

Diplomarbeit

**DIE HUMANE PLACENTA BEIM FETAL  
OVERGROWTH SYNDROME**

eingereicht von

**Simone Trummer**

0110903

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde  
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Univ. Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe**

unter der Anleitung von

**Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Gernot Desoye**

Ort, Datum .....

(Unterschrift)

*Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am .....

Unterschrift

## Danksagungen

Ich möchte mich recht herzlich bei ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Gernot Desoye für die Bereitstellung des Arbeitsthemas, die umfassende persönliche Betreuung, während der gesamten Schaffensperiode, und die Begutachtung der Diplomarbeit bedanken.

Weiters möchte ich meinen Dank Herrn Dipl.Ing.(FH) Gerd Kertz aussprechen, der mir bei computertechnischen Problemen jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich möchte diese Arbeit meinen Eltern, Erika und Johann Trummer, und meinen Großeltern, Karl und Frieda Parmann, widmen. Sie feierten mit mir jeden Erfolg, standen mir aber auch bei, wenn einmal Tränen flossen. Ohne sie wäre ich nie so weit gekommen.

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** In dieser Arbeit wird die Hypothese geprüft, dass genetisch bedingter und mit diversen Syndromen assoziierter, fetaler Großwuchs zu morphologischen Veränderungen der Plazenta führt. Zu einer besseren Beurteilung der pathologischen Veränderungen wird anfangs die normale Plazentaentwicklung und Morphologie beschrieben.

**Methoden:** Diese Arbeit stellt eine internationale Literaturzusammenfassung dar über Case Reports, Meta-Analysen und andere Publikationen im Zeitraum von 1956 bis August 2008. Es wurde in der internationalen Datenbank PubMed anhand folgender Stichworte gesucht: Placenta AND: alle 43 bekannten Großwuchssyndrome. Mit diesem Suchraster wurden 320 Artikel gefunden und auf verwertbares Material evaluiert. Diese 320 Artikel setzen sich zusammen aus 189 elektronisch veröffentlichten und 131 archivierten Artikeln. Weitere 50 Artikel, welche als Sekundärliteratur zitiert waren, wurden ebenfalls in die Analyse aufgenommen. Es wurden nur solche Veröffentlichungen verwertet, welche Daten fetalen Gewichts und Geschlechts und zumindest eine Angabe über Größe, oder Gewicht oder makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Plazenta enthielten. Schließlich wurden insgesamt 27 Publikationen zusammengefasst, welche plazentäre Veränderungen im Zusammenhang mit BWS, Elejalde-Syndrom, FragileX-Syndrom, Klippel-Trenaunay-Syndrom, Pallister-Killian-Syndrom, Perlman-Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom und Teebi-Shaltout-Syndrom beschreiben. Zu den anderen Fetal Overgrowth Syndromen fehlen auswertbare Literaturangaben.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden 28 Fälle vorgestellt, welche eine Erhöhung des Plazentagewichts beim Vorliegen der verschiedenen fetalen, genetisch bedingten Großwuchssyndrome aufwiesen. Des Weiteren wurden in 27 Fällen mit BWS morphologische Veränderungen der Plazenta beschrieben. Zu diesen zählen: hydropische Villi, mesenchymale Plazentadysplasien, chorangiomatöse Veränderungen, Hydatidenmolen und dissoziierte Zottenreifungsstörungen. Bei den anderen fetalen Großwuchssyndromen ist die Plazentamorphologie nicht beschrieben.

**Auswertung und Diskussion:** Anhand von Diagrammen und tabellarischen Auflistungen aller zuvor beschriebenen Plazentaveränderungen kann man

folgende Schlussfolgerung ziehen: Beim Vorliegen eines BWS ist eine Zunahme des Plazentagewichts über die 50. Perzentile erkennbar, welche unabhängig vom Schwangerschaftsstadium und vom Geschlecht ist. Die beschriebenen Fällen der folgenden Syndrome zeigen mit zunehmendem Schwangerschaftsfortschritt eine überproportionale Erhöhung des Plazentagewichts: Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom, Perlman-Syndrom, Klippel-Trenaunay-Syndrom und Elejalde-Syndrom. Auch beim Pallister-Killian-Syndrom, beim FragileX-Syndrom, welches nur beim männlichen Geschlecht auftritt, und bei den weiblichen Feten mit Teebi-Shaltout-Syndrom wird eine überproportionale Gewichtserhöhung der Plazenta beobachtet. Der Plazentaquotient, d.h. das Verhältnis Plazentagewicht : Kindsgewicht, übersteigt bei allen beschriebenen Feten mit Großwuchssyndromen, außer beim Pallister-Killian-Syndrom und bei den beiden weiblichen Feten mit Elejalde-Syndrom, deutlich die 50. Perzentile, unabhängig von Geschlecht und Schwangerschaftsstadium. Das Wachstum der Plazenta ist also stärker stimuliert als das des Feten. Bei den beiden beschriebenen weiblichen Feten mit Elejalde-Syndrom übersteigt der Plazentaquotient die 50. Perzentile erst im 3. Trimenon, davor liegt er deutlich darunter. Es liegt kein Fall eines Pallister-Killian-Syndroms vor, bei welchem der Plazentaquotient die 50. Perzentile erreicht oder übersteigt. Morphologische Plazentaveränderungen beim BWS wurden bei 17 weiblichen und 10 männlichen Feten beschrieben. Die häufigsten morphologischen Plazentaveränderungen bei männlichen BWS-Feten sind mit 70% mesenchymale Plazentadysplasien und mit 30% hydropische Villi, während bei weiblichen Feten in 71% der Fälle mesenchymale Plazentadysplasien und in 65% hydropische Villi auftreten. Das Vorkommen einer kompletten oder inkompletten Hydatidenmole ist mit 18% auf weibliche BWS-Feten beschränkt. Eine ähnliche Aufschlüsselung morphologischer Plazentaveränderungen ist bei den anderen fetalen Großwuchssyndromen, aufgrund unzureichenden Datenbestands, nicht möglich. Zusammenfassend ist bei allen Großwuchssyndromen für die Daten vorhanden sind das Plazentagewicht erhöht gegenüber normalen Schwangerschaften. Bei einigen Großwuchssyndromen ist die Gewichtserhöhung der Plazenta deutlicher ausgeprägt als beim Neugeborenen. Manche morphologischen Veränderungen der Plazenta bei Beckwith-Wiedemann-Syndrom sind vom Geschlecht des Kindes abhängig.

## Abstract

**Background:** This thesis examines the hypothesis that several, genetically caused fetal overgrowth syndromes are associated with placental alterations. In order to allow a better interpretation of the placental alterations and associated pathologies the morphology and the development of the normal placenta will be described.

**Methods:** A literature search was carried out in PubMed using the keywords: Placenta AND all 43 fetal overgrowth syndromes. A total of 320 published papers including case reports, meta-analysis and other types of publications were found and evaluated. These covered the period from 1956 until August 2008. 293 archived or electronically published papers have been excluded due to their minor or absent informational value about placental modifications.

Published information about placental changes was only available for Beckwith-Wiedemann-Syndrome (BWS), Elejalde-Syndrome, FragileX-Syndrome, Klippel-Trenaunay-Syndrome, Pallister-Killian-Syndrome, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrome and Teebi-Shaltout-Syndrome.

**Results:** 27 cases show a placental dysplasia, and 28 cases show an enlargement of the placenta associated with the Beckwith-Wiedemann-Syndrome, the Elejalde-Syndrome, the FragileX-Syndrome, the Klippel-Trenaunay-Syndrome, the Pallister-Killian-Syndrome, the Perlman-Syndrome, the Simpson-Golabi-Behmel-Syndrome and the Teebi-Shaltout-Syndrome.

**Discussion:** Tabulations and graphical presentations of placental weight, placental weight ratio (placental weight : fetal weight) and of morphological alterations allow the following general conclusions:

In all described cases with BWS, the placental weight is elevated (above 50th centile). This elevation of weight is independent of the period in pregnancy and of fetal sex and is more pronounced in the placenta than for the fetus as can be seen from the placenta-to-fetal weight ratio.

Some of the morphological changes of the placenta associated with the BWS vary with the sex of the fetus. The most common of these in male fetuses are: 70% placental mesenchymal dysplasia, 30% hydropic villi. Female fetuses show in 71% placental mesenchymal dysplasia, in 65% hydropic villi and in 18% hydatidiform mole. Hydatidiform moles only occur with female sex and BWS.

For the Simpson-Golabi-Behmel-Syndrome, the Perlman-Syndrome, the Klippel-Trenaunay-Syndrome and the Elejalde-Syndrome a link between overproportional placental weight and advanced gestational age can be detected. Also in cases with FragileX-Syndrome, Pallister-Killian-Syndrome and female cases with Teebi-Shaltout-Syndrome an overproportional increase of the placental weight can be identified.

The placental-to-fetal weight ratio is increased over the 50th centile in all syndromes, except for the Elejalde-Syndrome and the Pallister-Killian-Syndrome, independent of gestational age and fetal sex. While the placental-to-fetal weight ratio associated with the described case of Pallister-Killian-Syndrome was below the 50th centile, it was higher than the 50th centile in female cases with Elejalde-Syndrome in the 3rd trimester of pregnancy.

Information on morphological changes of the placenta was not available for all other fetal overgrowth syndromes.

Collectively, all overgrowth syndromes for which data are available are associated with an elevation of placental weight above 50th centile of normal pregnancies. In some syndromes weight elevation was more pronounced in the placenta than in the fetus. Some morphological alterations in placentas associated with the Beckwith-Wiedemann-Syndrom differed with fetal sex.

# Inhaltsverzeichnis

<b>DANKSAGUNGEN.....</b>	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>VI</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>GLOSSAR UND ABKÜRZUNGEN.....</b>	<b>X</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>XI</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>XII</b>
<b>DIAGRAMMVERZEICHNIS .....</b>	<b>XIII</b>
<b>1 EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 DIE MENSCHLICHE PLAZENTA.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 DIE ENTWICKLUNG DER HUMANEN PLAZENTA.....	1
1.1.2 DER AUFBAU DER HUMANEN PLAZENTA .....	4
1.1.3 STAMMDATEN BEI PHYSIOLOGISCHER PLAZENTAREIFUNG.....	5
1.1.4 PLAZENTAGRÖÖE UND GEWICHT WÄHREND DER SCHWANGERSCHAFT .....	6
1.1.5 FORMABWEICHUNGEN DER PLAZENTA .....	8
1.1.6 ZOTTENREIFUNGSSTÖRUNGEN .....	9
1.1.6.1 Zottenreifungsarretierung .....	10
1.1.6.2 Zottenreifungsretardierung .....	10
1.1.6.3 Chorangiome Typ I .....	11
1.1.6.4 Chorangiome Typ II .....	11
1.1.6.5 Dissoziierte Zottenreifungsstörung .....	11
1.1.6.6 Zwischenzottenmangel.....	12
1.1.6.7 Hydatidenmole.....	12
1.1.7 MESENCHYMALE DYSPLASIEEN DER PLAZENTA.....	12
1.1.7.1 Makroskopische Veränderungen.....	12
1.1.7.2 Mikroskopische Veränderungen.....	14
<b>1.2 DIE PERIODE DER FETALEN ENTWICKLUNG .....</b>	<b>15</b>
1.2.1 PHYSIOLOGISCHE ENTWICKLUNG DES FETUS.....	15
1.2.2 FETAL OVERGROWTH.....	17
1.2.2.1 Genetische Ursachen fetaler Großwuchssyndrome.....	18
<b>2 MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>19</b>
<b>3 ERGEBNISSE – RESULTATE.....</b>	<b>21</b>
<b>3.1 BECKWITH-WIEDEMANN-SYNDROM .....</b>	<b>21</b>
3.1.1 SYNDROMBESCHREIBUNG .....	21
3.1.2 PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	21
<b>3.2 ELEJALDE-SYNDROM .....</b>	<b>30</b>
3.2.1 SYNDROMBESCHREIBUNG .....	30
3.2.2 PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	31
<b>3.3 FRAGILEX-SYNDROM (MARTIN-BELL-SYNDROM) .....</b>	<b>31</b>
3.3.1 SYNDROMBESCHREIBUNG .....	31
3.3.2 PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	32
<b>3.4 KLIPPEL-TRENAUNAY-SYNDROM .....</b>	<b>32</b>
3.4.1 SYNDROMBESCHREIBUNG .....	32

3.4.2	PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	33
<b>3.5</b>	<b>PALLISTER-KILLIAN-SYNDROM.....</b>	<b>33</b>
3.5.1	SYNDROMBESCHREIBUNG.....	33
3.5.2	PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	34
<b>3.6</b>	<b>PERLMAN-SYNDROM.....</b>	<b>36</b>
3.6.1	SYNDROMBESCHREIBUNG.....	36
3.6.2	PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	36
<b>3.7</b>	<b>SIMPSON-GOLABI-BEHMEL-SYNDROM.....</b>	<b>37</b>
3.7.1	SYNDROMBESCHREIBUNG.....	37
3.7.2	PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	38
<b>3.8</b>	<b>TEEBI-SHALTOUT-SYNDROM.....</b>	<b>39</b>
3.8.1	SYNDROMBESCHREIBUNG.....	39
3.8.2	PLAZENTAVERÄNDERUNGEN.....	39
<b>4</b>	<b><u>DISKUSSION.....</u></b>	<b><u>41</u></b>
<b>4.1</b>	<b>VERÄNDERUNGEN DES PLAZENTAGEWICHTS BEIM BWS.....</b>	<b>41</b>
<b>4.2</b>	<b>VERÄNDERUNGEN DES PLAZENTAGEWICHTS BEI DIVERSEN FETALEN GROßWUCHSSYNDROMEN.....</b>	<b>43</b>
4.2.1	KONKLUSION.....	47
<b>4.3</b>	<b>PLAZENTAQUOTIENT BEIM BWS.....</b>	<b>48</b>
<b>4.4</b>	<b>PLAZENTAQUOTIENT BEI DIVERSEN ANDEREN FETAL OVERGROWTH SYNDROMES.....</b>	<b>49</b>
<b>4.5</b>	<b>ZUSAMMENHANG MORPHOLOGISCHER PLAZENTAVERÄNDERUNGEN UND BWS.....</b>	<b>50</b>
<b>4.6</b>	<b>ZUSAMMENHANG MORPHOLOGISCHER PLAZENTAVERÄNDERUNGEN MIT DIVERSEN FETALEN GROßWUCHSSYNDROMEN.....</b>	<b>57</b>
<b>4.7</b>	<b>RESÜMEE.....</b>	<b>59</b>
	<b><u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u></b>	<b><u>62</u></b>
	<b><u>LEBENS LAUF.....</u></b>	<b><u>67</u></b>

## Glossar und Abkürzungen

<b>BWS</b>	Beckwith-Wiedemann-Syndrom
<b>bzw.</b>	beziehungsweise
<b>cm</b>	Zentimeter
<b>DM</b>	Durchmesser
<b>DNS</b>	Desoxyribonukleinsäure
<b>dissoz. ZRS</b>	dissoziierte Zottenreifungsstörung
<b>et.al.</b>	und andere
<b>FISH</b>	Fluoreszenz in situ Hybridisierung
<b>g</b>	Gramm
<b>HE</b>	Hämatoxylin-Eosin
<b>Histo.</b>	Histologie
<b>inkl.</b>	inklusive
<b>i(12)p</b>	Isochromosom 12p
<b>mm</b>	Millimeter
<b>n.a.</b>	nicht angegeben
<b>Nr.</b>	Nummer
<b>od.</b>	oder
<b>PKS</b>	Pallister-Killian-Syndrom
<b>P10/50/90</b>	10./50./90. Perzentile
<b>PAS</b>	Periodic Acid-Schiff Stain
<b>PMD</b>	plazentäre mesenchymale Dysplasie
<b>p.c.</b>	post conceptionem
<b>p.s.</b>	per sectionem
<b>SSW</b>	Schwangerschaftswoche
<b>TM</b>	Trimester
<b>u.ä.</b>	und ähnliche
<b>US</b>	Ultraschall
<b>u.v.m.</b>	und viele mehr
<b>U.u.</b>	Ursache unbekannt
<b>Vgl.</b>	vergleiche
<b>v.a.</b>	vor allem
<b>v.A.</b>	vorzeitiger Abbruch

# Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: 9 Tage alte Blastozyste _____	2
Abbildung 2: Entwicklung der Zotten _____	2
Abbildung 3: 13 Tage alte Blastozyste _____	3
Abbildung 4: Obliteration von Chorionhöhle und Uteruslumen _____	4
Abbildung 5: Kotyledonen _____	4
Abbildung 6: Aufbau der reifen Plazenta _____	5
Abbildung 7: Placenta extrachorialis circumvallata _____	8
Abbildung 8: Grafische Darstellung sämtlicher Zottenreifungsstörungen mit bevorzugtem Zeitpunkt ihres Auftretens _____	10
Abbildung 9: 1A: fetale Seiten einer Plazenta mit dilatierten und geschlängelten subchorialen Gefäßen; 1B: Nahaufnahme der Verästelung der subchorialen Gefäße _____	13
Abbildung 10: 2A: maternale Seite einer Plazenta mit Gefäßen und parenchymalen, vaskulären Malformationen; 2B: Nahaufnahme der vaskulären Malformationen und eines großen Vesikels. _____	13
Abbildung 11: 3A: Dilatierte subchoriale Gefäße mit akuter Thrombose; B: Fibrinoide Nekrose der subchorialen Gefäße. _____	14
Abbildung 12: 3C: Vaskuläre Malformationen mit fibrinoider Nekrose der Gefäßwand und Thrombose; 4A: PMD der 36.SSW. Stammzotten mit zentralen Zisternen und peripher gelegenen dickwandigen Gefäßen, welche von Tertiärzotten umgeben sind. _____	14
Abbildung 13: 4B: Fibromuskuläres Gefäß mit Zunahme mesenchymaler Stromazellen (Fibroblasten); 4C: Tertiärzotten mit Vermehrung mesenchymaler Stromazellen. _____	15
Abbildung 14: Einteilung fetaler Großwuchssyndrome _____	17
Abbildung 15: hydropischer Fetus, Fall 1 _____	27
Abbildung 16: Kind mit Elejalde-Syndrom _____	30
Abbildung 17: Malformation des rechten Beines assoziiert mit kavernösen Hämangiomen _____	32
Abbildung 18: beschriebener Fetus _____	35
Abbildung 19: 2 Wochen alter Säugling _____	36
Abbildung 20: Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom, ein paar Tage altes Kind _____	38
Abbildung 21: Pathologien der Plazenta beim BWS bei 46,XX und 46,XY _____	53

## Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1: Stammdaten der physiologischen Plazenta</i>	5
<i>Tabelle 2: Perzentilen der Plazenta</i>	6
<i>Tabelle 3: Auflistung genetischer Ursachen für fetale Großwuchssyndrome</i>	18
<i>Tabelle 4: Gegenüberstellung plazentärer und fetaler Pathologien beim BWS</i>	24
<i>Tabelle 5: plazentäre Veränderungen und fetale Gewichtsangaben beim BWS</i>	29
<i>Tabelle 6: Tabellarische Auflistung aller Gewichts- und Größenveränderungen der Plazenta bei BWS</i>	42
<i>Tabelle 7: Tabellarische Auflistung aller Gewichts- und Größenveränderungen bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes</i>	46
<i>Tabelle 8: Kurzübersicht über das Verhalten des Plazentagewichts zu bestimmten Schwangerschaftsstadien inkl. Geschlechtsverteilung</i>	48
<i>Tabelle 9: Tabellarische Auflistung morphologischer Veränderungen der Plazenta im Zusammenhang mit BWS</i>	54
<i>Tabelle 10: Tabellarische Auflistung morphologischer Veränderungen der Plazenta bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes</i>	58

# Diagrammverzeichnis

<i>Diagramm 1: P(50) Plazentagewicht und Basalflächenausdehnung der Plazenta</i>	7
<i>Diagramm 2: P(50) Plazentaquotient</i>	7
<i>Diagramm 3: Längenwachstum in der Fetalperiode</i>	16
<i>Diagramm 4: Gewichtsentwicklung in der Fetalperiode</i>	16
<i>Diagramm 5: Plazentagewicht beim BWS im Vergleich mit physiologischer Gewichtsentwicklung der Plazenta mittels P(50) Perzentile</i>	42
<i>Diagramm 6: Vergleich zwischen Gewichtsveränderungen der Plazenta bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes und physiologischer Schwangerschaft im Schwangerschaftsverlauf</i>	45
<i>Diagramm 7: Plazentaquotient bei männlichen und weiblichen BWS-Fällen im Vergleich zur 50. Perzentile</i>	49
<i>Diagramm 8: Vergleich zwischen dem Plazentaquotient bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes und dem durchschnittlichen, physiologischen Plazentaquotient (P50)</i>	50

# 1 Einleitung

Schon im 19. Jahrhundert wurde über Fälle fetalen Großwuchses berichtet. Die wissenschaftliche Erforschung der Hintergründe dieser Syndrome begann erst in den 60-er Jahren (5). Werke, welche im Zeitraum zwischen 1960 und 1980 entstanden sind, legen ihr Hauptaugenmerk auf Veränderungen des Fetus und abnorme Entwicklungsprozesse der Kindheit.

Die Plazenta ist ein fetales Organ, welches eine Schlüsselrolle für die adäquate fetale Entwicklung und für adäquates fetales Wachstum spielt. Die Größe und das Gewicht der Plazenta korreliert mit dem fetalen Gewicht und ist bei manchen Pathologien wie IUGR (Intrauterine Growth Restriction) und Gestationsdiabetes verändert.

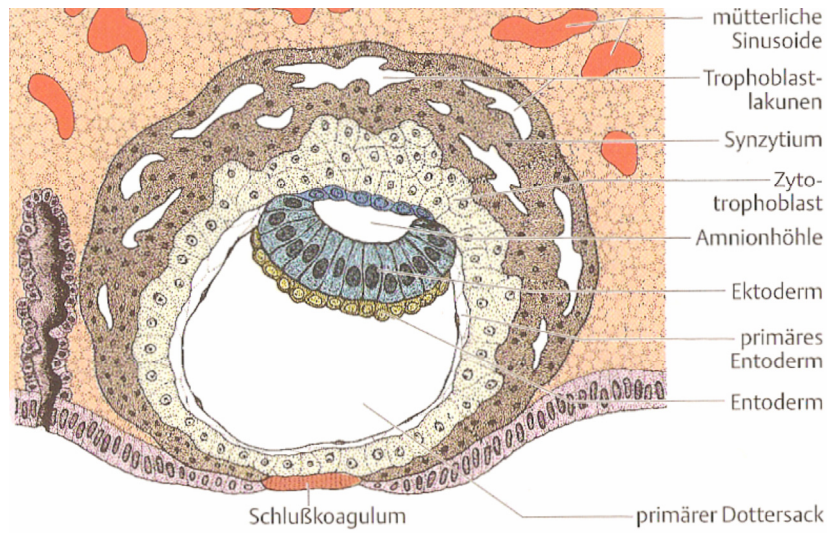
Diese Arbeit untersucht die Hypothese, dass genetisch bedingter Großwuchs, assoziiert mit diversen fetalen Syndromen, zu Veränderungen der Plazenta führt. Es sollen die von 1956 bis August 2008 veröffentlichten, internationalen Erkenntnisse zusammengefasst werden.

## 1.1 Die menschliche Plazenta

### 1.1.1 Die Entwicklung der humanen Plazenta

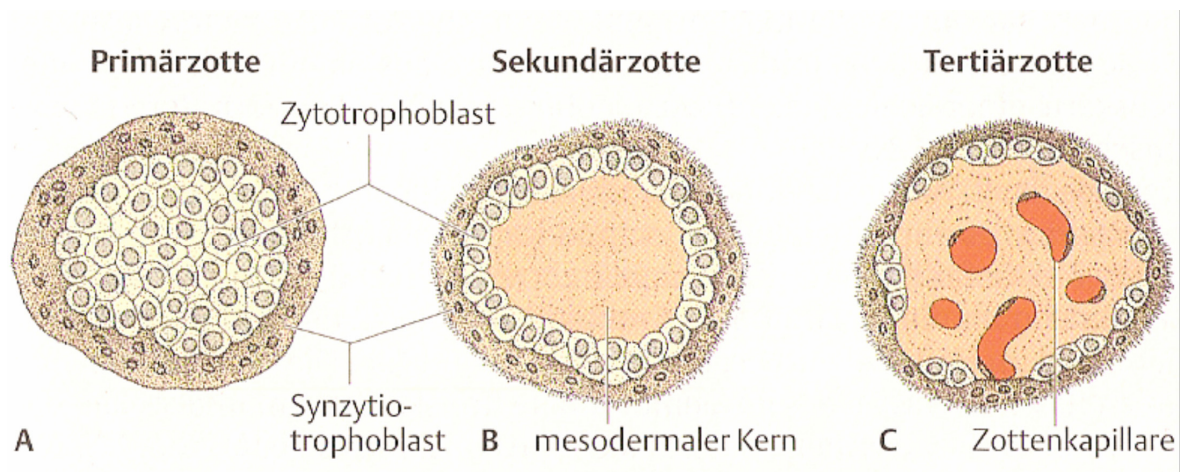
Die Implantation der Blastozyste beginnt ab dem 6. Tag post conceptionem. Die Blastozyste besteht aus dem Embryoblasten, aus welchem sich später der Embryonalkörper entwickelt, und dem äußeren Trophoblasten. Dieser Trophoblast lässt sich weiters in einen innen gelegenen Zytotrophoblasten und einen nach außen gewandten Syncytiotrophoblasten unterteilen.

Das erste fetale Gewebe, welches die maternale Uteruswand durchdringt, ist ein Syncytiotrophoblast. Ab dem 9. Tag wird dieser, durch zunehmende Lakunenbildung schwammartig aufgelockert, dabei erscheinen die mütterlichen Kapillaren im Bereich der Implantationsstelle gestaut und dilatiert. Diese Gefäße nennt man Sinusoide, welche durch weitere Invasion arrodirt werden, wodurch wiederum maternales Blut in die zuvor erwähnten Lakunen sickert.

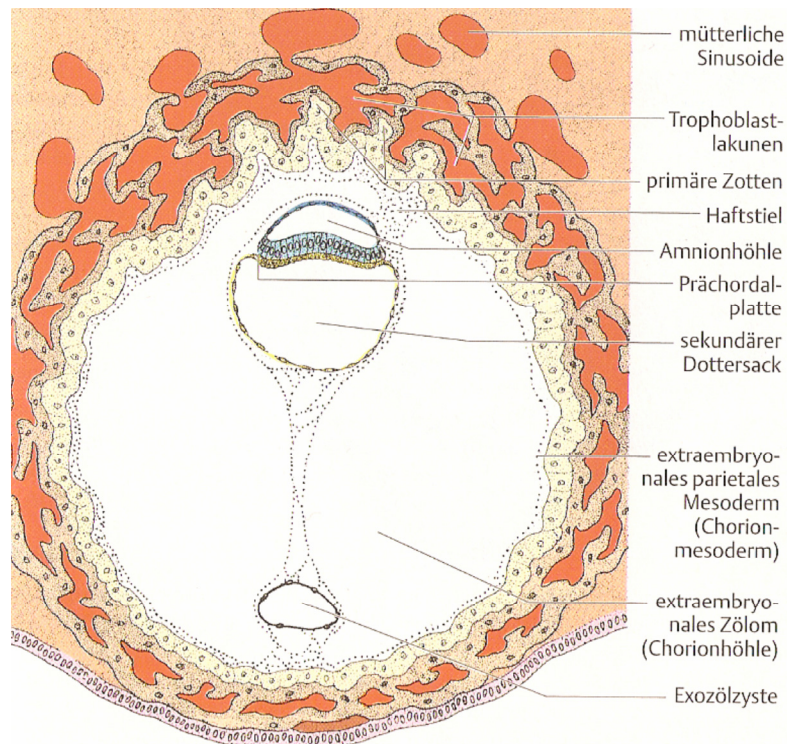


**Abbildung 1: 9 Tage alte Blastozyste (3)**

Ab dem 13. Tag p.c. entwickeln sich aus dem Zytotrophoblasten Primärzotten, welche auch Chorionzotten genannt werden. Diese wandeln sich wiederum durch wachsendes Mesenchym in Sekundärzotten um. Ab dem Ende der 3. Woche bilden sich im Mesenchymkern dieser Zotten Kapillaren aus, welche ab dem 21. Tag p.c. der embryonalen Blutzirkulation dienen. Ab diesem Stadium werden sie Tertiärzotten genannt.



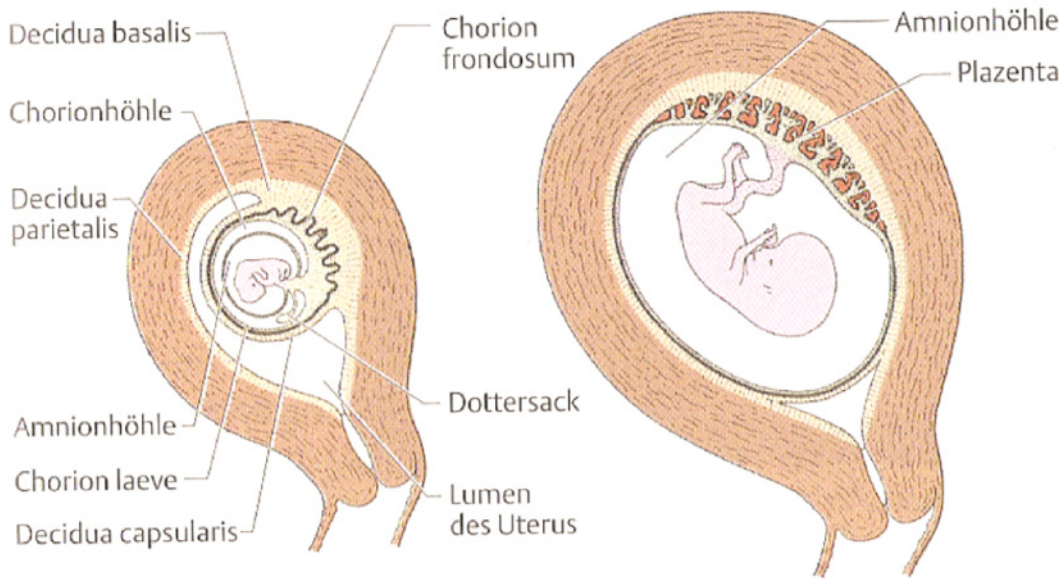
**Abbildung 2: Entwicklung der Zotten (3)**



**Abbildung 3: 13 Tage alte Blastozyste (3)**

Das Chorion, auch Zottenhaut genannt, bildet die Ummantelung des gesamten Keims. Es ist zunächst gleichmäßig mit Zotten besetzt und wird deshalb auch Chorion villosum genannt. Ab der 8. Schwangerschaftswoche kommt es zu einer zunehmenden Degeneration der Zotten im Bereich des abembryonalen Pols, auch Chorion laeve genannt. Währenddessen tritt im Bereich des embryonalen Pols eine Vermehrung und ein verstärktes Einwachsen der Zotten in die Dezidua auf. In diesem Bereich entsteht der fetale Anteil der Plazenta, das sogenannte Chorion frondosum (4).

Dieser Unterschied im Aufbau des Chorions spiegelt sich auch im Aufbau der Dezidua wider. Im Bereich des Chorion frondosum erscheint die Decidua basalis als kompakte Schicht, welche fest mit dem Chorion verbunden ist. Diese Schicht wird auch Dezidualplatte oder Basalplatte genannt. Als Decidua capsularis wird die Dezidua im Bereich des abembryonalen Pols bezeichnet. Diese ähnelt zunächst noch der Decidua basalis, wird allerdings mit Fortschreiten der Schwangerschaft und Wachsen der Fruchtblase immer dünner ausgezogen und beginnt zu degenerieren. Im weiteren Verlauf verschmelzen Chorion laeve und Decidua parietalis, welche sich gegenüberliegen. Als einziges funktionstüchtiges Choriongewebe bleibt das Chorion frondosum zurück, welches gemeinsam mit der Decidua basalis die Plazenta bildet (3).

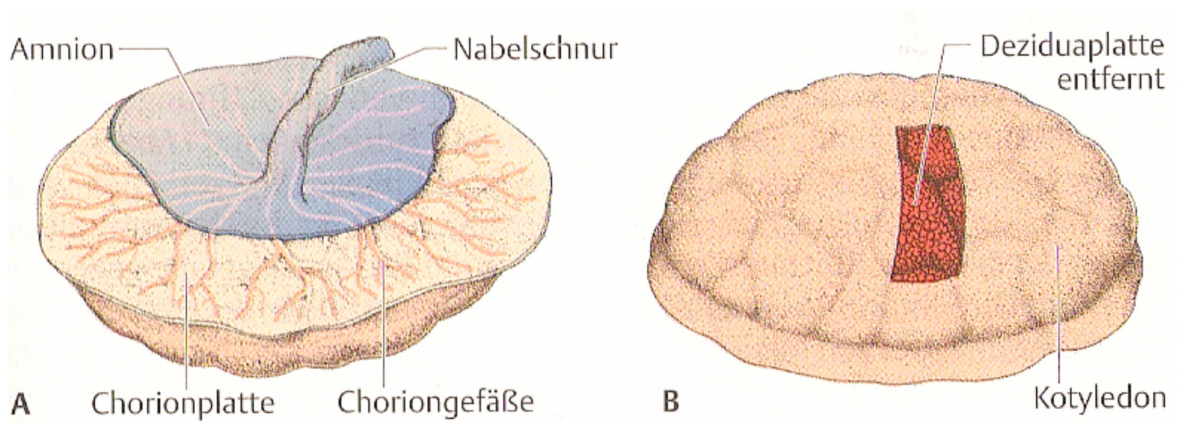


**Abbildung 4: Obliteration von Chorionhöhle und Uteruslumen (3)**

Zwischen Chorion frondosum und Decidua basalis befindet sich ein mit maternalem Blut gefüllter Raum, wo die Verästelung der Stammzotten stattfindet. Die sogenannten Kotyledonen werden von Septen, die von der Basalplatte her kommen, gebildet (4).

### 1.1.2 Der Aufbau der humanen Plazenta

Am Ende der Schwangerschaft hat die Plazenta die Form einer Scheibe. An der dezidualen, mütterlichen Seite erkennt man 15-20 Kotyledonen, welche von einer dünnen Schicht aus Decidua basalis bedeckt sind. Die Furchen zwischen den Kotyledonen werden durch Dezidualepten hervorgerufen.



**Abbildung 5: Kotyledonen, A fetale Seite, B maternale Seite der Plazenta (3)**

Die fetale Seite der Plazenta weist keine Kotyledonen auf, sondern wird von der Chorionplatte, welche von Amnion überzogen ist, gebildet. Man sieht hier eine große Anzahl an Choriongefäßen, welche Richtung Nabelschnur hin konvergieren. Die Nabelschnur inseriert meist exzentrisch, gelegentlich sogar marginal (3). Zwischen Chorionplatte und Basalplatte erstrecken sich mit mütterlichem Blut gefüllte intervillöse Räume, in welchen sich zahlreiche Zottenbäume verästeln. In der Dezidua basalis verlaufen Spiralarterien und maternale Venen, welche für den Blutaustausch des intervillösen Raumes sorgen (4).

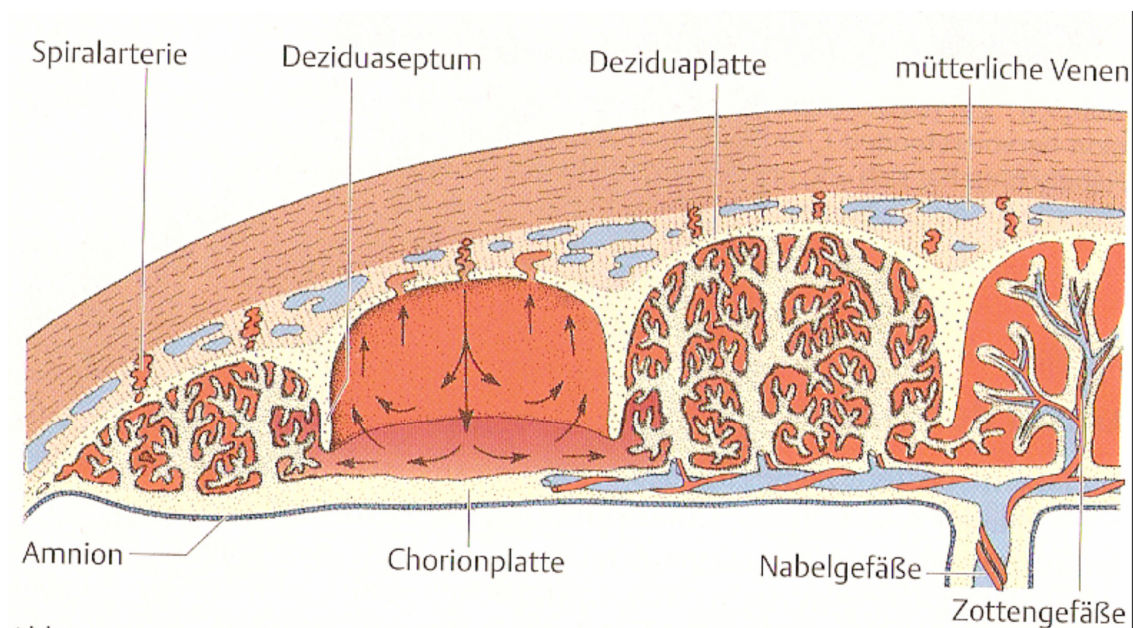


Abbildung 6: Aufbau der reifen Plazenta (3)

### 1.1.3 Stammdaten bei physiologischer Plazentareifung

Parameter	Stammdaten
Ende des Strukturreifeprozesses	14. Schwangerschaftswoche
Ende des Dickenwachstums	5. Monat
Durchmesser 20. SSW	10cm
Durchmesser Geburtstermin	20cm
Plazentadiecke	2-4cm
Plazentagewicht zum Geburtstermin	500g; korreliert mit Gewicht des Kindes
Plazentaquotient zum Geburtstermin	0,13

Tabelle 1: Stammdaten der physiologischen Plazenta (4)

## 1.1.4 Plazentagröße und Gewicht während der Schwangerschaft

Tabelle 2: Perzentilen der Plazenta (2); P10/50/90: 10./50./90. Perzentile

Schwangerschaftswoche SSW	Gewicht			Basalfläche			Plazentaquotient		
	Perzentile (g)			Perzentile (cm <sup>2</sup> )			Perzentile		
	P <sup>10</sup>	P <sup>50</sup>	P <sup>90</sup>	P <sup>10</sup>	P <sup>50</sup>	P <sup>90</sup>	P <sup>10</sup>	P <sup>50</sup>	P <sup>90</sup>
15 und 16	45	70	115	25	45	70	0,90	1,16	1,57
17	50	100	125	32	50	85	0,61	0,78	0,95
18	65	105	155	38	55	94	0,53	0,63	0,76
19	90	125	160	54	67	102	0,46	0,55	0,64
20	105	140	165	54	84	103	0,43	0,48	0,57
21	110	145	215	54	101	138	0,38	0,44	0,52
22	115	165	230	71	103	143	0,35	0,40	0,47
23	120	180	240	76	104	146	0,32	0,37	0,43
24	120	205	250	82	105	152	0,30	0,35	0,38
25	145	210	300	75	121	142	0,26	0,33	0,36
26	155	230	300	90	135	155	0,25	0,30	0,34
27	165	220	305	103	142	165	0,23	0,25	0,29
28	170	255	345	103	150	188	0,20	0,22	0,27
29	185	295	350	115	158	211	0,18	0,21	0,25
30	225	285	375	122	164	211	0,16	0,19	0,23
31	230	335	420	125	176	223	0,15	0,18	0,21
32	265	320	400	133	178	216	0,14	0,18	0,22
33	295	370	465	146	187	253	0,13	0,17	0,21
34	285	365	490	141	197	240	0,13	0,16	0,19
35	300	390	495	153	211	266	0,13	0,15	0,19
36	340	435	555	169	226	283	0,12	0,14	0,18
37	345	470	550	173	226	293	0,12	0,14	0,16
38	375	460	605	186	235	296	0,11	0,13	0,15
39	395	490	620	200	251	310	0,11	0,13	0,15
40	405	500	625	200	253	314	0,11	0,12	0,14
41	415	515	650	200	266	314	0,12	0,13	0,15
42	410	495	625	221	266	314	0,12	0,13	0,15

Anhand dieser Perzentilen ist es möglich, Wachstumsstörungen der Plazenta zu erkennen und zu definieren. Bei gleichgewichtigen Plazenten kommt der Basalflächenausdehnung beispielsweise eine pathogenetische Bedeutung zu. So erfasst eine großflächige Plazenta mehr Spiralarterien und bietet somit dem Fetus, im Vergleich zu kleinflächigen Formen, eine günstigere Versorgung .

Der Plazentaquotient soll das Verhältnis zwischen Plazentagewicht und Kindsgewicht ausdrücken. Werte unterhalb der 10. und oberhalb der 90. Perzentile sind Hinweise für eventuelle Entwicklungsstörungen (2).

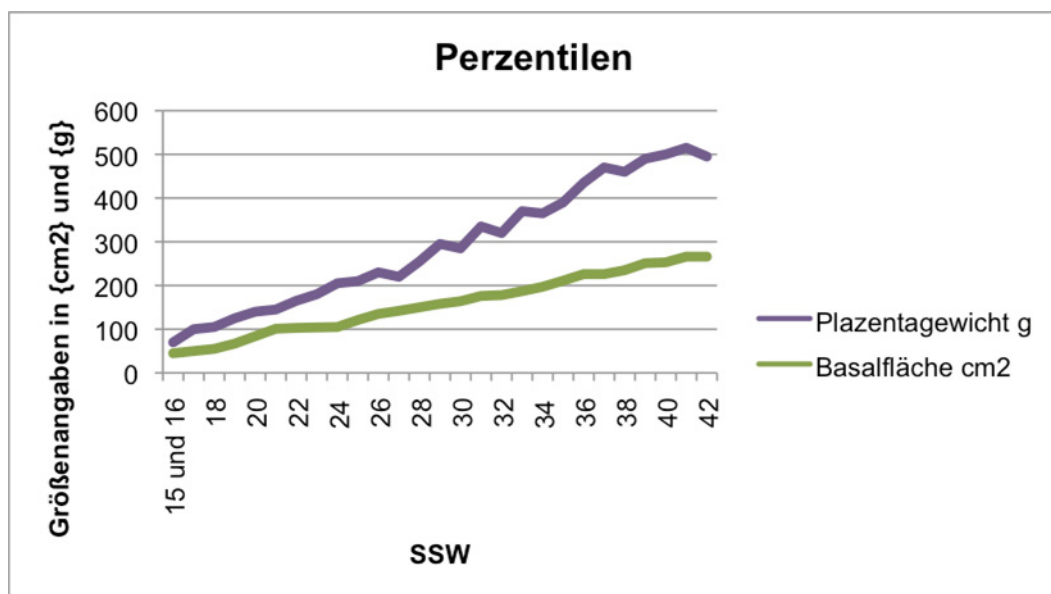


Diagramm 1: P(50) Plazentagewicht und Basalflächenausdehnung der Plazenta (2)

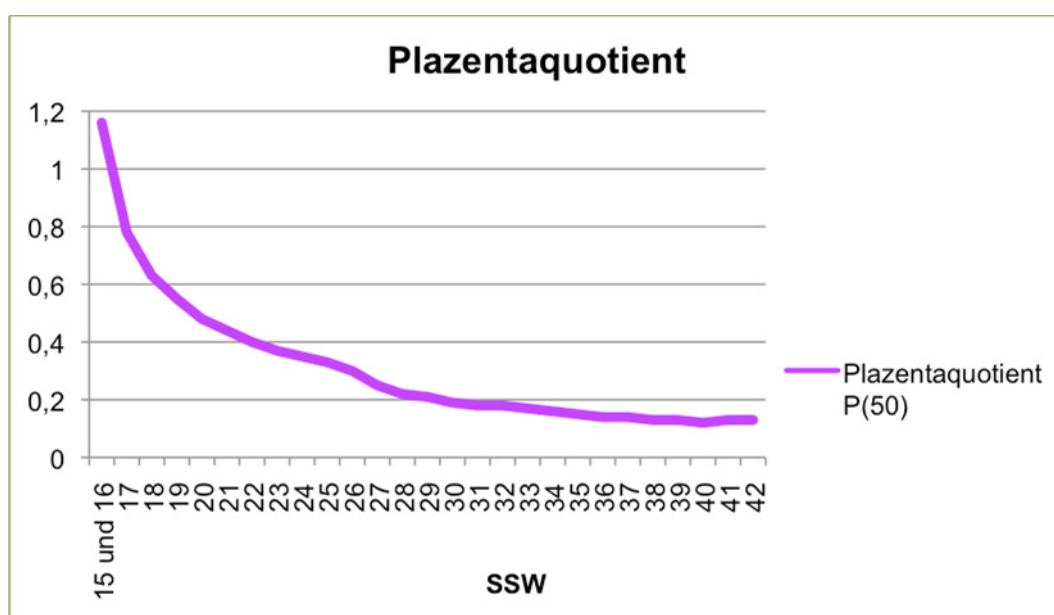


Diagramm 2: P(50) Plazentaquotient (2)

### 1.1.5 Formabweichungen der Plazenta

Man unterscheidet Formabweichungen mit und ohne erhöhtem fetalen Risiko. So stellen beispielsweise eine Semmel-, Nieren- und Herzform, sowie eine Plazenta bi-oder multilobata kein kindliches Risiko dar (2).

Im Gegensatz dazu werden 6 abnorme, risikoreiche Plazentaformen unterschieden (2).

1. Die Plazenta bi-tripartita mit velamentösem Nabelschnuransatz birgt die Gefahr einer Gefäßruptur, oder einer temporären Zirkulationsstörung. Diese Störung ist auf Druck- und Zugbelastung oder Abknickung, der in der Eihaut frei verlaufenden Gefäße, zurückzuführen.
2. Eine andere Anomalie stellt die Trennung der Plazenta in eine Haupt- und Nebenplazenta, durch einen Eihautsteg, dar. In diesem Fall bestehen zwei Gefahren: Einerseits kann es zu einer akuten fetoplazentaren Zirkulationsstörung und andererseits zum Auftreten eines sogenannten Plazentapolypen, durch Retention der Nebenplazenta, kommen.
3. Die Placenta extrachorialis circumvallata imponiert durch ein Missverhältnis zwischen äußerem Plazentadurchmesser und Fläche der chorionalen Deckplatte, zugunsten des Plazentadurchmessers. Weiters findet sich der Ansatz der Eihaut am Abschlussring der Chorionplatte auf der Plazentaoberfläche. Tritt dieser Fall auf, so ist mit einem dreifach erhöhten Risiko einer Frühgeburt und dem eventuellen Auftreten von Randblutungen zu rechnen.

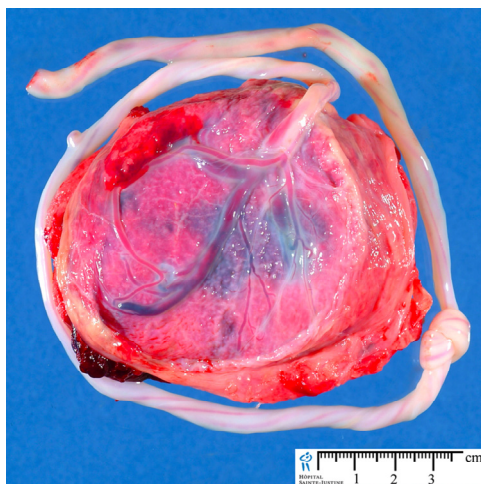


Abbildung 7: Placenta extrachorialis circumvallata (46)

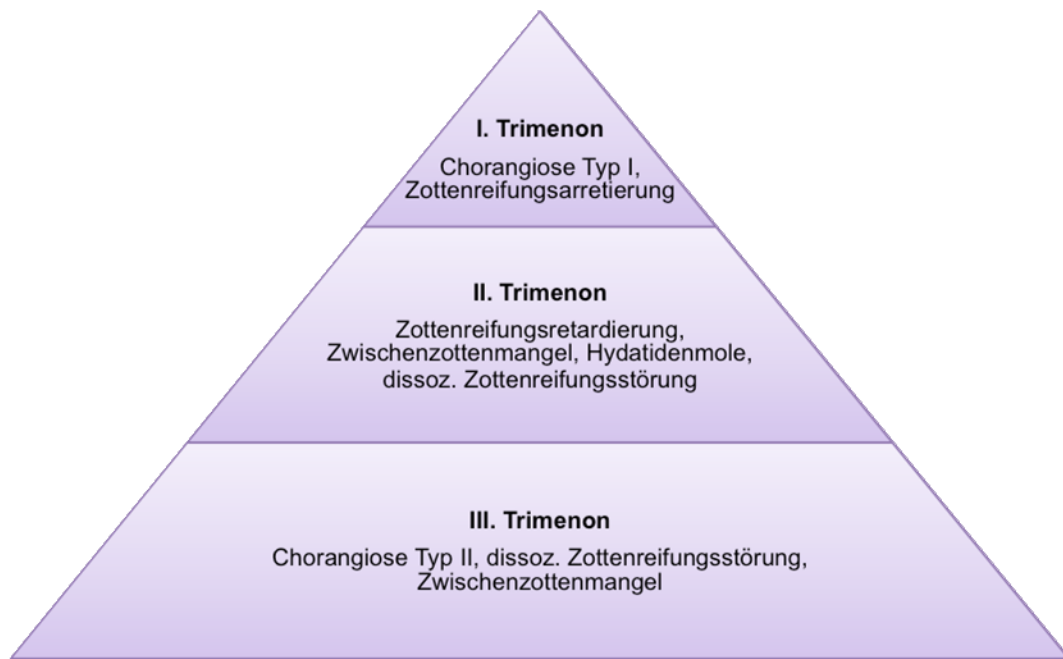
4. Eine andere, membranartig veränderte Plazenta, ist die sogenannte Placenta membranacea. Ihre Höhenentwicklung beträgt weniger als 5 mm und sie ist nahezu regelmäßig mit einer Placenta praevia kombiniert. Mit ihrem Auftreten steigt das Risiko eines Aborts oder intrauteriner Wachstumsrestriktion. Bei gleichzeitig bestehender Placenta accreta sive increta besteht die erhöhte Chance einer Plazentaretention.
5. Die Placenta fenestrata tritt häufiger in der Frühschwangerschaft auf und ist selten anzutreffen.
6. Die Placenta coronaria korreliert häufig mit intrauteriner Wachstumsrestriktion.

### **1.1.6 Zottenreifungsstörungen**

Zottenreifungsstörungen sind bei nahezu 90% aller Frühgeburten und beinahe 65% aller Geburten, welche mit intrauterinen Wachstumsstörungen einhergehen, zu finden (2).

Es gibt:

- Zottenreifungsarretierung
- Zottenreifungsretardierung
- Chorangiome Typ I
- Chorangiome Typ II
- Dissoziierte Zottenreifungsstörung
- Zwischenzottenmangel
- Hydatidenmole



**Abbildung 8: Grafische Darstellung sämtlicher Zottenreifungsstörungen mit bevorzugtem Zeitpunkt ihres Auftretens; I. Trimenon: 1.-12. SSW, II. Trimenon: 13.-24. SSW, III. Trimenon: 25. SSW – Geburt (2)**

### **1.1.6.1 Zottenreifungsarretierung**

Hier handelt es sich um mangelhaft verzweigte und übergroße Zwischenzotten mit Persistenz embryonaler Stromastrukturen. Es liegt eine unvollständige Transformation in Stammzotten vor. Die paravasalen Faserzüge sind entweder nur locker angeordnet oder fehlen gänzlich. Des Weiteren finden sich: Ein flaches, meist einschichtiges Chorionepithel mit kernfreien Epithelplatten, wenige Kapillaren und synzytiokapilläre Membranen.

Eine Seltenheit stellt der Subtyp mit retikulärem oder fibroblastenreichem Stroma dar. Bei dieser Anomalie findet sich ein großkerniges Epithel, welches durchgehend kernbestückt ist.

Eine Zottenreifungsarretierung findet sich meist in Früh- oder Spätschwangerschaften, wobei eine spezielle Ursache meist unbekannt ist (2).

### **1.1.6.2 Zottenreifungsretardierung**

Die Zottenreifungsretardierung imponiert durch mangelhafte Verzweigung der Zwischenzotten und konkordante Unreife von Chorionepithel und Zottenstroma.

Es finden sich ein retikuläres Stroma mit unterschiedlichem Zellgehalt und eine verminderte Anzahl unregelmäßig angelegter Kapillaren. Das Chorionepithel ist kernbestückt und einschichtig, und die Zahl der synzytiokapillären Membranen ist vermindert.

Diese Abweichungen sind bei unbekannter Ätiologie, vor allem im 3. Schwangerschaftsdrittel, seltener im 2., anzutreffen (2).

### **1.1.6.3 Chorangiose Typ I**

Diese Anomalie ist als Zottenreifungsstörung mit überschießender Kapillarausstattung und mangelhafter synzytiokapillärer Membrandifferenzierung beschrieben. Es zeigt sich das Bild großer und mittelgroßer Zottendurchmesser, zahlreicher dicht beieinander liegender Kapillaren und kernreichen Chorionepithels (2).

### **1.1.6.4 Chorangiose Typ II**

Hier imponieren: Ein mittlerer bis schmaler Zottendurchmesser mit zahlreichen Kapillaren und eine Vielzahl synzytiokapillärer Membranen im Chorionepithel. Diese Veränderung wird durch eine kompensatorische Reaktion auf intervillöse Minderdurchblutung und Hypoxämie ausgelöst (2).

### **1.1.6.5 Dissoziierte Zottenreifungsstörung**

Das klinische Bild, der dissoziierten Zottenreifungsstörung, ist vereinbar mit: Einer gleichmäßig fortgeschrittenen Verzweigung der Zotten mit schmalen Zottendurchmesser, einer Persistenz von retikulärem Stroma in Stamm- und Zwischenzotten und einer disparat fortgeschrittenen Kapillarentwicklung in der Zottenperipherie. Es lassen sich 2 Subtypen unterscheiden:

- Die dissoziierte Zottenreifungsstörung, welche mit einer Prävalenz für reife Endzotten einhergeht.
- Die dissoziierte Zottenreifungsstörung, welche mit einer Prävalenz für unreife Endzotten einhergeht.

Die erste Form stellt einen fließenden Übergang zur vorzeitig gereiften Plazenta dar, welche bei Frühgeburten als „*maturitas praecox placentae*“ bezeichnet wird, während die zweite Form Übergangsbilder bis zur Zottenreifungsretardierung zeigt. Die letztgenannte Anomalie tritt vor allem in Plazenten der letzten Schwangerschaftswoche auf (2).

#### **1.1.6.6 Zwischenzottenmangel**

Dies stellt einen numerischen Mangel an Zwischenzotten dar, weshalb Stammzotten und Endzotten dicht nebeneinander zu liegen kommen (2).

#### **1.1.6.7 Hydatidenmole**

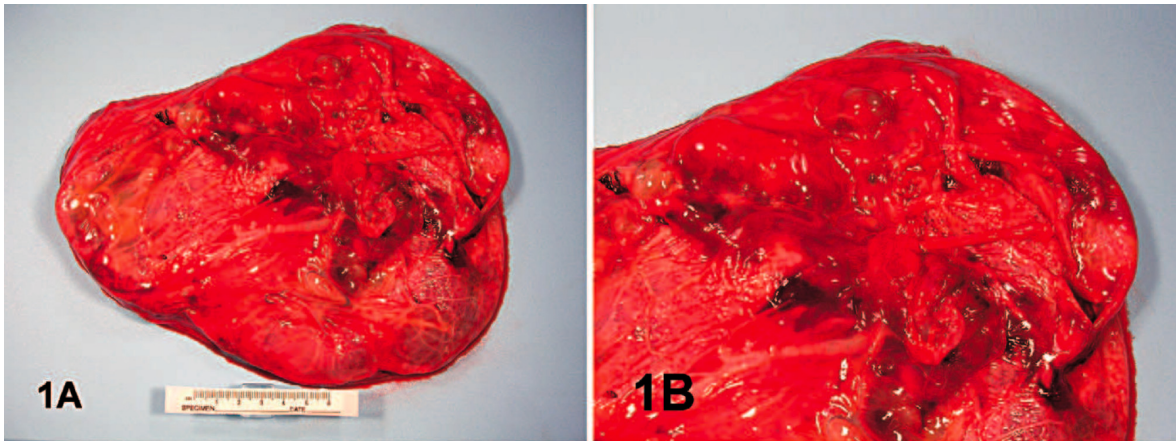
Die Plazenta ist in diesem Fall größer als für das Tragezeitalter zu erwarten. Es liegen zahlreiche Zottenblasen vor, welche histologisch betrachtet, nur einen schmalen Bindegewebssaum unterhalb des Chorionepithels besitzen. Dieser Saum kann einzelne Kapillaren enthalten. Des Weiteren findet sich eine unpolare Syncytio- und Trophoblastenhyperplasie, welche mit Mitose-, Kern- und Zellatypien unterschiedlicher Ausprägung auftreten kann.

Diese Atypie tritt typischerweise in der 16.-18. SSW auf (2).

#### **1.1.7 Mesenchymale Dysplasien der Plazenta**

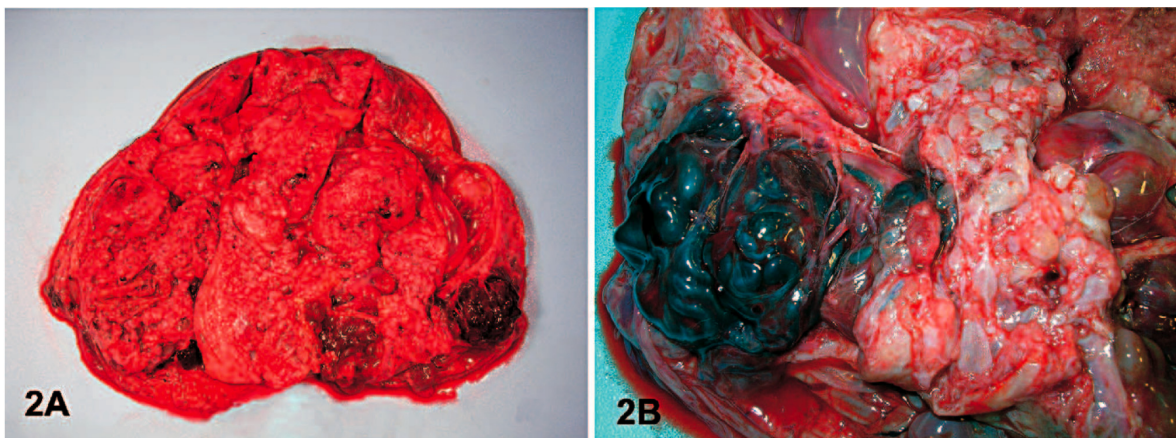
##### **1.1.7.1 Makroskopische Veränderungen**

Generell sind Plazenten mit mesenchymalen Veränderungen zu groß für das Gestationsalter. Mehr als 90% der beschriebenen Fälle überschreiten die 90-ste Perzentile. Die Veränderungen variieren mit dem Gestationsalter. So sind zum Beispiel die Gefäße der Chorionplatte im 3. Trimester meist aneurysmatisch und stark gewunden. Sie werden im Durchmesser bis zu 2,5 cm groß und zeigen abnormale Verästelungen. Die dilatierten Gefäße können luminal eine Thrombose zeigen oder rupturieren, was zu subamniotischen Blutungen führen kann.



**Abbildung 9: 1A: fetale Seiten einer Plazenta mit dilatierten und geschlängelten subchorialen Gefäßen; 1B: Nahaufnahme der Verästelung der subchorialen Gefäße (1).**

Ungeachtet des Zeitpunkts der einsetzenden mesenchymalen Veränderungen, zeigt das plazentäre Parenchym blasse, bröckelige Areale mit Streifen prominenter Stammzotten und multiple Zysten, welche sich perpendikulär zur Chorionplatte hin orientieren. Diese traubenförmigen Zysten zeigen einen Durchmesser von 0,3 bis 2,5 cm. Da bei der Betrachtung von Plazenten, welche jünger als 20 Wochen sind, eine genaue Trennung normaler und abnormaler Areale nicht möglich ist, und eine Dilatation der Gefäße der Chorionplatte noch nicht auffällt, ist anzunehmen, dass diese Gefäßerweiterung erst sekundär entsteht. Dies wird durch eine zirkulatorische Inbalance und geringe Vaskularisation der dysplastischen Zotten verursacht (1).



**Abbildung 10: 2A: maternale Seite einer Plazenta mit Gefäßen und parenchymalen, vaskulären Malformationen; 2B: Nahaufnahme der vaskulären Malformationen und eines großen Vesikels (1).**

### 1.1.7.2 Mikroskopische Veränderungen

Im dritten Trimester zeigt eine Plazenta mit mesenchymaler Dysplasie dilatierte, dickwandige Gefäße der Chorionplatte. Diese imponieren durch fibromuskuläre Hyperplasien und frische, luminal gelegene Thromben. Eine Thrombose kann, sowohl in den Arterien als auch in den Venen der Chorionplatte auftreten. Die Gefäßwände zeigen für gewöhnlich eine geringgradige fibrinoide Nekrose.

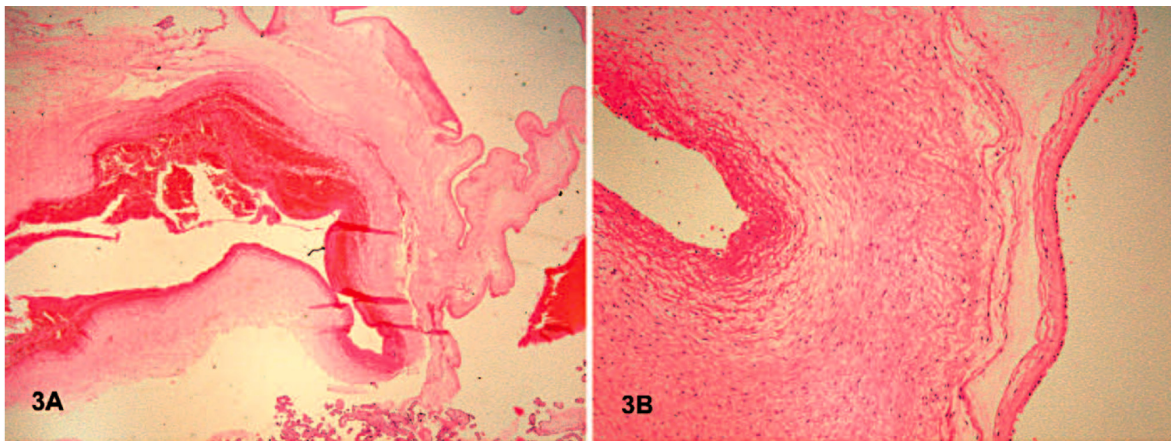


Abbildung 11: 3A: Dilatierte subchoriale Gefäße mit akuter Thrombose; B: Fibrinoide Nekrose der subchorialen Gefäße (1).

Die Stammzotten können sowohl in der Früh- als auch in der Spätschwangerschaft vergrößert sein. In der Spätschwangerschaft kann ihre Größe auf das 10fache erhöht sein. Diese vergrößerten Zotten präsentieren: Zentral gelegene Zisternen, welche mit geleeartigem Material gefüllt sind, und in der Peripherie gelegene fibromuskuläre Gefäße.

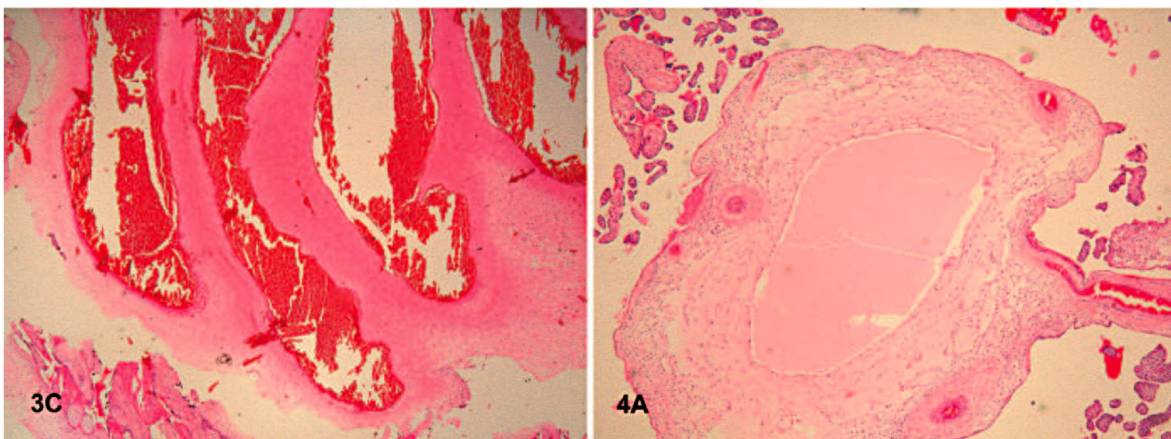


Abbildung 12: 3C: Vaskuläre Malformationen mit fibrinoider Nekrose der Gefäßwand und Thrombose; 4A: PMD der 36.SSW. Stammzotten mit zentralen Zisternen und peripher gelegenen dickwandigen Gefäßen, welche von Tertiärzotten umgeben sind (1).

Unabhängig vom Gestationsalter zeigen die Stammzotten ein loses myxoides Stroma und eine Überwucherung durch Fibroblasten.

Die Terminalzotten imponieren auch durch mesenchymale Hyperzellularität und Stromafibrose.

Wichtige Diagnoseparameter, um eine mesenchymale Plazentadysplasie von einer Hydatidenmole zu unterscheiden, sind: Das Fehlen der Trophoblastenproliferation, stromaler Trophoblasteneinschlüsse, sowie ein Fehlen villöser Ausbiegungen (1).

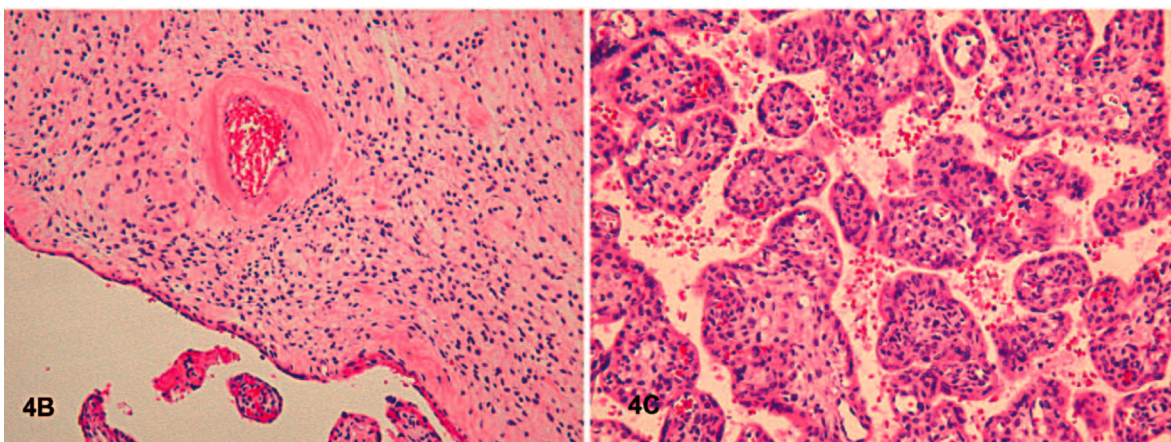


Abbildung 13: 4B: Fibromuskuläres Gefäß mit Zunahme mesenchymaler Stromazellen (Fibroblasten); 4C: Tertiärzotten mit Vermehrung mesenchymaler Stromazellen. Wichtig: Es fehlt die Trophoblastenproliferation (1).

## ***1.2 Die Periode der fetalen Entwicklung***

### **1.2.1 Physiologische Entwicklung des Fetus**

Das Alter des Fetus wird in der Fetalperiode durch die Scheitel-Steiß-Länge oder durch die Scheitel-Fersen-Länge ausgedrückt. Die folgenden Abbildungen geben eine Übersicht über die Veränderungen von Scheitel-Steiß-Länge und Gewicht des Fetus mit fortschreitendem Gestationsalter (3).

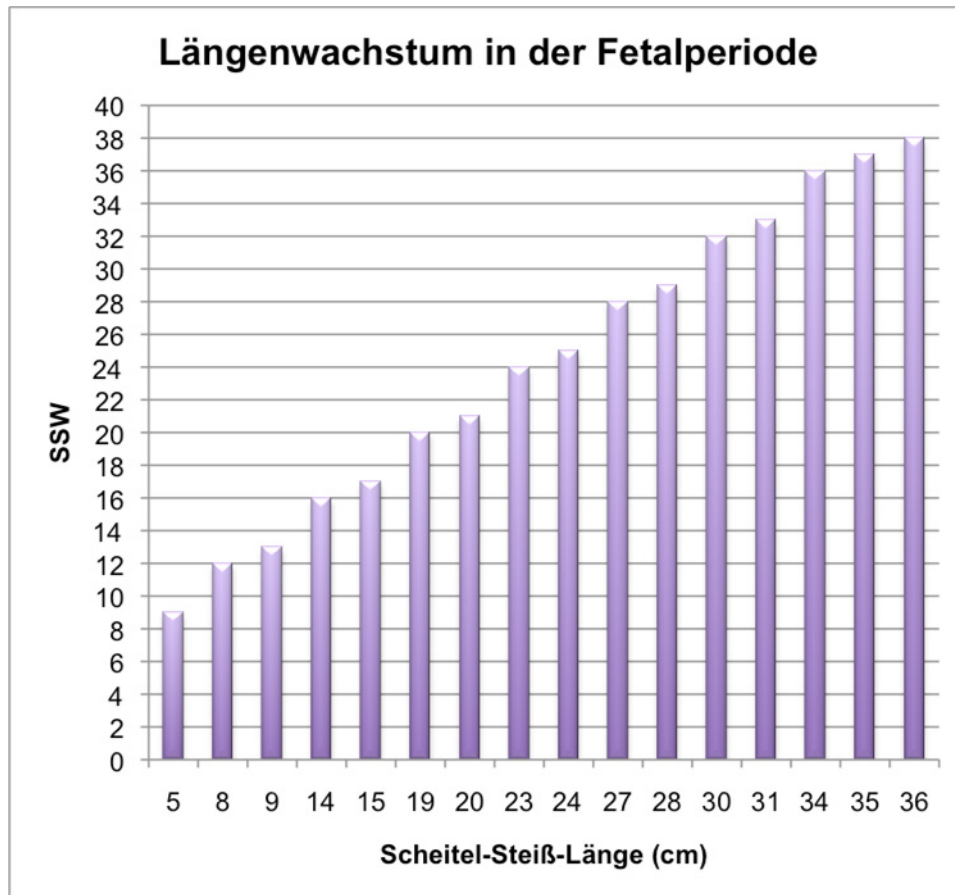


Diagramm 3: Längenwachstum in der Fetalperiode (3)

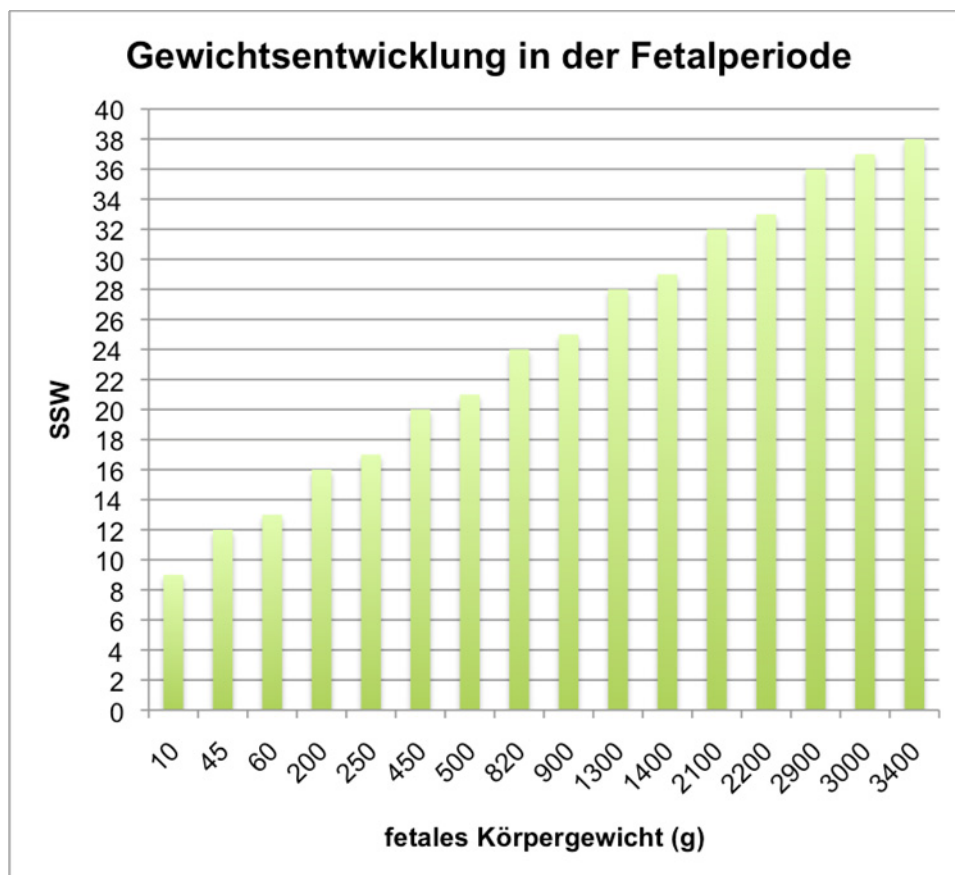


Diagramm 4: Gewichtsentwicklung in der Fetalperiode (3)

## 1.2.2 Fetal Overgrowth

Wie aus Abbildung 14 ersichtlich ist, lassen sich 2 Arten fetalen Großwuchses unterscheiden. Zum einen gibt es genetisch bedingte, primär entstandene Großwuchssyndrome und zum anderen kann fetaler Großwuchs auf metabolische Ursachen zurückgeführt werden, also sekundär entstehen. Diese Syndrome können sowohl prenatal als auch postnatal auftreten.

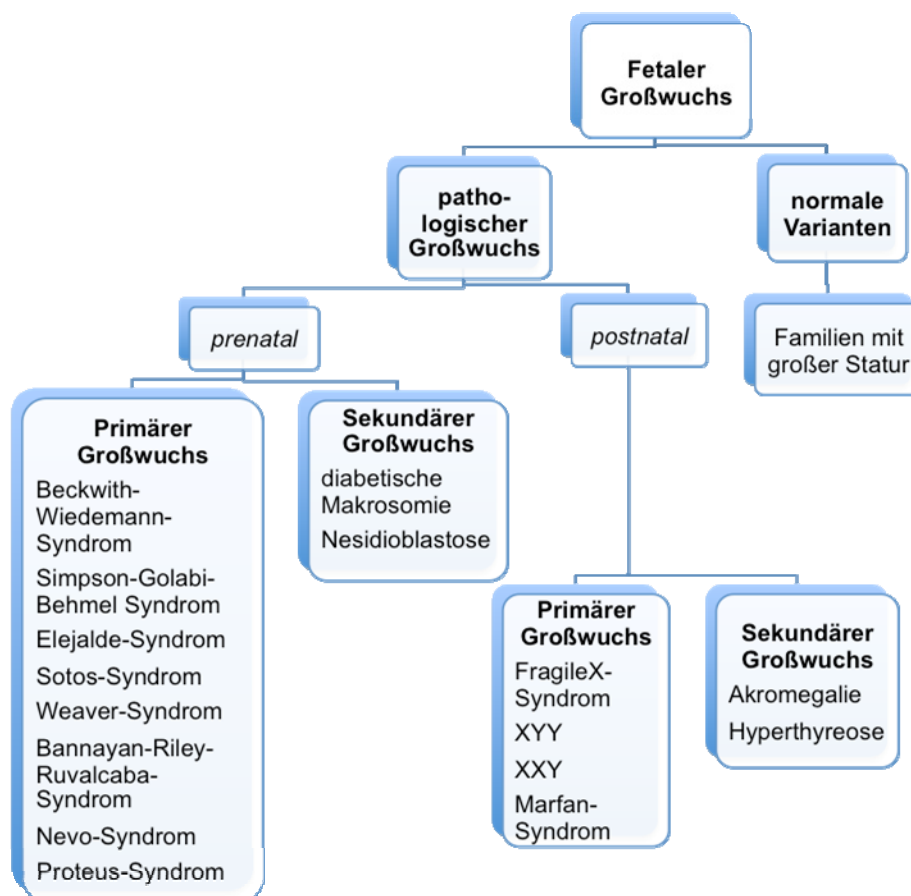


Abbildung 14: Einteilung fetaler Großwuchssyndrome (37)

Kinder, welche aufgrund endokriner Einflüsse an Großwuchs leiden, wie zum Beispiel bei Gestationsdiabetes, weisen einen erhöhten Fettanteil des Körpers auf (41).

Im Gegensatz dazu können Kinder mit genetisch bedingtem Großwuchs unterschiedlichste Ausprägungsformen zeigen. Abhängig vom Syndrom, welches vorliegt, können vorherrschen: Viszeromegalie, Hemihypertrophie oder Hypertrophie von Extremitäten, Omphalocele oder überproportionale Körpergröße (5).

Generell gilt für primären, genetisch bedingten Großwuchs folgendes:

1. Eine kindliche Makrosomie zeigt sich bereits bei der Geburt und bleibt bis ins postnatale Leben bestehen.
2. Sowohl das Körpergewicht als auch die Körperlänge können verändert sein.
3. Man findet meist eine Assoziation mit verschiedenen Anomalien und Neoplasien.
4. Diese Syndrome sind oft mit geistigen Defiziten verbunden.

Die genaue Beschreibung der einzelnen Syndrome, ist bei den jeweiligen Unterpunkten zu finden.

### 1.2.2.1 Genetische Ursachen fetaler Großwuchssyndrome

Tabelle 3: Auflistung genetischer Ursachen für fetale Großwuchssyndrome

<b>Fetal Overgrowth Syndrome</b>	<b>Genetischer Defekt</b>	<b>Literaturangabe</b>
<i>Beckwith-Wiedemann-Syndrom</i>	Disomie Segment 11p5.5, welches das IGF2-Gen- enthält Balancierte 11p15.5-Translokation od. Insertion	(6)
<i>Elejalde-Syndrom</i>	Mutation von MYO5a	(45)
<i>FragileX-Syndrom</i>	Instabile CGG-Repeats im FMR1 Gen	(35)
<i>Klippel-Trenaunay-Syndrom</i>	Translokation (5;11), dadurch Überexpression von VG5Q	(43)
<i>Pallister-Killian-Syndrom</i>	Tetrasomie 12p (47, +i(12p))	(34)
<i>Perlman-Syndrom</i>	Noch unbekannt; 1 Fall mit einem zusätzlichen Band am kurzen Arm von Chromosom 11	(36)
<i>Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom</i>	Deletion im GPC3 Gen	(44)
<i>Teebi-Shaltout-Syndrom</i>	Autosomal rezessive Vererbung; der genetische Defekt ist noch unbekannt	(33)

## 2 Material und Methoden

Um dieses Thema bearbeiten zu können, wurde die Methode der Literaturrecherche gewählt. Zum Erhalt erster Anhaltspunkte, galt es eine Auflistung fetaler Großwuchssyndrome, welche dem Artikel „Overgrowth Syndromes: An Update“ von M. Michael Cohen Jr., D.M.D., Ph.D. (5), entnommen wurde, durchzuarbeiten. In diesem sind 43 verschiedene fetale Großwuchssyndrome aufgelistet. Zu den bekanntesten zählen:

- Bannayan-Riley-Ruvalcaba-Syndrom
- Beckwith-Wiedemann-Syndrom
- Carpenter-Syndrom
- Cohen-Syndrom
- Elejalde-Syndrom
- FragilesX-Syndrom
- Klippel-Trenaunay-Syndrom
- Lipodystrophie
- Neurofibromatose Typ 1
- Nevo-Syndrom
- Pallister-Killian-Syndrom
- Perlman-Syndrom
- Proteus-Syndrom
- Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom
- Sotos-Syndrom
- Teebi-Shaltout-Syndrom
- Trisomie 8 Mosaik
- Weaver-Syndrom

Mit Hilfe dieser Aufstellung wurde in einschlägiger Fachliteratur, sowohl gebunden als auch elektronisch veröffentlicht, recherchiert.

Es wurde in der internationalen Datenbank PubMed anhand folgender Stichworte nach, von 1956 bis August 2008, veröffentlichten Case Reports, Meta-Analysen und andere Publikationen gesucht: Placenta AND alle 43 Großwuchssyndrome. Damit wurden 320 Artikel gefunden und auf verwertbares Material evaluiert. Diese

320 Artikel setzen sich zusammen aus 189 elektronisch veröffentlichten Artikeln und 131 archivierten Artikel. Des Weiteren beinhalten diese 320 Artikel 50 Artikel, welche als Sekundärliteratur zitiert und ebenfalls in die Suche aufgenommen wurden. Das heißt, dass alle als Sekundärliteratur genannten relevanten Artikel auf die Richtigkeit der zitierten Daten in der Originalversion überprüft wurden.

Es wurden nur solche Veröffentlichungen verwertet, welche Daten fetalen Gewichts und Geschlechts und zumindest eine Angaben über Größe, oder Gewicht oder makroskopische und mikroskopische Veränderungen der Plazenta enthielten. Insgesamt wurden 27 Publikationen zusammengefasst, welche plazentäre Veränderungen im Zusammenhang mit BWS, Elejalde-Syndrom, FragileX-Syndrom, Klippel-Trenaunay-Syndrom, Pallister-Killian-Syndrom, Perlman-Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrome und Teebi-Shaltout-Syndrom zeigten.

Zu den anderen genannten Syndromen konnten keine passenden Literaturangaben gefunden werden.

Im Punkt 3 „*Ergebnisse - Resultate*“ werden alle 27, für das Thema der Plazentaveränderungen im Zusammenhang mit fetalen Großwuchssyndromen, relevante Publikationen beschrieben. Unter Punkt 4 folgt eine „*Diskussion*“ mit Schlussfolgerung, welche anhand von Diagrammen und Tabellen, veranschaulicht wird.

## **3 Ergebnisse – Resultate**

In diesem Kapitel werden die gefundenen Angaben über die Veränderungen der Plazenta, in Zusammenhang mit bestimmten *Fetal Overgrowth Syndromes*, übersichtlich dargestellt. Die diversen Krankheitsbilder sind in alphabetischer Reihenfolge beschrieben. Zu Beginn findet man jeweils eine Kurzbeschreibung des vorliegenden Syndroms und im Anschluss daran eine, nach dem Zeitpunkt der Erscheinung geordnete, Auflistung der gefundenen Pathologien.

### **3.1 Beckwith-Wiedemann-Syndrom**

#### **3.1.1 Syndrombeschreibung**

Beim Beckwith-Widemann-Syndrom handelt es sich um ein Fehlbildungssyndrom, welches sich charakteristischerweise mit einer Makroglossie, Bauchwanddefekten, Ohrmuschelfaltungen, Hypoglykämie, einer Viszeromegalie, welche Leber, Niere, Milz, und Nebenniere betreffen kann, und einem, häufig schon bei der Geburt auffallenden, Gigantismus manifestiert. Des Weiteren besteht eine erhöhte Assoziation mit Wilms Tumoren (6). Es tritt mit einer Häufigkeit von 1:12.000 bis 1:15.000 auf (42).

#### **3.1.2 Plazentaveränderungen**

Obwohl es eine große Anzahl publizierter Beckwith-Wiedemann-Syndrom-Fälle gab, waren SHAPIRO et.al. (7), 1982, die ersten, die die Veränderungen der Plazenta, konkret an einem Fall beobachtet und beschrieben haben. Es wurde der Fall eines Mädchens, welches seit frühester Kindheit am BWS litt, verfolgt. Das Kind wurde in der 36. Schwangerschaftswoche geboren und wog 3170 g. Die Größe der Plazenta war mit 21x18x6 cm beschrieben und als Gewicht wurden 1345 g angegeben. Die Dicke der Plazenta betrug 6 cm. Die mikroskopische Untersuchung, mittels HE- und PAS- Färbung, zeigte leicht vergrößerte Villi und vermehrte Fibrinablagerungen in den intervillösen Räumen.

Im Jahre 1986 verfassten TAKAYAMA et.al. (8) ebenfalls eine Fallbeschreibung über ein Kind mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom. Aus den Aufzeichnungen geht hervor, dass schon im Ultraschall der 26. Schwangerschaftswoche eine untypisch dicke Plazenta mit 8,2 cm beobachtet wurde. Des Weiteren wurden multiple, kleine, runde, hypoechogene Areale mit dilatierten oberflächlichen Gefäßen - auf fetaler Seite - beschrieben. Aufgrund eines Nabelschnurprolapses in der 34. Schwangerschaftswoche wurde eine Sectio vorgenommen - ein 2928 g schweres männliches Kind wurde geboren. Die Plazenta wog 1492 g und war 25x25x5,1 cm groß. Die makroskopische Untersuchung zeigte: Dilatierte, zum Teil gelb-weiß gefärbte Gefäße, welche sich sowohl im Chorion als auch zwischen den Kotyledonen befanden. Ein Viertel der maternalen Seite der Plazenta erschien - aufgrund villöser Ödeme - hellrot, der Rest war dunkelrot gefärbt. Des Weiteren waren multiple Hämangiome sichtbar, welche zuvor im Ultraschall als hypoechogene Areale beschrieben wurden. Die histologische Untersuchung zeigte: Villöse Ödeme, angiomatöse und zelluläre Chorangiome, vermehrte Fibrinablagerungen und intervillöse Thromben.

Im Jahre 1989 berichteten MEIZNER et. al. (9) über die prenatale Diagnose beim BWS. Während ihrer Forschungsarbeit beschrieben sie den Fall einer 28-jährigen Drittgebärenden, bei welcher eine Ultraschalluntersuchung die Diagnose Beckwith-Wiedemann-Syndrom brachte. In der 39. Schwangerschaftswoche wurde ein männliches Neugeborenes, mittels Sectio, entbunden. Der Junge wog 4300 g und war 55 cm lang. Die histologische Untersuchung der Plazenta zeigte eine Verstopfung der Plazentazotten.

Im Jahre 1990 präsentierten CHITAYAT et.al. (10) zwei Patienten mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom und lieferten dazu eine genaue Beschreibung der Plazenta. Sie postulierten, dass manche BWS Fälle erst postnatal auftreten können.

Ihr erster Patient war ein männliches Neugeborenes, welches in der 39. Schwangerschaftswoche spontan und vaginal geboren wurde. Das Kind wog bei der Geburt 2550 g und war 47,5 cm lang. Die Plazenta war mit 23x18x3,7 cm vergrößert und mit einem Gewicht von 830 g für das Tragezeitalter zu schwer. Mikroskopisch waren eine globale Unreife der Zotten und großflächige Fibrinablagerungen erkennbar. Die Zotten waren vergrößert und zeigten eine

Persistenz von Zytotrophoblasten und einen Mangel an Syncytiotrophoblasten. Aus diesem Grund war die Entwicklung der vaskulosynzytialen Membran verlangsamt, obwohl einige Zotten eine gute Gefäßversorgung präsentierten. Die Segmente mit kleineren und ödematösen Zotten waren nur spärlich vaskularisiert. Mikroskopisch waren, weder eine Entzündung, noch eine Proliferation von Trophoblasten zu erkennen.

Der zweite Patient zeigte nur geringe Veränderungen der Plazenta. Auch hier handelte es sich um ein männliches Neugeborenes. Aufgrund einer Placenta praevia, wodurch es zu vaginalen Blutungen kam, wurde in der 30. Schwangerschaftswoche eine Sectio durchgeführt. Das Kind wog 1810 g und war 42 cm lang. Das Gewicht der Plazenta war mit 350 g nur geringgradig erhöht. Im Mikroskop war erkennbar, dass die meisten Villi nur wenig vaskularisiert waren und es wurde eine Zunahme an Stroma- und Hofbauer-Zellen beschrieben. Gut durchblutete Zotten zeigten schon früh die Entwicklung der vaskulosynzytialen Membran. Eine multifokale intravillöse Blutung war auf frühe, deziduale Nekrosen und Hämorrhagien zurückzuführen.

Eine weitere Untersuchung wurde 1991 von LAGE (11) durchgeführt. Im Rahmen einer groß angelegten Studie, welche den nuklearen DNS-Gehalt von frischen hydropischen Aborten und Hydatidenmolen mittels Durchflusszytometrie bestimmen sollte, wurden anhand bestimmter Ausschlusskriterien, von 100 Fällen 4 ermittelt, welche folgende Symptome zeigten:

- (I) Einen derb erscheinenden plazentären villösen Hydrops,
- (II) eine im Mikroskop sichtbare ausgedehnte villöse Kavitation und
- (III) keinen Hinweis auf eine Hydatidenmole.

Von den beschriebenen Fällen, zeigten zwei (Fall 1 und 4) einen normalen weiblichen Karyotyp mit 46,XX, Fall 3 einen männlichen mit 46,XY und zu Fall 2 fehlen jegliche Angaben. Eine genaue Auflistung von Schwangerschaftswoche, Gewicht der Kinder und der Plazenta findet sich in Tabelle 4.

Alle 4 Feten zeigten Zeichen des BWS und ähnlich derbe Plazenten mit großen, hydropischen Villi, welche mit klarer Flüssigkeit gefüllt waren. Drei der vier Fälle (1-3) hatten eine identische Histologie mit großen, hydropischen Stammzotten, die sich mit normalen und kleineren Zotten abwechselten. Viele der Stammzotten wiesen große, muskuläre Gefäße mit fetalen Erythrozyten auf. Die Plazenta im

Fall 4 präsentierte drei verschiedene Formen von Villi: (I) winzige, überreife Zotten, (II) mäßig vergrößerte Villi mit deutlich vaskulärer Proliferation und (III) ausgehöhlte Zotten, welche winzige Gefäße enthielten. Die Mehrheit der Zotten präsentierte eine Chorangiomatose.

In allen 4 Fällen lagen, trotz fokaler Ausbiegung der Zotten, keine trophoblastären Einschlüsse vor.

Fall	Schwangerschafts- woche	Plazenta/ Gewicht	Fetus/ Gewicht	fetale Pathologien
1	17	fragmentiert	fragmentiert	Omphalocele, Hydrocephalus, partielle cerebrale Agenesie
2	13	fragmentiert	fragmentiert	Omphalocele, deutliche adrenale Zytomegalie, renale medulläre Dysplasie
3	23,8	680 g	810 g	Omphalocele, Makrosomie, Makroglossie, deutliche adrenale Zytomegalie, adrenale Tumore, Hepatomegalie
4	19	700 g	280 g	Makrosomie, Hepatomegalie, Vergrößerung des Pankreas, adrenale Zytomegalie

Tabelle 4: Gegenüberstellung plazentärer und fetaler Pathologien beim BWS (11)

MCCOWAN et.al. (12) postulierten, dass einem Zusammenhang zwischen schwangerschaftsinduzierter Hypertonie, plazentären Veränderungen und Beckwith–Wiedemann-Syndrom zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt wurde. Innerhalb eines Jahres beobachteten sie 3 Fälle mit den oben genannten Symptomen.

Der erste Fall beschrieb einen weiblichen Fetus mit Beckwith-Wiedemann-Syndrom, der in der 22. Schwangerschaftswoche tot geboren wurde. Das Gewicht war für das Alter - mit 440 g - normal. Die Plazenta war vergrößert und die Schnittfläche zeigte zahlreiche, zufällig verteilte, dünnwandige, transparente Vesikel, welche einen Durchmesser bis zu 3 cm hatten. Das Gewicht der Plazenta war 370 g. Im Mikroskop waren viele vergrößerte Stammzotten, mit zellulärem und manchmal auch ödematösem Stroma, zu sehen. Als Resultat zisternenförmiger Formationen entstanden Zysten in den großen Stammzotten. Viele Terminalzotten waren auch vergrößert und präsentierten ein zelluläres Stroma. Einige enthielten sogar kleine, dünnwandige Kapillaren. Es wurde keine trophoblastische Proliferation gefunden.

Im 2. Fall wurde ein 1545 g schweres Mädchen, durch Kaiserschnitt in der 27. Schwangerschaftswoche, geboren. Gemeinsam mit ihr wurde eine traubenförmige, zystische Masse entbunden. Sie zeigte einen normalen (46,XX) Karyotyp und die Autopsie beschrieb Symptome des Beckwith-Wiedemann-Syndroms. Die Plazenta war vergrößert und wog, abzüglich der zuvor beschriebenen Masse, 425 g.

Im Mikroskop sah man, dass alle Zysten aus diffus vergrößerten und ausgehöhlten Zotten bestanden, welche von trophoplastischen Hyperplasien umgeben waren. Die Erscheinung glich einer kompletten Hydatidenmole. Viele der Stamm- und Terminalzotten waren vergrößert und präsentierten ein zelluläres, manchmal auch ödematöses Stroma mit fokal aggregierten Kapillaren.

Im 3. Fall wird ein, in der 31. Schwangerschaftswoche tot geborener Junge beschrieben. Er wog zum Zeitpunkt der Geburt 1920 g und ein Beckwith-Wiedemann-Syndrom wurde, aufgrund seiner Pathologien, vermutet. Die histologische Untersuchung, der 670 g schweren Plazenta, zeigte eine Vergrößerung vieler Stamm- und Terminalzotten mit zellulärem Stroma. Einige Stromata erschienen sklerosiert, was eine Folge des intrauterinen Todes darstellt. Viele Terminalzotten enthielten blutgefüllte Kapillaren.

Da Veränderungen der Plazenta in Korrelation mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom häufig auftraten, radiologische Fachliteratur bis 1995 diesen allerdings nur geringe Beachtung schenkte, veröffentlichten HILLSTROM et.al. (13) eine Fallbeschreibung, welche ihren Schwerpunkt auf sonographische Ergebnisse legte.

Sie berichteten über einen männlichen Fetus mit normalem (46,XY) Karyotyp, bei welchem schon in der 12. Schwangerschaftswoche sonographisch eine Omphalocele beschrieben wurde. Des Weiteren wurde eine leichte Verdickung der Plazenta von 3 cm gemessen, und zahlreiche echolose Areale wurden beschrieben. Eine komplette fetale Untersuchung in der 18. Schwangerschaftswoche zeigte eine Zunahme und Vergrößerung der zystischen Formationen. Die nach dem Schwangerschaftsabbruch durchgeführte pathologische Untersuchung brachte einen plazentären villösen Hydrops, und für das Beckwith-Wiedemann-Syndrom charakteristische Veränderungen zum Vorschein. Die Vermessung der Plazenta war, aufgrund der Fragmentierung, nicht möglich. Es konnte allerdings eine dysmorphe Plazenta mit ausgeprägten ödematösen Stammzotten und prominenten muskulären Gefäßen beschrieben werden.

DRUT (14) veröffentlichte 1996 den Fall einer Familie, in welcher 4 Fälle von BWS auftraten. Es handelte sich dabei um Blutsverwandte derselben Generation. In drei der vier Fälle konnte mittels FISH eine Trisomie 11p15 nachgewiesen werden. Im ersten Fall handelte es sich um eine 28-jährige Zweitgebärende, welche sich in der 28. Schwangerschaftswoche einem Routineultraschall unterzog. Dieser zeigte Polyhydramnion und Plazentomegalie, weshalb sie sich für einen Schwangerschaftsabbruch entschied. Der weibliche (46,XX) Fetus wog 1450 g und hatte eine Scheitel-Steiß-Länge von 40 cm. Die Plazenta war vergrößert, blass und wog 1200 g. Es lag eine 15x14x6 cm große, rötliche, multinoduläre Masse vor, welche sich von der Rückseite der Chorionplatte bis zur maternalen Oberfläche erstreckte. Diese wurde als Chorangiom identifiziert. Die Plazenta zeigte Zotten mit ödematösem Stroma, ausgebogenen Grenzen und gelegentlich trophoblastischen Einlagerungen.

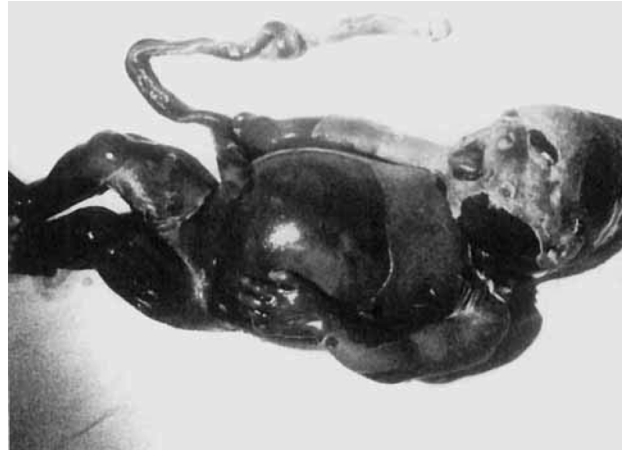


Abbildung 15: hydropischer Fetus, Fall 1 (14)

Beim zweiten Fetus handelte es sich um eine weibliche Totgeburt, der Fall ereignete sich zwei Jahre zuvor und das Kind stammte von den selben Eltern. Die Schwangerschaft wurde aufgrund Polyhydramnions in der 23. Schwangerschaftswoche abgebrochen. Die Plazenta war vergrößert und mit 420 g schwerer als für das Tragezeitalter üblich. Die mikroskopische Untersuchung zeigte ödematöse Villi, unregelmäßige Grenzen und trophoblastische Einlagerungen.

Unter dem Titel „*Perinatal Features Associated with Placental Mesenchymal Dysplasia*“ veröffentlichten JAUNIAUX et.al. (15) 1997 einen Artikel, indem sie sechs suspekten, mesenchymalen Dysplasien von Plazenten beschrieben. Es wurden Fälle ausgewählt, welche bei Routine-Scans eine partielle Blasenmole, und einen normalen weiblichen Karyotyp (46,XX in allen Fällen) aufwiesen. Die Fälle 1,3,4 und 6 wurden bis in das 3. Trimester ausgetragen. In den Fällen 2 und 5 entschlossen sich die Eltern zu einem vorzeitigen Schwangerschaftsabbruch. Die Fälle, die bis zum 3. Trimester beobachtet werden konnten, zeigten im Vergleich zum Normalfall eine vergrößerte und auch schwerere Plazenta. Die makroskopische Betrachtung beschrieb eine aneurysmatische und variköse Dilatation der chorialen Gefäße und dicht gepackte Areale, bestehend aus Furchen, welche durchsichtiges, geleeartiges Material und dilatierte Gefäße enthielten. In der Histologie präsentierten sich diese Areale als vergrößerte Stammzotten mit losem Bindegewebe und als zisternenartige Formationen, während die übrige Plazenta normal erschien. In allen Fällen zeigten die ödematösen Zotten eine gute Vaskularisierung, obwohl man ihre Gefäße nur in

der Peripherie unter einer Schicht aus Trophoblasten fand. Einige Stammzotten erreichten einen Durchmesser von bis zu 1,5 cm und waren stark fibromatös verändert mit einem Kern aus myxomatösem Material. Auch die Areale, die makroskopisch auf eine normale Plazenta schließen ließen, zeigten im Mikroskop vergrößerte Villi.

Die Fälle mit vorzeitigem Schwangerschaftsabbruch hatten ein ähnliches Erscheinungsbild der Plazenta. Sie bestanden aus kleineren Arealen ödematöser Zotten und es war nicht möglich, hier eine klare Grenze zwischen normal entwickelter und pathologisch veränderter Plazenta zu ziehen. Es konnte keine trophoblastische Proliferation beobachtet werden und Größe und Aussehen der chorialen Gefäße war normal.

Eine weniger ausführliche Beschreibung der Veränderungen der Plazenta, im Zusammenhang mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom lieferten DUTLY et.al. (16) im Jahre 1998. In nur einem von sieben untersuchten Fällen wurde über Form und Größe der Plazenta berichtet. In diesem einen Fall (Nummer 5) handelte es sich um einen männlichen, 1120 g schweren und 34 cm großen Fetus mit normalem (46,XY) Karyotyp. Er wurde in der 28. Schwangerschaftswoche p.s. entbunden. Schon ein Ultraschall in der 17. Schwangerschaftswoche zeigte eine vergrößerte und zystisch veränderte Plazenta. Genauere Informationen über Makro- und Mikroskopie fehlen allerdings.

Eine Veröffentlichung von REISH et.al. (17) 2002, zeigte vorzeitige prenatale Veränderungen im Zusammenhang mit dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom auf. Es wurden insgesamt drei Fälle in die Studie eingeschlossen. Alle drei zeigten einen weiblichen (46,XX) Karyotyp und Symptome des Beckwith-Wiedemann-Syndroms.

Im 1. Fall erfolgte in der 38. Schwangerschaftswoche eine vaginale Geburt, das Geburtsgewicht betrug 4500 g und die Plazenta wog 1500 g.

Im Fall Nummer 2 erfolgte eine Entbindung in der 36. Schwangerschaftswoche, das Gewicht des Neugeborenen war 4250 g und es wurde eine Plazentomegalie beschrieben.

Im 3. Fall kam es zu einem Schwangerschaftsabbruch in der 21. Schwangerschaftswoche, auch bei diesem Patienten wurde eine vergrößerte

Plazenta beschrieben. Auf das Gewicht und morphologische Veränderungen der Plazenta wurde nicht näher eingegangen.

Im selben Jahr wurde von ARIZAWA und NAKAYAMA (18) unter dem Titel „*Suspected involvement of the X chromosome in placental mesenchymal dysplasia*“ eine Studie über Plazentaveränderungen veröffentlicht. Sie sammelten von Oktober 1981 bis Juli 2002 alle Daten über Größe und Aussehen von insgesamt 30.758 Plazenten. Nach Berücksichtigung aller Ausschlusskriterien wurden 15 Fälle als mesenchymale Plazentadysplasien deklariert. Zwei der fünfzehn Fälle präsentierten das BWS. Die genauen Daten über Fetus und Plazenta sind in Tabelle 5 aufgelistet.

**Tabelle 5: plazentäre Veränderungen und fetale Gewichtsangaben beim BWS (18)**

<b>Fall</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
Schwangerschaftswoche	32	31
Gewicht (Kind in Gramm)	2952	2480
Geschlecht	weiblich	weiblich
Gewicht (Plazenta in Gramm)	870	1280
Zisternenartige Dilatation der Stammzotten	vorhanden	vorhanden
Abnormal große Villi	nicht vorhanden	vorhanden
Thrombose der villösen Gefäße	vorhanden	vorhanden
Villöses Ödem und abnormale Gefäße	vorhanden	vorhanden
Hyperzellularität der terminalen Zotten	vorhanden	vorhanden
Chorangiose	vorhanden	vorhanden inkl. Chorangiom
Villöse Hämorrhagie	vorhanden	vorhanden

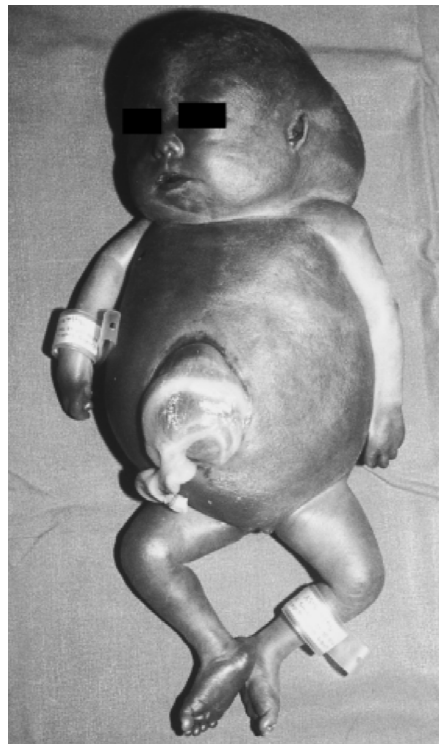
Eine andere Fallstudie wurde 2007 von ROBINSON et.al. (19) veröffentlicht. In ihrem Artikel beschrieben sie einen männlichen Fetus, welcher in der 34. Schwangerschaftswoche intrauterin verstarb. Er legte keine Malformationen an den Tag, war allerdings zu groß für das Gestationsalter. Das Kind wog 3560 g und

war 51 cm groß, des Weiteren waren ein deutlicher Aszites und eine Vergrößerung des Herzens zu erkennen. Der Fetus präsentierte keine weiteren Symptome des Beckwith-Wiedemann-Syndroms. Die Untersuchung der Plazenta brachte folgende Ergebnisse: Sie war vergrößert, mit einem Gewicht von 1015 g mit normalen Gefäßen an der Oberfläche. In der Schnittdarstellung war blasses, ödematöses Parenchym zu erkennen. In einem Abschnitt der Plazenta waren dünn-wandige Zysten angesiedelt, welche histologisch als mesenchymale Dysplasie beschrieben wurden.

## **3.2 Elejalde-Syndrom**

### **3.2.1 Syndrombeschreibung**

Das Elejalde Syndrom ist charakterisiert durch ein erhöhtes Geburtsgewicht, eine kugelige Schwellung des gesamten Körpers, einen kurzen Nacken, der überzählige Hautfalten aufweist, postaxiale Polydaktylie, Omphalocele und eine Vergrößerung von Leber und Nieren inklusive renaler Dysplasie (20).



**Abbildung 16: Kind mit Elejalde-Syndrom, geschwollener globulärer Körper, kurzer Nacken, Omphalocele und kurze Extremitäten (20)**

### **3.2.2 Plazentaveränderungen**

Eine erste Beschreibung des Elejalde-Syndroms lieferten ELEJALDE et.al. (21) im Jahre 1977.

Der erste Fall beschrieb einen männlichen (46,XY) Fetus, welcher in der 34. SSW spontan und vaginal entbunden wurde. Sowohl das Gewicht des Kindes mit 7500 g als auch das der Plazenta mit 3500 g war deutlich erhöht.

Drei Monate später folgte eine zweite Schwangerschaft derselben Frau. Diese verlief bis zur 34. SSW komplikationslos. Es wurde ein weiblicher (46,XX) Fetus p.s. entbunden. Das Geburtsgewicht des Kindes betrug 4300 g, die Plazenta wurde mit einem Gewicht von 1500 g beschrieben. Beide Werte sind, in Bezug auf das Gestationsalter von 34 Wochen, deutlich erhöht.

Eine weitere Fallbeschreibung lieferten NEVIN et.al. (22) im Jahre 1994.

Es wurde der Fall eines 18 Wochen alten (46,XY) Fetus präsentiert, dessen Gewicht 240 g betrug. Das Gewicht der Plazenta war mit 175 g deutlich erhöht.

Im Jahre 1997 veröffentlichten THORNTON und STEWART (20) in einem „*Brief clinical report*“ den Fall eines, in der 24. Schwangerschaftswoche geborenen Säuglings, welcher Symptome des Elejalde-Syndroms präsentierte.

Es handelte sich hierbei um ein weibliches (46,XX) Frühgeborenes, welches 2 Stunden nach der Entbindung verstarb. Das Gewicht des Kindes und der Plazenta war mit 1500 g und 390 g doppelt so hoch als für das Gestationsalter üblich.

## **3.3 FragileX-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom)**

### **3.3.1 Syndrombeschreibung**

Dieses Syndrom wird auch Martin-Bell-Syndrom genannt. Es tritt mit einer Frequenz von 1:2000-3000 bei lebend geborenen Jungen auf. Es imponiert durch eine relative Makrozephalie, ein längliches Gesicht, große Ohren und eine große Mandibula. Diese Merkmale können mit der Zeit ausgeprägter werden, weiters sind eine spezifische Sprachstörung, Hyperaktivität und Krampfanfälle typisch (6).

### **3.3.2 Plazentaveränderungen**

Im Jahre 1984 veröffentlichten JENKINS et.al. (23) eine Zusammenfassung aller Ergebnisse, welche sie im Zusammenhang mit pränataler Detektion des fragilen X-Chromosoms gefunden hatten. Es wurden insgesamt 9 Fälle untersucht, wobei in 5 Fällen gezeigt werden konnte, dass die Mutter Überträgerin des fra(X)-Chromosom war. Insgesamt wurden 2 männliche Feten mit FragileX-Syndrom identifiziert. Fetus A zeigte in der 24. SSW ein Gewicht von 480 g, das Gewicht der Plazenta betrug 280 g. Fetus B imponierte in der 23.SSW mit 520 g und einem Plazentagewicht von 240 g.

## **3.4 Klippel-Trenaunay-Syndrom**

### **3.4.1 Syndrombeschreibung**

Das Syndrom präsentiert sich mit kutanen Gefäßnaevi, die sich asymmetrisch über Rumpf und Extremitäten verteilen. Weiters treten eine Varikosis und eine asymmetrische Hypertrophie auf, welche eine Gliedmaße komplett oder nur inkomplett betreffen können. Die Hypertrophie kommt durch Vergrößerung der Knochen und der Weichteile zustande. Es werden Makrokranie und intrakranielle Malformationen beschrieben. Eine Beteiligung des Zentralnervensystems tritt nur selten auf (6).



**Abbildung 17: Malformation des rechten Beines assoziiert mit kavernösen Hämangiomen (40)**

### **3.4.2 Plazentaveränderungen**

Als MOR et.al. (24) im Jahre 1988 eine Fallbeschreibung eines Klippel-Trenaunay-Syndroms mit Angioosteohypertrophie und nicht-immunologischem Hydrops fetalis veröffentlichten, berichteten sie gleichzeitig über damit verbundene Plazentaveränderungen.

Sie beschrieben den Fall einer 31-jährigen Drittgebärenden in der 30. Schwangerschaftswoche. Die Ultraschalluntersuchung bestätigte ein Anasarca des Fetus und leichtes Polyhydramnion. Im weiteren Verlauf wurden zwischen 34. und 36. Schwangerschaftswoche 3 Entlastungsamniocentesen durchgeführt, da es durch den massiven Fruchtwasseranstieg zu Dyspnoe der Graviden kam.

In der 37. Schwangerschaftswoche wurde, trotz anfänglich spontanem Geburtseintritt, eine Sectio durchgeführt. Es wurde ein 3690 g schweres weibliches (46,XX) Kind geboren. Die Plazenta war verdickt, bröckelig und wog 760 g.

Im Jahre 1997 beschrieben CHRISTENSON et.al. (25) den Fall einer 34-jährigen Zweitgebärenden, welche in der 34. Schwangerschaftswoche wegen möglichem Hydrops fetalis auf die „*fetal diagnosis and treatment unit*“ eingeliefert wurde. Im Ultraschall wurde ein ausgeprägtes Ödem am rechten Unterschenkel des männlichen Fetus entdeckt. Es wurde weiters eine Kardiomegalie mit normaler Herzanatomie beschrieben, außerdem war die Plazenta mit einer Dicke von 6,5 cm vergrößert.

## **3.5 Pallister-Killian-Syndrom**

### **3.5.1 Syndrombeschreibung**

Das Pallister-Killian-Syndrom imponiert mit ausgeprägter Fazies und normalem okzipitofrontalem Umfang. Des Weiteren werden ein deutlicher Hypertelorismus, Hängebacken, hängende Mundwinkel und große Oberlippen beschrieben. An den temporalen Schädelregionen können schütterere Haarregionen beobachtet werden und häufig wird von überzähligen Mammillen berichtet. Als weiteres Symptom kann eine Hypopigmentierung der Maculae auftreten. Die Patienten weisen meist eine mentale Retardierung auf (6).

### 3.5.2 Plazentaveränderungen

Im Jahre 1992 veröffentlichten BERNERT et.al. (26) den Fall einer 37 Jahre alten, schwangeren Patientin, welche sich in der 11. Schwangerschaftswoche, aufgrund ihres fortgeschrittenen Lebensalters, einer Chorionzottenbiopsie unterzog. Es wurde in allen 9 untersuchten Metaphasen ein 47,XX,+i(12p) Karyotyp nachgewiesen. Um Fehler auszuschließen, wurde in der 15. Schwangerschaftswoche eine Amniozentese durchgeführt, welche dasselbe Ergebnis brachte. Die Patientin beschloss die Schwangerschaft in der 20. Woche abzuberechen.

Die Autopsie zeigte einen 330 g schweren Fetus mit zahlreichen Anomalien. Die Plazenta wies einen leicht stagnierenden Reifungsprozess der Zotten und daneben intervillöse Fibrindepots auf.

RODRÍGUEZ et.al. (27) publizierten 1994 eine Arbeit über 3 Fälle, die anfänglich als Fryns-Syndrome deklariert wurden, nach genauerer Chromosomenanalyse allerdings in Pallister-Killian-Syndrome korrigiert wurden.

Beim ersten Patienten handelte es sich um einen männlichen Neugeborenen, welcher in der 36. Schwangerschaftswoche mittels Sectio geboren wurde. Das Geburtsgewicht betrug 3500 g und er war 49 cm groß, die Plazenta war ödematös. In den beiden anderen Fällen wurde auf die Veränderung der Plazenta nicht näher eingegangen.

DORAY et.al. (28) veröffentlichten im Jahre 2002 zwei PKS Fälle, mit denen die Variabilität der fetalen Phenotypen und die Schwierigkeit der zytogenetischen Diagnostik dargestellt werden sollten.

Im ersten Fall wurde eine 27-jährige Frau in der 16. Schwangerschaftswoche, aufgrund im Ultraschall diagnostizierter Zwerchfellhernie und Herzanomalien, einer Amniozentese und einer fetalen Blutabnahme unterzogen. Die Untersuchung zeigte einen Mosaik Karyotyp, wobei 91 von 100 Zellen eine 46,XY und die restlichen 9 Zellen eine 47,XY,+i(12p) Zelllinie aufwiesen. Diese Ergebnisse untermauerten die Diagnose eines Pallister-Killian-Syndroms, weshalb sich das Paar zu einem Schwangerschaftsabbruch entschloss. Die Untersuchung postmortem zeigte einen 666 g schweren und 20,5 cm großen männlichen Fetus.

Diese Angaben ließen auf ein theoretisches Gestationsalter von 23-24 Wochen schließen. Die Plazenta wog 190 g, sie zeigte in Relation zur Schwangerschaftswoche unreife Strukturen mit normalen Gefäßen.

Im zweiten Fall wurde eine normale Plazenta beschrieben.



**Abbildung 18: beschriebener Fetus (28)**

DE RAVEL et.al. (29) beschrieben 2004 einen Fall, in welchem neben einer Trisomie 12 eine i(12p) Zelllinie existierte. Es wurde bewiesen, dass das Isochromosom paternalen Ursprungs ist, und dass diese Formation erst in einem postzygotischen Stadium entstanden ist.

Es wird hier der Fall einer 40-jährigen Patientin beschrieben, bei welcher aufgrund ihres erhöhten Alters, und zunehmender fetaler Nackentransluzenz eine Chorionzottenbiopsie in der 12. Schwangerschaftswoche durchgeführt wurde. Die Kurzzeitkultur brachte einen normalen (46,XX) Karyotyp hervor, während die Langzeitkultur eine Trisomie 47,XX, +12 anzeigte. Die Schwangerschaft wurde, nach einer Amniozentese in der 16. Schwangerschaftswoche, abgebrochen. Der weibliche Fetus wog 75 g, die Scheitel-Steiß-Länge betrug 9,9 cm, die Scheitel-

Fuß-Länge war mit 14,9 cm beschrieben. Die genauere Untersuchung der Plazenta zeigte zahlreiche Zotten mit hydropischen Veränderungen.

### **3.6 Perlman-Syndrom**

#### **3.6.1 Syndrombeschreibung**

Kinder, die an diesem Syndrom leiden, fallen schon bei der Geburt durch ihre Größe und meist beidseitig auftretende Hamartome an den Nieren auf. Diese Gewebsveränderungen haben die Tendenz zur nephromatösen Entartung. Zu den typischen Veränderungen der Fazies zählen: Tief liegende Augen, eine kleine Nase mit flacher Nasenwurzel, unregelmäßige Alveolarkämme, niedrig sitzende Ohren und eine geschürzte Unterlippe. Die Schwangerschaft zeichnet sich durch Polyhydramnion, Kryptorchismus, fetalen Aszites, Hepatomegalie, Zwerchfellhernien und kongenitale Herzdefekte aus (6).



**Abbildung 19: 2 Wochen alter Säugling; er zeigt generalisierte Muskelhypotonie, Thoraxhypoplasie, Viszeromegalie, trockene atrophe Haut entsprechend einer Cutis laxa und atypische Gesichtsbehaarung (39)**

#### **3.6.2 Plazentaveränderungen**

Im Jahre 2004 veröffentlichten DEROCHE et.al. (30) eine Übersicht von, in der antenatalen Periode erhobenen, sonographischen Befunden beim Perlman-

Syndrom. Sie beschrieben dabei einen klinischen Fall und stellten Vergleiche zum Beckwith-Wiedemann-Syndrom und zum Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom an. In der Fallpräsentation handelte es sich um eine 26-jährige Erstgebärende. Die Ultraschalluntersuchung in der 18. Schwangerschaftswoche brachte ein bilaterales Lymphödem des Nackens und eine Dextrokardie hervor. Das Gewicht des Feten überschritt mit 417 g die 90. Perzentile. Eine durchgeführte Amniozentese zeigte einen 46,XX Karyotyp. Regelmäßige Ultraschalluntersuchungen ergaben ein zystisches Hygrom, ein dilatiertes Nierenbecken und ein erhöhtes fetales Gewicht. In der 35. Schwangerschaftswoche wurde ein 6230 g schweres Mädchen entbunden. Die Untersuchung der Plazenta ergab eine Plazentomegalie mit 1275 g und eine Unreife der Zotten.

### **3.7 Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom**

#### **3.7.1 Syndrombeschreibung**

Das Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom ist ein Riesenwuchssyndrom, welches sich schon in der Neugeborenenperiode zeigt. Es manifestiert sich mit hohem Geburtsgewicht, groben Gesichtszügen, dicken Lippen, breitem Mund, großer Zunge, hoch gewölbtem und gespaltenem Gaumen, kurzem Hals und Hepatosplenomegalie. Des Weiteren können postaxiale Polydaktylien vorhanden sein. Das Syndrom ist häufig assoziiert mit embryonalen Tumoren, v.a. Wilms-Tumor, Hepatoblastom und Neuroblastom (6).



Abbildung 20: Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom, ein paar Tage altes Kind (38)

### 3.7.2 Plazentaveränderungen

Im Jahre 1994 veröffentlichten HUGHES-BENZIE et.al. (31) eine Fallpräsentation über ein Neugeborenes mit Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom. Das männliche Kind wurde in der 34. Schwangerschaftswoche p. s. entbunden. Es wog 3800 g, war 51 cm lang, und das Plazentagewicht betrug 900 g. Auf eine genauere Beschreibung der Plazenta wurde nicht eingegangen.

YAMASHITA et.al. (32) publizierten 1995 eine Fallbeschreibung eines makrosomen Fetus, welcher nicht auf Diabetes mellitus zurückzuführen war. Es wurde über eine 27-jährige gravide Frau berichtet, welche aufgrund Polyhydramnions in der 30. Schwangerschaftswoche einer detaillierten sonographischen Untersuchung unterzogen wurde. Im Ultraschall war eine Vergrößerung der Plazenta erkennbar. Es wurde, nach Erreichen der Lungenreife, eine elektive Sectio in der 38. Schwangerschaftswoche durchgeführt. Das Gewicht des männlichen (46,XY) Fetus betrug 5360 g und die Plazenta wog 1110 g.

## **3.8 Teebi-Shaltout-Syndrom**

### **3.8.1 Syndrombeschreibung**

Das von Teebi und Shaltout beschriebene Syndrom imponiert durch craniofaciale Anomalien, wie Skaphocephalie, ein prominentes Occiput und bitemporale Absenkungen. Des Weiteren treten Hypertelorismus, Ptosis und Blepharophimose, eine knollige Nase mit hypoplastischen Alae nasi, ein schmaler Mund und abnormale Zähne, eine Kamptodaktylie und ein kaudaler Schwanzfortsatz auf (33).

### **3.8.2 Plazentaveränderungen**

Im Jahre 1993 gelang es FORSTER et al. (33), das von Teebi und Shaltout erstmals beschriebene Syndrom, in einer tunesischen Familie wieder zu entdecken und genauer zu untersuchen.

Es handelte sich in diesem Fall um ein konsanguines Ehepaar. Gemeinsam waren sie Eltern eines Mädchens, welches Symptome des Teebi-Shaltout-Syndroms zeigte und zweier gesunder Söhne. Daneben hatte die Frau eine Fehlgeburt in der 20. Schwangerschaftswoche, in diesem Fall wurde keine Autopsie vorgenommen, eine Zwillingsschwangerschaft mit spontanem Abort in der 23. Schwangerschaftswoche und eine weitere Fehlgeburt in der 21. Schwangerschaftswoche.

Im Fall der beiden zuletzt beschriebenen spontanen Schwangerschaftsabbrüche wurde eine genaue Autopsie durchgeführt. Alle drei Feten zeigten Symptome des Teebi-Shaltout-Syndroms.

Bei den Zwillingen handelte es sich um 2 weibliche Feten in der 23. Schwangerschaftswoche. Ein Fetus wog 570 g, hatte eine Scheitel-Steiß-Länge von 20 cm, eine Scheitel-Fersen-Länge von 31 cm und war größer als der zweite Fetus, welcher nur 540 g wog, eine Scheitel-Steiß-Länge von 20 cm und eine Scheitel-Fersen-Länge von 30 cm aufwies.

Die gemeinsame Plazenta wog 420 g, hatte einen Durchmesser von 16x12 cm, war 4 cm dick und hatte 2 separate Fruchtblasen und biamniotische, bichoriale Membranen.

Im nächsten Fall handelt es sich um eine Fehlgeburt in der 21. Schwangerschaftswoche. Der männliche (46 XY) Fetus wog 240 g, die Scheitel-Steiß-Länge war 15 cm und die Scheitel-Fersen-Länge betrug 22 cm. Auch er zeigte äußerliche Symptome des Teebi-Shaltout-Syndroms.

Die Plazenta wog 140 g, hatte einen Durchmesser von 10x9 cm und war 1,5 cm dick.

## 4 Diskussion

### 4.1 Veränderungen des Plazentagewichts beim BWS

Plazentäre Veränderungen im Zusammenhang mit dem Beckwith-Wiedemann Syndrom wurden erstmals von SHAPIRO et.al. beschrieben. In den darauffolgenden Jahren bis 2007 erschienen weitere 14 Fallstudien, in welchen Veränderungen der Plazenta mitberücksichtigt und beschrieben wurden.

Einen Vergleich zwischen physiologischer Gewichtsentwicklung der Plazenta und dem Plazentagewicht beim BWS in verschiedenen Schwangerschaftsstadien zeigen Tabelle 6 und Diagramm 5:

- In allen beschriebenen Fällen liegt das Plazentagewicht über der 50. Perzentile, das heißt über dem durchschnittlichen Bereich. Es ist also naheliegend einen Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines BWS und einer Gewichtszunahme der Plazenta anzustellen.
- Bei allen Feten, assoziiert mit dem BWS und einem Plazentagewicht über der 50. Perzentile, beträgt das Geschlechtsverhältnis weibliche zu männliche Feten 60%:40%. Es ist keine Geschlechtsprävalenz erkennbar, da sowohl das Plazentagewicht der männlichen als auch der weiblichen Feten die 50. Perzentile gleichermaßen übersteigt. Es existieren mehr Fallberichte über weibliche als männliche (9:6) BWS-Feten, welche Bezug auf Veränderungen der Plazenta nehmen.

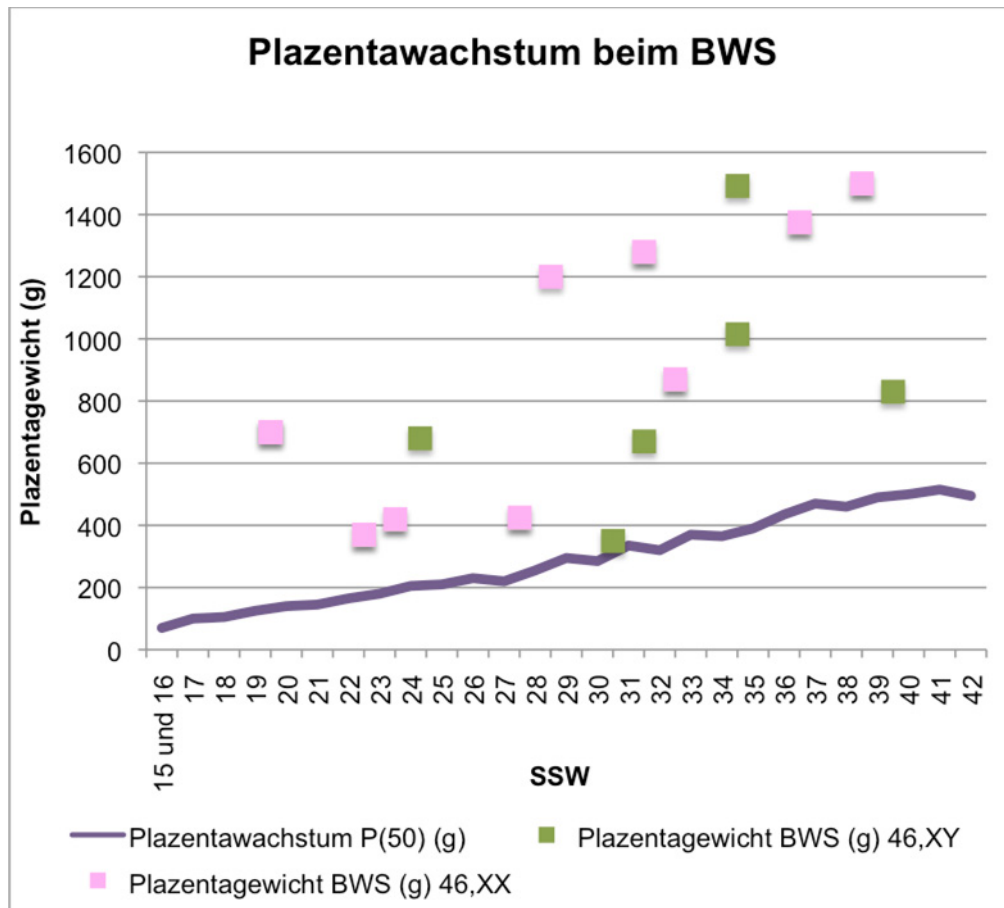


Diagramm 5: Plazentagewicht beim BWS im Vergleich mit physiologischer Gewichtsentwicklung der Plazenta mittels P(50) Perzentile

Tabelle 6: Tabellarische Auflistung aller Gewichts- und Größenveränderungen der Plazenta bei BWS  
\*n.a. nicht angegeben, \*\*v.A. vorzeitiger Abbruch, \*\*\* 3. TM 3. Trimester

Autor	SSW	XX/XY	Fetales Gewicht (g)	Plazenta-gewicht (g)	Plazenta-größe (cm)	Plazenta-quotient
SHAPIRO (7)	36	46,XX	3170	1375	21x18x6 Dicke: 6	0,43
TAKAYAMA (8)	26	46,XY	n.a.	n.a.*	Dicke: 8,2	n.a.
	34		2928	1492	25x25x5	0,51
MEIZNER (9)	39	46,XY	4300	n.a.	n.a.	n.a.
CHITAYAT (10)	39	46,XY	2550	830	23x18x4	0,33
	30	46,XY	1810	350	n.a.	0,2
LAGE (11)	17	46,XX	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	13	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.

	24	46,XY	810	680	n.a.	0,84
	19	46,XX	280	700	n.a.	2,5
MCCOWAN (12)	22	46,XX	440	370	n.a.	0,84
	27	46,XX	1545	425	n.a.	0,28
	31	46,XY	1920	670	n.a.	0,35
HILLSTROM (13)	12	46,XY	n.a.	n.a.	Dicke: 3	n.a.
	18		n.a.	n.a.		n.a.
DRUT (14)	28	46,XX	1450	1200	n.a.	0,83
	23	46,XX	n.a.	420	n.a.	n.a.
JAUNIAUX (15) Fälle 1,3,4,6	3.TM ***	46,XX alle	n.a.	>95.Perz entile	n.a.	n.a.
	Fälle 2,5 v.A**.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
DUTLY (16)	17	46,XY	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
	28		1120			n.a.
REISH (17)	38	46,XX	4500	1500	n.a.	0,33
	36	46,XX	4250	n.a.		n.a.
	21	46,XX	n.a.	n.a.		n.a.
ARIZAWA u. NAKAYAMA (18)	32	46,XX	2952	870	n.a.	0,3
	31	46,XX	2480	1280		0,52
ROBINSON (19)	34	46,XY	3560	1015	n.a.	0,3

#### **4.2 Veränderungen des Plazentagewichts bei diversen fetalen Großwuchssyndromen**

Schwieriger ist es einen Zusammenhang zwischen Gewichtsveränderungen der Plazenta und anderen Großwuchssyndromen, wie sie im Diagramm Nummer 6 dargestellt sind, zu finden. Über diese Syndrome gibt es nur wenige wissenschaftliche Publikationen, welche auch auf plazentäre Veränderungen eingehen.

Es gibt insgesamt nur 4 Berichte über das Elejalde-Syndrom, bei welchen auch Daten über die Plazenta mitgeliefert werden. Es wurde jeweils über 2 männliche und über 2 weibliche Fälle berichtet. Bei den männlichen Feten fällt auf, dass das Plazentagewicht im 2. Trimenon ungefähr der 50. Perzentile entspricht, im 3. Trimenon allerdings, mit 3500g in der 34.SSW, die stärkste Erhöhung im Vergleich zu allen anderen Syndromen aufweist.

Die beiden weiblichen Feten mit Elejalde-Syndrom zeigen sowohl im 2. als auch im 3. Trimenon einen Anstieg des Plazentagewichts über die 50. Perzentile.

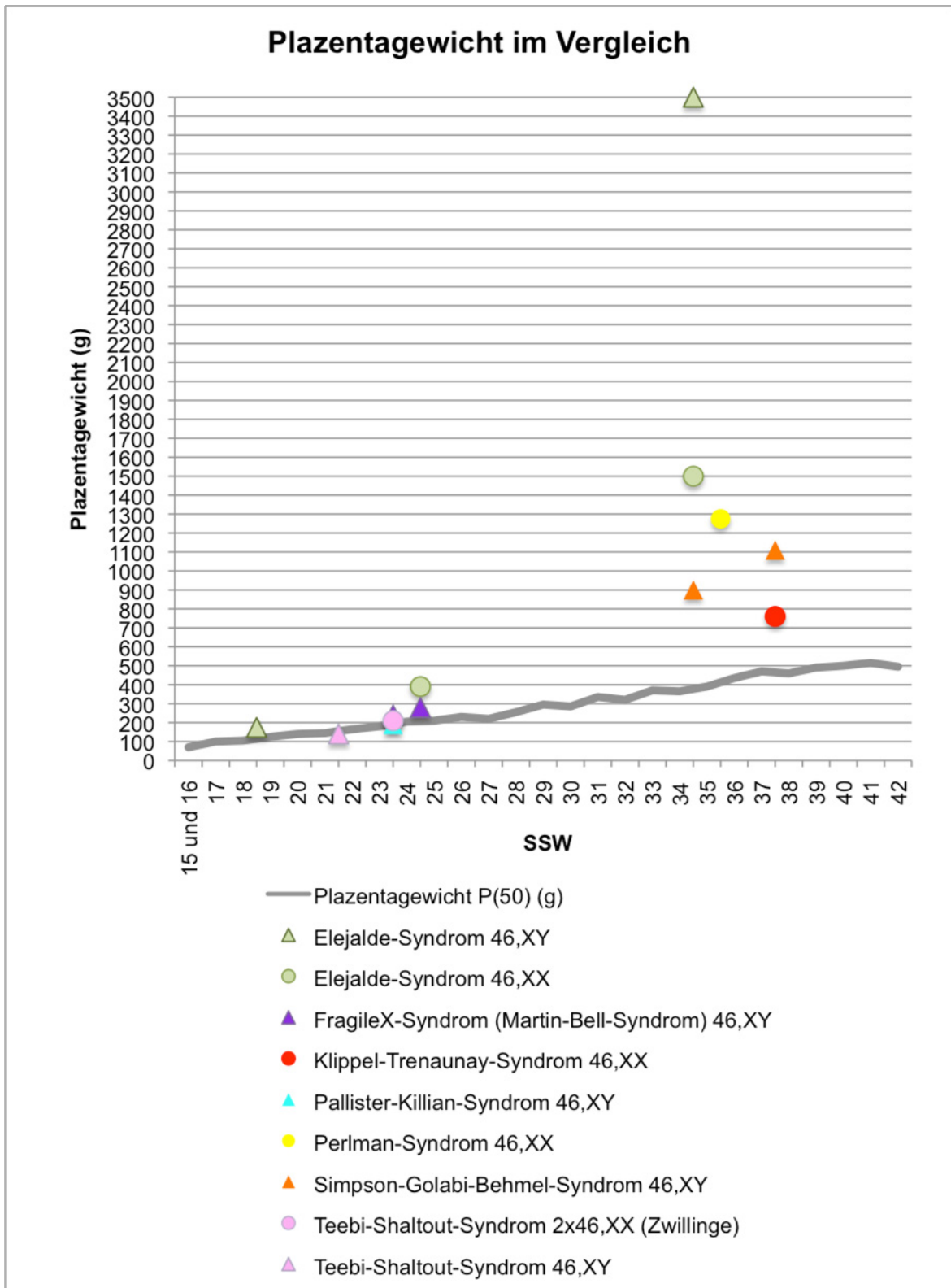
Es kann festgestellt werden, dass sowohl bei weiblichen als auch bei männlichen Feten die Abweichung des Plazentagewichts von der 50. Perzentile mit Fortschreiten der Schwangerschaft immer weiter ansteigt.

Im Falle von Klippel-Trenaunay-, Pallister-Killian- und Perlman-Syndrom ist es nicht möglich einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Geschlechtsverteilung und Plazentagewicht zu erkennen. Es existiert jeweils nur eine Publikation über entweder einen weiblichen oder einen männlichen Fetus. Im jeweiligen Schwangerschaftsstadium übersteigt das Plazentagewicht beim Perlman- und beim Klippel-Trenaunay-Syndrom deutlich die 50. Perzentile. Im Gegensatz dazu liegt die Plazentamasse beim Pallister-Killian-Syndrom - mit 190 g in der 23.SSW - lediglich um 10 g über der 50. Perzentile.

Das Geschlechtsverhältnis der beschriebenen Fälle mit Teebi-Shaltout-Syndrom verhält sich weiblich zu männlich 67%:33%. Während beim männlichen Feten das Plazentagewicht im physiologische Bereich liegt, übersteigt es im Falle der weibliche Zwillingfeten die 50. Perzentile.

Die beiden Fälle des Simpson-Golabi-Behmel-Syndroms beschreiben Plazenten mit 900 g in der 34. SSW und 1110 g in der 37. SSW. Dies sind Werte, welche deutlich über der 50. Perzentile liegen. Da es sich dabei um 2 männliche Feten handelt, ist ein Trend in Richtung männliches Geschlecht anzunehmen.

Schlussendlich bleibt noch das FragileX-Syndrom, welches sich nur bei männlichen Feten ausprägt. In beiden Fällen liegt das Plazentagewicht über der 50. Perzentile.



**Diagramm 6: Vergleich zwischen Gewichtsveränderungen der Plazenta bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes und physiologischer Schwangerschaft im Schwangerschaftsverlauf**

Tabelle 7: Tabellarische Auflistung aller Gewichts- und Größenveränderungen bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes \*n.a.: nicht angegeben; \*\*DM: Durchmesser

Autor	SSW	Fetales Gewicht (g)	XX/XY	Plazenta-gewicht (g)	Plazenta-größe (cm)	Plazenta-quotient
<i>Elejalde Syndrom</i>						
ELEJALDE (21)	34	7500	46,XY	3500	n.a.*	0,47
	34	4300	46,XX	1500	n.a.	0,35
NEVIN (22)	18	240	46,XY	175	n.a.	0,73
THORNTON u. STEWART (20)	24	1500	46,XX	390	n.a.	0,26
<i>FragileX-Syndrom (Martin-Bell-Syndrom)</i>						
JENKINS (23)	24	480	46,XY	280	n.a.	0,58
	23	520	46,XY	240	n.a.	0,46
<i>Klippel-Trenaunay-Syndrom</i>						
MOR (24)	37	3690	46,XX	760	n.a.	0,21
CHRISTENSON (25)	34	n.a.	46,XY	n.a.	Dicke: 6,5	n.a.
<i>Pallister-Killian-Syndrom</i>						
DORAY (28)	23	666	47,XY +i(12p)	190	n.a.	0,29
<i>Perlman-Syndrom</i>						
DEROCHE (30)	35	6230	46,XX	1275	n.a.	0,21
<i>Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom</i>						
HUGHES-BENZIE (31)	34	3800	46,XY	900	n.a.	0,24
YAMASHITA (32)	37	5360	46,XY	1110	n.a.	0,21
<i>Teebi-Shaltout-Syndrom</i>						
FORSTER (33)	23	570/ 540	2x46,XX	420	DM: 16x12 Dicke:4	0,37/0,39
	21	240	46,XY	140	DM: 10x9 Dicke: 1,5	0,58

## 4.2.1 Konklusion

Zusammenfassend treten beim Beckwith-Wiedemann-Syndrom signifikante Gewichtserhöhungen der Plazenta in jedem Stadium der Schwangerschaft auf. Es zeigen sowohl männliche als auch weibliche Feten diese Abweichungen, allerdings existieren mehr Fallbeschreibungen weiblicher als männlicher Feten.

Dies unterscheidet das BWS vom Elejalde-Syndrom, bei welchem sich das Plazentagewicht sowohl beim weiblichen, als auch beim männlichen Geschlecht mit zunehmendem Schwangerschaftsfortschritt erhöht. Dieses Verhalten des Plazentagewichts spiegelt sich auch im Fall des Perlman-Syndroms, des Simpson-Golabi-Behmel-Syndroms und des Klippel-Trenaunay-Syndroms wider.

Das zeigt einen klaren Unterschied zum BWS und lässt auf unterschiedliche Mechanismen der Plazentagewichtserhöhung schließen. Um diese Aussage über das Perlman-Syndrom, das Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom und das Klippel-Trenaunay-Syndrom zu verifizieren, fehlt es allerdings an Daten über das Verhalten des Plazentagewichts in der Frühschwangerschaft. Da es an Fallberichten mangelt, ist es in diesen Fällen weiters nicht möglich, Querverbindungen zur Geschlechtsverteilung zu ziehen.

Beim Teebi-Shaltout-Syndrom liegt eine überproportionale Erhöhung des Plazentagewichts, ausschließlich bei den beschriebenen weiblichen Zwillingsfeten vor und beim Pallister-Killian-Syndrom kommt es nur zu einer minimalen (10g), überproportionalen Erhöhung des Plazentagewichts in der 23. Schwangerschaftswoche.

	46,XY	46,XX	Plazentagewicht	Schwangerschaftsstadium
<b>BWS</b>		+	++(+)	18. - 40.SSW
	+		++(+)	18. - 40.SSW
<b>Elejalde-Syndrom</b>		+	++	24. + 34.SSW
	+		+++	34.SSW
	+		+	18.SSW
<b>FragileX-Syndrom (Martin-Bell-</b>	+		+	23. + 24.SSW
		-	-	-

<b>Syndrom)</b>			
<b>Klippel-</b>	+	++	37.SSW
<b>Trenaunay-</b>	-	-	-
<b>Syndrom</b>			
<b>Pallister-</b>	+	(+)	23.SSW
<b>Killian-</b>	-	-	-
<b>Syndrom</b>			
<b>Perlman-</b>	+	++	35.SSW
<b>Syndrom</b>	-	-	-
<b>Simpson-</b>	+	++	34.SSW
<b>Golabi-</b>	+	++	37.SSW
<b>Behmel-</b>	-	-	-
<b>Syndrom</b>			
<b>Teebi-Shalt-</b>	+	+	23.SSW
<b>out-Syndrom</b>	+	↓	21.SSW

Tabelle 8: Kurzbersicht über das Verhalten des Plazentagewichts zu bestimmten Schwangerschaftsstadien inkl. Geschlechtsverteilung +++ extrem stark erhöht, ++(+) sehr stark erhöht, ++ stark erhöht, + erhöht, (+) leicht erhöht, ↓ vermindert, - es liegen keine Angaben vor

### 4.3 Plazentaquotient beim BWS

Der Plazentaquotient liegt bei 13 von 14 (93%) der BWS-Fälle deutlich über der 50. Perzentile. Aus dem Diagramm Nummer 7 ist ersichtlich, dass es sich dabei um 100% der weiblichen und um 84% der männlichen BWS-Fälle handelt.

Das bedeutet, dass beim Vorliegen eines BWSs das Plazentagewicht stärker erhöht ist als das Gewicht des Fetus.

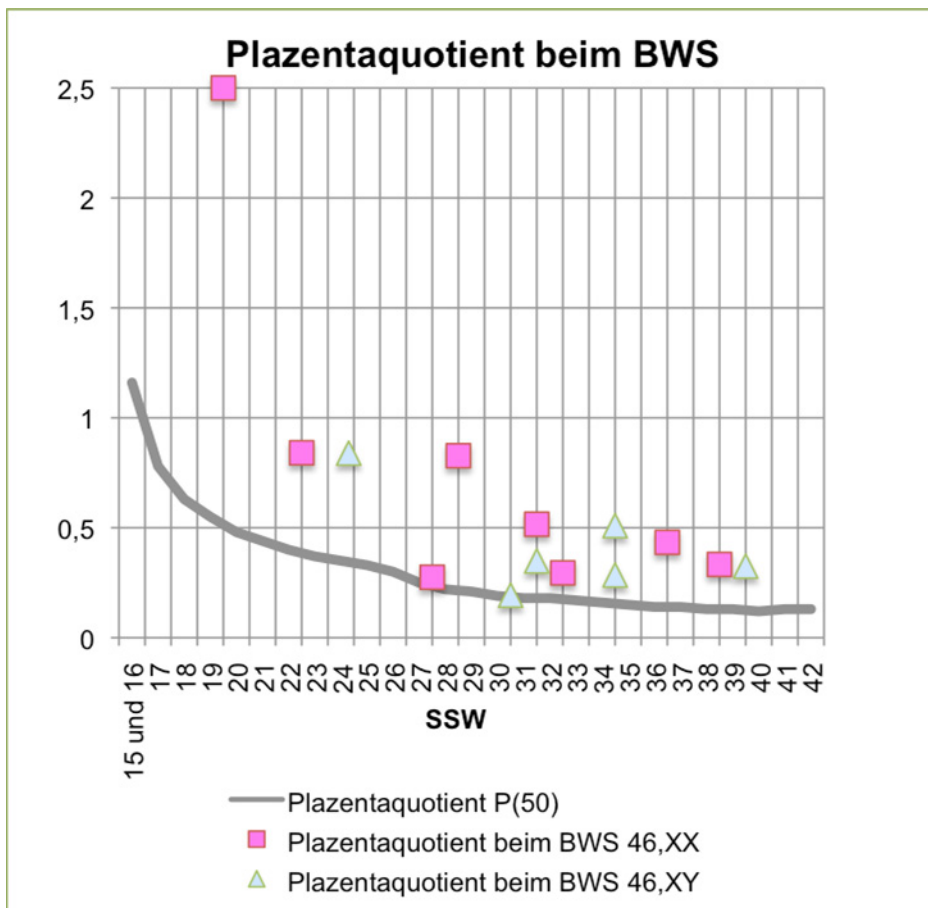


Diagramm 7: Plazentaquotient bei männlichen und weiblichen BWS-Fällen im Vergleich zur 50. Perzentile (P50: durchschnittlicher Plazentaquotient bei physiologischer Schwangerschaft)

#### 4.4 Plazentaquotient bei diversen anderen Fetal Overgrowth Syndromes

Insgesamt ist in 12 von 14 (86%) der Fälle mit anderen fetal Overgrowth Syndromes eine Erhöhung des Plazentaquotienten über die 50. Perzentile zu erkennen. Aus dem Diagramm Nummer 8 geht hervor, dass es sich dabei um 88% der männlichen und 84% der weiblichen Feten handelt.

Nur das Pallister-Killian-Syndrom, von welchem nur eine Fallbeschreibung eines männlichen Fetus existiert, die auch Bezug auf Veränderungen der Plazenta nimmt, zeigt einen Plazentaquotienten, der unter dem Normbereich liegt.

Beim Elejalde-Syndrom fällt auf, dass in der 24.SSW der Plazentaquotient des weiblichen Feten unter der 50. Perzentile liegt. Während alle männlichen Feten mit Elejalde-Syndrom eine überproportionale Erhöhung des Plazentaquotienten in der gesamten Schwangerschaft aufweisen, steigt dieser bei weiblichen Feten erst im 3. Trimenon über die 50. Perzentile.

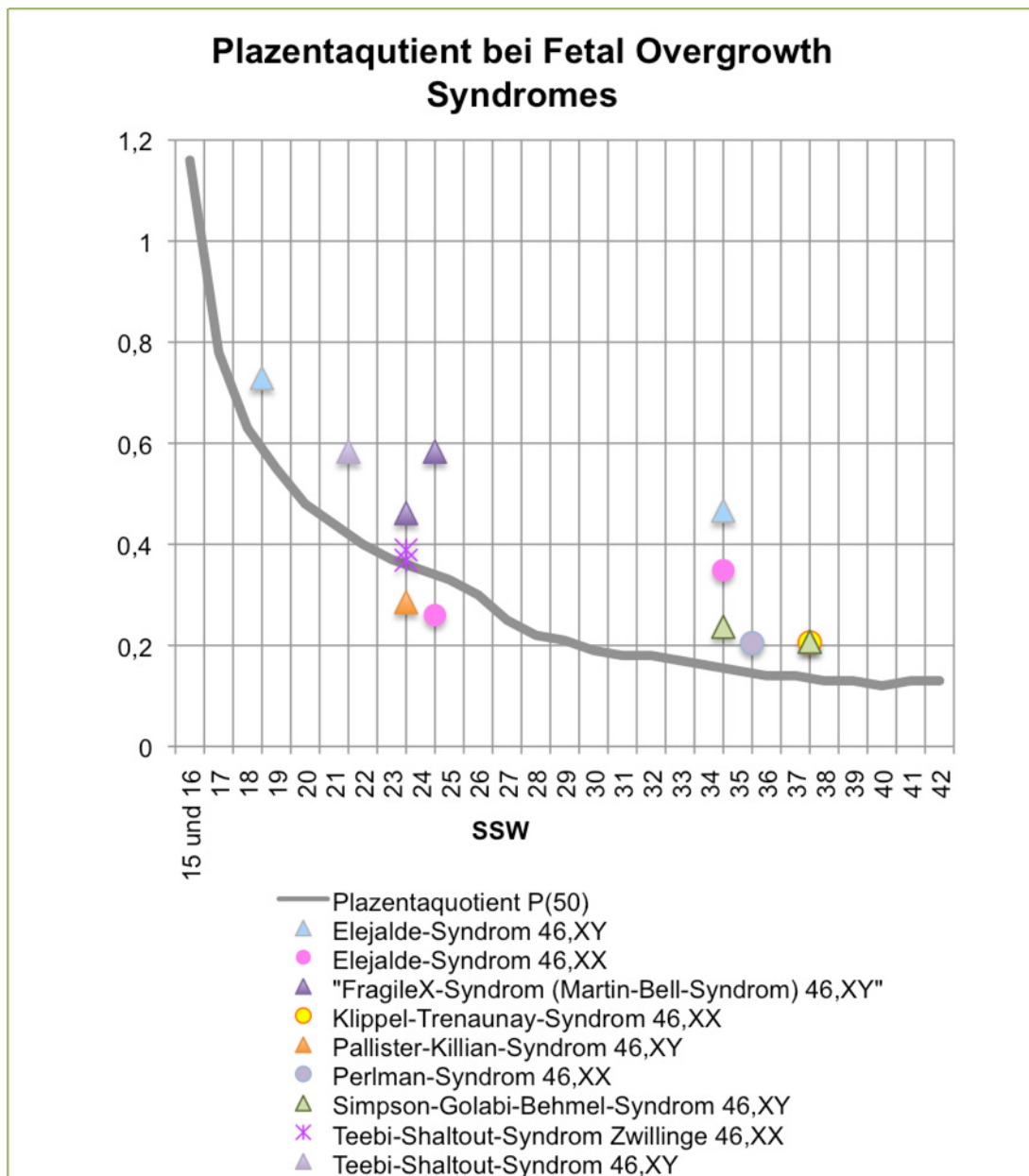


Diagramm 8: Vergleich zwischen dem Plazentaquotient bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes und dem durchschnittlichen, physiologischen Plazentaquotient (P50)

#### 4.5 Zusammenhang morphologischer Plazentaveränderungen und BWS

Insgesamt zeigen 17 weibliche und 10 männliche BWS-Feten morphologische Plazentaveränderungen mit ansteigendem Gestationsalter. Kategorisiert man nun, die in Tabelle 9 aufgelisteten Plazentapathologien und analysiert diese nach Häufigkeit des Auftretens, Geschlechtsprävalenz und beobachtetem Schwangerschaftsstadium, so erhält man folgende zusammenfassende Resultate:

### 1.) Ödematöse Villi:

Sie treten in insgesamt 52% der beschriebenen Fälle auf.

46,XX:

In 11 von 17 (65%) Fällen wird, beginnend mit der 17. Schwangerschaftswoche bis in das dritte Trimester das Auftreten hydropischer Zotten bzw. ödematöser Villi, beschrieben.

46,XY:

Im Gegensatz dazu wird diese Veränderung in nur 3 von 10 (30%) männlichen Feten beschrieben.

*Es ist also naheliegend, dass ödematöse Villi bevorzugt beim weiblichen BWS-Feten auftreten, und dass der Schwangerschaftsfortschritt keinen Einfluss auf die Entstehung hat.*

### 2.) Chorangiose:

Sie tritt in insgesamt 19% der beschriebenen Fälle auf.

46,XX:

Insgesamt beschreiben 4 von 17 (24%) Fallberichte diese Anomalie. Ihr Auftreten ist unabhängig vom Schwangerschaftsfortschritt.

46,XY:

Vergleichbar seltener findet sich eine Chorangiose beim männlichen Geschlecht. Es wurde lediglich ein Fall (10%) beschrieben, welcher erst in der 34.SSW auftrat.

*Die Chorangiose kommt eher selten vor. Auffallend ist dennoch, dass beim Vorliegen einer solchen Anomalie eine Prävalenz zum weiblichen Geschlecht erkennbar ist.*

### 3.) Zeichen mesenchymaler Plazentadysplasie (PMD)

Sie treten in insgesamt 70% der beschriebenen Fälle auf.

46,XX:

In 12 von 17 Fallbeschreibungen (71%) weiblicher Feten treten Zeichen placentärer mesenchymaler Dysplasien auf. Im Stadium der Frühschwangerschaft

sind diese noch wenig ausgeprägt. Ab der 22. SSW gelingt allerdings schon eine genaue Symptomzuordnung.

46,XY:

Auch hier sind in 7 von 10 Fällen (70%) Zeichen einer PMD bis in die Spätschwangerschaft zu erkennen.

*Aus den beschriebenen BWS-Fällen ist ersichtlich, dass 70% der Fälle Zeichen einer mesenchymalen Plazentadysplasie zeigt. Auffallend ist, dass diese morphologischen Veränderungen geschlechtsunabhängig sind und während der gesamten Schwangerschaft auftreten können.*

#### 4.) Hydatidenmole:

Sie treten in insgesamt 11% der beschriebenen Fälle auf.

46,XX:

In 3 von 17 (18%) Fällen lassen sich die Veränderungen als Zeichen einer Hydatidenmole interpretieren. Ab der 23. SSW werden trophoblastische Einlagerungen beschrieben, die als partielle Hydatidenmole identifiziert werden. Diese treten bis zum Ende des 3. Trimenons immer wieder auf. In der 27. SSW wird von einer kompletten Hydatidenmole berichtet.

46,XY:

Es wird in keinem der 10 Fälle über Zeichen einer Hydatidenmole berichtet.

*Hier ist eine deutliche Prävalenz zum weiblichen Geschlecht erkennbar.*

#### 5.) Dissoziierte Zottenreifungsstörung:

Sie tritt in insgesamt 7% der beschriebenen Fälle auf.

46,XX:

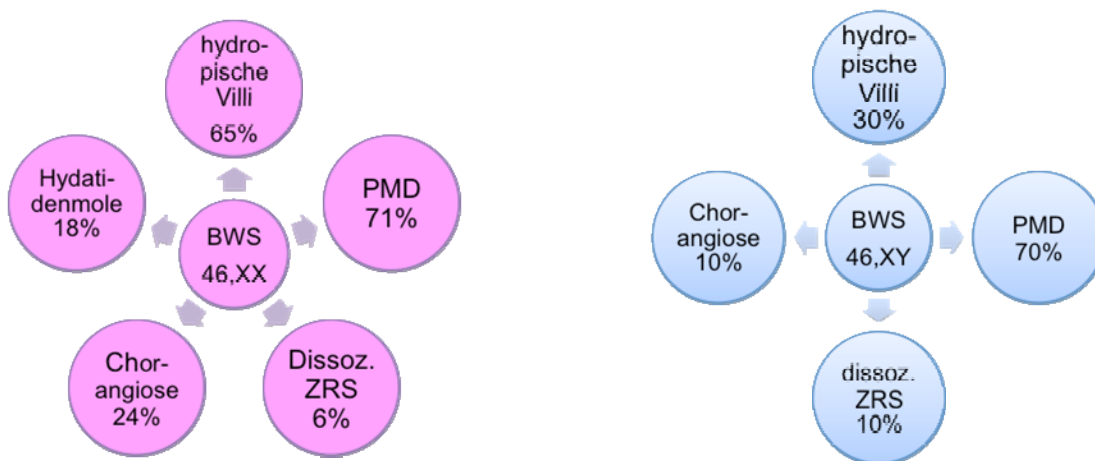
Es liegt ein Fall vor (6%), in welchem in der 19. SSW von überreifen Zotten berichtet wird.

46,XY:

Hier findet sich im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht in 10% der Fälle - in der 39. SSW - eine globale Unreife der Zotten.

Es sind hier beide Formen der dissoziierten Zottenreifungsstörung zu sehen. Zur Analyse einer allfälligen Geschlechtsprävalenz fehlen allerdings weitere Daten.

**Abbildung 21: Pathologien der Plazenta beim BWS bei 46,XX und 46,XY;**  
 hydropische Villi: hydropische Stammzotten, ödematöse Stammzotten, Stammzotten mit ödematösem Stroma, ödematöse Villi, villöses Ödem;  
 Chorangiome: Chorangiome, Chorangiomatose, chorangiomatöse Masse → zu finden in Tabelle 9



Betrachtet man die Veränderungen der Plazenta im Falle weiblicher Feten, so fällt auf, dass Anomalien wie: Die mesenchymale Plazentadysplasie und hydropische Villi – mit 71% und 65% - am häufigsten auftreten. Bei männlichen Feten treten am häufigsten (70%) PMD auf. Im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht finden sich hydropische Veränderungen der Zotten in nur 3 der beschriebenen männlichen Fälle und treten somit bei 30% auf.

Ein ähnlicher Unterschied liegt im Fall der Chorangiome bzw. der chorangiomatösen Veränderungen vor. Das Auftreten dieser Anomalie bei weiblichen Feten ist, im Vergleich zu männlichen um mehr als das 2fache erhöht.

Die Anomalie der dissoziierten Zottenreifungsstörung präsentiert sich unterschiedlich in weiblichen und männlichen Feten. Während in 6% der weiblichen Fälle von überreifen Zotten berichtet wird, sind 10% der männlichen Feten von einer globalen Unreife der Zotten betroffen.

Ein Phänomen, welches in 18% der weiblichen Fälle auftritt, ist das der Hydatidenmole. Es ist auffallend, dass diese Veränderung ausschließlich weibliche Feten betrifft.

Tabelle 9: Tabellarische Auflistung morphologischer Veränderungen der Plazenta im Zusammenhang mit BWS \*n.a. nicht angegeben \*\*v.A. vorzeitiger Abbruch, \*\*\* 3.TM 3. Trimester, \*\*\*\*US Ultraschall

Autor	SSW	f.	m.	Pathologien der Plazenta
LAGE (11)	13	?	?	derbe Plazenten mit großen, hydropischen Villi, gefüllt mit klarer Flüssigkeit;
LAGE (11)	17	+		Histologie: große, hydropische Stammzotten, abwechselnd normale und kleine Zotten; große, muskuläre Gefäße mit fetalen Erythrozyten in vielen Stammzotten; keine trophoblastären Einschlüsse, trotz fokaler villöser Ausbiegungen
DUTLY <i>et.al.</i> (16)	17		+	vergrößerte und zystisch veränderte Plazenta im US****
HILLSTROM <i>et.al.</i> (13)	18		+	zystische Formationen; plazentärer villöser Hydrops; dysmorphe Plazenta mit ausgeprägten ödematösen Stammzotten und prominenten muskulären Gefäßen
LAGE (11)	19	+		drei verschiedene Formen von Villi: (I) winzige, überreife Zotten, (II) mäßig vergrößerte Villi mit deutlich vaskulärer Proliferation und (III) ausgehöhlte Zotten, mit winzigen Gefäßen; die Mehrheit der Zotten präsentierte ein Chorangiomatose; keine trophoblastären Einschlüsse, trotz fokaler villöser Ausbiegungen
REISH <i>et.al.</i> (17)	21	+		Plazentomegalie
MCCOWAN <i>et.al.</i> (12)	22	+		Schnittfläche: zahlreiche zufällig verteilte, dünnwandige, transparente Vesikel mit einem DM bis 3 cm Histologie: viele vergrößerte Stammzotten mit zellulärem und ödematösem Stroma, Zysten in den großen Stammzotten; Vergrößerung vieler Terminalzotten mit zellulärem Stroma; vereinzelt kleine, dünnwandige Kapillare; keine trophoblastäre Proliferation

<i>DRUT (14)</i>	23	+		Histologie: ödematöse Villi, unregelmäßige Grenzen und trophoblastische Einlagerungen
<i>LAGE (11)</i>	24		+	derbe Plazenten mit großen, hydropischen Villi, gefüllt mit klarer Flüssigkeit; Histologie: große, hydropische Stammzotten, abwechselnd normale und kleine Zotten; große, muskuläre Gefäße mit fetalen Erythrozyten in vielen Stammzotten; keine trophoblastären Einschlüsse, trotz fokaler villöser Ausbiegungen
<i>TAKAYAMA et.al. (8)</i>	26		+	multiple, kleine, runde, hypoechogene Areale mit dilatierten, oberflächlichen Gefäßen
<i>MCCOWAN et.al. (12)</i>	27	+		Histologie: Zysten aus diffus vergrößerten und ausgehöhlten Zotten, umgeben von trophoplastischen Hyperplasien, vergleichbar mit einer kompletten Hydatidenmole; Vergrößerung vieler Stamm- und Terminalzotten mit zellulärem, manchmal auch ödematösem Stroma mit fokal aggregierten Kapillaren.
<i>DRUT (14)</i>	28	+		Histologie: Zotten mit ausgesprochen ödematösem Stroma, mit gelegentlich trophoblastischen Einlagerungen; zusätzlich ist eine 15x14x6 cm große chorangiomatöse Masse vorhanden
<i>CHITAYAT et.al. (10)</i>	30		+	Plazenta praevia; viele Villi nur wenig vaskularisiert; Zunahme an Stroma- und Hofbauer-Zellen
<i>MCCOWAN et.al. (12)</i>	31		+	Vergrößerung vieler Stamm- und Terminalzotten mit zellulärem Stroma; einige sklerosierte Stromata, aufgrund des intrauterinen Todes; Terminalzotten mit blutgefüllten Kapillaren
<i>ARIZAWA und NAKAYAMA (18)</i>	31	+		Zisternenartige Dilatation der Stammzotten; Thrombose der villösen Gefäße; villöses Ödem und abnormale Gefäße; abnormal große Villi, Hyperzellularität der terminalen Zotten; Chor-

				angiose inkl. Chorangiom; villöse Hämorrhagie
	32	+		Zisternenartige Dilatation der Stammzotten, Thrombose der villösen Gefäße, villöses Ödem und abnormale Gefäße, Hyperzellularität der terminalen Zotten, Chorangiome, villöse Hämorrhagie
<i>TAKAYAMA et.al. (8)</i>	34		+	Dilatierte, gelb-weiße Gefäße im Chorion und zwischen den Kotyledonen; maternale Seite: villöse Ödeme multiple Hämangiome; Histologie: villöse Ödeme, angiomatöse und zelluläre Chorangiome, vermehrte Fibrinablagerungen und intervillöse Thromben
<i>ROBINSON et.al. (19)</i>	34		+	Schnittdarstellung: blasses, ödematöses Parenchym, dünnwandige Zysten Histologie: Zysten als mesenchymale Dysplasie beschrieben
<i>SHAPIRO et.al. (7)</i>	36	+		vergrößerte Villi, vermehrte Fibrinablagerungen in den intervillösen Räumen
<i>REISH et.al. (17)</i>	36	+		Plazentomegalie
<i>MEIZNER et.al. (9)</i>	39		+	Verstopfung der Plazentazotten
<i>CHITAYAT et.al. (10)</i>	39		+	globale Unreife der Zotten mit großflächigen Fibrinablagerungen; Vergrößerung der Zotten; Persistenz von Zytotrophoblasten; Synzytiotrophoblasten-Mangel; verlangsamte Entwicklung der vaskulosynzytialen Membran, keine Trophoblasten-Proliferation
<i>JAUNIAUX et.al. (15)</i> <i>Fälle 1,3,4,6</i>	3.TM.***	+		Makroskopie: aneurysmatische und variköse Dilatation der chorialen Gefäße, Furchen mit durchsichtigem, geleeartigem Material und dilatierte Gefäße

				Histologie: vergrößerte Stammzotten mit losem Bindegewebe und zisternenartigen Formationen; gute Vaskularisation der ödematösen Zotten; Gefäße nur in der Peripherie vorhanden, unter einer Schicht aus Trophoblasten; Durchmesser der Stammzotten bis zu 1,5 cm mit fibromatösen Veränderungen und ein Kern aus myxomatösem Material; andere Zotten bestanden wiederum sowohl aus myxomatösem Material als auch aus Gefäßen; Areale makroskopisch normaler Plazenta zeigten im Mikroskop vergrößerte Villi.
<i>Fälle 2,5</i>	v.A.**	+		Makroskopie: kleine Areale ödematöser Zotten; keine trophoblastäre Proliferation
<i>Geschlechtsverteilung</i>		17	10	

#### **4.6 Zusammenhang morphologischer Plazentaveränderungen mit diversen fetalen Großwuchssyndromen**

In Tabelle 10 sind alle morphologischen Veränderungen der Plazenta im Zusammenhang mit fetalen Großwuchssyndromen, welche im Punkt 3 beschrieben wurden, nochmals aufgelistet. Es wird daraus ersichtlich, dass in den diversen Veröffentlichungen auf eine genaue Beschreibung der Plazenta oftmals verzichtet wurde. Es ist somit nicht möglich, einen klaren Zusammenhang zwischen diversen Pathologien der Plazenta und dem Vorliegen dieser Syndrome zu erkennen.

Tabelle 10: Tabellarische Auflistung morphologischer Veränderungen der Plazenta bei diversen Fetal Overgrowth Syndromes; \*n.a. nicht angegeben

Autor	SSW	Pathologien der Plazenta
<i>Elejalde-Syndrom</i>		
<i>ELEJALDE et.al. (21)</i>	34	n.a.
	34	n.a.
<i>NEVIN et.al. (22)</i>	18	n.a.
<i>THORNTON und STEWART (20)</i>	24	n.a.
<i>FragileX-Syndrom</i>		
<i>JENKINS et.al. (23)</i>	24	n.a.
	23	n.a.
<i>Klippel-Trenaunay-Syndrom</i>		
<i>MOR et.al. (24)</i>	37	Verdickte bröckelige Plazenta
<i>CHRISTENSON et.al.(25)</i>	34	n.a.
<i>Pallister-Killian-Syndrom</i>		
<i>BERNERT et.al. (26)</i>	20	Stagnierender Reifungsprozess der Zotten, intervillöse Fibrindepots
<i>RODRÍUEZ et.al. (27)</i>	36	Ödematöse Plazenta
<i>DORAY et.al. (28)</i>	23	Plazenta mit unreifen Strukturen
<i>DE RAVEL et.al. (29)</i>	16	Zotten mit hydropischen Veränderungen
<i>Perlman-Syndrom</i>		
<i>DEROCHE et.al. (30)</i>	35	Unreife Zotten
<i>Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom</i>		
<i>HUGHES-BENZIE et.al. (31)</i>	34	n.a.
<i>YAMASHITA et.al. (32)</i>	37	n.a.
<i>Teebi-Shaltout-Syndrom</i>		
<i>FORSTER et al. (33)</i>	23	n.a.
	21	n.a.

## 4.7 Resümee

### 1.) Veränderungen des Plazentagewichts bei fetalen Großwuchssyndromen:

- *BWS*: Unabhängig vom Schwangerschaftsstadium liegt eine Erhöhung des Plazentagewichts über die 50. Perzentile vor. Es existieren zwar mehr Fallberichte über weibliche als über männliche BWS-Feten (60%:40%) mit überproportional erhöhtem Plazentagewicht, dennoch ist keine Geschlechtsprävalenz erkennbar, da dieses bei beiden Geschlechtern die 50. Perzentile, ungeachtet des Schwangerschaftsfortschritts, deutlich übersteigt.
- *Elejalde-Syndrom*: Bei weiblichen Feten ist eine Erhöhung des Plazentagewichts in allen Schwangerschaftsstadien zu sehen. Bei männlichen Feten liegt eine deutliche Erhöhung über die 50. Perzentile erst im 3. Trimenon vor.
- *Klippel-Trenaunay-Syndrom*: Ein weiblicher Fall mit erhöhtem Plazentagewicht im 3. Trimenon ist beschrieben.
- *Perlman-Syndrom*: Ein weiblicher Fall mit erhöhtem Plazentagewicht im 3. Trimenon ist beschrieben.
- *Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom*: Im 3. Trimenon ist ein deutlich erhöhtes Plazentagewicht bei männlichen Feten erkennbar.
- *Teebi-Shaltout-Syndrom*: Eine Erhöhung des Plazentagewichts tritt nur bei den beschriebenen weiblichen Zwillingsfeten auf.
- *FragileX-Syndrom (Marti-Bell-Syndrom)*: Es liegt nur eine geringe Erhöhung des Plazentagewichts im 2. Trimenon vor.

### 2.) Plazentaquotient:

*BWS*:

In 84% der männlichen und 100% der weiblichen Feten überschreitet der Plazentaquotient die 50. Perzentile.

*Elejalde-Syndrom:*

46,XY:

Der Plazentaquotient übersteigt in jedem Schwangerschaftsstadium die 50. Perzentile

46,XX:

Der Plazentaquotient übersteigt erst im 3. Trimenon die 50. Perzentile.

*Pallister-Killian-Syndrom:*

46,XY:

Der Plazentaquotient übersteigt nicht die 50. Perzentile.

*FragileX-Syndrom, Klippel-Trenaunay-Syndrom, Perlman-Syndrom, Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom, Teebi-Shaltout-Syndrom:*

Der Plazentaquotient übersteigt ungeachtet des Schwangerschaftsstadiums die 50. Perzentile.

### 3.) Häufigste morphologische Plazentaveränderungen beim BWS:

46,XY:

- 70% mesenchymale Plazentadysplasie
- 30% hydropische Villi

46,XX:

- 71% hydropische Villi
- 65% mesenchymale Plazentadysplasie
- 24% Chorangiose
- 18% Hydatidenmole

*Zusammenfassend verhalten sich das Plazentagewicht und der Plazentaquotient unterschiedlich bei den diversen Großwuchssyndromen. Das BWS, das Elejalde-Syndrom, das Klippel-Trenaunay-Syndrom, das Pallister-Killian-Syndrom, das Perlman-Syndrom, das Teebi-Shaltout-Syndrom, das Simpson-Golabi-Behmel-Syndrom und das FragileX-Syndrom zeigen allesamt eine überproportionale Erhöhung des Plazentagewichts oder des Plazentaquotienten, mit*

*unterschiedlichem geschlechtsabhängigen Verhalten im Schwangerschaftsfortschritt, wodurch eine vereinheitlichte Grundaussage nicht möglich ist.*

*Die morphologischen Veränderungen der Plazenta können nur beim BWS beobachtet werden, da bei den anderen Syndromen nicht genau darauf eingegangen wurde. Es ist erkennbar, dass beim männlichen Geschlecht mesenchymale Plazentadysplasien mit 70% am häufigsten vorkommen, während beim weiblichen Geschlecht, mit 71%, bevorzugt ödematöse Villi auftreten. Das Auftreten einer kompletten oder inkompletten Hydatidenmole ist an das Vorliegen des weiblichen Geschlechts gebunden.*

*Zu den anderen Overgrowth Syndromen wurden keine Angaben über morphologische Plazentaveränderungen gefunden.*

## Literaturverzeichnis

1. Parveen Z, Tongson-Ignacio JE, Fraser CR, Killeen JL, Thompson KS. Placental mesenchymal dysplasia. Arch Pathol Lab Med 2007; 131:131-7.
2. Remmele W. Pathologie 4; zweite neubearbeitete Auflage. Berlin: Springer; 1997.
3. Sadler T.W. Medizinische Embryologie, 9. überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1998.
4. Stauber M, Weyerstahl T. Duale Reihe: Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme; 2007.
5. Cohen MM. Overgrowth syndromes: An update. Adv Pediatr 1999; 46:441-91.
6. Baraitser M, Winter RM. Fehlbildungssyndrome. Stuttgart, Toronto: Huber, Bernd; 2001.
7. Shapiro LR, Duncan PA, Davidian MM, Singer N. The placenta in familial Beckwith-Wiedemann syndrome. Birth Defects 1982; 18:203-6.
8. Takayama M, Soma H, Yaguchi S, Funayama H, Fujiwara K, Irie H, Yamabe S. Abnormally large placenta associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. Gynecol Obstet Invest 1986; 22:165-8.
9. Meizner I, Carmi R, Katz M, Insler V. In utero prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome; a case report. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989; 32:259-64.
10. Chitayat D, Rothchild A, Ling E, Friedman JM, Couch RM, Yong SL, et al. Apparent postnatal onset of some manifestations of the Wiedemann-Beckwith syndrome. Am J Med Genet 1990; 36:434-9.

11. Lage JM. Placentomegaly with massive hydrops of placental stem villi, diploid DNA content, and fetal omphaloceles: Possible association with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Hum Pathol* 1991; 22:593-4.
12. McCowan LM, Becroft DM. Beckwith-Wiedemann syndrome, placental abnormalities, and gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol* 1994; 83:813-7.
13. Hillstrom MM, Brown DL, Wilkins-Haug L, Genest DR. Sonographic appearance of placental villous hydrops associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Ultrasound Med* 1995; 14:61-4.
14. Drut RM, Drut R. Nonimmune fetal hydrops and placentomegaly: Diagnosis of familial Wiedemann-Beckwith syndrome with trisomy 11p15 using FISH. *Am J Med Genet* 1996; 62:145-9.
15. Jauniaux E, Nicolaides KH, Hustin J. Perinatal features associated with placental mesenchymal dysplasia. *Placenta* 1997; 18:701-6.
16. Dutly, Baumer, Kayserili, Yüksel-Apak, Zerova, Hebisch, Schinzel. Seven cases of Wiedemann-Beckwith syndrome, including the first reported case of mosaic paternal isodisomy along the whole chromosome 11. *Am J Med Genet* 1998; 79:347-53.
17. Reish O, Lerer I, Amiel A, Heyman E, Herman A, Dolfin T, Abeliovich D. Wiedemann-Beckwith syndrome: Further prenatal characterization of the condition. *Am J Med Genet* 2002; 107:209-13.
18. Arizawa M, Nakayama M. Suspected involvement of the X chromosome in placental mesenchymal dysplasia. *Congenit Anom (Kyoto)* 2002; 42:309-17.
19. Robinson WP, Slee J, Smith N, Murch A, Watson SK, Lam WL, McFadden DE. Placental mesenchymal dysplasia associated with fetal overgrowth and mosaic deletion of the maternal copy of 11p15.5. *Am J Med Genet A* 2007; 143A:1752-9.

20. Thornton CM, Stewart F. Elejalde syndrome: A case report. *Am J Med Genet* 1997; 69:406-8.
21. Elejalde BR, Giraldo C, Jimenez R, Gilbert EF. Acrocephalopolydactylous dysplasia. *Birth Defects* 1977; 13:53-67.
22. Nevin NC, Herron B, Armstrong MJ. An 18 week fetus with Elejalde syndrome (acrocephalopolydactylous dysplasia). *Clin Dysmorphol* 1994; 3:180-4.
23. Jenkins EC, Brown WT, Brooks J, Duncan CJ, Rudelli RD, Wisniewski HM. Experience with prenatal fragile X detection. *Am J Med Genet* 1984; 17:215-39.
24. Mor Z, Schreyer P, Wainraub Z, Hayman E, Caspi E. Nonimmune hydrops fetalis associated with angioosteohypertrophy (Klippel-Trenaunay) syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:1185-6.
25. Christenson L, Yankowitz J, Robinson R. Prenatal diagnosis of Klippel-Trénaunay-Weber syndrome as a cause for in utero heart failure and severe postnatal sequelae. *Prenat Diagn* 1997; 17:1176-80.
26. Bernert J, Bartels I, Gatz G, Hansmann I, Heyat M, Niedmann PD, et al. Prenatal diagnosis of the Pallister-Killian mosaic aneuploidy syndrome by CVS. *Am J Med Genet* 1992; 42:747-50.
27. Rodríguez JI, Garcia I, Alvarez J, Delicado A, Palacios J. Lethal Pallister-Killian syndrome: Phenotypic similarity with Fryns syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53:176-81.
28. Doray B, Girard-Lemaire F, Gasser B, Baldauf JJ, De Geeter B, Spizzo M, et al. Pallister-Killian syndrome: Difficulties of prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2002; 22:470-7.
29. De Ravel TJ, Keymolen K, van Assche E, Wittevronghel I, Moerman P, Salden I, et al. Post-Zygotic origin of isochromosome 12p. *Prenat Diagn* 2004; 24:984-8.

30. DeRoche ME, Craffey A, Greenstein R, Borgida AF. Antenatal sonographic features of Perlman syndrome. *J Ultrasound Med* 2004; 23:561-4.
31. Hughes-Benzie RM, Tolmie JL, McNay M, Patrick A. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Disproportionate fetal overgrowth and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Prenat Diagn* 1994; 14:313-8.
32. Yamashita H, Yasuhi I, Ishimaru T, Matsumoto T, Yamabe T. A case of nondiabetic macrosomia with Simpson-Golabi-Behmel syndrome: Antenatal sonographic findings. *Fetal Diagn Ther* 1995; 10:134-8.
33. Froster UG, Rehder H, Höhn W, Oberheuser F. Craniofacial anomalies, abnormal hair, camptodactyly, and caudal appendage (Teebi-Shaltout syndrome): Clinical and autopsy findings. *Am J Med Genet* 1993; 47:717-22.
34. Boyle AH, Kulkarni R, Smoleniec JS, Davies T, McDermott A. Prenatal diagnosis of Pallister-Killian syndrome by chorionic villus sampling- its diagnostic problems. *Prenat Diagn* 1993; 13:1160-1.
35. Terracciano A, Chiurazzi P, Neri G. Fragile X syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2005; 137C:32-7.
36. Schilke K, Schaefer F, Waldherr R, Rohrschneider W, John C, Himbert U, et al. A case of Perlman syndrome: Fetal gigantism, renal dysplasia, and severe neurological deficits. *Am J Med Genet* 2000; 91:29-33.
37. Rimoin D.L., Connor M.J., Pyeritz R.E., Korf B.R.. Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics; Fifth Edition. Philadelphia: Elsevier; 2007.
38. Kim S, Idowu O, Chen E. Choledochal cyst in Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 1999; 87:267-70.

39. Schilke K, Schaefer F, Waldherr R, Rohrschneider W, John C, Himbert U, et al. A case of Perlman syndrome: Fetal gigantism, renal dysplasia, and severe neurological deficits. *Am J Med Genet* 2000; 91:29-33.
40. Viljoen DL. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome (angio-osteohypertrophy syndrome). *J Med Genet* 1988; 25:250-2.
41. Catalano PM, Thomas A, Huston-Presley L, Amini SB. Increased fetal adiposity: A very sensitive marker of abnormal in utero development. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1698-704.
42. <http://de.wikipedia.org/wiki/Beckwith-Wiedemann-Syndrom>
43. Tian XL, Kadaba R, You SA, Liu M, Timur AA, Yang L, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. *Nature* 2004; 427:640-5.
44. Li M, Shuman C, Fei YL, Cutiongco E, Bender HA, Stevens C, et al. GPC3 mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *Am J Med Genet* 2001; 102:161-8.
45. Anikster Y, Huizing M, Anderson PD, Fitzpatrick DL, Klar A, Gross-Kieselstein E, et al. Evidence that Griscelli syndrome with neurological involvement is caused by mutations in RAB27A, not MYO5A. *The American Journal of Human Genetics* 2002; 71:407-14.
46. <http://www.humpath.com/placenta-circumvallata>

# Lebenslauf

## Zu meiner Person

Name: Trummer Simone

Wohnort: 8572 Bärnbach, Blumenstraße 9,  
Stmk.

Familienstand: ledig

Geburtsdatum: 12.02.1983

Geburtsort: Voitsberg/ Steiermark

Religion: römisch katholisch

Eltern: Ing. Johann Trummer (Baumeister, HTBLA- Lehrer)  
Erika Trummer (Angestellte)

Fremdsprachen: Englisch fließend  
Französisch alltagstauglich

## Ausbildung:

### **Schule 1989-2001**

- 1989-1993 Volksschule Bärnbach
- 1993-2001 BRG Köflach

### **Studium 2001/02-2008/09**

- Medizinische Universität Graz

## **Famulaturen**

<i>Chirurgische Abteilung LKH Voitsberg 4 Wo.</i>	<i>Juli 04</i>
<i>Abteilung für innere Medizin LKH Voitsberg 4 Wo.</i>	<i>Juli 05</i>
<i>Chirurgische Abteilung Policlinico di Bari (I) 4 Wo</i>	<i>Juli 06</i>
<i>Abteilung f. Unfallchirurgie Diakonissen-Kh. Schladming 2 Wo.</i>	<i>Februar 07</i>
<i>Gynäkologische Abteilung LKH Voitsberg 2 Wo.</i>	<i>Juli 07</i>

## **Praktika im praktischen Jahr ( 3. Studienabschnitt)**

- 5 Wochen Famulatur bei Fr. Dr. Anna Schellnegger Ärztin für Allgemeinmedizin  
März 2008
- 10 Wochen Praktikum am Institut für Orthopädie des LKH Graz Mai/Juni 2008

- 10 Wochen Praktikum auf der Abteilung für Innere Medizin im KH der Elisabethinen Graz
- 5 Wochen Praktikum auf der Abteilung für Gynäkologie im KH der Barmherzigen Brüder Graz Marschallgasse → Dezember/Jänner 2008/09

### **Zusatzausbildung**

- Basic medical communication Teil 1+2
- Akupunktur Grundkurs Teil 1+2
- Einführung in die Hypnose
- Ehemaliges Rot-Kreuz Mitglied