



Teratologie

KD Dr. Michael Reinehr
michael.reinehr@usz.ch

Was sollen Sie heute mitnehmen?

- Einsichtnahme in die grundlegenden Abläufe und den Nutzen einer Päd-Autopsie
- Rolle der Genetik in der pädopathologischen Pathogenese
- Klärung von pädopathologischen Begrifflichkeiten
- pädopathologisches Denken anhand einzelner Fallbeispiele

Teratologie

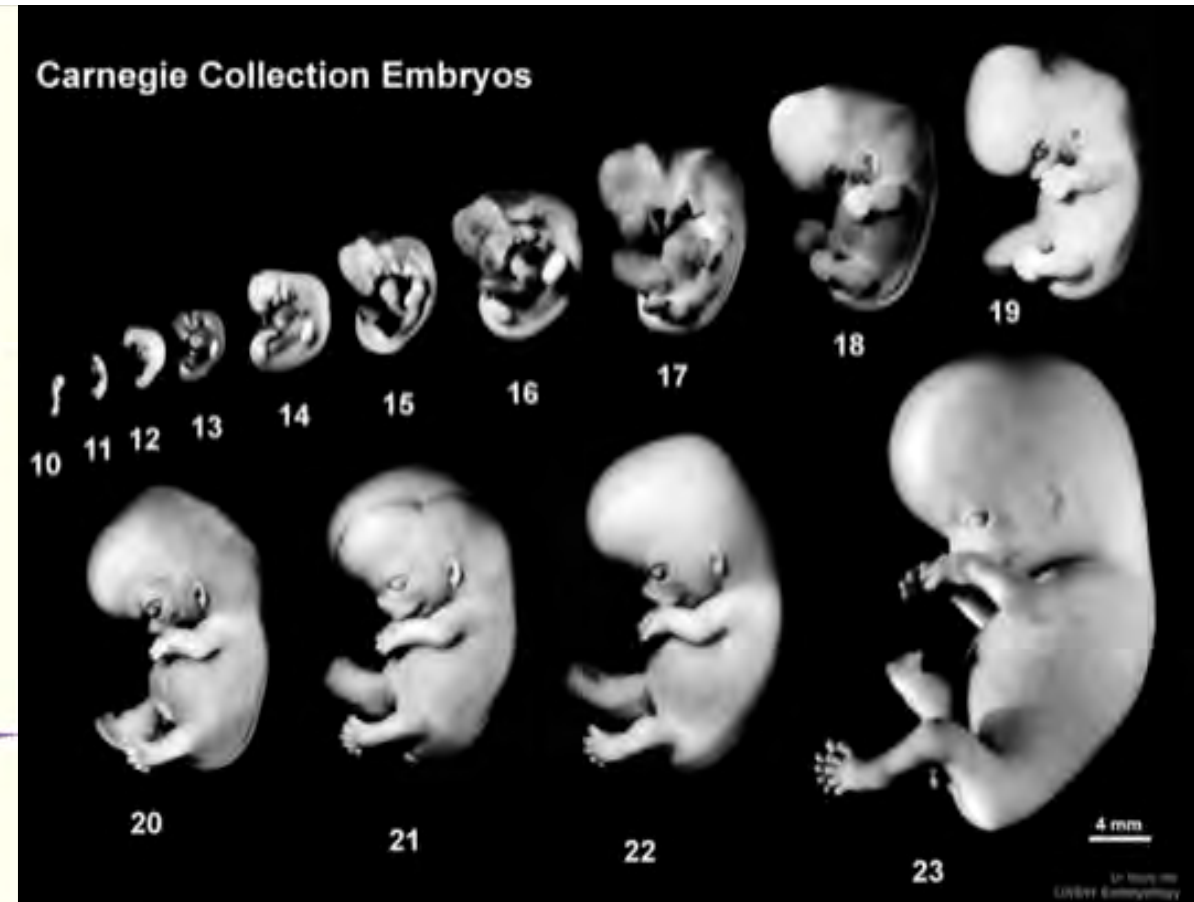
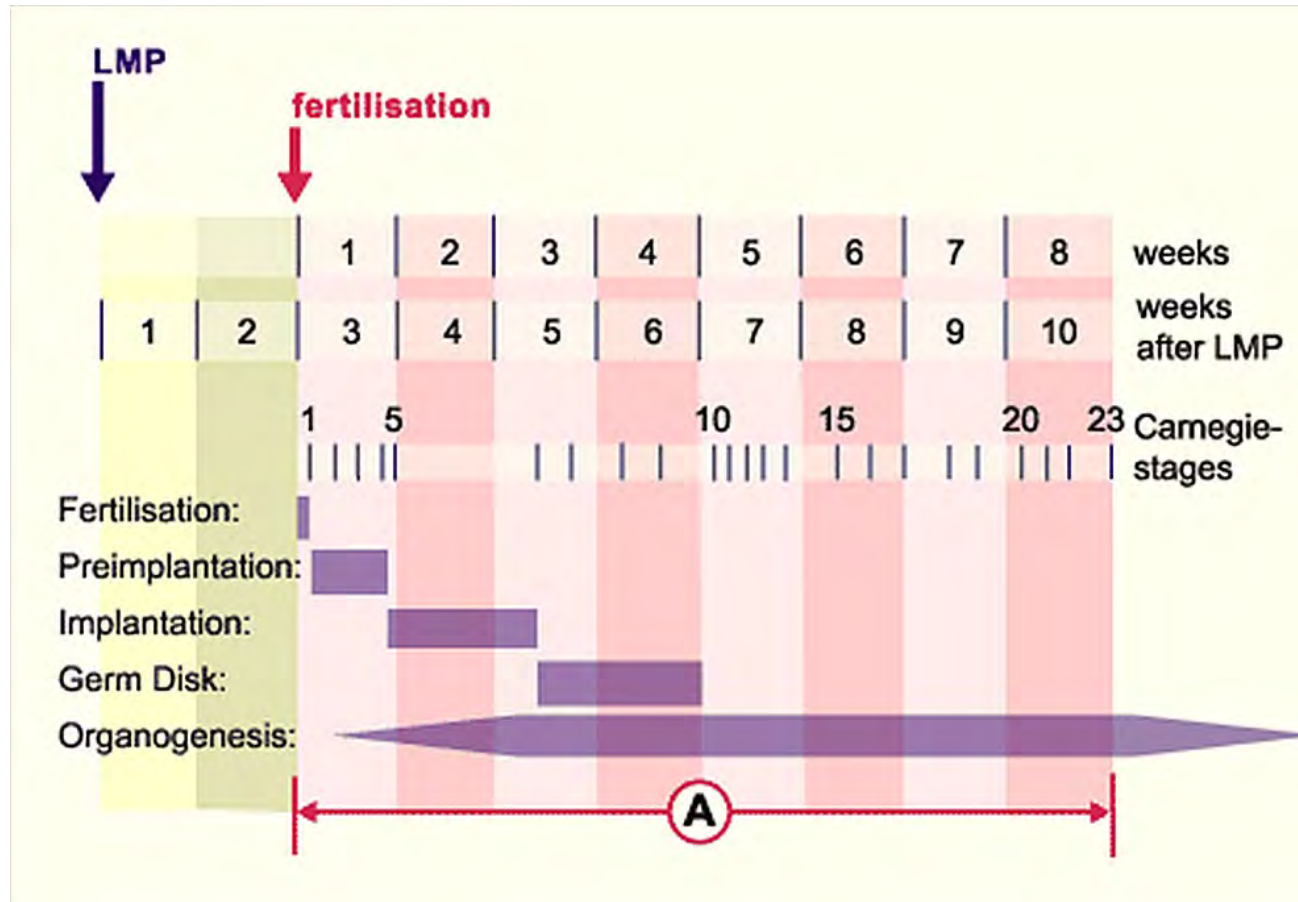
Die **Teratologie** (altgr. τέρας téras „Monster“ und -logie) ist allgemein **die Lehre von Fehlbildungen** der normalen physiologischen Entwicklung, und meist auf die Entwicklung des Embryos bezogen, auf die **Embryogenese**. Endogene Faktoren für Fehlbildungen sind **genetische Erkrankungen**, die vererbt oder spontan entstanden sein können. Äußere, exogen einwirkende Faktoren, die zu Fehlbildungen führen, werden **Teratogene** genannt.

Externe Teratogene können **chemische Stoffe**, physikalische Einwirkungen wie Strahlen oder **Viren** sein und zu Fehlbildungen in der Entwicklungsphase von **Tieren** und **Menschen** führen.

8 Wochen

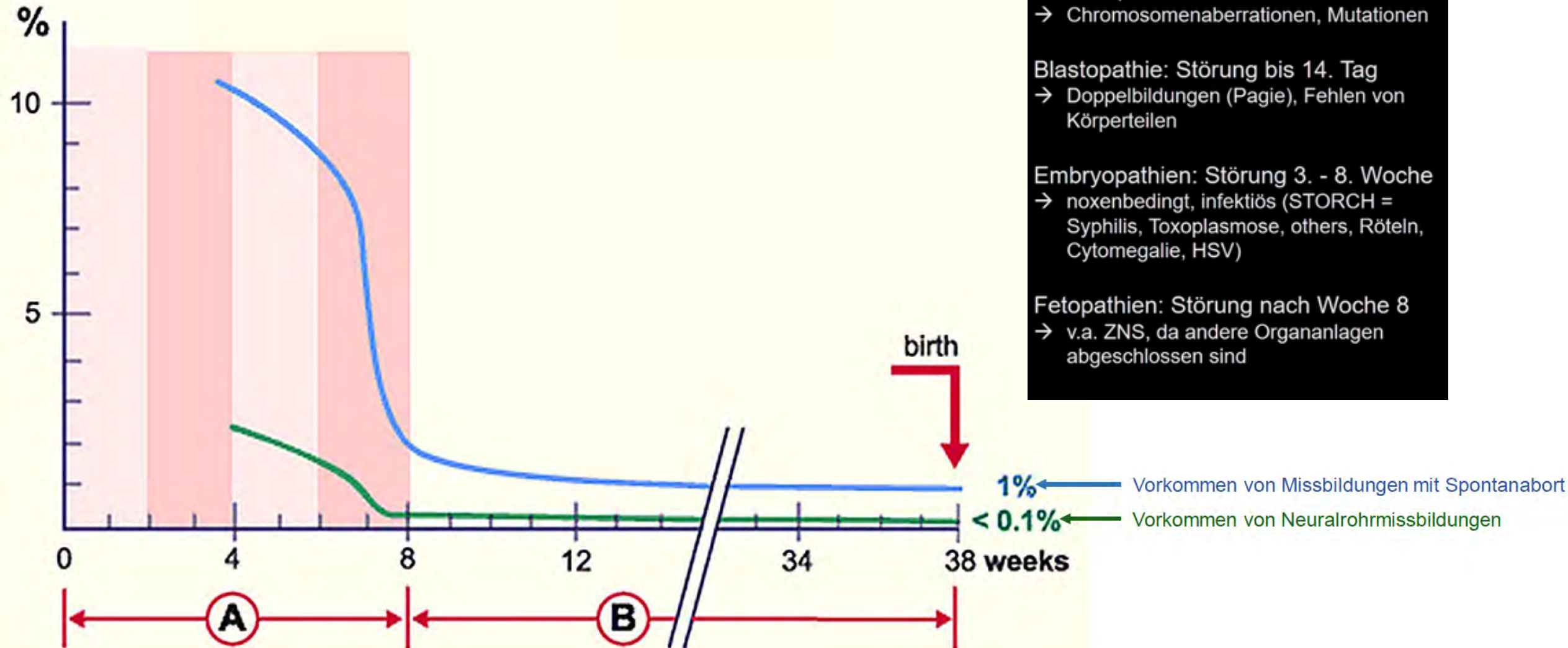
In diesen ersten ~~drei Monaten~~ der Schwangerschaft werden in der Embryogenese im Menschen alle Organe und anatomischen Strukturen angelegt. Eine fundamentale Entdeckung der Teratologie ist die Existenz **vulnerabler Phasen** in der vorgeburtlichen Entwicklung. Während dieser Phasen sind verschiedene Organanlagen unterschiedlich empfindlich für Teratogene.^[1]

Carnegie-Stadien der Embryonalperiode



Einteilung erfolgt aufgrund von der Ausbildung spezifischer morphologischer Merkmale für die einzelnen Entwicklungsstadien → vulnerable Phasen für die Entwicklung von Fehlbildungen

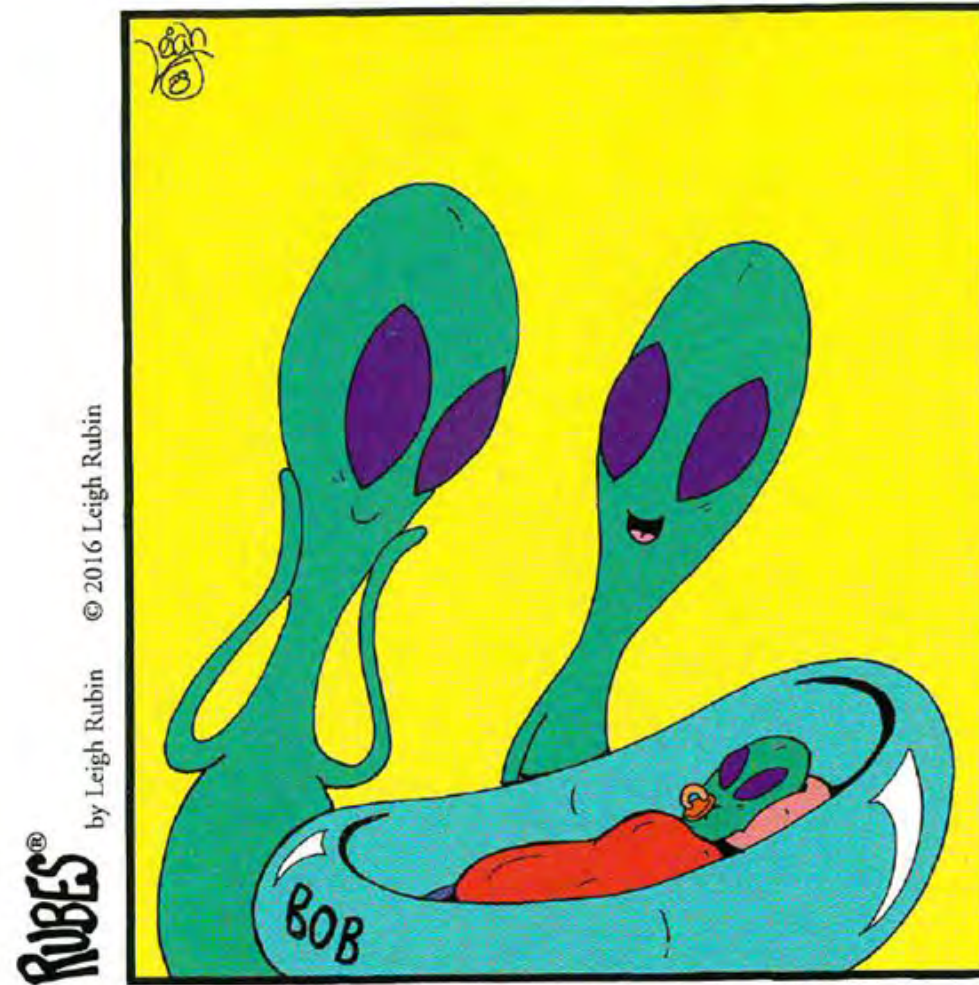
Missbildungen in der Schwangerschaft - Wahrscheinlichkeitsverteilung



Spektrum der genetischen Aberrationen

- **Chromosomale Anomalien**
 - **numerische Anomalien**
 - Trisomie
 - Monosomie
 - Ploidie (Variation der Anzahl ganzer Chromosomensätze)
 - **strukturelle Anomalien**
 - Deletionen
 - Amplifikationen
 - Translokationen
- **Genmutationen**
 - Keimbahnmutation
 - somatische Mutation

Genetik in der Perinatalpathologie



"Originally, we were going to go with something traditional, like Zork or Gleebora, but then we thought, 'Why not name him something really unusual?'"

Todesursachen bei Kindern

Anzahl Todesfälle nach Todesursachen in der Schweiz, Kinder 0 bis 14 Jahre, nach Geschlecht
2018 T 14.03.04.01.09

Knaben					Total	Mädchen					Total
	Jahre						Jahre				
	0	1-4	5-9	10-14			0	1-4	5-9	10-14	
Alle Todesursachen	154	25	20	18	217	133	30	13	18	194	
Infektiöse Krankheiten (A00-B99)	1	2	1	0	4	0	1	0	0	1	
Tumoren (C00-D48)	5	6	5	1	17	0	4	4	7	15	
Perinatale Todesursachen (P00-P96)	80	0	0	0	80	70	0	0	0	70	
davon:											
Schädigungen und Störungen im Zusammenhang mit der Schwangerschaft (P00-P02, P04)	25	0	0	0	25	31	0	0	0	31	
Intrauterine Mangelentwicklung (Unreife) (P05-P08)	16	0	0	0	16	12	0	0	0	12	
Geburtstraumata (P03, P10-P15)	1	0	0	0	1	2	0	0	0	2	
Übrige Krankheiten der perinatalen Periode (P20-P96)	38	0	0	0	38	25	0	0	0	25	
Angeborene Fehlbildungen, Deformitäten und Chromosomenanomalien (Q00-Q99)	41	4	2	0	47	37	4	2	1	44	
davon:											
Missbildung des Nervensystems (Q00-Q07)	4	0	0	0	4	7	0	2	0	9	
Missbildung des Kreislaufsystems (Q20-Q28)	15	2	0	0	17	7	2	0	0	9	
Chromosomenanomalien(Q90-Q99)	6	1	1	0	8	6	0	0	1	7	
Übrige Missbildungen	16	1	1	0	18	17	2	0	0	19	
Plötzlicher Kindstod (Sids) (R95)	3	0	0	0	3	3	0	0	0	3	
Unfälle und Gewalteinwirkung (V00-Y98)	2	7	4	10	23	2	12	2	2	18	
Übrige Todesurachen (F00-F99,H00-H95, L00-Q99)	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	
Unbekannte Todesursache (R96-R99)	5	3	2	1	11	10	2	1	2	15	



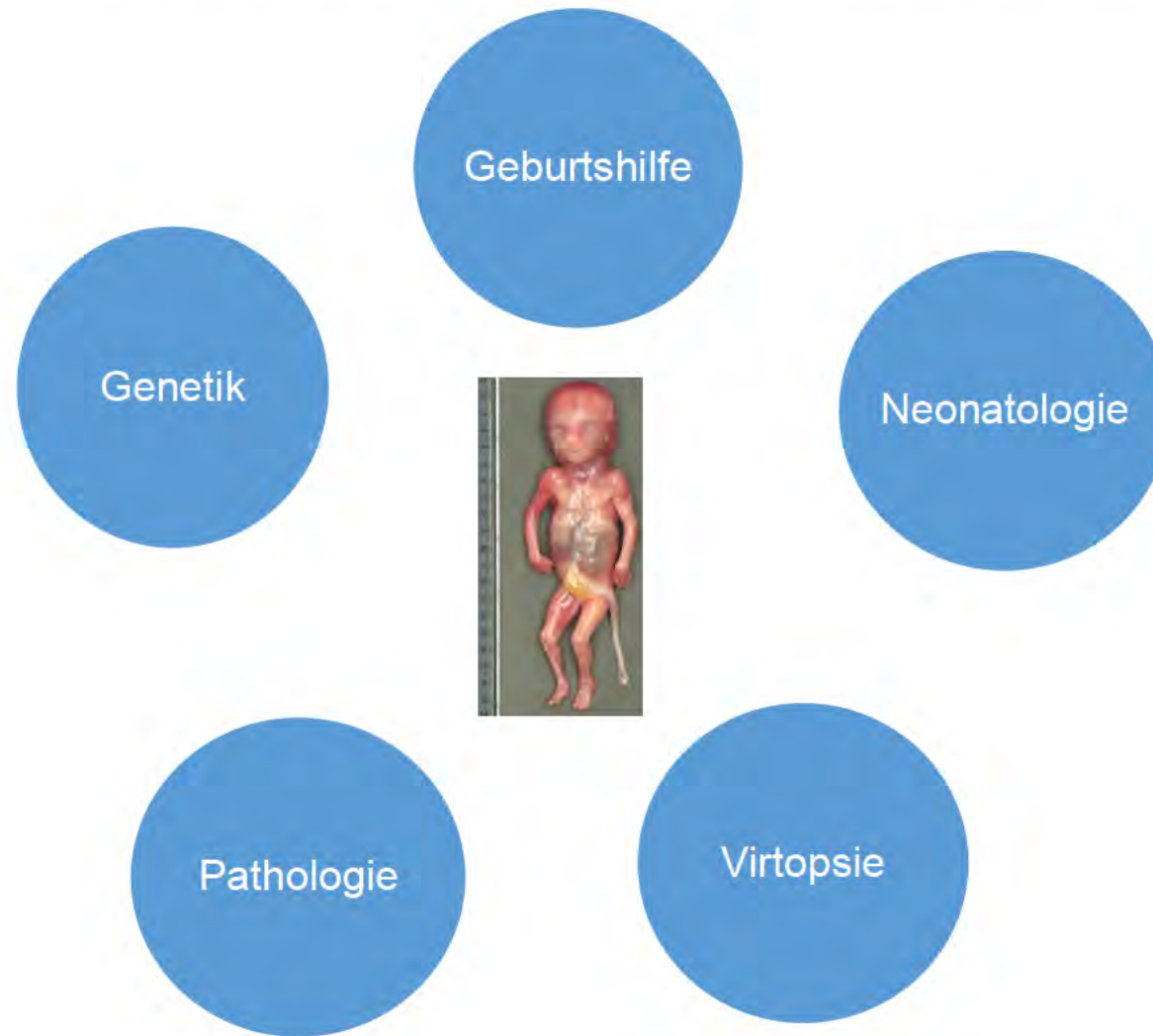
*

Perinatalperiode: abgeschlossene
22. SSW bis 7. Tag nach Geburt

Warum pädopathologische Autopsie?

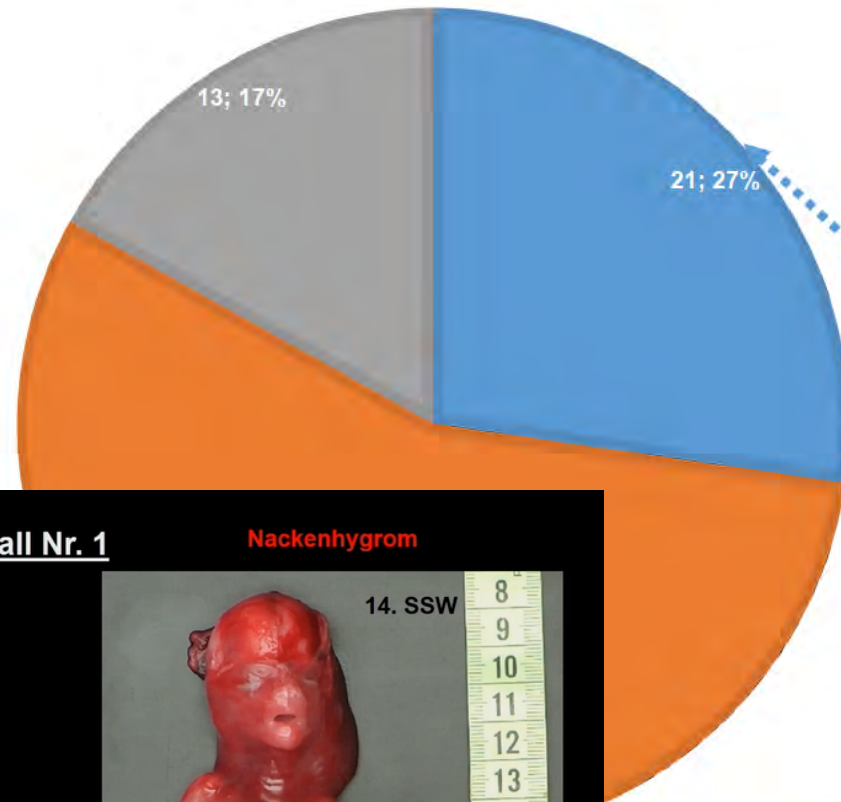
- Klärung der Todesursache
- Qualitätsmanagement
- Teaching / Ausbildung
- epidemiologische Daten
- Fetalautopsie: Syndrom? Wiederholungsrisiko?

Interdisziplinäre Aufarbeitung am USZ

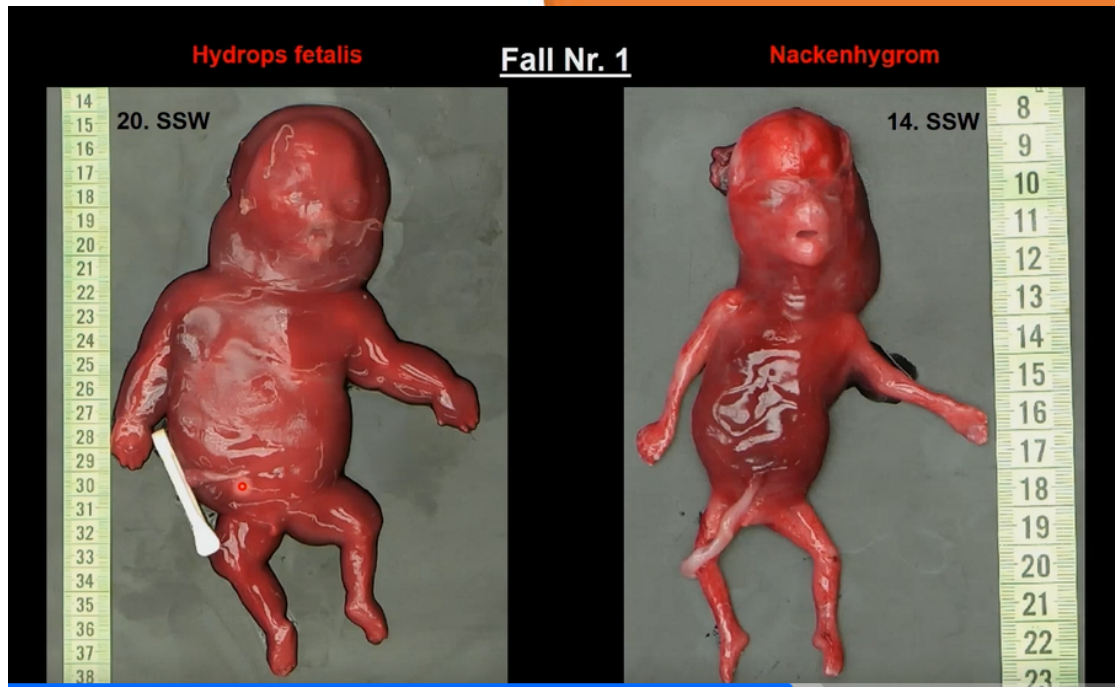


PÄDOPATHOLOGISCHE AUTOPSIEN 01-11/2017 (N=77)

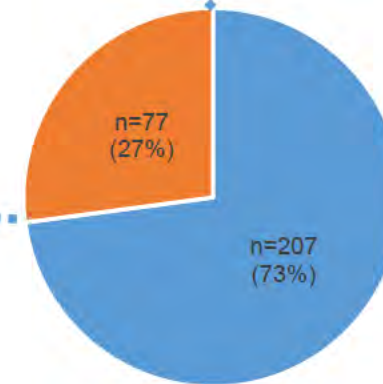
■ Fehlbildungen ■ Maternal / Plazenta ■ Kinder



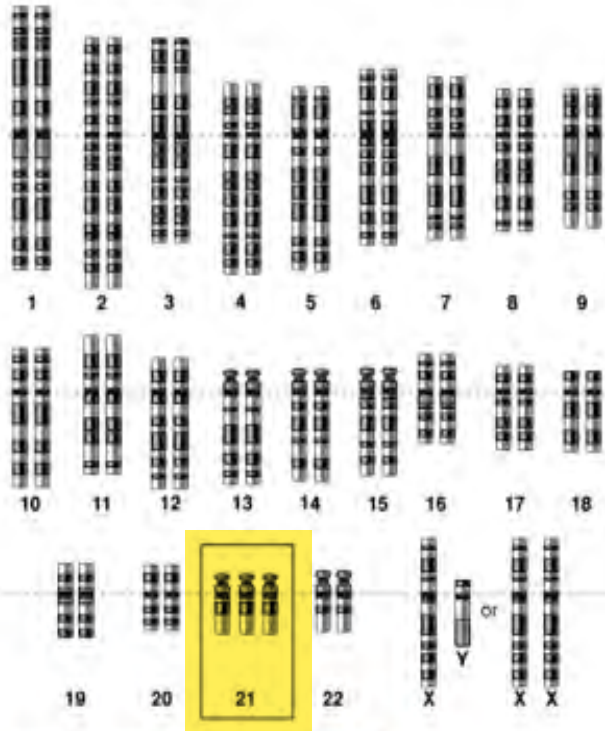
Krankheit



Autopsien USZ Januar-
November 2017
(Total n=284)

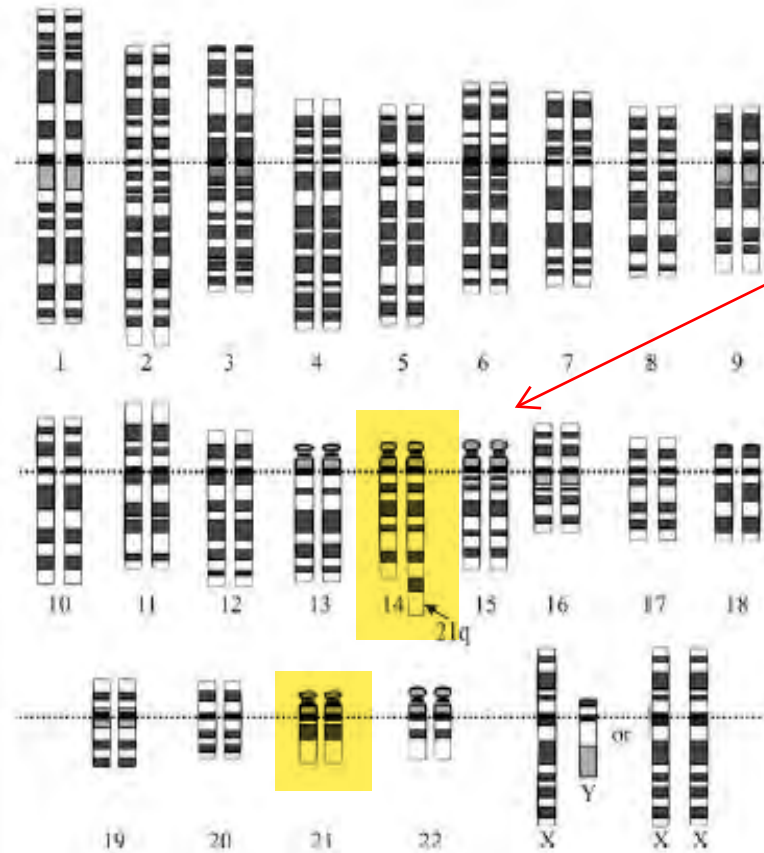


■ Adult ■ Pädiatrisch



Down-Syndrom = Trisomie 21

*225 Gene in 3-facher, statt 2-facher Dosis,
aber kein Gen fehlerhaft*



Freie Trisomie 21

- Non-Disjunction bei Meiose

Translokationstrisomie 21

- Vererbung einer balancierten Translokation (**Robertson-Translokation**)
 - langer Arm eines Chr21 auf langen Arm eines akrozentrischen Chr transloziert
 - Wegfall des kurzen Arms (ohne Verlust kodierenden Materials)
 - Weitergabe des Translokationschromosoms bei Befruchtung
- Neumutation

Mosaiktrisomie 21

- Non-Disjunction in Mitose

Partielle Trisomie 21

- nur partiell duplizierte Anteile des Chr21
- variable Ausprägung der Symptome
- selten



Down-Syndrom: Trisomie 21

- Charakteristische Gesichtszüge
- Epicanthus medialis
- Vierfinger- / Sandalenfurche
- Herzfehler
- Erhöhtes Risiko für AML

Akute Myelotische Leukämie

- Gute Lebensqualität



Was versteht man unter dem Begriff «Syndrom»?

Konstellation von Anomalien, Symptomen oder Befunden, die häufig oder immer in charakteristischer Weise zusammen auftreten

- Syndrom im engeren Sinne: «Syndrom 1. Ordnung»
- Pathogenese unbekannt
- Genetische Aberration / Ätiologie bekannt



Fall Nr. 2



Links: Mikrostomie

Rechts: Radiusaplasie

- 95% sterben vor Geburt
- sonst meist Tod im ersten LJ (95%)

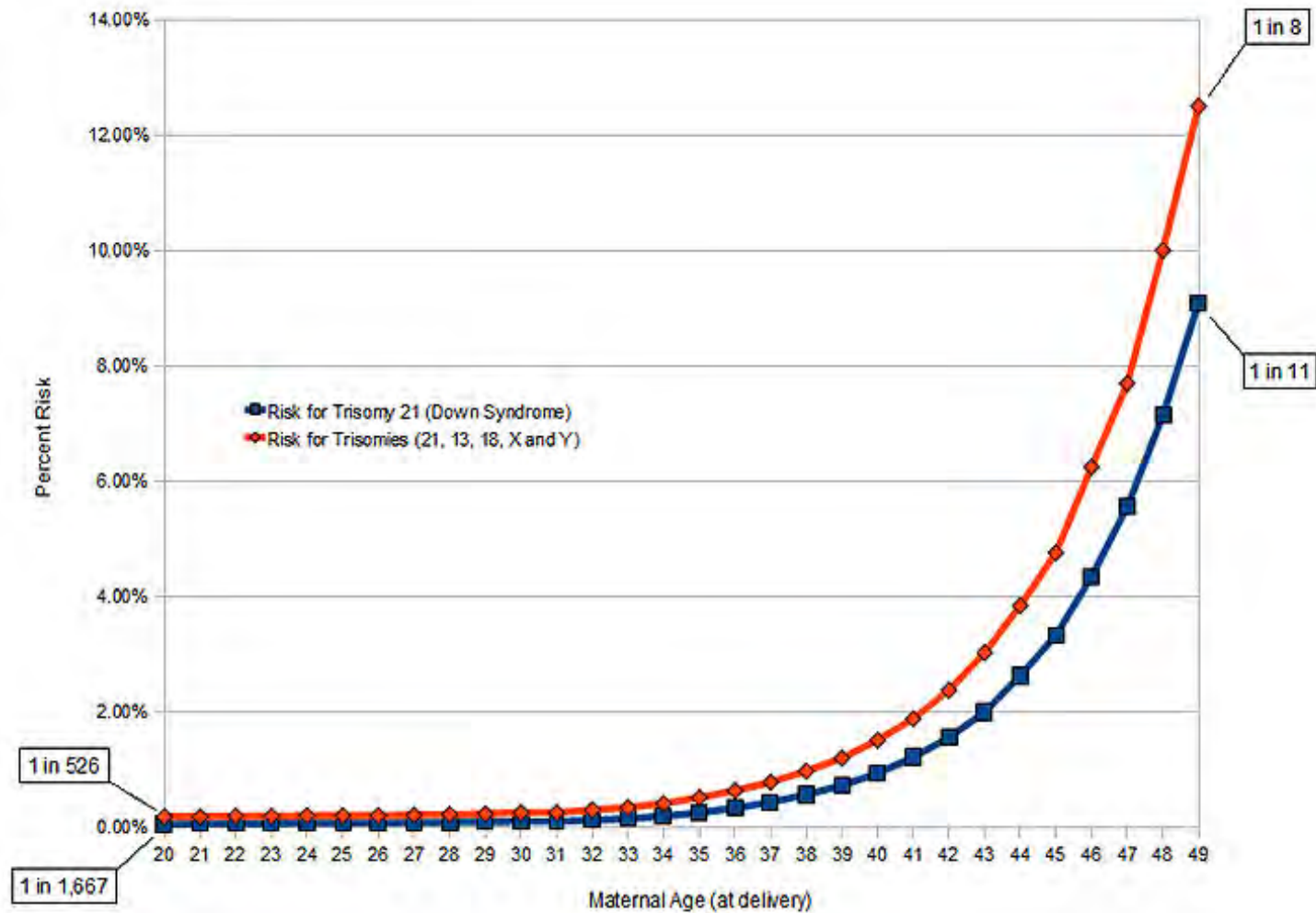
Edwards-Syndrom: Trisomie 18

- Mikrostoma
- schwere Herzfehler, Herzektomie möglich
- Schwere ZNS-Malformationen
- Extremitätenmalformationen
- 95% sterben vor Geburt
- sonst meist Tod im ersten LJ (95%)

Patau-Syndrom: Trisomie 13

- Hypertelorismus
- Mikrophthalmie
- ZNS Malformationen
- Herzfehler
- dysplastische Hände /
Füsse
- häufig pränatales
Versterben
- Lebenserwartung hängt von
Schwere der Fehlbildungen
ab

Trisomie-Risiko in Abhängigkeit vom Alter der Mutter



SOURCES:

Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 1983;249(15):2034-38.

Newberger, D., [Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis](#). American Family Physician. 2001.

Down syndrome births in the United States from 1989 to 2001. Egan JF - Am J Obstet Gynecol - 01-SEP-2004; 191(3): 1044-8.

Begriff

Wichtig

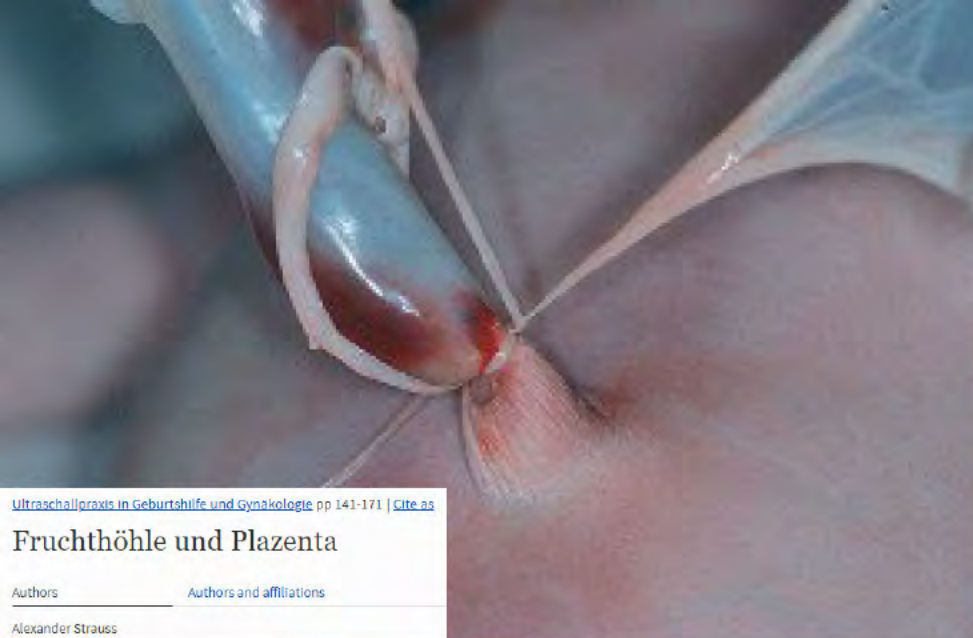
Was versteht man unter dem Begriff «Sequenz»?

Konstellation von Fehlbildungen , die sich von einem Primärdefekt ableiten lassen.

- Sog. «Syndrom 2. Ordnung»
- Pathogenese ist bekannt
- Ätiologie ist uneinheitlich oder unbekannt

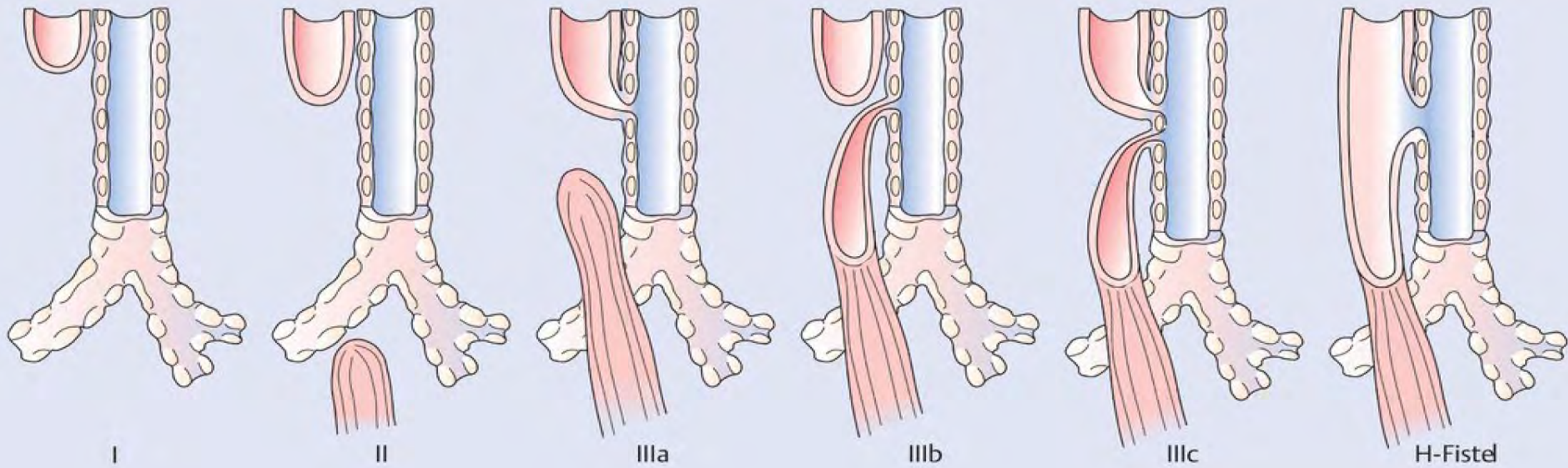
Beispiel: Oligo-/Ahydramnion-Sequenz:

funktionslose Nieren → Ahydramnion und Amnion nodosum → Lungenhypoplasie, Potter-Facies, Klumpfüsse etc.



Amnionband-Ruptur-Sequenz:

- Einriss von Amnionmembranen (Diabetes mellitus; Röntgen, Thalidomid, mechanisch bei Unfällen/ Amniozentese, Vererbung, ???)
- Verkleben mit Anteilen des Kindes (Arm, Bein, NS)
- Abschnüren → Hypoplasie, Amputation, Abort



Vogt I	vollständig fehlender Ösophagus
Vogt II	langstreckige Ösophagusatresie ohne Fistel
Vogt IIIa	Ösophagusatresie mit oberer ösophagotrachealer Fistel
Vogt IIIb	Ösophagusatresie mit unterer ösophagotrachealer Fistel
Vogt IIIc	Ösophagusatresie mit oberer und unterer ösophagotrachealer Fistel
sog. H-Fistel	Ösophagus ohne Kontinuitätstrennung mit Fistelverbindung zur Trachea

Was versteht man unter dem Begriff «Dysplasie»?

Sichtbare Missbildung oder Fehlbildung eines Organismus, Körperteils, Organs oder Gewebes.

- allgemeiner Gebrauch (Nierendysplasie, Angiodysplasie, Hüft dysplasie)
- Gebrauch im Zshg. mit Tumoren:
 - atypische Gewebsveränderungen
 - fakultative oder obligate Präkanzerosen

Begriff

Wichtig

Was versteht man unter dem Begriff «Assoziation»?

Gleiche, immer wieder zusammen auftretende Fehlbildungen in unabhängigen Organsystemen.

- Sog. «Syndrom 3. Ordnung»
- Pathogenese und Ätiologie sind unbekannt bzw. uneinheitlich
- meist sporadisch (Wiederholungsrisiko <1%)

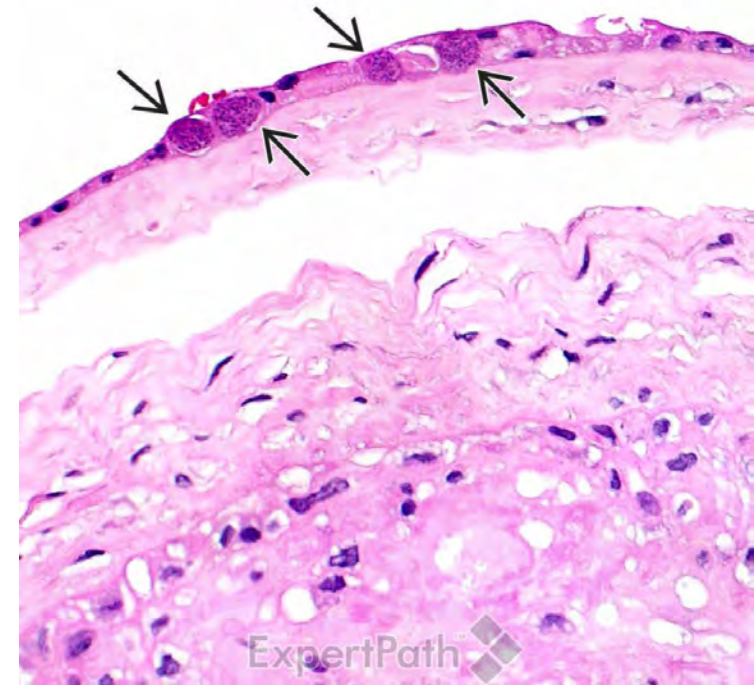
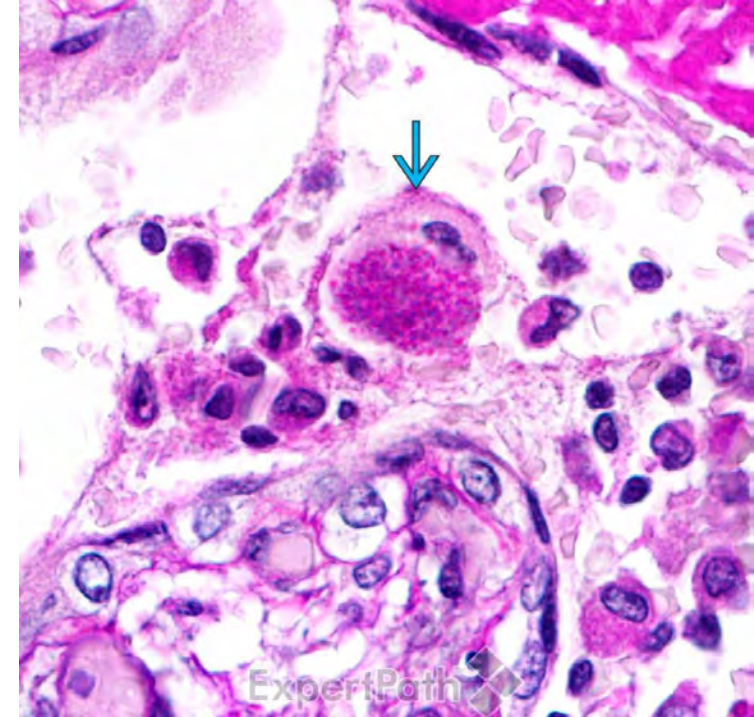
Beispiel: VACTERL-Assoziation

Fall Nr. 5

VA(C)TERL:

- V** **v**ertebral (Skoliose, Spina bifida, Blockwirbel, Fusionsstörungen etc.)
- A** **a**norektal (Analatresie / -stenose)
- C** **c**ardial (häufig VSD, ASD etc.)
- T** **t**racheal (Fistelbildungen zum Ösophagus u.a.)
- E** **e**sophageal (Atresie)
- R** **r**enal (Nierenagenesie, Hydronephrose, Hufeisenniere u.a.)
- L** **l**imbs (Klumpfuss, Syndaktylie, Polydaktylie u.a. Fehlbildungen)

- **Toxoplasma gondii**
- **Katzenkot; ungewaschenes Obst/Gemüse; rohes Schweine-/Lammfleisch**
- **ungefährlich für den gesunden Erwachsenen**
- **häufig Komplikationen in Schwangerschaft**
 - diaplazentarer Übertritt
 - Infektion des Feten
 - Infektionswahrscheinlichkeit steigt mit Schwangerschaftsalter (15% 1. Trimenon vs. 60% 3. Trimenon)
 - bei fetalem Infekt sehr hohe Wahrscheinlichkeit eines Schadens
 - Infektionsschwere sinkt mit Schwangerschaftsalter
 - Hydrocephalus
 - Chorioretinitis
 - ZNS-Verkalkungen
 - Abort

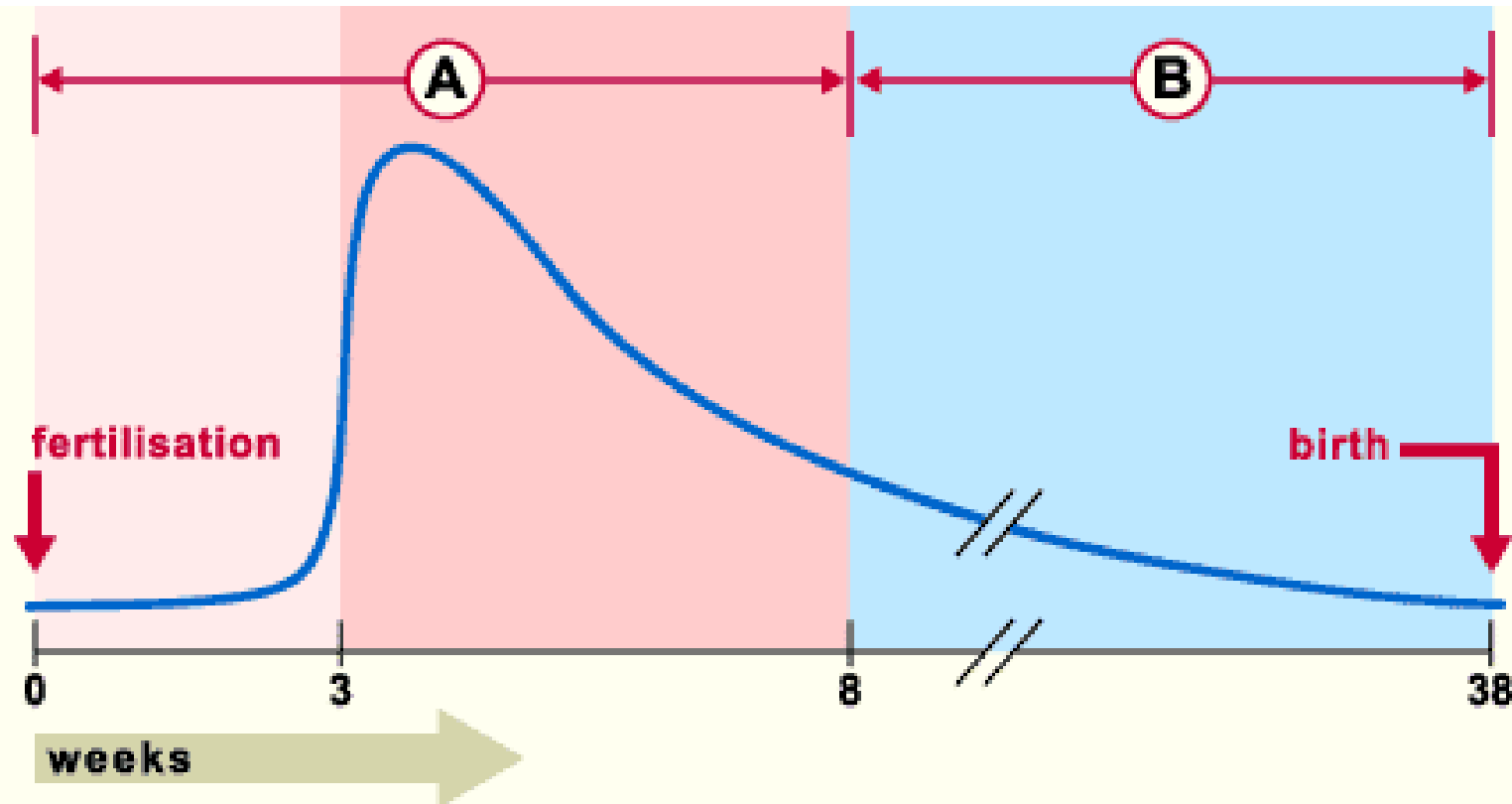


Begriff

Was versteht man unter dem Begriff «Disruption»?

Fehlbildungen aufgrund einer exogenen Ursache mit kurzfristiger schädigender Einwirkung.

- kein hereditärer Hintergrund
- Infekte (Toxoplasmose, Lues, Röteln, CMV)
- Drogen (Nikotin, Cannabis, Kokain)
- chemische Substanzen (Thalidomid/Contergan, Lithium, Chloroquin)
- Strahlung (ionisierende Strahlung)
- Trauma (Amnionstränge)



- A** Embryonalperiode
- B** Fetalperiode
- 0-3** Tod des Embryos möglich
- 3-8** Anfälligkeit auf Missbildungen ist erhöht
- 8-38** Es treten eher funktionelle Störungen auf

Zusammenfassung: Systematik der Fehlbildungen

Wichtig

Wichtig

	Syndrom	Sequenz	Assoziation
Ätiologie (Ursache)	bekannt	?	?
Pathogenese (Entstehung)	?	bekannt	?

Disruptionen: “sekundäre” Fehlbildungen bei externen Noxen

Fetale Autopsie:

Erkennen eines Syndroms → Bestimmung des Wiederholungsrisikos

notwendig: enge Zusammenarbeit mit Geburtshilfe, Neonatologie und Humangenetik