;

Crombleholme et al., 1997; Giorlandino et al., 1990; Meizner und Levy 1991; Heling et al., 2002).

Mesenterialzysten sind seltene Läsionen mit einer Inzidenz von 1:10.000 Lebendgeburten. Die Mehrzahl (50-60%) ist im Bereich des Ileums lokalisiert, sie können jedoch in jedem gastrointestinalen Abschnitt des Duodenums bis zum Rektum angetroffen werden. Definitionsgemäß sind sie im Mesenterium lokalisiert, von benignem Charakter und von Endothelzellen ausgekleidet (Chung et al., 1991).

Unerkannte Mesenterialzysten werden manchmal im Laufe des Lebens symptomatisch (Chung et al., 1991). Etwa 85% dieser Kinder zeigen nach der Geburt unspezifische Symptome für z.T. mehrere Monate bevor die Diagnostik zur korrekten Diagnose führt und eine Therapie durchgeführt werden kann (Veyrac et al., 2005). Teilweise sind lebensbedrohliche Komplikationen beschrieben. In der vorliegenden Studie sind alle Mesenterialzysten prä- oder postnatal ohne Komplikationen involutiert.

Nur eine geringe Zahl von Mesenterialzysten wird pränatal korrekt diagnostiziert, da es eine Reihe von Differentialdiagnosen gibt. Zu nennen sind Ovarialzysten, hepatische Zysten, Choledochuszysten, Mekoniumpseudozysten, Dünndarm-Duplikaturen, Zysten des Omentum majus, Nierenzysten und das Neuroblastom (Veyrac et al., 2005).

Bei der kongenitalen **Ranula** handelt es sich in der Regel um eine Retentionszyste der Mundhöhle, die zwischen Musculus Mylohyoideus und der Mucosa lokalisiert ist (Moya et al., 1998). Sonographisch zeigt sich eine echoarme bis echofreie Zyste ohne Neovaskularisation intra- oder perizystal und ohne Infiltration in das Mediastinum oder das ZNS. Je nach Größe der Ranula kann die Zunge eleviert oder durch die Mundöffnung protrudiert sein (Önderoglu et al., 2003). Differentialdiagnostisch kommen in erster Linie lymphatische Malformationen und oropharyngeale Teratome in Betracht. Eine Abgrenzung hierzu ist aufgrund der unterschiedlichen Prognose und des Behandlungsverfahrens von großer Bedeutung (Moya et al., 1998).

Die Prognose der Ranula ist - auch bei äußerst voluminösen Zysten - sehr gut. Bisher sind weltweit fünf Fälle von pränatal diagnostizierter Ranula beschrieben worden, alle verliefen ohne Langzeitschäden. In dieser Studie konnten zwei Fälle mit Ranula ausgewertet werden, die ebenfalls einen komplikationslosen Verlauf annahmen.

Therapeutisch werden große Ranula frühzeitig einer Marsupialisation und Duktusplastik unterzogen, um Komplikationen wie Speicheldrüsenentzündungen zu verhindern. Bei

kleineren Ranula kann eine abwartende Haltung eingenommen werden, sie rupturieren meist spontan bei Nahrungsaufnahme (Steelmann et al., 1998). In den beiden Fällen mit Ranula der vorliegenden Studie wurde eine Resektion der Zyste am neunten Lebenstag bzw. im Alter von einem Jahr vorgenommen.

Der Großteil kongenitaler **Gehirntumore** tritt sporadisch ohne Hinweis auf perikonzeptionelle schädigende Einflüsse oder Teratogene auf. Epidemiologische Studien haben eine Vielzahl potentieller Risikofaktoren mit teilweise widersprüchlichen Ergebnissen aufgedeckt. Unter ihnen sind die Auswirkungen ionisierender Strahlung und erblicher Syndrome die einzigen beiden etablierten Risikofaktoren. Dagegen scheint der Einfluss elektromagnetischer Felder, intrauteriner Infektionen, Nikotins oder Alkohols eher keine Rolle zu spielen (Rickert, 1999).

Nur ein geringer Teil kongenitaler Gehirntumore wird pränatal diagnostiziert. Nach den Kriterien von Jellinger und Sunder-Plassmann gilt das Vorhandensein eines kongenitalen Tumors als „sicher“, wenn Symptome innerhalb der ersten beiden Lebenswochen auftreten, „wahrscheinlich“ innerhalb eines Jahres und „möglich“ nach dem ersten Lebensjahr (Sell et al., 2006). In der pränatalen Ultraschalluntersuchung fallen die Hirntumore in der Regel durch einen Hydrozephalus auf. Das sonographische Erscheinungsbild der verschiedenen Tumorarten ist recht uniform, daher ist eine sichere histologische Zuordnung mit dieser Methode nicht möglich. Etwaige Ausnahmen bilden das Lipom mit typischen homo- und hyperechogenen Erscheinungsmustern und das Plexuspapillom mit dem Bild der Plexuschoroideus-Hypertrophie (Uysal et al., 2005). Die Erstdiagnose eines fetalen Gehirntumors erfolgt im Mittel in der 30. SSW. Eine Ausnahme bilden Kraniopharyngiome und Teratome, die durch ihre Größe durchschnittlich bereits in der 25. SSW entdeckt werden, während Lipome häufig erst in der 36. SSW diagnostiziert werden (Rickert, 1999). In dieser Studie waren alle pränatal diagnostizierten Hirntumore mit einem Hydrozephalus assoziiert (3/3; 100%) und wurden im Mittel in der 31. SSW erstdiagnostiziert. Es handelte sich ausschließlich um weibliche Feten, die auch im Literaturvergleich überdurchschnittlich häufig betroffen sind (Rickert, 1999). Die Hirntumore dieser Studie umfassten ein unreifes Teratom, ein Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV) und eine histologisch nicht gesicherte Neoplasie mit dem Verdacht auf einen primitiven neuroektodermalen Tumor (PNET).

Das Teratom ist mit einer Inzidenz von über 50% der häufigste und gleichzeitig mit einer Überlebensrate von 4,7% der prognostisch ungünstigste kongenitale Hirntumor. Dieser

Tumor entspringt meist an der Epiphyse, infiltriert den 3. Ventrikel und breitet sich von dort invasiv in umliegende Strukturen aus (Rickert, 1999).

Zusätzliche Fehlbildungen bei kongenitalen Hirntumoren werden mit bis zu 14% angegeben und bestehen beispielsweise in Fehlbildungen des Gesichts, Herzfehlern oder anderen Hirnfehlbildungen. Insbesondere Teratome gehen mit Ohrdeformierungen, Syndaktilie, Nieren- oder Milzfehlbildungen und Mikrognathie einher. In der vorliegenden Studie wurden keine zusätzlichen Fehlbildungen diagnostiziert, jedoch wies der Fet mit ZNS-Teratom eine Chromosomenaberration in Form eines Turner-Mosaiks auf. In der Literatur sind zytogenetische und molekular pathologische Daten bezüglich der Gehirntumore praktisch nicht vorhanden. In der Übersichtsarbeit von Rickert zeigten drei von 48 Fällen mit Teratom einen pathologischen Karyotyp (Rickert, 1999).

Die therapeutischen Interventionen sind häufig palliativer Natur (Hilden et al., 2004). Die Überlebenszeit bei Teratomen beträgt im Mittel fünf Wochen, in Fällen von Glioblastomen sechs Wochen und bei Kraniopharyngeomen durchschnittlich acht Wochen (Rickert, 1999). In der vorliegenden Studie überlebte lediglich eines der drei Kinder die Neonatalperiode (i.e. ersten vier postnatalen Wochen). Dieses Kind verstarb im Alter von dreieinhalb Jahren.

Der Entwicklung einer fetalen **Struma** liegt meist eine Hypothyreose zu Grunde. Diese kann aufgrund eines maternalen Jodmangels, einer Jodintoxikation oder einer gestörten Schilddrüsenhormonsynthese entstehen. Eine fetale Hyperthyreose entwickelt sich durch die Einwirkung mütterlicher Schilddrüsen-Antikörper, die die fetale Schilddrüse stimulieren. Bei einer von 70 Schwangeren mit Morbus Basedow entwickelt der Fet eine hyperthyreotische Struma (Volumenie et al., 2000). Von drei Schwangeren der vorliegenden Studie lag bei einer eine mit Carbimazol behandelte Hyperthyreose vor (1/3; 33%). Bei der zweiten Patientin war eine familiäre Hypothyreose bekannt. Bereits bei zwei zuvor geborenen Söhnen lag eine Hypothyreose vor.

Fetale Strumen können zu Komplikationen führen. Bei einer großen Struma kann der Hals nach dorsal überstreckt sein, was möglicherweise zu Einstellungsanomalien sub partu führt. Bei einer Hyperthyreose treten gehäuft tachykarde Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz sowie Polyhydramnie und Frühgeburtlichkeit auf (Volumenie et al., 2000). Bei einer der drei Schwangerschaften entwickelte sich ein Hydrops. Das Neugeborene verstarb am ersten Lebenstag aufgrund einer Herzinsuffizienz und der Frühgeburtlichkeit in der 28. SSW. Die beiden übrigen Kinder kamen termingerecht zur Welt. Sie zeigten keine Wachstumsverzögerung und waren zum Evaluationszeitpunkt gesund. Eines der beiden wies

in den ersten beiden Lebenswochen eine behandlungsbedürftige Tachykardie auf.

Vor Beginn einer eventuellen intrauterinen Hormontherapie, wird ein Hormonstatus des Ungeborenen erstellt. Dazu werden in der Regel die Werte T3, T4 und TSH aus dem Fruchtwasser oder Fetalblut bestimmt. Präzisere Werte sind dem Fetalblut zu entnehmen, die Kordozentese birgt jedoch höhere Risiken als die Amnionzentese (Volumenie et al., 2000). In allen drei Fällen der vorliegenden Studie wurden rezidivierende Amnionzentesen und Kordozentesen durchgeführt und mit intraamnialen Thyroxingaben therapiert.

Die Prognose fetaler Tumore ist abhängig von der Lokalisation und der Größe sowie der histologischen Zuordnung und dem Wachstumsverhalten des Tumors. Die Überlebensrate wird mit 80% bzw. 87% angegeben (Albert et al., 2004), welche die Rate der vorliegenden Studie übertrifft. Hier lag sie bei 75%. Dabei variiert die Überlebensrate stark in Abhängigkeit von der Lokalisation und Histologie des Tumors. Neoplasien des zentralen Nervensystems haben mit einer Überlebensrate zwischen 19% (Rickert, 1999) und 28% (Isaacs, 2002a; Isaacs, 2002b) die schlechteste Prognose. In Übereinkunft mit anderen Studien haben Tumore des Abdomens das beste Outcome (Sbragia et al., 2001).

Ein Prädiktionsfaktor für ein schlechtes Outcome stellt der Hydrops fetalis dar. In acht Fällen wurde ein Hydrops fetalis nachgewiesen (8/84; 9,5%) von denen nur ein Kind überlebte (1/8; 12,5%). Ebenfalls erwiesen sich eine Polyhydramnie und - je nach Tumorart - eine frühe Erstdiagnose als Faktoren für einen ungünstigen Verlauf.

Im Gegensatz zu der häufigen Assoziation anderer pränataler Fehlbildungen mit Aneuploidien oder komplexen Fehlbildungen (Berbel Tornero et al., 2006), ist dies für fetale Tumore nicht typisch. In dieser Studie wurden lediglich drei Fälle von Aneuploidien (3,6%) und sieben mit zusätzlichen Auffälligkeiten diagnostiziert. Diese bestanden hauptsächlich in weniger schwerwiegenden Abnormalitäten, wie beispielsweise einer singulären Umbilikalarterie oder einem Hämangiom der Nabelschnur. Schwere Fehlbildungen traten in nur zwei Fällen auf. Dagegen geben die Studien neonataler Tumore die Rate komplexer und schwerwiegender Malformationen mit bis zu 17% an (Halperin 2000).

In Übereinstimmung mit neonatalen Studien war der Großteil der Tumore (82/84) benignen Ursprungs (Albert et al., 2004). Die beiden Ausnahmen bildeten ein Fall von Glioblastoma multiforme (WHO Grad IV) und einem Kind mit Neuroblastom der Nebenniere (Stadium III).

Pränatale Interventionen sind - abgesehen von Amniondrainage und Digoxin-Applikation - nur in ausgewählten Fällen notwendig (Chen et al., 2005). Sie dienen hauptsächlich der Verlängerung der Schwangerschaftsdauer und der Vermeidung einer Frühgeburt.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Spektrum und Outcome fetaler Tumore untersucht. Die 84 pränatal diagnostizierten Tumore wurden nach Lokalisation und Histologie klassifiziert und ausgewertet. Die Mehrheit der Tumore war kardialen Ursprungs, gefolgt von der Kraniozervikalregion und einer abdominellen Lage. Weniger häufig betroffen waren die Sakrokokzygeal-Region, die Extremitäten und der Thorax. Tumore des zentralen Nervensystems waren selten. Nach histologischer Betrachtung war das Lymphangiom die häufigste Tumorart; zusammen mit Rhabdomyomen bedingten sie nahezu die Hälfte der Tumore. Auch Teratome und Hämangiome wurden häufig diagnostiziert.

Insgesamt wurden 69 Feten lebend geboren (82,1%). In zwölf Fällen wurde die Schwangerschaft abgebrochen und drei Feten verstarben intrauterin. Von den lebend geborenen Kindern verstarben sechs, somit belief sich die Überlebensrate auf 75%. Von den Überlebenden waren zum Zeitpunkt der Evaluation 52 (52/69; 75,4%) gesund und wohlauf. Dagegen waren elf Kinder z.T. schwer beeinträchtigt (11/69; 24,6%).

Einen größtenteils komplikationslosen Verlauf zeigten Kinder mit Tumoren im abdominellen (15/16; 94%) oder thorakalen Bereich (6/8; 75%), während kein Kind mit Gehirntumor die Kleinkindphase überlebte und somit diese Tumorlokalisierung mit dem schlechtesten Outcome einherging. Bezüglich der Histologie zeigten Hämangiome und zystische Läsionen einen günstigeren Verlauf während Teratome eher ungünstig verliefen. Zu den pränatal gehäuft auftretenden Komplikationen gehörten die Polyhydramnie (21%), der Hydrops fetalis (9,5%), Arrhythmien bei Rhabdomyomen (42%) sowie Zeichen einer Herzinsuffizienz bei Hämangiomen (33%) und Teratomen (29%). Der Hydrops fetalis stellte unabhängig von Tumorart oder Lokalisation die schwerwiegendste Komplikation dar und führte in 87,5% der Fälle zu einem letalen Ausgang für den Feten.

Malignität, assoziierte Fehlbildungen und Aneuploidie waren selten. Die Kombination sonographischer Merkmale mit der Tumorlokalisierung stellte in den meisten Fällen einen guten prädiktiven Wert für die Tumorhistologie dar (96,5%).

6 Anhang

6.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: *Inzidenz in Abhängigkeit von der Lokalisation*

Das Säulendiagramm zeigt durch die Höhe der Säulen die Tumorzinzidenz der jeweiligen Lokalisation (Herz, kraniozervikale Region ect.). Die Tumorklassifikationen sind auf der x-Achse von links nach rechts nach absteigender Häufigkeit sortiert; die Angaben der Inzidenz erfolgen in Prozent.

Abbildung 2: *Inzidenz in Abhängigkeit von der Histologie*

Das Säulendiagramm zeigt durch die Höhe der Säulen die Tumorzinzidenz der jeweiligen Histologien (Lymphangiom, Rhabdomyom ect.). Die Tumorklassifikationen sind auf der x-Achse von links nach rechts nach absteigender Häufigkeit sortiert; die Angaben der Inzidenz erfolgen in Prozent.

Abbildung 3: *Outcome in Abhängigkeit von der Histologie*

Das Säulendiagramm zeigt die Verteilung des Outcomes innerhalb einer Tumorkategorie durch die Größe des farbigen Anteils einer Säule. *Grün* steht für „gesund ohne invasive Therapie“, *grün-schraffiert* für „gesund mit invasiver Therapie“, *blau* kennzeichnet „schwer beeinträchtigte Kinder“ und *orange* eine „Interruptio oder einen intrauterinen Fruchttod“. *Rot* beschreibt „postnatal verstorbene Kinder“.

Abbildung 4: *Outcome des Lymphangioms*

Das Pfeilbild im linken Bereich der Abbildung beschreibt zunächst die Verteilung der Lokalisationen der Lymphangiome, dabei gibt die Ziffer in Klammern die absolute Anzahl der Fälle an. Die drei Tortendiagramme zeigen das Outcome des Lymphangioms in Abhängigkeit von der Lokalisation (Kraniozervikal-Region, Extremität und Thorax) durch die Größe der farbigen Stücke. Die Ziffern in Klammern geben Auskunft über Anzahl bzw. Anteil der Outcomes der jeweiligen Lymphangiomlokalisierung.

Abbildung 5: *Lymphangiom des Thorax in der 23. SSW*

Das sonographische Bild zeigt eine sagittale Thoraxansicht eines Fetus. Im unteren rechten Bildrand stellt sich die Wirbelsäule mit Rippen dar. Im oberen linken Bildabschnitt ist das Lymphangiom als mehrfach septierter echofreier Tumor zu diagnostizieren.

Abbildung 6: *Outcome des Rhabdomyoms*

Das Pfeilbild im linken Bereich der Abbildung beschreibt zunächst die Verteilung der Assoziation von Rhabdomyomen mit Tuberöser Sklerose (TS) (mit TS, ohne TS, ohne Untersuchung auf TS), dabei gibt die Ziffer in Klammern die absolute Anzahl der Fälle an. Die drei Tortendiagramme zeigen das Outcome der Rhabdomyome in Abhängigkeit eines Nachweises auf eine Tuberöse Sklerose durch die Größe der farbigen Stücke. Die Ziffern in Klammern geben Auskunft über Anzahl bzw. Anteil der Outcomes in Abhängigkeit eines TS-Nachweises.

Abbildung 7: *fetales Herz mit septalem Rhabdomyom in der 28. SSW*

Das sonographische Bild zeigt ein fetales Herz mit einem homogenen echoreichen Tumor, der von der Wand des Ventrikelseptums ausgeht und überwiegend den rechten Ventrikel ausfüllt.

Abbildung 8: *Outcome des Teratoms*

Das Pfeilbild im linken Bereich der Abbildung beschreibt zunächst die Verteilung der Lokalisationen der Teratome (Sakrokokzygeal, Kraniozervikal-Region, und Herz); dabei gibt die Ziffer in Klammern die absolute Anzahl der Fälle an. Die drei Tortendiagramme zeigen das Outcome der Teratome in Abhängigkeit von der Lokalisation durch die Größe der farbigen Stücke. Die Ziffern in Klammern geben Auskunft über Anzahl bzw. Anteil von Outcomes der jeweiligen Lymphangiomlokalisierung.

Abbildung 9: *fetales Profil mit Halsteratom in der 24. SSW*

Das sonographische Bild zeigt ein fetales Profil im Sagittalschnitt. In der Halsregion ist ein großer, runder, zystisch-solider Tumor zu sehen, der nach kranial bis knapp unter das Auge reicht. Eine klare Abgrenzung des Tumors zum Mund-Nasen-Bereich kann nicht verfolgt werden, ein infiltratives Wachstum ist wahrscheinlich.

Abbildung 10: *Outcome des Hämangioms*

Das Pfeilbild im linken Bereich der Abbildung beschreibt zunächst die Verteilung der Lokalisationen der Hämangiome (Abdomen, Extremität und Kraniozervikal-Region); dabei gibt die Ziffer in Klammern die absolute Anzahl der Fälle an. Die drei Tortendiagramme zeigen das Outcome der Hämangiome in Abhängigkeit von der Lokalisation durch die Größe der farbigen Stücke. Die Ziffern in Klammern geben Auskunft über Anzahl bzw.

Anteil von Outcomes der jeweiligen Hämangiomlokalisierung.

Abbildung 11: *Fetales Profil mit Hämangiom der Stirn in der 24. SSW*

Das sonographische Bild zeigt ein fetales Profil im Sagittalschnitt. Im Bereich der Stirn findet sich ein homogener, echoarmer Tumor ohne Infiltration der knöchernen Schädelstrukturen.

Abbildung 12: *Outcome zystischer Läsionen*

Das Pfeilbild im linken Bereich der Abbildung beschreibt zunächst die Verteilung der Zystischen Läsionen in Ovarialzysten, Mesenterialzysten und Ranula; dabei gibt die Ziffer in Klammern die absolute Anzahl der Fälle an. Die drei Tortendiagramme zeigen das Outcome der jeweiligen Zystischen Läsion durch die Größe der farbigen Stücke. Die Ziffern in Klammern geben Auskunft über Anzahl bzw. Anteil der Outcomes.

Abbildung 13: *Outcome in Abhängigkeit der Lokalisation*

Das Säulendiagramm zeigt die Verteilung des Outcomes innerhalb einer histologischen Gruppe durch die Größe des farbigen Anteils einer Säule.

Lokalisation (n)	Histologische Diagnose (n)	GA bei Diagnose # (SSW)	Schwangerschafts-Komplikationen (n)	Pränatale Interventionen (n)	GA bei Geburt # (SSW)	Geburts-Modus (n)	Outcome (n)
Gehirn (3)	Teratom (1) PNET (1) Glioblastom (1)	31 (21-38)	Hydrozephalus (3) Kardiomegalie und Turnermosaik (1)		37	KS (2)	IR (1) NNT (1) TFK (1)
Kraniozervikal- er Bereich (19)	Lymphangiom (8)	28 (22-34)	Polyhydramnie (2) Kardiomegalie (1) Perikarderguss (1)	Amniodrainage (2) Maternales Digoxin (1)	37 (32-38)	SG (1) KS (5) EXIT (1)	Gesund (4) Beeintr. (3) IR (1)
	Hämangiom (2)	27 (24-30)	Kardiomegalie und fetale Anämie (1) Turner Mosaik (1)		38	KS (2)	Gesund (2)
	Ranula (2)	26 (23-28)			38	SG (1) KS (1)	Gesund (2)
	Struma (3)	27 (22-33)	Polyhydramnie (2) Hydrops fetalis (1)	Amniodrainage (2) Intraamniotisches (2) bzw. intravenöses (1) L-Thyroxin	37 (29-42)	SG (2) KS (1)	Gesund (2) NNT (1)
	Teratom (4)	23 (18-27)	Polyhydramnie (4) Hydrops fetalis (1) Kardiomegalie (2) Porencephalie (1)	Amniodrainage (4) Maternales Digoxin (1)	32 (30-34)	KS (1) EXIT (1)	IR (2) NNT (2)
Thorax (8)	Lymphangiom (8)	25 (17-36)	Hydrops fetalis (1) Trisomie 21 (1) Perikarderguss (1)		39 (38-40)	SG (4) KS (4)	Gesund (6) IR (2)

Lokalisation (n)	Histologische Diagnose (n)	GA bei Diagnose # (SSW)	Schwangerschafts-Komplikationen (n)	Pränatale Interventionen (n)	GA bei Geburt # (SSW)	Geburts-Modus (n)	Outcome (n)	
Herz (20)	Rhabdomyom (19)	28 (17-38)	Arrhythmien (2) Polyhydramnie (3) Perikarderguss (2) Hydrops fetalis (2)	Amniodrainage (3) Maternales Digoxin (1)	39 (34-42)	SG (5) KS (11)	Gesund (12) Beeintr. (4) IR (3) NNT (1) TS (12)	
	Perikardteratom (1)	24	Hydrops fetalis (1)	Amniodrainage (1) Perikardiozentese (1)	35	KS (1)	Gesund (1)	
Abdomen (16)	Hämangiom der Leber (7)	24 (20-38)	Polyhydramnie (1) Hepatomegalie (1) Herzinsuffizienz (1) Fetale Anämie (1)	Amniodrainage (1)	37 (25-41)	SG (4) KS (3)	Gesund (1) IUFT (1)	
	Neuroblastom der Nebenniere (1)	36			38	KS (1)	Gesund (1)	
	Nierenzyste (1)	26			39	SG (1)	Gesund (1)	
	Ovarialzyste (4)	33 (27-36)			Zystenpunktion (1)	40 (38-41)	SG (3) KS (1)	Gesund (4)
	Mesenterialzyste (3)	20 (12-29)	Polyhydramnie (1)			40 (40-41)	SG (3)	Gesund (3)
Extremitäten (9)	Lymphangiom (5)	25 (18-36)			40 (38-41)	SG (2) KS (1)	Gesund (3) IR (2)	
	Hämangiom (4)	32 (29-38)	Herzinsuffizienz (2) Kardiomegalie (2)	Maternales Digoxin (1)	38 (35-39)	KS (4)	Gesund (2) Beeintr. (2)	

Lokalisation (n)	Histologische Diagnose (n)	GA bei Diagnose # (SSW)	Schwangerschafts- Komplikationen (n)	Pränatale Interventionen (n)	GA bei Geburt # (SSW)	Geburts- Modus (n)	Outcome (n)
Sakrokokzygeal- Region (9)	Teratom (9)	22 (16-27)	Polyhydramnie (3) Hydrops fetalis (2) Herzinsuffizienz (2)	Amniodrainage (3) Maternales Digoxin (1) RFA (1)	34 (29-39)	KS (6)	Gesund (3) Beeintr. (2) IUFT (2) NNT (1) IR (1)

<i># (X-X)</i>	<i>Mittelwert (Bereich)</i>
<i>Beeintr.</i>	<i>Beeinträchtigt</i>
<i>IUFT</i>	<i>Intrauteriner Fruchttod</i>
<i>IR</i>	<i>Interruptio</i>
<i>KS</i>	<i>Kaiserschnitt</i>
<i>NNT</i>	<i>Neonataler Tod (i.e. innerhalb der ersten vier Lebenswochen)</i>
<i>PNET</i>	<i>Primitiver Neuroektodermaler Tumor</i>
<i>RFA</i>	<i>Radiofrequenzablation</i>
<i>SG</i>	<i>Spontane Geburt</i>
<i>SS</i>	<i>Schwangerschaft</i>
<i>SSW</i>	<i>Schwangerschaftswoche</i>
<i>TS</i>	<i>Tuberöse Sklerose</i>
<i>TFK</i>	<i>Tod in früher Kindheit (i.e. viertes bis sechstes Lebensjahr)</i>

7 Literaturverzeichnis

1. **Abernethy** LJ. Classification and imaging of vascular malformations in children. *Eur Radiol* 2003; 13: 2483-2497
2. **Abuhamad** AZ, Fisher DA, Warsof SL, Slotnick RN, Pyle PG, Wu S, Evans AT. Antenatal diagnosis and treatment of fetal goitrous hypothyroidism: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 368-371
3. **Agrawal** P, Ogilvy-Stuart A, Lees C. Intrauterine diagnosis and management of congenital goitrous hypothyroidism. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 501-505
4. **Akubakar** A.M., Nggada HA, Chinda JK. Sacrococcygeal teratoma in Northeastern Nigeria: 18-years experience. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 645-648
5. **Albert** A, Cruz O, Montaner A, Vela A, Badosa J, Castanon M, Morales L. Congenital solid tumors. A thirteen-year review. *Cir Pediatr* 2004; 17: 133-136
6. **Axt-Fliedner** R, Hendrik H.J., Schwaiger C, Ertan A.K., Friedrich M, Schmidt W. Prenatal and Perinatal Aspects of a Giant Fetal Cervicothorakal Lymphangioma. *Fetal Diagn Ther* 2002; 17: 3-7
7. **Bader** R, Chitayat D, Kelly E, Ryan G, Smallhorn J, Toi A, Hornberger L. Fetal rhabdomyoma: prenatal diagnosis, clinical outcome, and incidence of associated tuberous sclerosis complex. *J Pediatr* 2003; 143: 620-624
8. **Banieghbal** B, Davies MRQ. Guidelines for the Successful Treatment of Lymphangioma with OK-432. *Eur Pediatr Surg* 2003; 13: 103-107
9. **Belov** S. Anatomopathological classification of congenital vascular defects. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 219-224
10. **Berbel Tornero** O, Ferris i Tortajada J, Donat Colomer J, Ortega Garcia JA, Munoz Guillen A, Verdeguer Miralles A. Neonatal tumors: clinical and therapeutic characteristics. Analysis of 72 patients in La Fe University Children's Hospital in Valencia (Spain). *An Pediatr (Barc)* 2006; 65: 108-117
11. **Berenguer** B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, Burrows PE, Perez-Atayde AR, Kozakewich H. Rapidly Involuting Congenital Hemangioma: Clinical and Histopathologic Features. *Pediatr Dev Pathol* 2003; 6: 495-510
12. **Born** HJ, Kühnert E, Halberstadt E. Diagnostik fetaler Ovarialzysten: Kontrolle oder differenzierte Abklärung?. *Ultraschall in Med* 1997; 18: 209-213
13. **Chen** M, Chen CP, Shih JC, Chou HC, Yu CL, Wang BT, Hsieh CY. Antenatal treatment of chylothorax and cystic hygroma with OK-432 in nonimmune hydrops fetalis. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 309-315
14. **Chiba** T, Albanese CT, Jennings RW, Filly RA, Farrel JA, Harrison MR. In utero repair of rectal atresia after complete resection of a sacrococcygeal teratoma. *Fetal Diagn Ther* 2000;

15: 187-190

15. **Chung MA**, Brandt ML, St-Vil D, Yazbeck S. Mesenteric Cysts in Children. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 1306-1308
16. **Crombleholme TM**, Craigo SD, Garmel S, Dálton ME. Fetal ovarian cyst decompression to prevent torsion. *J Pediatr Surg* 1997; 32: 1447-1456
17. **Das BB**, Sharma J. Cardiac rhabdomyoma and tuberous sclerosis: prenatal diagnosis and follow-up. *Indian J Pediatr* 2003; 70: 87-89
18. **Elderkin RA**, Radford DJ. Primary cardiac tumours in a paediatric population. *Paediatr Child Health* 2002; 38: 173-177
19. **Fernandez Moya JM**, Cifuentes Sulzberger S, Díaz Recaséns J, Ramos C, Sanz R, Perez Tejerizo G. Antenatal diagnosis and management of a ranula. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 11: 147-148
20. **Geipel A**, Krapp M, Germer U, Becker R Gembruch U. Perinatal diagnosis of cardiac tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 17: 17-21
21. **Gembruch U**, Baschaar AA, Gloeckner-Hoffmann K, Gortner L, Germer U. prenatal diagnosis and management of fetuses with liver hemangiomas. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 19: 454-460
22. **Giorlandino C**, Rivosecchi M, Bilancioni E, Bagolan E, Zaccara A, Taramanni C, Vizzone A. Successful intrauterine therapy of a large fetal ovarian cyst. *Prenat Diagn* 1990; 10: 473-476
23. **Gorincour G**, Kokta V, Reypens F, Garel L, Powell J, Dubois. Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas: rapidly involuting congenital hemangiomas and non- involuting congenital hemangiomas. *Pediatr Radiol* 2005; 35:1178-1185
24. **Graf JL**, Albanese CT. Fetal Sacrococcygeal Teratoma. *World J Surg* 2003; 27: 84-86
25. **Halperin EC**. Neonatal neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 171-178
26. **Hecher K**, Hackelöer BJ. Intrauterine endoscopic laser surgery for fetal sacrococcygeal teratoma. *Lancet* 1996; 347: 470
27. **Heling KS**, Chaoui R, Kirchmair F, Stade S, Bollmann R. Fetal ovarian cysts: prenatal diagnosis, management and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 47-50
28. **Hilden JM**, Meerbaum S, Burger P, Finlay J, Janss A, Scheithauer BW, Walter AW, Rorke, LB, Biegel JA. Central Nervous System Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor: Results of Therapy in Children Enrolled in a Registry. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2877-2884
29. **Holley DG**, Martin GR, Brenner JJ, Fyfe DA, Huhta JC, Kleinman CS, Ritter SB, Silverman NH. Diagnosis and Management of Fetal Cardiac Tumors: A Multicenter Experience and Review of Published Reports. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 516-520

30. **Isaacs H, Jr.** Fetal and Neonatal Cardiac Tumors. *Pediatr Cardiol* 2004; 25: 252-273
31. **Isaacs H, Jr. II.** Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol* 2002 27: 333-342
32. **Isaacs H, Jr. I.** Perinatal brain tumors: a review of 250 cases. *Pediatr Neurol* 2002 27: 349-261
33. **Krol A, MacArthur CJ.** Congenital Hemangiomas: Rapidly Involuting and Noninvoluting Congenital Hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2005; 7: 307-315
34. **Lee SH, Cho JY, Song MJ, Min JY, Han BH, Lee YH, Cho BJ, Kim SH.** Prenatal Ultrasound Findings of Fetal Neoplasms. *Korean J Radiol* 2002; 3: 64-73
35. **Maria B, Deidrick K, Roach S, Gutman DH.** Tuberous Sclerosis Complex: Pathogenesis, Diagnosis, Strategies, Therapies, and Future Research Directions. *J Child Neurol* 2004; 19: 632-642
36. **Mcheik JN, Renaud V, Duport G, Vergnes P, Levard G.** Surgical treatment of hemangioma in infants. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 1067-1072
37. **Meizner I, Levy A.** Fetal ovarian cysts: Prenatal ultrasonographic detection and postnatal evaluation and treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 874-882
38. **Meizner I.** Perinatal oncology – the role of prenatal ultrasound diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 507-509
39. **Mittermayer C, Blaicher W, Grassauer D, Horcher E, Deutinger J, Bernaschek G, Ulm B.** Fetal Ovarian Cysts: Development and Neonatal Outcome. *Ultraschall in Med* 2002; 24: 21-26
40. **Mittermayer C, Blaicher W, Deutinger J, Bernaschek G, Lee A.** Prenatal Diagnosis of a Giant Foetal Lymphangioma and Haemangiolymproma in the Second Trimester Using 2D and 3D Ultrasound. *Ultraschall Med* 2003; 24: 404-409
41. **Müller- Lisse C., Bick U, Paulussen K, Tröger J, Zachariou Z, Holzgreve W, Schuhmacher R, Horvitz.** Ovarian cysts in the fetus and neonate- changes in sonographic pattern in the follow- up and their management. *Pediatr Radiol* 1992; 22:395-400
42. **Mulliken JB, Enjolras O.** Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: Missing links. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 875-882
43. **Neubert S, Trautmann K, Tanner B, Steiner E, Linke F, Bahlmann F.** Sonographic Prognostic Factors in Prenatal Diagnosis of SCT. *Fetal Diagn Ther* 2004; 19: 319-326
44. **Paladini D, Palmieri S, Russo MG, Pacileo G.** Cardiac multiple rhabdomyosis: prenatal diagnosis and natural history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 7: 84-85
45. **Paladini D, Vassallo M, Sglavo G, Lapadula C, Longo M, Nappi.** Cavernous lymphangioma of the face and neck: prenatal diagnosis by three dimensional ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 26: 300-302

46. **Perrelli L**, D'Urzo C, Manzoni C, Pintus C, De Santis M, Masini L, Noia G. Sacrococcygeal teratoma. Outcome and management. An analysis of 17 cases. *J Perinat Med* 2002; 30: 179-184
47. **Pipitone S**, Mongiovi M, Grillo R, Gagliano S, Sperandeo V. Cardiac rhabdomyoma in intrauterine life: clinical features and natural history. A cased series and review of published reports. *Ital Heart J* 2002; 3: 48-52
48. **Rasidaki M**, Sifakis S, Vardaki E, Koumantakis E. Prenatal Diagnosis of a Fetal Chest Wall Cystic Lymphangioma Using Ultrasonography and MRI: A Case Report with Literature Review. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 504-507
49. **Rickert CH**. Neuropathology and prognosis of foetal brain tumours. *Acta Neuropathol* 1999; 98: 567-576
50. **Sagot P**, David A, Yvinec M, Pousset P, Papon V, Mouzard A, Boog G. Intrauterin treatment of thyroid goiters. *Fetal Diagn Ther* 1991; 6: 28-33
51. **Sbragia L**, Paek BW, Feldstein VA, Farrell JA, Harrison MR, Albanese CT, Farmer DL. Outcome of prenatally diagnosed solid fetal tumors. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 1244-1247
52. **Schahmann S**, Haller JO. Neonatal ovarian cysts: pathogenesis, diagnosis and management. *Pediatr. Radiol* 1997; 27:101-105
53. **Schmidt D**, Leuschner I, Poremba C. Pathologie. „In“ Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer C, Ritter J, Hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2006: 505-506
54. **Schuster T**, Grantzow R, Nicolai T. Lymphangioma Colli- A New Classification Contributing to Prognosis. *Eur Pediatr Surg* 2003; 13: 97-102
55. **Sell M**, Huber-Schumacher S, van Landeghem FKH. Congenital glioblastoma multiforme with abnormal vascularity presenting as intracranial hemorrhage in prenatal ultrasound. *Childs Nerv Syst* 2006; 22: 729-733
56. **Seybert HW**, Werner JA, Bien S, Dünne AA , Folz BJ, Lippert BM. Fortgeschrittene extrakranielle Hämangiome und vaskuläre Malformationen. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99: 188-193
57. **Solt I**, Lowenstein L, Goldstein I. Prenatal diagnosis of fetal neoplasms. *Harefuah* 2004; 143: 131-135, 165
58. **Song TB**, Kim CH, Kim SM, YH, Byun JS, Kim EK. Fetal axillary cystic hygroma detected by prenatal ultrasonography: a case report. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 40-42
59. **Smolinski KN**, Yan AC. Hemangiomas of Infancy: Clinical and Biological Characteristics. *Clinical Pediatrics* 2005; 44: 747-763
60. **Steelman R**, Weisse M, Ramadan H. Congenital Ranula. *Clin Pediatr* 1998; 37: 205-206
61. **Önderglu L**, Saygan-Karamürsel B, Deren Ö, Bozdag G, Teksam Ö, Tekinalp G. Prenatal

diagnosis of ranula at 21 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003; 22: 399-401

62. **Uysal A**, Öztekin Ö, Öztekin D, Polat M. Prenatal diagnosis of fetal intracranial tumor. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 87-89
63. **Valioulis I**, Aubert D, Lassauge F, Slimane MAA. Intrapericardial teratoma diagnosed prenatally in a twin fetus. *Pediatr Surg Int* 1999; 15: 284-286
64. **Veyrac C**, Couture A, Saguintaah M, Baud C. MRI of fetal GI tract. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005; 34: 14-17
65. **Volumenie JL**, Polak M, Guibourdenche J, Oury JF, Vuillard E, Sibony O, Reyat F, Raccah-Tebeka B, Boissinot C, Madec AM, Orgiazzi J, Toubert ME, Leger J, Blot P, Luton D. Management of fetal thyroid goitres: a report of 11 cases in a single perinatal unit. *Prenat Diagn* 2000; 20: 799-806
66. **Webb DW**, Thomas RD, Osborne JP. Cardiac rhabdomyomas and their association with tuberous sclerosis. *Arch Dis Child* 1993; 68: 367-370
67. **Wu SS**, Colins MH, de Chadarevian JP. Study of the regression process in cardiac rhabdomyomas. *Pediatr Dev Pathol* 2002; 5: 29-36

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

In erster Linie danke ich Frau PD Dr. med. Annegret Geipel für die Auswahl und Bereitstellung des Themas. Ich möchte Frau PD Dr. med. Annegret Geipel besonders für die persönliche Betreuung und stetige Hilfsbereitschaft und freundliche Unterstützung bei der Durchführung und Ausarbeitung meiner Arbeit danken, sowie für die beständige Motivation während der gesamten Arbeitsphase.

Ein weiterer Dank gilt Dr. med. Kamil für die gute Zusammenarbeit während seiner Tätigkeit an der Uniklinik Bonn.

Ein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt den Sekretärinnen der Gynäkologischen Abteilungen in Bonn und Lübeck Frau Frechen und Frau Minack für die freundliche und stetige Unterstützung. Ich möchte allen Patientinnen danken, die an der Studie teilgenommen haben und die Einwilligung zur Erhebung und Auswertung ihrer medizinischen Daten gegeben haben.

Mein größter Dank gilt meiner lieben Familie, ohne deren immerwährende Unterstützung meine Ausbildung und das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre sowie meinen Freunden, insbesondere Julia Hildebrand und Nadine Schirmbeck, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit stets begleitet und rege Korrektur gelesen haben.