

DIPLOMARBEIT

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

eingereicht von

Kristin Binder

0433294

zur Erlangung des akademischen Grades

DOKTOR 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

Graz, am 13.10.2010

Kristin Binder

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

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 13.10.2010

Kristin Binder

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Danksagung

Mein Dank gilt ganz besonders Herrn Ao.Univ.-Prof. Dr.phil. Gernot Desoye, der mir bei Problemen immer mit Rat und Tat sofort beiseite stand und mich stets kompetent betreute.

Des Weiteren möchte ich meiner Familie danken, die mir das Studium ermöglichten und für etwaige Probleme und Schwierigkeiten immer ein Ohr hatten.

Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen	5
Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	7
Zusammenfassung	8
Abstract	10
A) Einführung:	12
1. Historie	13
2. Genetik	14
3. Inzidenz	15
4. Klinische Symptome:	15
4.1 Wachstum	15
4.2 Bauchwanddefekte	16
4.3 Kraniofaziale Dysmorphien	16
4.4 Viszeromegalie	17
4.5 ZNS	17
4.6 Histopathologie	17
4.7 Labor	18
5. Charakteristische Pathologien der Plazenta bei BWS – Feten	19
6. Diagnostik	22
6.1. Pränatale Diagnostik	24
7. Differentialdiagnosen	25
8. Komplikationen	25
B) Methoden	27
C) Ergebnisse	28
1. Die Beeinflussung des plazentaren und fetalen Wachstums durch IGF2	28
1.1. Das IGF System	28
1.1.1. Die regulatorische Wirkung des IGF Systems auf das	29
Wachstums des Feten	
1.1.2. Die Expression und Funktion des IGF Systems in der Plazenta	30
1.2. Die phänotypischen Auswirkungen resultierend aus einer IGF2	32
Überexpression	

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

2. Mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede im Phänotyp	40
2.1. Gegenüberstellung der morphologischen Veränderungen zwischen weiblichen und männlichen Feten	45
2.2. Gegenüberstellung der morphologischen Plazentaveränderungen zwischen weiblichen und männlichen Feten	50
2.3. Gegenüberstellung des Plazentagewichts von weiblichen und männlichen BWS-Feten	55
D) Diskussion	57
E) Referenzen	59

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Glossar und Abkürzungen

AFP	Alpha Fetoprotein
AD	autosomal dominant
BWS	Beckwith Wiedemann Syndrom
CT	Computer Tomographie
DD	Differentialdiagnose
H-Phänotyp	Mutation des H 19 Gens
IGF1	Insulin like growth factor 1
IGF2	Insulin like growth factor 2
IGF-1R	IGF 1 Rezeptor
IGF-2R	IGF 2 Rezeptor
IGFBP	IGF-binding Protein
IUGR	intrauterine Wachstumsrestriktion
k.A.	keine Angaben
LGA	too large for gestational age
Lj	Lebensjahr
np-IGFBP	unphosphoryliertes IGFBP
p-IGFBP	phosphoryliertes IGFBP
R-Phänotyp	Mutation des IGF-2R
R/H-Phänotyp	Mutation des IGF-2R und H 19 Gens
SGA	too small for gestational age
SGBS	Simpson Golabi Behmel Syndrom
SS	Schwangerschaft
SSW	Schwangerschaftsswoche
UPD	uniparentale Disomie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Säugling mit Beckwith Wiedemann Syndrom.....	12
Abbildung 2: Omphalozele bei einem BWS Neugeborenen	16
Abbildung 3 A: Organgewicht in der 26.SSW eines BWS Feten in Relation zu einem.....	24
gleich alten gesunden Feten	
Abbildung 3 B: Intrauteriner Wachstumsverlauf bei BWS Feten.....	24
Abbildung 4: Beschreibt die Zellen mit der höchsten IGF2 Konzentration	34
Abbildung 5: Gegenüberstellung der IGF2 und IGF1-R Konzentration in den Organen....	35
Abbildung 6: Vergleicht das embryonale Wachstum zw. mutierten Mäusen und	37
gesunden Mäusen	
Abbildung 7: Vergleicht das Geburtsgewicht von gesunden, weiblichen und	46
männlichen BWS Feten	
Abbildung 8: Renale Wachstum gesunder Kinder verglichen mit BWS Kinder	48
Abbildung 9: Beschleunigtes renales Wachstum nach dem 1.Lj	49
Abbildung 10: Häufige pathologische Plazentaveränderung bei weiblichen und männlichen BWS Feten	54
Abbildung 11: Vergleicht das Plazentagewicht von gesunden, weiblichen und	56
männlichen BWS Feten	

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristische Merkmale eines 26 Wochen alten BWS Feten.....	23
Tabelle 2: Ergebnisse aus der Datenbank Pubmed	27
Tabelle 3: Stimulierende und hemmende Einflüsse des IGFs und IGFBPs in der Plazenta	31
Tabelle 4: Mortalitätsrate von mutierten Mäusen im Vergleich zu gesunden Mäusen.....	36
Tabelle 5: Vergleich zw. humanen BWS Feten und doppelt mutierten Mäusen	39
Tabelle 6: Auflistung der Geburts- und Plazentagewichte sowie die morphologischen Veränderungen der BWS Feten und der Plazentae	40

Zusammenfassung

Das Beckwith Wiedemann Syndrom ist ein genetisch bedingtes Riesenwuchssyndrom, das vor allem durch ein gesteigertes prä- und postnatales Wachstum, Bauchwanddefekte, Viszeromegalie, Makroglossie, neonatale Hypoglykämie und kraniofaziale Dysmorphien charakterisiert ist. Des Weiteren besteht ein erhöhtes Risiko Wilms Tumore in der Kindheit zu entwickeln. Diese Krankheitsbild kommt mit einer Inzidenz von 1:13700 vor, jedoch wird eine deutlich höhere Dunkelziffer vermutet, was vermutlich auf die nicht ganz einfache Diagnostik rückzuführen ist, da eine starke Ähnlichkeit zu den makrosomen Feten von diabetischen Müttern besteht. Die Pathogenese beruht auf einer Störung der genomischen Prägung, was zu genetischen Veränderungen am kurzen Arm des Chromosoms 11 führt. Resultierend aus dieser chromosomalen Imbalance, kommt es zu einer Überexpression des Gens für den Insulin like growth faktor 2 (IGF2), was folglich zu einem unkontrollierten Wachstum und in weiterer Hinsicht zu dem typischen Phänotyp führt. In dieser Arbeit soll nun geprüft werden in welchem Zusammenhang die anormal hohe IGF2 Konzentration mit dem charakteristischen Phänotyp steht. Des Weiteren soll anhand der in der Literatur beschriebenen Fälle mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede sowohl im Phänotyp als auch in der Plazentamorphologie und im Plazenta -bzw. Geburtsgewicht diskutiert werden.

Die Erstellung meiner Arbeit erfolgte im Rahmen einer Literaturrecherche. Es wurde in der Datenbank Pubmed mit jenen Schlagwörtern die in Tabelle 2 angeführt sind nach verwertbarem Material gesucht. Insgesamt wurden 1516 Artikel gefunden die zwischen 1982 und 2009 veröffentlicht wurden, anschließend wurde nach Relevanz selektiert, sodass am Ende 20 Artikel aus der Datenbank und 9 ältere Publikationen die nicht mehr in Pubmed enthalten sind, zum schreiben der Diplomarbeit dienten. Es wurden nur jene Artikel verwertet, die morphologische Angaben zum Fetus bzw. zur Plazenta, zum Gewicht des Fetus und der Plazenta und über die Rolle des IGF2, bei der Krankheitsentstehung lieferten. Im Rahmen der Literaturrecherche zeigte sich, dass vor allem die Zellen jener Organe die beim BWS am häufigsten zur Hypertrophie neigen, die höchste IGF2 Konzentrationen aufweisen. Folglich kann anhand dieser Feststellung die beinahe obligaten Organveränderungen wie Plazentamegalie, Makroglossie, Nephro- und Hepatomegalie erklärt werden. Des Weiteren wurden insgesamt 20 Fälle (10 Mädchen und 10 Knaben) hinsichtlich Geburtsgewicht und phänotypischer Ausbildung und davon 15 Fälle (8 Mädchen und 7 Knaben) hinsichtlich Plazentagewicht und pathologischer Plazentaveränderungen verglichen. Rückblickend auf die Resultate zeigten sich folgende Unterschiede:

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Die Kardinalsymptome Omphalozele und Makroglossie kamen bei beiden Geschlechtern nahezu gleich häufig vor. Bezüglich des Körpergewichts konnte jedoch beobachtet werden, dass die Mädchen in 75% der Fälle und die Knaben in nur 50% der Fälle über der 90. Perzentile lagen. Einen weiteren Unterschied konnte man anhand der Nebennieren erkennen, da ausschließlich bei drei weiblichen Feten Zytomegalie in den Nebennieren nachgewiesen wurde. Im Gegensatz dazu trat ein Nävus flammeus nur bei den männlichen Feten auf. Bei 62% der weiblichen Feten wurden in der Plazenta hydropische Villi beschrieben, hingegen bei den Knaben nur in 42% der Fälle. Einen weiteren geschlechtsspezifischen Unterschied konnte im Falle der Hydatidenmole festgestellt werden die ausschließlich bei den Mädchen beobachtet wurde. Als häufigste pathologische Plazentaveränderungen bei den männlichen Feten konnte in 43% der Fälle vaskuläre Veränderungen gefolgt von hydropischen Villi (42%) beobachtet werden.

Die Daten hinsichtlich des Plazentagewichts zeigten, dass die Mädchen in 100% und die Knaben in 80% der Fälle über der 90. Perzentile lagen.

Abstract

Beckwith-Wiedemann syndrome (BWS) is a genetic overgrowth disorder characterized by macroglossia, macrosomia, midline abdominal wall defects, craniofacial malformations and neonatal hypoglycemia. Additionally, BWS has been linked to an increased risk of childhood cancer. Beckwith-Wiedemann syndrome has an estimated incidence of 1:13700. However, the exact incidence of BWS is unknown because of the difficulties with diagnosis, caused by the similarity to macrosome fetus of women suffering from diabetes. BWS has been associated with differential expression of the genes on the short arm of chromosome 11 referred to as 11p15, a region which contains *Insulin-like growth factor 2 (IGF2)*. This increases insulin levels and stimulates fetal growth leading to the typical phenotype.

The objective of this paper is to analyze the relationship between the high IGF2 concentration and the characteristic phenotype. Furthermore, potential sex-specific differences will be discussed based on cases described in medical literature. The focus will be put on differences in phenotype, placenta morphology, placenta weight and birth weight.

As far as methodology is concerned this thesis is based on literature research. A keyword search, using the items in Tabelle 2, in the Pubmed database lead to 1516 articles published between 1982 and 2009. These were filtered by relevance resulting in a short list of 20 articles which together with 9 older ones that are no longer listed in Pubmed formed the basis for this paper. Only articles containing information about morphology or weight of either placenta or fetus and the role of IGF2 in the development of this disease were used.

The literature research showed that especially the cells found in the BWS target which commonly hypertrophy also demonstrate the highest IGF2 concentrations. This clearly establishes the linkage between IGF2 and the overgrowth of certain organs – macroglossia, nephromegaly and hepatomegaly. Additionally, 20 cases (10 female, 10 male) were analysed with respect to birth weight and phenotypical presentation. For 15 (8 female, 7 male) of these 20, placenta weight and pathological placenta development were also compared. Following differences could be identified in the study:

The main phenotypes, omphalocele and macroglossia, were found to be independent from the sex. However, with regards to the birth weight a clear difference could be proven. While 75% of the female were classified above the 90th percentile, only 50% of the male fell in the same category. The analysis of cytomegaly in the adrenal gland showed that this symptom could only be found in three female fetuses. Also hydatid moles could only be identified in the case of female fetuses. Naevi flammei, in contrast, only occurred at male fetuses. 62% of the

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

placentas of female fetuses showed hydropic villi; only 42% of the placentas of male fetuses had the same characteristic. The most common pathological placenta change found in male fetuses were vascular changes followed by hydropic villi, which occurred in 42% of the cases. With regards to the placenta weight all placentas of the female fetuses tested above the 90th percentile but 20% of the male fetuses were below this threshold.

A) Einführung:



Abb 1.: Säugling mit BWS (1)

Das Beckwith Wiedemann Syndrom ist ein genetisch bedingtes Riesenwuchssyndrom, das mit typischen Fehlbildungen und einer Prädisposition für die Entwicklung von embryonalen Tumoren assoziiert ist. Das klinische Erscheinungsbild, das eine starke individuelle Variation aufweist, ist durch Bauchwanddefekte, Makroglossie und Gigantismus, sowie Viszeromegalie, gesteigertes prä- und postnatales Wachstum und neonataler Hypoglykämie charakterisiert. Ebenso werden auch kraniofaziale Dysmorphien, wie Ohrkerben am Helixrand, fazialer Nävus flammeus, infraorbitale Falten und Mittelgesichtshypoplasie beschrieben. Die meisten BWS - Fälle entstehen sporadisch, ca. 15% werden autosomal dominant (AD) vererbt, seltener sind zytogenetische Defekte am kurzen Arm des Chromosoms 11 als Ursache beschrieben worden. Die Entstehung beruht auf einer Imbalance zwischen dem mütterlich vererbten Wachstumssuppressor Gen H19 und dem vom Vater stammenden Wachstumsfaktor IGF2. Die Inzidenz liegt bei ca. 1:13700, doch man vermutet, dass die tatsächliche Anzahl der Fälle durchaus höher ist, da die milderen Verläufe häufig nicht erkannt bzw. falsch diagnostiziert werden. Die Diagnose erfolgt anhand der klinischen Symptomatik und pathologischen Resultate entweder bei der Geburt oder in der frühen

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Kindheit. Da sich das charakteristische Erscheinungsbild bis zur Pubertät nahezu normalisiert ist es schwierig eine Diagnosestellung im fortgeschrittenen Alter zu machen. Durch die abnorme Größe der Feten kann es zu traumatischen Geburtsverläufen und schweren neonatalen Komplikationen kommen, daher liegt es im medizinische Interesse ein BWS möglichst schon *in utero* zu diagnostizieren. Für ein BWS sprechen einerseits die charakteristischen Merkmale des Feten, wie Makroglossie, Makrosomie, Omphalozele, andererseits die unüblich große und schwere Plazenta mit multiplen hydropischen Villi, Hämangiomen und die beinahe doppelt so langer Nabelschnur. Das Ziel der rechtzeitigen Diagnostik ist, die möglichen Komplikationen wie neonatale Hypoglykämie, respiratorische Insuffizienz, bedingt durch die Makroglossie und das Risiko für die Entwicklung von Wilms Tumoren unverzüglich zu beheben (2). Die Therapie erfolgt zum einem medikamentös, chirurgisch und durch ein etabliertes Screening Verfahren. Die allgemeine Lebenserwartung der Betroffenen hängt demnach von der frühen Diagnostik und der prompten Therapie der Komplikationen ab. Die Ergebnisse zeigten dass sich die Körpergröße bzw. das Körpergewicht bis zur Pubertät der normalen Perzentile angleichen, darüber hinaus erscheinen auch die charakteristischen Merkmale mit zunehmendem Alter in einer milderer Ausprägung und das Risiko für die Entwicklung von embryonalen Tumoren ist ab dem 8. Lebensjahren rückläufig (3).

1) Historie

Das BWS-Syndrom wurde erstmals durch den amerikanischen Kinderpathologen John Bruce Beckwith und den Deutschen Genetiker Hans Rudolf Wiedemann beschrieben. Sie waren die Ersten, die die klinischen Symptome und die typischen genetischen Veränderungen zu einem Krankheitsbild zusammengefasst haben (3).

Beckwith berichtete 1963 von drei Kindern die alle die typischen Merkmale wie Omphalozele, Makroglossie, renale medulläre Dysplasie und Viszeromegalie aufgewiesen haben. Ein Jahr später verfasste Wiedemann ebenfalls einen Bericht über dieselben Symptome bei drei Geschwistern, er war auch derjenige der als erster über die gesteigerte Inzidenz der Wilms Tumore bei BWS Patienten berichtete. Aus diesem Grund wird in der europäischen Literatur auch häufig vom Wiedemann Beckwith Syndrom gesprochen (2).

2) Genetik

Das BWS ist eine autosomal dominant (AD) vererbte Krankheit mit unterschiedlich starker Penetranz und großer Variabilität im Phänotyp, die auf die Effekte der genomischen Prägung (genomic imprinting) zurückzuführen ist. Unter imprinting versteht man die unterschiedliche Expressivität des genetischen Materials, die davon abhängt, ob das vererbte Gen von der Mutter bzw. vom Vater stammt (2).

Die Ursache für die Krankheitsentstehung liegt in einer genetischen Veränderung am kurzen Arm des Chromosoms 11 (11p15.5), daraus resultiert die unkontrollierte Überexpression des Gens für den Insulin - like growth faktor 2 (IGF2), der eine große Bedeutung für die Regulation des Wachstums hat.

In der Genregion 11p15.5 wird das vom Vater stammende LIT1 Gen expremiert, das die Ausschüttung von IGF2 stimuliert, gleichzeitig hat das maternale H19 Gen einen inhibitorischen Effekt auf die IGF2 Sekretion. Eine Veränderungen der Methylierung bei der elterlichen Prägung dieser 2 Gene (LIT 1 und/oder H 19) führen zum BWS.

Auslöser der vermehrten Expression des IGF 2 Gens sind entweder eine paternale uniparentale Disomie (UPD) bzw. eine Duplikation der Chromosomenregion 11p15.5 oder eine Deletion bzw. veränderte Methylierung der von den Eltern stammenden Gene H19 und LIT1 (3).

Dem heutigen Wissenstand zufolge gibt es nun drei Möglichkeiten wie es zum BWS kommen kann:

- Sporadisch (ca. 85% der Fälle), sie entstehen entweder durch Keimbahn- oder somatische Mutationen.
- Durch zytogenetische Anomalien wie maternale Translokation bzw. paternale Duplikation an der Chromosomenregion 11p15.5
- familiär bedingt ohne zytogenetische Veränderungen.

Bei den familiären Fällen konnte beobachtet werden, dass sich ein BWS häufiger manifestiert wenn die Krankheit über die Mutter vererbt wird (2).

3) Inzidenz

Die Inzidenz variiert in der Literatur zwischen 1:13700 und 1:14300, wobei die Anzahl weiblicher und männlicher Betroffenen annähernd gleich ist (2). Es wurden auch keine Unterschiede bezogen auf die ethnische Herkunft festgestellt (3). Die wahre Inzidenz liegt wahrscheinlich höher, da die milden Fälle nicht beschrieben bzw. falsch diagnostiziert werden. Es besteht eine große Ähnlichkeit zwischen dem Phänotyp des BWS und dem Phänotyp makrosomer Kinder von Müttern mit Gestationsdiabetes (2).

4) Klinische Symptome

4.1.Wachstum:

Die Geburtslänge der männlichen Neugeborenen liegt über der 95. Perzentile, die Wachstumskurve verläuft bis zum Abschluss des Körperwachstum parallel und gleicht sich dann im Laufe der körperlichen Entwicklung der normalen Kurve an. Die Mädchen liegen bei der Geburt über der 75. Perzentile und mit 18 Monaten liegen sie ebenfalls über der 95. Perzentile, deren Wachstum dann ebenfalls parallel zur normalen Kurve verläuft. Das Knochenalter ist dem Alter entsprechend, aber es wurde in der Literatur über erweiterte Metaphysen und einer verdickten Knochenrinde berichtet. In der Pubertät normalisiert sich das Wachstum und passt sich der altersgerechten Kurve an.

Das Gewicht der Betroffenen liegt zwischen der 90. und 97. Perzentile und normalisiert sich, wie das Knochenwachstum, in der Pubertät. Asymmetrischer Riesenwuchs bzw. Hemihypertrophie trifft für ca. 13% der BWS Patienten zu. Spätestens ab der Pubertät unterscheidet sich das Wachstum bzw. das Gewicht nicht mehr von der Norm (4).

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

4.2. Bauchwanddefekte:

Sie sind typisch für das BWS, ca. 75% der Patienten sind davon betroffen. Die Defekte reichen von Diastasis recti über Nabelschnurhernie bis zur Omphalozele, wobei letztere am häufigsten vorkommt. Seltener findet man Inguinalhernie, Pylorusstenose, Ileus und Colon Atresie. (2)



Abb 2.: Omphalozele (5)

4.3. Kraniofaziale Dysmorphien:

Das äußere Spektrum kann durch variable Dysmorphien ergänzt werden. Sehr häufig zu beobachten sind Ohrkerben am oberen Helixrand, kutane Hämangiome, Nävus flammeus, Mittelgesichtshypoplasie und infraorbitale Falten. Seltener wurde über Hydrozephalus und Subduralhämatom berichtet. In einzelnen Fällen konnten Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalten und Polydaktylie beobachtet werden (6).

4.4. Viszeromegalie:

Nicht nur äußerliche Wachstumsstörungen kennzeichnen das BWS, sondern auch die inneren Organe sind durch meist gutartige Veränderungen betroffen, vor allem die Leber (Hepatomegalie), die Nieren/Nebennieren (Nephromegalie, Zysten, Hydronephrose, adrenokortikale Hyperplasie/Dysplasie) und die Milz (Splenomegalie). Fallweise konnte eine Kardiomyopathie und/oder angeborene Herzfehler (v.a. Vorhofseptumdefekt) festgestellt werden, was mit schweren Komplikationen einhergeht und zur Mortalitätsrate einen nicht unwesentlichen Beitrag leistet. Seltener konnten hypertrophe Genitale nachgewiesen werden (2).

4.5. ZNS:

In einigen Fällen konnte eine geringe geistige Retardierung nachgewiesen werden, man nimmt jedoch an, dass dies eher auf unbehandelte hypoglykämische Episoden in der Kindheit zurückzuführen ist (4).

4.6. Histopathologie:

Man hat typische histologische Veränderungen in der Bauchspeicheldrüse, in den Nieren sowie in den Nebennieren gefunden. Vor allem handelt es sich dabei um Hyperplasien der Drüsengänge und der Zellinseln des Pankreas, darüber hinaus konnte man in der Niere Dysplasien im Mark und eine Vermehrung des Bindegewebes beobachten. Die Nebennieren hatten vermehrt Zysten und eine Hyperplasie des Marks aufgewiesen. Diese Veränderungen haben nicht nur Einfluss auf die Funktionalität der Organe, sondern auch auf die Entartung der Zellen. Dem heutigen Wissenstand zufolge besteht bei den Betroffenen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Neoplasien, vor allem für Nierentumore wie das Nephroblastom (Wilms Tumor), etwa 10% der Patienten die an BWS leiden entwickeln solche Tumore. Im Jahre 1983 hat Wiedemann 388 BWS Kinder einer Untersuchung unterzogen, das Resultat zeigte, dass von den 388 Kindern 26 (7%) Tumore entwickelten und davon erkrankten 14

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Kinder (53%) an einem Wilms Tumor (2). Zusätzlich fand er heraus, dass bei einer bestehenden Hemihypertrophie das Risiko für die Malignomentwicklung um 40% erhöht ist (6). Da die Lebenserwartung durch diese Tendenz drastisch herabgesetzt wird, ist es umso wichtiger BWS Betroffene regelmäßig einem Screening zu unterziehen. Basierend auf den allgemeinen Empfehlungen ergibt sich folgendes Screening Schema: Ab dem 6. Lebensmonat ist eine Computer Tomographie (CT) des Abdomens durchzuführen. Eine Abdomen Sonographie sollte alle drei Monate ab Diagnosestellung bis zum 7. Lebensjahr erfolgen, danach alle 6 Monate bis das Körperwachstum abgeschlossen ist. Unterstützend sollte man nach demselben Zeitschema Urinalysen und Abdomenpalpationen durchführen. Ab der Diagnosestellung wird das Serum Alpha Fetoprotein (AFP) gemessen, danach jährlich (2).

4.7. Labor:

Neonatale Hypoglykämie ist eine häufige Komplikation, die meist in den ersten 4 Lebensmonaten selbstlimitierend ist und gut auf medikamentöse Therapie anspricht (4). Die Inzidenz von neonataler Hypoglykämie (Blutzucker unter 40mg/dl) bei BWS Fällen beträgt etwa 50%, davon weisen 80% einen milden bzw. asymptomatischen Verlauf auf und mit intravenöser Dextrose Zufuhr behandelt werden. Bei 20% der Betroffenen besteht die Hypoglykämie länger als eine Woche was mit Komplikationen, wie geistiger Retardierung assoziiert ist und zum Tod führen kann, wenn sie nicht rechtzeitig erkannt bzw. behandelt wird. Um das zu verhindern, sollte mit geeigneter Medikation ein Blutzuckerspiegel > 70mg/dl erreicht werden. Eine erfolgreiche Behandlung erfolgt mit Diazoxid (Benzothiadiazin Derivat), Glucagon oder Cortisol. Nach einer adäquaten Behandlung sind bleibende kognitive Defizite selten, daher sollte der zu niedrige Blutzucker prompt therapiert und kontrolliert werden (7).

Neben der Hypoglykämie konnten auch Polyzythämie, Hypocalcämie, Hypercholesterinämie und Hyperlipidämie nachgewiesen werden (4).

5) Charakteristische Pathologien der Plazenta bei BWS-Feten:

Bis heute gibt es nur sehr wenige Berichte in der Literatur die über die morphologischen Veränderungen bei weiblichen und männlichen BWS-Patienten berichten. Dass eine typische Pathologie der Plazenta mit dem BWS assoziiert ist, beschrieben erstmals Shapiro et al. (8) 1982 bei einem weiblichen Feten, der in der 36.SSW geboren wurde und die charakteristische klinische Symptomatik eines BWS-Patienten aufwies. Die Plazenta war gekennzeichnet durch eine abnorme Größe bzw. ein abnorm hohes Gewicht. Sie wog 1,345 kg und zeigte folgende Maße: 21x18x6cm. Die Dicke (6cm) entsprach dem dreifachen der Norm, die Nabelschnur war verdreht und hatte eine Länge von 111cm. Anhand der mikroskopischen Untersuchung hat man hydropische Villi mit einer vermehrten Fibrinanreicherung in den intervillösen Räumen nachgewiesen.

Im Jahre 1986 haben Takayama et al. (9) über einen Fall berichtet, bei dem man bereits in der 26.SSW auffällige Plazentaveränderungen nachweisen konnte: Im Rahmen der pränatalen Ultraschalluntersuchung hat man eine ungewöhnlich dicke Plazenta mit 8,2 cm diagnostiziert. Auffallend waren auch die dilatierten Gefäße im Bereich der fetalen Plazentahälfte. Die weiteren Untersuchungen zeigten eine überdurchschnittlich große Plazenta in Verbindung mit multiplen Hämangiomen. Wie auch Shapiro et al. in deren Fallbeschreibung berichteten, fand man im weiteren Schwangerschaftsverlauf im Rahmen der sonographischen Untersuchung ebenfalls fetale Anomalien, die mit einem BWS assoziiert sind. In der 34.SSW wurde ein männlicher, 2,98 kg schwerer Fetus geboren. Die klinische Untersuchung beschrieb eine Omphalozele, Makroglossie, Cardiomegalie, vergrößerte Nieren und neonatale Hypoglykämie. Die Plazenta wog 1,49 kg, wiederum beinahe dreimal mehr als es der Norm entspricht, darüber hinaus zeigte sie folgende Maße: 25x25x5,1cm. Des Weiteren fand man ein imponierendes Chorangiom mit den Maßen 19x3,5x1,2cm vor. Die Nabelschnur war 91 cm lang und hatte einen Durchmesser von 1,8x2,1cm. Dilatierte Gefäße wurden im Chorion und zwischen den Kotyledonen nachgewiesen. Darüber hinaus wurden ödematöse Villi, die zu den häufigsten Pathologien der Plazenta bei BWS-Patienten zählen, beschrieben. Zusätzlich wurden noch Hämangiome, die bereits im Ultraschall detektiert wurden, Chorangiome, intervillöse Thromben und vermehrte Fibrinablagerungen vorgefunden.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Etwa drei Jahre später berichteten Meizner et al.(10) über einen 4,3 kg schweren Knaben der in der 39.SSW zur Welt kam. Die histologischen Untersuchungen der Plazenta zeigten eine ödematöse Nabelschnur kombiniert mit einer ausgeprägten Blutansammlung in den Villi.

1990 publizierten Chitayat et al. (11) zwei BWS - Fälle: Der erste Fall beschrieb einen in der 39.SSW geborenen männlichen Fetus, sein Gewicht betrug 2, 5 kg und hatte eine Körperlänge von 47, 5cm. In Anbetracht des geringen Gewichtes wurde dennoch eine abnorm große (23x18x3,7 cm) Plazenta beschrieben. Sie wog 0,83 kg, doppelt so viel wie erwartet. Die mikroskopische Untersuchung ergab unreife Zotten und Fibrinablagerungen. Die Villi waren vergrößert und die Gefäße unreif, nur einige Villi waren adäquat vaskularisiert. Des Weiteren konnte keine Entzündung und trophoblastäre Proliferation nachgewiesen werden.

Der zweite Fall war ebenfalls ein Knabe, der in der 30.SSW geboren wurde. Bei der klinischen Untersuchung des Fetus sind keine Anomalien aufgefallen, die für ein BWS sprechen würden. Das Gewicht betrug 1,81 kg und eine Körperlänge von 42 cm wurde gemessen. Das Plazentagewicht war 0,35 kg, was demnach nur gering über der Norm (0,3 kg) lag. Dennoch hat der Großteil der Villi eine sehr spärliche Vaskularisierung aufgewiesen, auffallend war eine Zunahme der Stroma- und Hofbauerzellen.

Im Jahre 1991 berichteten Lage et al. (12) insgesamt über vier Fälle: Alle vier Feten hatten die Charakteristika eines BWS. Die Plazenta war in allen vier Fällen pathologisch verändert und zeigte große hydropische Villi.

Der erste Fall beschrieb einen in der 17.SSW geborenen weiblichen Fetus, Angaben zum Geburts- und Plazentagewicht wurden nicht gemacht. Die histologische Untersuchung zeigte große hydropische Stammzotten, einige dieser beinhalteten abnorm große muskuläre Gefäße. Dieselben Ergebnisse lieferten die Untersuchungen der Plazenta im dritten beschriebenen Fall, zum zweiten Fall fehlen jedoch die Angaben. Eine außergewöhnliche Entdeckung wurde im vierten präsentierten Fall gemacht. Dabei handelt es sich um einen in der 19.SSW geborenen weiblichen Fetus. Mikroskopisch konnten drei verschiedene Formen der Villi nachgewiesen werden: Einerseits zeigten sich sehr kleine, überreife Zotten, des Weiteren fand man vergrößerte Villi mit guter vaskulärer Proliferation und kavernöse Zotten, die kleine Gefäße enthielten.

1994 beschrieben McCowan et al. (13) drei Fälle, bei denen es sich um zwei weibliche und

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

einen männlichen Feten handelte. Der erste beschriebene weibliche Fetus wurde in der 22.SSW geboren und hatte ein Gewicht von 0,44 kg. Die klinischen Symptome sprachen wiederum für ein BWS. Die Plazenta wog 0,37 kg und war durch eine übermäßige Größe und zystische hydropische Zottenbäume charakterisiert. Der zweite Fall beschrieb ein Mädchen das in der 27.SSW geboren wurde. Das Gewicht betrug 1,54 kg und wies ebenfalls körperliche Pathologien auf, die an ein BWS denken lassen. Die Plazenta war groß und hatte ein Gewicht von 0,42 kg, sie entsprach makroskopisch einer partiellen Hydatidenmole. Eine Vielzahl der Stamm- und Terminalzotten waren vergrößert und ödematös. Beim dritten Fall handelte es sich um einen männlichen Feten der in der 31.SSW zur Welt gebracht wurde, er wog 1,92 kg. Das Gewicht der Plazenta war 0,67 kg und war somit durch eine ungewöhnliche Größe charakterisiert.

Hillstrom (14) veröffentlichte im Jahre 1995 einen Fall, der die phänotypischen Veränderungen sowohl im Feten als auch in der Plazenta schon ab der 13.SSW beobachtete. In der besagten Woche konnte bereits das Vorliegen einer Omphalozele nachgewiesen werden. Die Plazenta hatte zu diesem Zeitpunkt eine Dicke von 3 cm erreicht und wies kleine echoarme Areale auf. Die vollständige Untersuchung des männlichen Feten in der 18.SSW lieferte als Ergebnis eine Zunahme der zystischen Formationen. Die pathologische Untersuchung zeigte die charakteristischen Veränderungen des BWS und eine ödemtöse Plazenta. Des Weiteren zeigte sich eine dysmorphe Plazenta, in die multiple hydropische Stammzotten mit muskulären Gefäßen inkludiert waren.

1996 publizierten Drut et al. (15) vier Fälle, die alle aus einer Familie stammten. Der erste Fall beschrieb einen in der 28.SSW geborenen weiblichen Fetus. Das Gewicht betrug 1,45 kg und zeigt wiederum den typischen Phänotyp eines BWS. Die Plazenta war 1,2 kg schwer und zeigte folgende Maße: 15x14x6 cm. Die Resultate der Untersuchung zeigte ein Chorangiom, unregelmäßig begrenzte hydropische Villi und teilweise trophoblastäre Einlagerungen.

Die Schwester des oben beschriebenen Mädchens wurde zwei Jahre später in der 23.SSW geboren. Das Geburtsgewicht wurde nicht angegeben, das Gewicht der Plazenta betrug 0,42 kg. Die mikroskopischen Ergebnisse zeigten wiederum die Präsenz von unregelmäßig begrenzten hydropischen Villi und geringe trophoblastäre Einschlüsse.

Die Fälle drei und vier lieferten keine Aussagen bezüglich der Plazenta.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Steel et al. (16) beschrieben einen in der 22.SSW geborenen weiblichen Fetus, der bei der Geburt ein Gewicht von 1,5 kg aufwies. Es wurde eine Omphalozele mit 26cm Durchmesser diagnostiziert, des Weiteren zeigten die pathologische Untersuchung hypertrophierte Nebennieren. Das Plazentagewicht betrug 1,3 kg. Sie hatte multiple, große Zysten und hydropische Villi. Anhand der mikroskopischen Untersuchung konnte man keine Proliferation des Trophoblasten nachweisen.

6) Diagnostik:

Es gibt viele charakteristischen Merkmale die mit einem BWS assoziiert sind, aber die Mehrheit der betroffenen Kinder weisen jeweils nur ein paar davon auf. Ein BWS liegt mit einer hohen Wahrscheinlichkeit vor, wenn man drei Majorkriterien bzw. zwei Majorkriterien und drei Minorkriterien identifizieren kann (2).

Frequenz von Majorkriterien:

• Geburtsgewicht/Geburtslänge > 95. Perzentile:	77%
• Omphalozele:	76%
• Nabelhernie:	49%
• Diastasis recti:	33%
• Makroglossie:	98%

Frequenz von Minorkriterien:

• Naevus flammeus:	63%
• Anomalien an den Ohren:	66%
• Infraorbitale Hypoplasie.	81%
• Hypoglycämie.	61%
• Viszeromegalie.	57%
• Gastrointestinale Malrotationen	83%
• Neoplasien	7,5%
• Hemihypertrophie	32,9%
• Polyhydramnion	51,1%

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Im Jahre 1994 berichteten Hedborg et al. (17) über einen in der 26.SSW geborenen Fetus, der eine für das BWS typische klinische Symptomatik lieferte. Die Pathologien sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle 1 (17): Beschreibt die charakteristischen Merkmale eines in der 26.SSW geborenen BWS - Feten.

ORGANE	GEWICHT (g)
Körper	1800
multizystische Nebennieren	36
Nieren	82
Pankreas	10
Leber	180
Plazenta	1035
Lunge	40
Herz	14
Hirn	115
Thymus	1,6
Milz	1,5

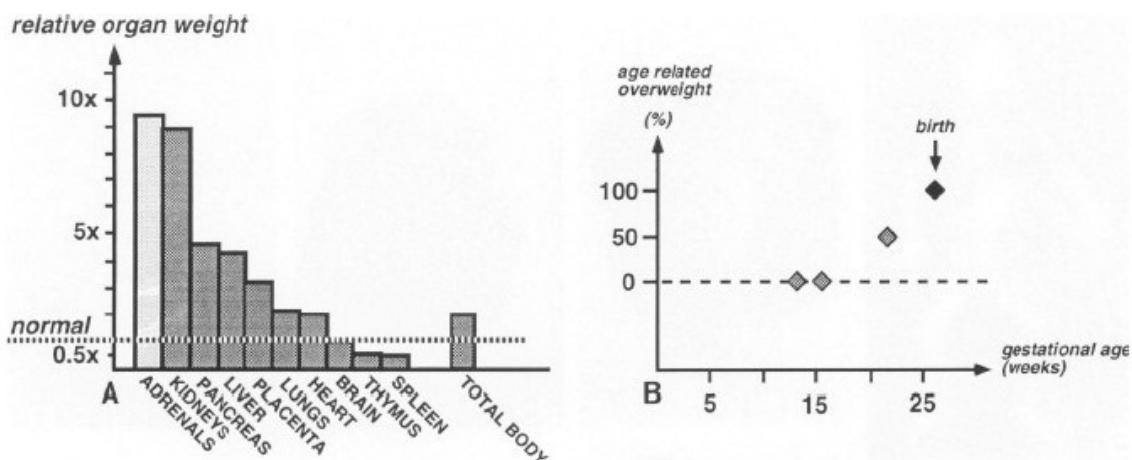
Am deutlichsten konnte man die Organomegalie an den Nieren erkennen die nahezu 9-mal so viel gewogen haben, wie es normalerweise dem Alter entsprechen würde. Die Plazenta war überdimensional groß und lag mit 1035g über der 99. Perzentile. Eine markante Hyperplasie der Zunge, der Skelettmuskulatur, des Pankreas, der Leber und der Nebennieren war ersichtlich. Die Nebennieren waren mit zahlreichen Zysten durchsetzt, was zu dem hohen Gewicht führte. Das Gehirn hatte das entsprechende Gewicht, hingegen lagen Milz und Thymus unter der dem Alter entsprechenden Perzentile. Die organspezifischen Auffälligkeiten zeigten sich schon im Rahmen der pränatalen sonografischen Untersuchungen, die durch das messen der Femurlänge, des biparietalen Durchmessers und des abdominellen Umfangs auf das vermeintliche Geburtsgewicht schließen lassen konnten. Die Daten zeigten, dass das Wachstum im ersten Trimenon noch der Norm entsprach, aber ab dem zweiten Drittel der SS

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

rapide beschleunigt wurde.

In Abbildung 3 wird ein schematischer Vergleich zwischen BWS und gesunden Feten dargestellt.

Abbildung 3 (17): Fig. A: Organgewicht in der 26.SSW eines BWS-Feten in Relation zu einem gesunden 26 Wochen alten Fetus. Fig. B zeigt den intrauterinen Wachstumsverlauf bei BWS-Feten



6.1. Pränatale Diagnostik:

Die Mehrheit der BWS Fälle werden erst nach der Geburt anhand der klinischen Untersuchung diagnostiziert, da aber Komplikationen (z.B. traumatische Geburtsverletzungen durch die Makrosomie) durch eine frühe Diagnostik minimiert werden können, ist es von großem medizinischen Interesse, den Verdacht pränatal zu verifizieren. In der Literatur findet man nicht mehr als 11 Fälle die über die pränatale Diagnostik beim BWS berichteten. Am häufigsten kann man *in utero* Makrosomie, Omphalozele, Viszeromegalie und Polyhydramnion nachweisen. Hingegen wurde Makroglossie, das eines der häufigsten klinischen Charakteristika ist, nur in 5 von 11 Fällen (45%) identifiziert (18). Wenn die Kombination von Omphalozele, Polyhydramnion und überdimensional großer Plazenta

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

vorliegt sollte man ein BWS zumindest differentialdiagnostisch in Betracht ziehen.

7) Differentialdiagnosen:

Kinder die an einem BWS leiden werden häufig als too large for gestational age (LGA), was für die Neugeborenen von diabetischen Müttern typisch ist, fehldiagnostiziert. Sie unterscheiden sich jedoch von dieser durch Größe und Gewicht, da Kinder von diabetischen Müttern für ihre Größe übergewichtig sind, das aber bei den BWS Patientin nicht zutrifft. BWS Patienten sind ihrer Größe entsprechend normalgewichtig. Andererseits tritt die neonatale Hypoglykämie bei den LGA Kindern meist nur kurz auf, hingegen persistiert sie unbehandelt bei den BWS Kindern über die neonatale Periode hinaus. Als Differentialdiagnose kommen auch noch die nicht so häufigen Riesenwuchssyndrome Simpson Golabi Behmel (SGBS) und das Perlman Syndrom in Frage. Das SGBS wird X-chromosomal rezessiv vererbt, das mit seinen klinischen Merkmalen wie Makrosomie, Macroglossie, Viszeromegalie, Hernien, neonatale Hypoglycämie und eine hohe Tendenz für die Entwicklung von embryonalen Tumoren eine starke Ähnlichkeit zum BWS aufweist. Eine exakte Abgrenzung zwischen den beiden Syndromen konnte bis jetzt noch nicht gefunden werden, jedoch sprechen eine gespaltene Unterlippe, Polydaktilie und kognitive Defizite eher für ein SGBS, als für ein BWS. Für das seltene autosomal rezessiv vererbte Perlman Syndrom sind auch Makrosomie, Organomegalie und gehäuftes Auftreten von Wilms Tumoren typisch. Zusätzlich sind ein Makrocephalus, tiefliegende Ohren und Augen, Kryptorchismus und eine kleine kurze Nase charakteristisch. Jedoch konnten die typischen klinischen Merkmale, die auf ein BWS hinweisen, wie Omphalozele und Makroglossie nicht identifiziert werden. Außerdem ist ein Kryptorchismus bei einem BWS äußerst selten (2).

8) Komplikationen

Die Lebenserwartung für BWS Patienten hängt vor allem von den neonatalen Komplikationen wie Hypoglykämie, Apnoe, Probleme bei der Nahrungsaufnahme und von dem Risiko embryonale Tumore zu entwickeln ab (2).

Die schwerwiegendsten Komplikationen sind zum einem die respiratorische Insuffizienz die

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

durch die große und lange Zunge bedingt ist und zum anderem die neonatale Hypoglykämie (3). Die Behandlung des niederen Blutzuckerspiegels sollte so rasch wie möglich erfolgen, da es sonst zu bleibenden kognitiven Defiziten, pankreatischen Dysfunktion und im schlimmsten Fall sogar zum Tode führen kann. Eine ausführliche Kontrolle und prompte Behandlung sind notwendig. Durch intravenöse Dextrosezufuhr kann man das Problem gut behandeln (7). Makroglossie findet man bei fast allen BWS Betroffenen und führt zur erschwerten Nahrungsaufnahme, Schwierigkeiten beim Sprechen und in seltenen Fällen zu respiratorischen Problemen. Je nach Schweregrad entscheidet man, ob eine chirurgische Intervention notwendig ist. Bei einer stark eingeschränkten Atmung und behinderter Nahrungsaufnahme kann man eine Resektion der Zunge durchführen (19). Die charakteristischen fazialen Dysmorphien wie Mittelgesichtshypoplasie, Nävus flammeus und Ohrkerben am oberen Helixrand bilden sich meist in den ersten drei Lebensjahren zurück und zeigen im fortgeschrittenen Alter nur mehr eine milde Ausprägung. Diese Entwicklung macht es auch so schwer ein BWS im Jugend- bzw. Erwachsenenalter zu diagnostizieren. Ebenso verläuft auch das Wachstum ab spätestens der Pubertät normal und die Körpergröße und das Gewicht passen sich der 90. Perzentile an. Etwa die Hälfte aller BWS Kinder sind Frühgeburten, was in 50% der Fälle den Tod der Neugeborenen bedingt. Man nimmt an, dass die Frühgeburt durch das Polyhydramnion und durch den Platzmangel des Feten aufgrund der Makrosomie begünstigt wird (2). Die pränatale Diagnostik ermöglicht rechtzeitig ein geeignetes Geburtsverfahren zu wählen, am vorteilhaftesten hat sich eine abdominelle Schnittentbindung erwiesen. Wie vorhin schon erwähnt, besteht ein erhöhtes Risiko embryonale Tumore zu entwickeln, vor allem Wilms Tumore. In Anbetracht dessen hat man ein geeignetes Screening Verfahren entwickelt, um die Lebenserwartung der BWS Patienten zu optimieren. Das empfohlene Screeningverfahren wurde im Punkt 4.6. schon ausführlich beschrieben.

B) Methoden:

Die Erörterung der Diplomarbeit erfolgte in Form einer Literaturrecherche. Um geeignete Literatur zu finden suchte ich in der Datenbank Pubmed im Zeitraum von Februar 2010 bis inklusive Mai 2010. Bei der Recherche wurde mit jenen Schlagwörtern die in Tabelle 2 angeführt sind nach verwertbarem Material gesucht. Insgesamt wurden 1516 Artikel gefunden, die zwischen 1982 und 2009 veröffentlicht wurden, anschließend wurde nach Relevanz selektiert, sodass am Ende 20 Artikel aus der Datenbank und 9 ältere Publikationen die nicht mehr in Pubmed enthalten sind, zum schreiben der Diplomarbeit dienten. Es wurden nur jene Artikel verwertet, die morphologische Angaben zum Fetus bzw. zur Plazenta, zum Gewicht des Fetus und der Plazenta und über die Rolle des IGF 2, bei der Krankheitsentstehung lieferten. Die Schlagwörter mit denen in den Datenbanken gesucht wurde, sind in Tabelle 2 dargestellt:

Tabelle 2: Ergebnisse der Literaturrecherche aus der Datenbank Pubmed

Schlagwörter	Treffer	Ausgewählt
Beckwith-Wiedemann Syndrom and Plazenta	53	3
Beckwith-Wiedemann Syndrom and Plazentomegalie	1093	9
Beckwith-Wiedemann Syndrom	225	2
BWS, IGF 2	54	4
BWS, overgrowth, IGF 2	24	2
Beckwith Wiedemann syndrom, laboratory findings	65	0
Beckwith Wiedemann Syndrom, Hypoglycemia	2	0

C) Ergebnisse:

1) Die Beeinflussung des placentaren und fetalen Wachstum durch IGF2

Der Literatur zu entnehmen, ist eine Exzessive IGF2 Expression während der embryonalen Entwicklung in die Pathogenese des BWS involviert, da der Insulin like growth factor 2 (IGF2) eine überaus große Bedeutung für die Entwicklung des Feten und der Plazenta hat. IGF2 wird in fast jedem Gewebe exprimiert. Im Gegensatz zu IGF1 ist die exakte Rolle des IGF2 bis zum heutigen Stand der Wissenschaft noch nicht genau geklärt, jedoch weiß man das der typische Phänotyp des BWS auf eine vermehrte Freisetzung von IGF2 zurückzuführen ist. Die Aktivität des IGF2 wird über die IGF Rezeptoren und darüber hinaus über die IGF-binding Proteine (IGFBP) reguliert. Dahinter steht das sehr komplexe IGF System, das zu einer akkuraten IGF 2 Expression und Aktivität beiträgt.

1.1. Das IGF System:

Das Wachstum des Feten ist ein komplexer, dynamischer Prozess, der durch eine Vielzahl von Faktoren kontrolliert wird. Ausschlaggebend für die Entwicklung des Feten ist zum einem die Genetik und zum anderem natürlich auch die Versorgung mit Nährstoffen, die Einflüsse der Umgebung und auch die Hormone, insbesondere die Wachstumsfaktoren IGF1 und IGF2. Um 1900 hat der Chirurg Alexis Carrel erstmals über diese beiden Proteine berichtet und erkannt, dass sie in ihrer Struktur dem Insulin gleichen und einen erheblichen Einfluss auf die Differenzierung und das Wachstum der Zellen ausüben. 1987 wurden diese Proteine dann endgültig als IGF1 und IGF2 bezeichnet deren Regulation über das IGF System stattfindet (20). Das IGF System ist ein komplexes, aber zugleich auch eines der wichtigsten endokrinen und parakrinen Wachstumssysteme, die das fetale und zugleich das placentare Wachstum steuern bzw. regulieren. Inkludiert in dieses System sind IGF1, IGF2 und 6 IGF binding Proteins (IGFBPs), darüber hinaus noch die Rezeptoren IGF-1R (dient der Transduktion von IGF1 und 2) und IGF-2R (ist verantwortlich für die IGF2 Clearance). Die IGFBPs binden beide IGFs, aber mit einer unterschiedlichen Affinität. Über den IGF-1R werden

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

antiapoptotische Effekte und in einigen Geweben auch Differenzierung vermittelt. Der IGF-2R kontrolliert die IGF2 Clearance indem er endozytotische Effekte vermittelt und darauffolgend das IGF2 in Lysosomen abbaut (21).

1.1.1 Die regulatorische Wirkung des IGF Systems auf das Wachstum des Feten

Diese Beziehung wurde durch klinische Studien bestätigt, als man erkannte, dass anomale IGF Konzentrationen mit einem von der Norm abweichenden fetalen Wachstum assoziiert sind. Das Ausmaß der IGF Konzentration im Nabelschnurblut bei gesunden Neugeborenen korrelierte mit dem Geburtsgewicht und zeigte dass bei too small for gestational age (SGA) Feten die IGF Konzentration geringer und demnach bei too large for gestational age (LGA) Kindern höher war. Ein inadäquates fetales Wachstum ist zugleich auch die Konsequenz einer abweichenden IGFBP Konzentration. Zahlreiche Berichte zeigten, dass ein zu hohes IGFBP-1 Level in der Schwangerschaft zu intrauteriner Wachstumsrestriktion (IUGR) und Präeklampsie führt. Im Gegensatz dazu widersprechen sich die Ergebnisse bezogen auf die IGFBP-3 Konzentration. Einerseits resultiert aus einer enormen IGFBP-3 Konzentration eine positive Korrelation mit dem fetalen Wachstum, andererseits wurde in einer Studie herausgefunden, dass ein zunehmender IGFBP-3 Spiegel häufig bei SGA Babys nachzuweisen ist. Die Effekte der IGFs resultieren aus der Bindung an den jeweiligen Rezeptor (IGF1-R oder IGF2-R). Auch Rezeptor Anomalien haben Konsequenzen für das Wachstum des Feten. Studien haben gezeigt, dass eine fehlende Funktionalität des IGF1-R eine schwere Wachstumsrestriktion bei Neugeborenen zu Folge hatte. Die primäre Funktion des IGF2-R liegt in der Beseitigung des IGF2 aus der Zirkulation mittels Endozytose. Diese Annahme hat sich durch eine Studie an Mäusen beweisen lassen, die zeigte, dass das Fehlen vom IGF2-R mit einem erstaunlich hohen Geburtsgewicht im Vergleich zu gesunden Mäusen, einhergeht (22).

1.1.2. Die Expression und Funktion des IGF Systems in der Plazenta

IGF1 und 2 sind in nahezu fast allen Zellen der Plazenta nachweisbar. Die Effekte der IGFs in der Plazenta beinhalten die Stimulation der Proliferation der Fibroblasten und der Migration und Invasion der Trophoblasten. IGF1 spielt eine bedeutende Rolle bei der Differenzierung der Zytotrophoblasten zum Synzytotrophoblast, hingegen ist IGF2 bei der Differenzierung nicht beteiligt, aber es gibt Aufzeichnungen die vermuten lassen, dass IGF2 eine Rolle für die Nährstoffaufnahme der Plazenta spielt. Bei Mäusen, die einer reduzierten IGF2 Zufuhr ausgesetzt waren, resultiert aufgrund der verkleinerten Plazentaoberfläche eine verminderte Plazentaperfusion und folglich eingeschränkter Versorgung mit Nährstoffen. Eine Deletion am IGF2 Gen führt zu einer 30 bis 50%igen Verringerung des Plazentagewichts, umgekehrt resultiert aus einer außergewöhnlichen hohen IGF2 Konzentration eine überdurchschnittlich große Plazenta, die annähernd das doppelte als normal gewogen hat. Zusätzlich ist IGF2 auch an der morphologischen Entwicklung der Plazenta beteiligt. Ein verminderter IGF2 Spiegel führt zu einer Abnahme der Zellzahl und verringerten Größe der Zellen und gleichzeitig auch zu einer geringeren Dicke der Plazenta. Im Gegensatz zu IGF2 nimmt IGF1 nur geringen Einfluss auf die Größe der Plazenta. Weder eine Deletion am IGF1 Gen noch die zusätzliche Verabreichung von IGF1 haben Auswirkungen auf das Gewicht bzw. Größe der Plazenta (23).

Das IGFBP-1 wird in der Plazenta nicht gebildet wird aber reichlich im Endometrium sezerniert. Die Rolle des IGFBP-1 in der Plazentaentwicklung ist noch nicht zur Gänze geklärt. Einige Studien berichteten, dass das IGFBP-1 die Migration des Trophoblasten fördert, andererseits ergaben weitere Forschungen dass dieses Protein die Migration verhindert. Aus physiologischen Gründen existiert bei nicht schwangeren Frauen das IGFBP-1 nur in phosphorylierter Form (p-IGFBP-1), welches eine besonders hohe Affinität zu den IGFs hat. Während einer Schwangerschaft kommt es durch die von der Plazenta freigesetzten alkalischen Phosphatase zur Dephosphorylierung des p-IGFBP-1 woraus ein unphosphoryliertes IGFBP-1 (np-IGFBP-1) resultiert. Das np-IGFBP-1 hat eine geringere Affinität zu IGF1 als das p-IGFBP-1. Verschiedene Studien beweisen, dass die Modifikation des IGFBP-1 notwendig ist, da das np-IGFBP-1 die Aminosäuren Aufnahme via IGF1 fördert. Im Gegensatz dazu wäre dieser Mechanismus über das phosphorylierte IGFBP-1 nicht möglich. Auch die Rezeptoren IGF-1R und IGF-2R sind in der Plazenta nachweisbar, jedoch in unterschiedlichen Regionen: Der IGF-1R kommt in allen Zellen vor, wie in Trophoblasten

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

und Fibroblasten. Wie beim fetalen Gewebe führt auch das Fehlen des IGF-1R in der Plazenta zu einer Wachstumsrestriktion, was an Mäusen bewiesen wurde. Der IGF-2R wird in der Plazenta und in der Membran des Trophoblasten der Mikrovilli exprimiert, die Aufgabe des Rezeptors ist dieselbe (22).

Eine zusammenfassende Übersicht der Effekte des IGF Systems in der Plazenta sind in Tabelle 3 angeführt:

Tabelle 3 (22): Die stimulierenden(↑) und hemmenden (↓) Einflüsse der IGFs und IGFBPs in der Plazenta

IGFs	FUNKTIONEN	AUTOREN
IGF1	↑Migration	(24), (25)
	↑Fibroblastenproliferation	(26)
	↑Differenzierung zum Synzytotrophoblasten	(27), (26)
	↑Aminosäuren Aufnahme	(28), (22)
	↓Apoptose	(29), (26)
IGF2	↑Migration	(30), (31)
	↑Extravillöse Proliferation	(22)
	↑Zytotrophoblast Proliferation	(22)
	↑Fibroblast proliferation	(26)
	↑Permeabilität für Nährstoffe	(32)
	↓Apoptose	(26)
IGFBP-1	↑Trophoblast Migration	(30), (31)
	↑IGF2 induzierte Trophoblast Migration	(33), (34)

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

	np-IGFBP-1 ↑ IGF1 induzierte Nährstoffaufnahme	(22)
	p-IGFBP-1 ↓ IGF1 induzierte Nährstoffaufnahme	(22)
	↓IGF induzierte Zytotrophoblast Proliferation	(22)
IGFBP-3	↓IGF induzierte Fibroblasten Proliferation	(35)

Durch die exakten molekularbiologischen Analyse des komplexen IGF Systems kann man erahnen, wie wichtig dieses System für die adäquate Entwicklung der Plazenta ist und es lassen sich die aus einer Fehlfunktion heraus resultierenden Komplikationen bzw. Krankheiten besser verstehen.

1.2. Die phänotypischen Auswirkungen resultierend aus einer IGF2 Überexpression

Der Phänotyp des BWS resultiert aus einer Imbalance von Genen die am Chromosom 11p15 lokalisiert sind. Viele aus dieser Genregion stammenden Gene dienen als Wachstumsstimulator bzw. -inhibitor. Die Ursache für dieses Ungleichgewicht lässt sich auf eine Störung bei der genomischen Prägung zurückführen: Auslöser der vermehrten Expression des IGF2 Gens sind entweder eine paternale uniparentale Disomie (UPD) bzw. eine Duplikation dieser Chromosomenregion oder eine Deletion bzw. veränderte Methylierung der vererbten elterlichen Gene (H19 und/oder LIT 1) das zum Versagen des mütterlichen Imprintings führt (3). Wie ich bereits in der Einführung erwähnt habe, zählen zu den Kardinalsymptomen unter anderem Makroglossie, Viszeromegalie, Makrosomie und Bauchwanddefekte zusätzlich besteht eine Prädisposition für die Entwicklung von embryonalen Tumoren, vor allem Wilms Tumore, gefolgt von Hepatoblastom, Rhabdomyosarcom, Nebennierenrinden Tumor und Tumore des Pankreas.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Nun gilt es zu klären warum genau jene Geweberegionen bzw. Organe zur Hypertrophie tendieren und dazu neigen Tumore zu entwickeln:

Im Jahre 1994, wurde im Rahmen einer groß angelegten Studie von Hedborg et al. (17) die IGF2 und IGF1-R Konzentration im Gewebe, im Laufe der embryonalen Entwicklung untersucht. Anhand von 14 Embryonen die aufgrund von Eileiterschwangerschaften und spontanen Aborten zwischen der 6. und 23. SSW zur Welt gebracht wurden, konnten die Untersuchungen durchgeführt werden. Mittels *Silver grain counting* wurde das IGF2 Level in den Zellen gemessen, die Ergebnisse sind in der Abbildung 4 dargestellt.

In den Zellen des Zytotrophoblasten, der eine enorme Proliferationsrate in der Plazenta aufweist, hat man die höchste IGF2 Konzentration gemessen, gefolgt von Nebennierenrinde, Leber, Paraganglien, Skelettmuskulatur (vor allem in der Zunge und in den Muskeln der Augen), im Epithel des Pankreas, im Interstitium der Hoden und Nieren und im Myokard.

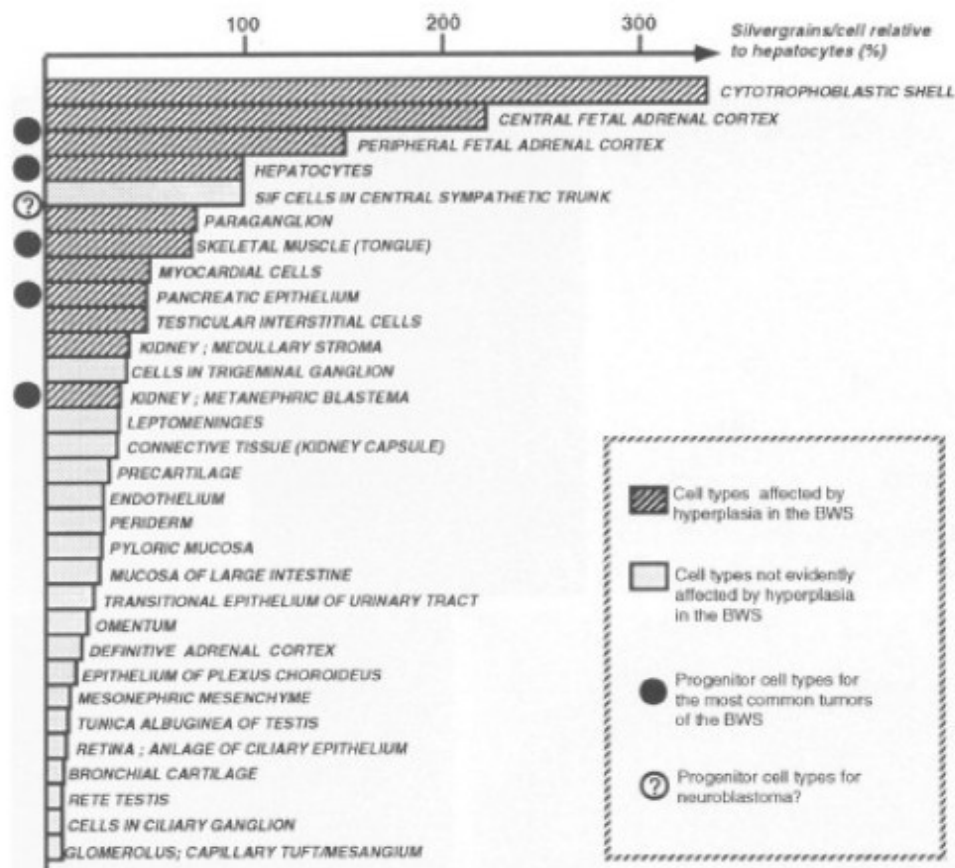
Ein geringer IGF2 Anteil wurde in der Tunica Albuginea und in den Rete Testis der Hoden gefunden, sowie in den Bandscheiben und im Epithel des Urogenitaltraktes, Omentum, Leptomeningen, Choroidea, Retina, Milz, in der Mucosa des Gastrointestinaltraktes und den Bronchien.

Die geringste IGF2 Konzentration wurde in der Muskulatur des Darms und in den hämopoetischen Zellen der Leber nachgewiesen.

Kein Nachweis von IGF2 erfolgte in Blutgefäßen, lymphatischen Gewebe, Linse, Epithel der Nierentubuli, Lunge, Thymus, Schilddrüse und Nebenschilddrüse. Ebenso wenig wurde im peripheren und zentralen Nervensystem eine IGF2 Freisetzung beschrieben. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Zellen, die während der embryonalen Entwicklung eine sehr hohe IGF2 Sekretion aufweisen auch jene Zellen sind, die in den Organen vorkommen die beim BWS am häufigsten betroffen sind.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Abbildung 4 (17): Beschreibt jene Zellen die während der embryonalen Entwicklung die höchste IGF2 Konzentration aufweisen und mit einer Hyperplasie und dem Risiko embryonale Tumore zu entwickeln, korrelieren.



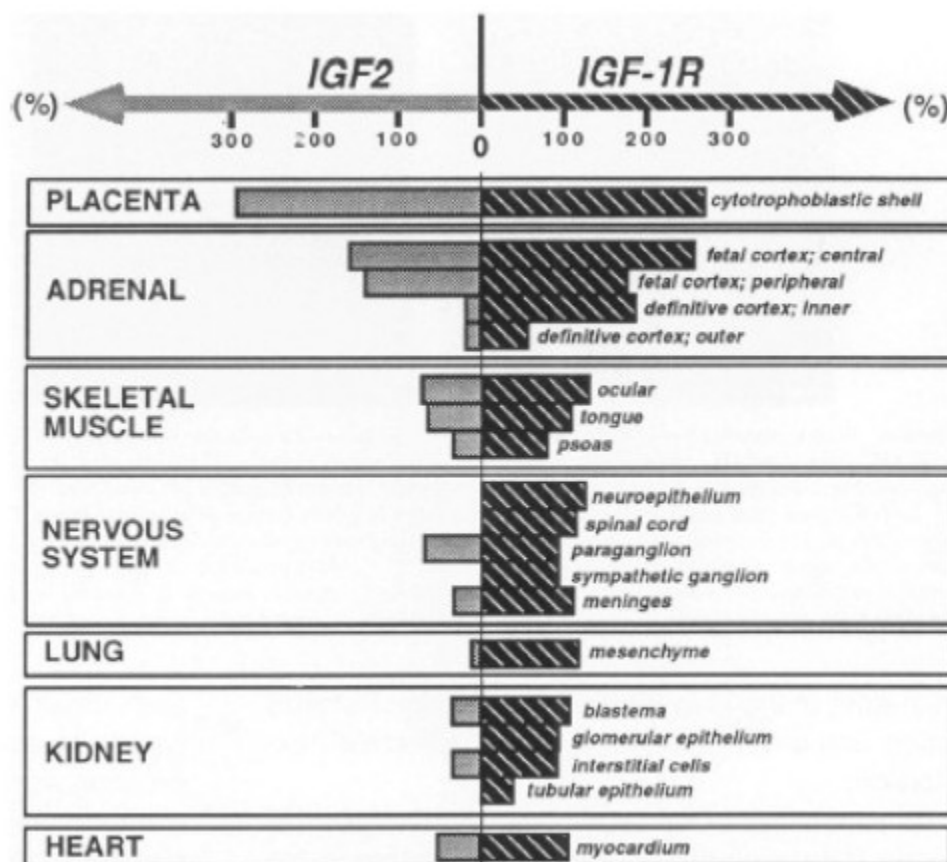
Bezüglich der IGF-1R Konzentration in den unterschiedlichen Geweben zeigten sich folgende Resultate:

Eine besonders hohe Konzentration des IGF-1R wurde wiederum im Zytotrophoblast und in der Nebennierenrinde beobachten. Begleitend dazu zeigten auch die Skelettmuskel, Meningen, Paraganglien, Myocard und die Nieren eine hohe Dichte des IGF-1R.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Eine ebenfalls hohe Rezeptordichte konnte man im peripheren und zentralen Nervensystem beobachten, auffallend war, dass dort aber kein IGF2 Nachweis erfolgte. Das umgekehrte Phänomen wurde in der Leber beobachtet, dort ist IGF2 vorgekommen, aber ein IGF-1R wurde nicht nachgewiesen.

Abbildung 5 (17): Gegenüberstellung der IGF2 und IGF-1R Konzentration in den Organen.



Eine weitere Studie zu den Auswirkungen auf den Phänotyp bei BWS Patienten durch eine vermehrte IGF2 Expression wurde im Jahr 1997 von Eggenschwiller et al. (36) an Mäusen durchgeführt. Es erfolgte eine Gliederung in Mäusen, die eine Mutation am IGF-2R (R-Phänotyp), H19 (H-Phänotyp), oder am H19 und IGF-2R (R/H Phänotyp) zeigten. Um ein solches Kollektiv zu bekommen wurden zuerst männliche Mäuse, denen ein von der Mutter

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

stammender mutierter IGF-2R (R-Phänotyp) vererbt wurde, mit weiblichen Mäusen, die entweder maternal H19 nullizygot (H-Phänotyp) oder maternal H19 heterozygot waren, gekreuzt. Die daraus entstandenen weiblichen Nachkömmlinge wurden mit gesunden männlichen Mäusen gekreuzt, um die vier unterschiedlichen Phänotypen zu bekommen: gesund, R oder H oder doppelt mutierte Mäuse (R/H).

Es erfolgte ein Vergleich mit gesunden Mäusen hinsichtlich Mortalität, Wachstum, Omphalozele, Anomalien des Herzens, der Nieren und Nebennieren.

1) Mortalität:

Die Mortalität war bei den doppelt mutierten Mäusen im Vergleich zu den R-Phänotyp und H-Phänotyp Mäusen am höchsten, allen gemeinsam war, dass die postnatale Sterberate mit zunehmenden Alter anstieg. Bei den R/H Phänotyp Mäusen konnte nach 18, 5 Tagen eine 100%ige Mortalität beobachtet werden:

Tabelle 4 (36): Mortalitätsrate der unterschiedlich mutierten Mäuse im Vergleich zu gesunden Mäusen.

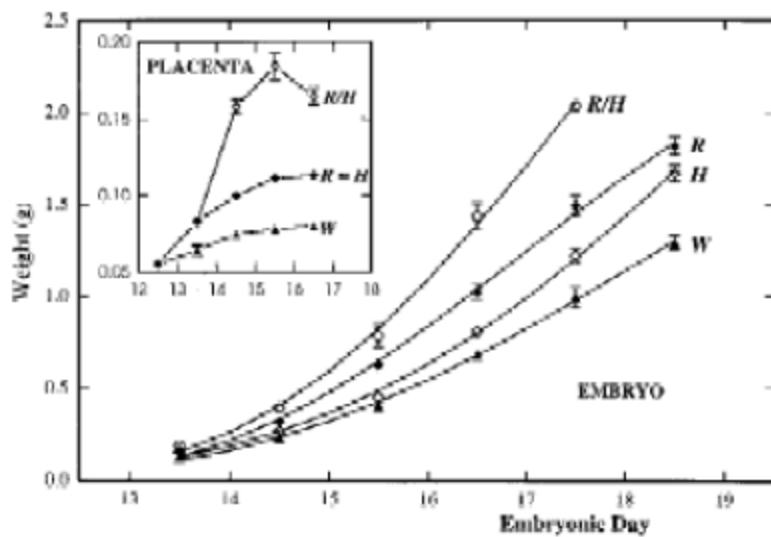
Alter der Embryonen (in Tagen)	Gesunde Mäuse	H-Phänotyp	R-Phänotyp	R/H Phänotyp
12,5	0 von 45	0 von 35	0 von 19	1 von 18
13,5	0 von 27	0 von 43	0 von 9	1 von 19
14,5	0 von 54	0 von 46	0 von 24	9 von 25
15,5	0 von 82	1 von 54	1 von 24	10 von 17
16,5	0 von 57	0 von 47	1 von 22	27 von 33
17,5	0 von 9	0 von 16	1 von 8	7 von 8
18,5	0 von 22	0 von 17	2 von 13	8 von 8

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

2) Wachstum:

Die Wachstumskurve der normalen Mäuse war kleiner als die der mutierten Mäuse. Die Kurve der H- und R-Phänotyp Mäuse entsprach einander, war aber geringer als die Kurve der doppelt mutierten Mäuse. Es wurden ebenfalls die unterschiedlichen Gewichte der Plazentae miteinander verglichen, die statistische Auswertung zeigte wie erwartet einen Unterschied zwischen dem Plazenta Gewicht der gesunden und der mutierten Mäuse. Interessant war dass der Wachstumsverlauf der Plazenta in den ersten SSW ident mit den gesunden Mäusen war. Zwischen den R und H-mutierten Mäusen konnte kein signifikanter Unterschied beschrieben werden, im Gegensatz dazu zeigten die doppelt mutierten Mäuse eine durchaus schwerere Plazenta verglichen mit den einfach mutierten Mäusen:

Abbildung 6 (36): Vergleich des embryonale Wachstums zwischen gesunden Mäusen (w) und mutierten Mäusen (H, R, R/H). Das kleine Diagramm beschreibt das Wachstum der Plazenta wiederum zwischen gesunden (w) und mutierten Mäusen (R, H, R/H).



DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

3) Omphalozele:

Bei Mäusen besteht zwischen dem 12. und 13. Lebenstag eine physiologische Nabelhernie die sich durch die Reposition der Eingeweide in das Abdomen am 15. Lebenstag wieder verschließt. Ähnlich wie bei den Mäusen besteht bei menschlichen Feten ebenfalls eine Omphalozele die sich zwischen der 10. und 13. SSW durch Reponierung der Eingeweide wieder rückbildet (36).

R/H Phänotyp:

Bei 20 von 22 R/H Phänotyp Feten (90%) zeigte sich am 16. Lebenstag eine beeindruckende Nabelhernie mit einer enorm vergrößerten Leber.

R-Phänotyp:

Eine geringere Ausprägung der Omphalozele wurde bei 7 von 22 R-Phänotyp Feten (32%) beschrieben.

H-Phänotyp:

Im Falle der 47 H-Phänotyp Feten konnte keine Omphalozele beobachtet werden.

Gesunde Mäuse:

Keine der 57 gesunden Mäuse wies eine Omphalozele auf.

4) Kardiale Anomalien:

Zwischen dem 16. und 18. Lebenstag konnte man vor allem bei R- und R/H Phänotyp Mäusen eine deutliche Kardiomyopathie nachweisen. Hingegen hat die Untersuchung bei H-Phänotyp Feten keine Pathologien aufgewiesen.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

5) Nebennieren Anomalien:

Die Ergebnisse zeigten, dass vor allem die doppelt mutierten und die R-Phänotyp Mäuse hyperplastische und eine höhere Anzahl der Zysten, vor allem am 16. Lebenstag, aufgewiesen haben. Keine Veränderungen fand man hingegen bei den H-Phänotyp und den gesunden Mäusen.

Die Majorkriterien, Omphalozele, Gigantismus, sowie Viszeromegalie, cardiale Anomalien, Plazentamegalie und Anomalien des Skelettsystems konnten auch bei den Mäusen beschrieben werden, jedoch konnte bei keiner der mutierten Mäuse eine Makroglossie nachgewiesen werden. Erklärend dafür ist wahrscheinlich die später stattfindende Entwicklung der Zunge. Eine weitere interessante Beobachtung war, dass die R/H Phänotypen pathologische Veränderungen der Linse gezeigt haben, die bei humanen BWS Fällen noch nie beschrieben worden sind.

Tabelle 5 (36): Vergleich zwischen humanen BWS Feten und doppelt mutierten Mäusen

Klinik	BWS Feten	R/H Phänotyp
Gigantismus	128/215	+
Makroglossie	265/280	-
Omphalozele	170/282	+
Hepatomegalie	35/41	+
Nephromegalie	99/143	+
Kardiale Anomalien	29/148	+
Plazentamegalie	11/12	+

2) Mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede im Phänotyp:

In diesem Punkt möchte ich die möglichen geschlechtsspezifischen Unterschiede, bezogen auf den Phänotyp, bei den BWS Feten darstellen. Dazu wurden 20 Fälle (davon waren 10 weiblich und 10 männlich), die sowohl Angaben zum Geschlecht, zur Morphologie und zum Gewicht des Feten und der Plazenta lieferten, behandelt. Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 angeführt. Anhand dieser Daten erfolgte zum einem eine Gegenüberstellung des Körpergewichtes und der Morphologie der weiblichen und männlichen Feten. Im Anschluss daran wurden das Gewicht der Plazenta und die pathologischen Veränderungen der Plazenta zwischen den beiden Geschlechtern miteinander verglichen.

Tabelle 6: Gegenüberstellung der geschlechtsspezifischen morphologischen Veränderungen der BWS Feten und deren Plazentae, sowie der Geburtsgewichte und der Plazentagewichte.

<i>Autor</i>	<i>weibl</i>	<i>männl.</i>	<i>Alter (SSW)</i>	<i>Kg (Fet)</i>	<i>Kg (Plaz)</i>	<i>Morphologie Fetus</i>	<i>Morphologie Plazenta</i>
Lage et al. (12)	+		17.SSW	k.A.	k.A.	Omphalozele Hydrozephalus	Hydropische Villi partielle Hydatidenmole prominente muskuläre Gefäße keine trophoblastäre Hyperplasie
Hillstrom et al. (14)		+	18.SSW	k.A.	k.A.	Omphalozele Nebennierenrinden Hyperplasie renale Dysplasie	Hydropische Villi keine trophoblastäre Hyperplasie zystische Plazenta prominente muskuläre

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

							Gefäße
Lage et al. (12)	+		19.SSW	0,28	0,7	Makrosomie Hepatomegalie vergrößertes Pankreas Zytomegalie in der Nebenniere	große hydropische Villi keine trophoblastäre Hyperplasie multiple Chorioangiome
McCowan et al. (13)	+		22.SSW	0,44	0,37	Makroglossie Omphalozele Viszeromegalie hyperplastische Pankreasinseln	Zystische hydropische Zottenbäume keine trophoblastäre Proliferation vergrößerte Terminalzotten
Steele et al. (16)	+		22.SSW	1,5	1,3	Omphalozele hypertrophe Nebennieren	Hydropische Villi zystische Plazenta
Drut et al. (15)	+		23.SSW	k.A.	0,42	Nephromegalie li Zytomegalie in der Nebennierenrinde	Unregelmäßig begrenzte hydropische Villi geringe trophoblastäre Einschlüsse
Lage et al. (12)		+	24.SSW	0,81	0,68	Makrosomie Omphalozele Makroglossie Hepatomegalie	große hydropische Villi keine trophoblastäre Hyperplasie
McCowan et al. (13)	+		27.SSW	1,54	0,42	Macrosomie	Vergrößerte Stamm- und Terminalzotten

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

						Ohrkerben am oberen Helixrand	Hydatidenmole teilweises ödematöses Stroma der Zotten
Drut et al. (15)	+		28.SSW	1,45	1,2	Makroglossie unilaterale Nephromegalie unilateralie Adrenomegalie renale medulläre Dysplasie Zytomegalie in der Nebenniere	Zotten mit ödematösen Stroma chorioangiomatöse Masse: 15x14x6cm geringe trophoblastäre Einschlüsse
Chitayat et al. (11)		+	30.SSW	1,81	0,35	Keine Anomalien	Plazenta Praevia schlecht vaskularisierte Villi vermehrt Stroma- und Hofbauer Zellen
McCowan et al. (13)		+	31.SSW	1,92	0,67	Viszeromegalie renale medulläre Dysplasie Ohrkerben am oberen Helixrand	vergrößerte Stamm- und Terminalzotten
Matamala et al. (19)		+	33.SSW	k.A.	k.A.	Makroglossie Omphalozele	k..A.
Takayama et al. (9)		+	34.SSW	2,98	1,49	Omphalozele	Chorioangiomatöse masse: 19x3,5x1,2cm

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

						Makroglossie Nephromegalie Cardiomegalie	hydropsche Villi multiple Hämangiome vermehrte Fibrinablagerung intervillöse Thromben dilatierte gelb-weiße Gefäße im Chorion und den Kotyledonen
Brown et al. (37)	+	+	34.SSW	> 90. Perzentile	k.A.	Makroglossie Makrosomie Hepatomegalie Nephromegalie Ohrkerben am linken Helixrand	k.A.
Drut et al. (15)	+	+	35.SSW	3,15	k.A.	Makroglossie Hemihypertrophie re Omphalozele Anomalien des Urogenitaltraktes	k.A.
Shapiro et al. (6)	+	+	36.SSW	3,17	1,34	Makroglossie Ohrkerben am oberen Helixrand	Vergrößerte Villi Fibrinanreicherung in den intervillösen Räumen Erythrozyten in einigen Zotten
Berry et al. (38)	+	+	37.SSW	3,76	k.A.	Multizystische Nieren bilateral Makroglossie	k.A.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

						Hemihypertrophie Anomalie des Urogenitaltraktes renale medulläre Dysplasie	
Harker et al. (18)		+	38.SSW	4,98	k.A.	Makrosomie Makroglossie Nephromegalie Nebennierenhyperplasie Nävus flammeus	k.A.
Chitayat et al. (11)		+	39.SSW	2,55	0,83	Nävus flammeus Mittelgesichtshypoplasie	Unreife Zotten mit Fibrinablagerung sehr große Zotten mit persistierenden Zytotrophoblast keine Trophoblast Proliferation
Meizner et al. (10)		+	39.SSW	4,3	k.A.	Macrosomie Omphalozele Makroglossie Nävus flammeus Hepatomegalie	Ödematöse Nabelschnur ausgeprägte Blutansammlung in den Villi

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

2.1. Gegenüberstellung der morphologischen Veränderungen zwischen weiblichen und männlichen Feten:

Um die Ergebnisse übersichtlicher darzustellen, orientierte ich mich zunächst an den drei Kardinalsymptomen:

- Omphalozele
- Makroglossie
- Gigantismus

Omphalozele:

Die Omphalozele ist der mit der häufigsten Frequenz vorkommende Bauchwanddefekt bei den BWS Patienten und wird auch zumeist bereits pränatal, mittels Sonographie diagnostiziert (18). Aus der unten angeführten Tabelle ist zu entnehmen, dass eine Omphalozele bei den beschriebenen 20 Fällen insgesamt 9 mal (45%) vorgekommen ist, sowohl 4 mal bei den weiblichen Feten (45%) und 5 mal bei den männlichen Feten (56%). Das Auftreten der Omphalozele wurde bei den weiblichen Feten in der 17. SSW, 2 mal in der 22. SSW und einmal in der 35. SSW (40%) beobachtet. Bei den männlichen Feten lag eine Omphalozele in der 18., 24., 33., 34. und 39. SSW (50%) vor. Basierend auf diesen Ergebnissen, ist ersichtlich dass auch der Zeitpunkt des Auftretens nahezu bei beiden Geschlechtern ident ist.

Makroglossie:

Dieses Majorkriterium wurde insgesamt 11 mal (55%) beschrieben. Bei den 46, XX Karyotypen konnte man in der 22., 28., 35., 36. und 37. SSW (50%) und bei den 46, XY Karyotypen in der 24., 33., 2 mal in der 34., 38. und 39. SSW (60%) eine Makroglossie beobachten.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Gigantismus:

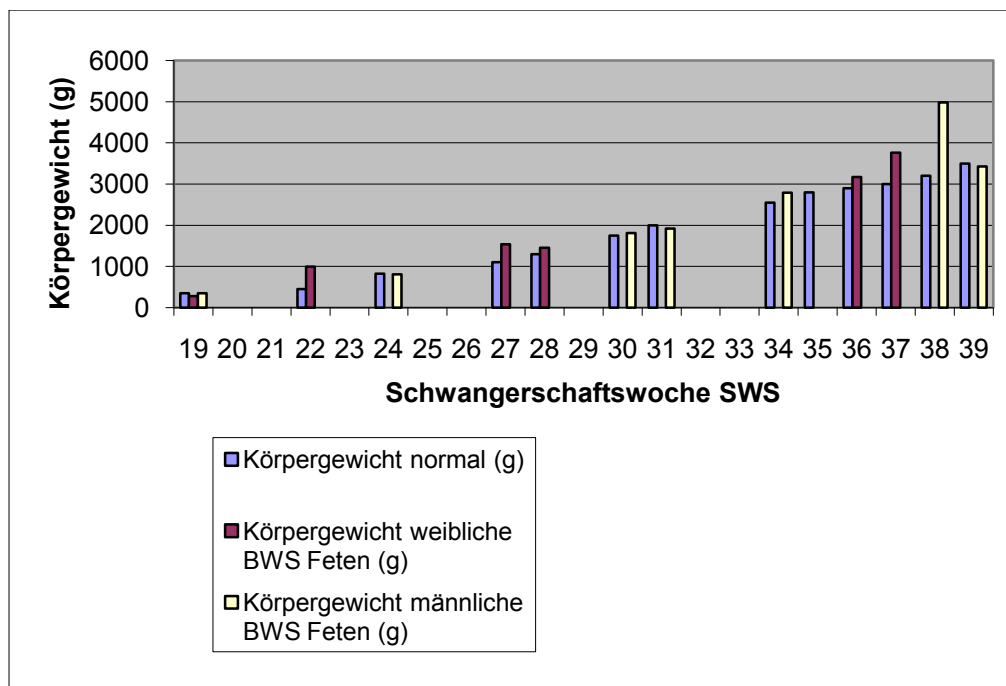
Entsprechend den Werten aus Tabelle 5 konnte man folgende Ergebnisse beobachten:

Bei den weiblichen Feten lag in 6 von 8 Fällen (75%) das Geburtsgewicht über der 90. Perzentile. Bei 2 von den insgesamt 10 beschriebenen weiblichen Feten wurden keine Daten zum Geburtsgewicht mitgeliefert.

Im Fall der männlichen Feten, konnte man insgesamt 4 Mal (50%) ein über der 90. Perzentile gelegenes Körpergewicht beobachten.

Anhand der präsentierten Daten kann man ein Geschlechtsverhältnis von 75%:50% nachweisen. Auffallend war, dass man im Falle der weiblichen Feten ein erhöhtes Körpergewicht im gesamten Schwangerschaftsverlauf beobachten konnte, hingegen wiesen die männlichen Feten erst ab der 34. SSW ein abnorm hohes Körpergewicht auf.

Abb. 7: Gegenüberstellung der Geburtsgewichte zwischen gesunden (39), weiblichen und männlichen BWS Feten.



DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Minorkriterien:

Viszeromegalie:

Eine Vergrößerung der Organe wurde in 75% der Fälle nachgewiesen, davon 7 mal bei den Mädchen (47%) und 8 mal bei männlichen Feten (53%). Bei den weiblichen Feten wurden am häufigsten hypertrophierte Nieren und Nebennieren und bei den männlichen Feten wurde vor allem das Auftreten einer Hepatomegalie und Nephromegalie beobachtet. Hingegen konnte bei den weiblichen Individuen nur einmal eine Vergrößerung der Leber dokumentiert werden. Auffallend war, dass die hypertrophierten Organe bei den Mädchen zwischen der 19. und 28.SSW diagnostiziert wurden, hingegen fand man bei den männlichen Feten hauptsächlich eine pathologische Veränderungen der Organe, zwischen der 31. und 39. SSW. Diese Ergebnisse zeigten, dass die Nieren die höchste Frequenz zu hypertrophieren aufweisen.

Dieses Resultat bestätigte sich auch in der von Ortiz-Neira et al. (40) 2009 groß angelegten Studie: Im Rahmen dieser Studie wurden 96 Kinder, die ein BWS aufwiesen, im Zeitraum von 1996 bis 2004, untersucht. Die Nierenlänge beider Nieren wurde mittels Ultraschall gemessen, im Anschluss daran erfolgte ein Vergleich mit den altersentsprechenden Werten der gesunden Kinder.

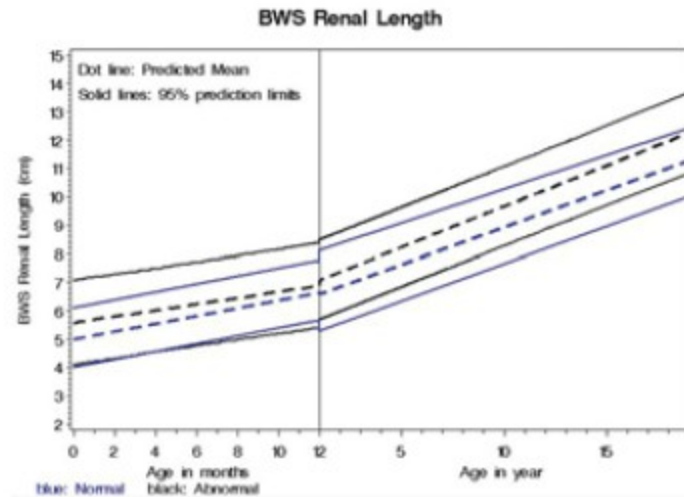
Das Ziel dieser Studie war es jene BWS-Patienten, bei denen hypertrophierte Nieren beschrieben wurden, gezielt sonographische Untersuchungen zu unterziehen, da diese das höchste Risiko aufweisen Wilms Tumore zu entwickeln. Anhand der medizinischen Technik ergibt sich die Möglichkeit, den Tumor in einem frühen Krankheitsstadium zu entdecken und zu behandeln und folglich die Lebenserwartung der Betroffenen zu erhöhen.

Jene Betroffenen, die einen Tumor, Anomalien des Urogenitaltraktes oder eine Hydronephrose aufwiesen wurden aus der Studie ausgeschlossen. 43 Patienten, davon 28 Mädchen (65%) und 15 Knaben (35%) erfüllten die Einschlusskriterien. Acht von den 43 Patienten waren jünger als 3 Monate. Bei fünf von diesen acht Kindern (63%) entsprach die Nierenlänge der Norm.

Die Resultate zeigten dass sowohl bei gesunden, als auch bei BWS Kindern das Längenwachstum der Niere in Abhängigkeit zum Lebensalter steht.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

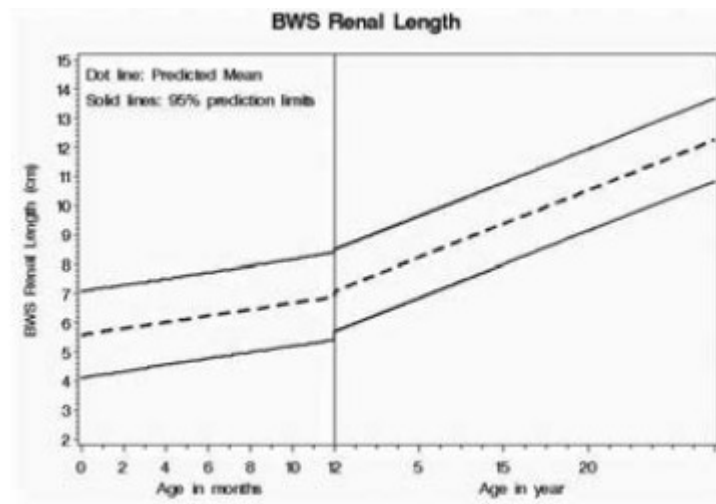
Abb. 8 (40): Beschreibt das renale Wachstum für gesunde Kinder (blaue Linie) und für BWS-Kinder (schwarze Linie). Das renale Wachstum korreliert sowohl bei gesunden als auch bei BWS - Kinder mit dem Alter.



Die Nierenlänge von den Studienteilnehmern die unter einem Jahr alt waren, unterschied sich nicht von der Nierenlänge der gesunden Säuglinge. Im Gegensatz dazu konnte bei jenen Patienten, die über ein Jahr alt waren ein beschleunigtes Längenwachstum der Niere gezeigt werden.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Abb. 9 (40): Beschreibt das beschleunigte renale Wachstum nach dem 1. Lebensjahr.



Anhand der Ergebnisse wurde nochmals verdeutlicht dass kein signifikanter Unterschied in der Nierenlänge bei weiblichen und männlichen BWS Patienten nachgewiesen werden konnte.

Zytomegalie in der Nebenniere:

Bei drei Fällen konnte Zytomegalie in den Nebenniere nachgewiesen werden, jedoch ausschließlich bei den weiblichen Feten in der 19., 23. und 28. SSW. Bei den männlichen Feten gab es keinen Hinweis dafür.

Nävus flammeus:

Interessant war die Erkenntnis, dass im Gegensatz zu dem Zytomegalie Nachweis in der Nebenniere ein Nävus flammeus exklusiv bei den männlichen Feten, in der 38. und zweimal in der 39. SSW, nachgewiesen wurde. Demzufolge entwickelt sich diese faziale Dysmorphie erst am Ende bzw. bei nahezu vollständig reifen männlichen Feten.

2.2. Gegenüberstellung der morphologischen Plazentaveränderungen zwischen weiblichen und männlichen Feten:

Von den 20 beschriebenen Fällen in Tabelle 5 zeigen 15 Feten, davon 8 weibliche und 7 männliche, pathologische Plazentaveränderungen. Ausgenommen sind die Falldokumentationen von Matamala et al., Brown et al., ein Fallbericht eines Feten in der 35.SSW von Drut et al., Berry et al. und Harker et al., da diese keine Angaben zur Morphologie der Plazenta mitlieferten. Sie wurden dennoch in die Tabelle miteinbezogen, da sie wichtige Informationen bezüglich der Morphologie des Feten beinhalten.

Anhand sorgfältiger Analyse der beschriebenen Plazentapathologien in Tabelle 5, sind nun folgende Resultate ersichtlich geworden:

1) Hydropische Villi:

Diese Plazentaveränderung wurde insgesamt achtmal in den 15 Fällen beobachtet, d.h. sie kommt in etwa zu 53% in den beschriebenen Fällen vor. Man konnte keine zeitlichen Präferenzen beobachten, sie kam sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Feten in jedem Stadium der Schwangerschaft vor. Bei den acht angeführten weiblichen Feten wurde diese Pathologie fünfmal nachgewiesen, hingegen ist diese Veränderung nur bei drei von sieben männlichen Fällen beschrieben worden.

Resultierend aus diesen Ergebnissen tritt diese Form der Plazentaveränderung hier zu 62% bei den weiblichen und zu 42% bei den männlichen Feten auf, was darauf hindeuten könnte, dass hydropische Villi vermehrt bei den weiblichen BWS Patienten auftreten.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

2) Hydatidenmole:

Eine Hydatidenmole, wurde in nur zwei Fällen (13%) beschrieben. Man fand diese Morphologie ausschließlich bei den weiblichen Feten (25%) im Gegensatz dazu wurde in keinem männlichen Fall darüber berichtet. Es wurde zunächst in der 17.SSW eine partielle Hydatidenmole beschrieben und im Verlauf der embryonalen Entwicklung konnte in der 27. SSW eine komplette Hydatidenmole diagnostiziert werden.

3) Chorangiom:

Wie die Hydatidenmole wurde auch das Chorangiom sehr selten beschrieben, jedoch wurde es bei beiden Geschlechtern nachgewiesen. Insgesamt konnte man in Summe diese Veränderung in drei von 15 Fällen feststellen, d.h. die Prävalenz dieses Tumors liegt bei den BWS-Patienten bei ca. 20%. Bei den weiblichen Feten hat man diesen Gefäßtumor in zwei von acht Fällen (25%) beobachtet, hingegen bei den männlichen Individuen nur einmal (14%). Bei den Mädchen wurde diese Plazentaveränderung bereits in der 19. und 28.SSW und bei den männlichen Feten erst in der 34.SSW beschrieben.

4) Vergrößerte Stamm- und Terminalzotten:

Sie kommen in insgesamt 27% der Fälle vor. Bei den weiblichen Individuen konnte diese morphologische Veränderung in zwei von acht Fällen (25%) beschrieben werden, ebenso bei den männlichen Individuen (28%). Auffallend war, dass die Anomalie der Stamm- und Terminalzotten bei den weiblichen Feten bereits in der 22. und 27.SSW nachgewiesen wurde, hingegen bei den männlichen Feten erst in der 31. und 39.SSW. Dennoch lässt sich hinsichtlich dieser Plazentapathologie keine Geschlechterpräferenz erkennen.

5) Unreife Zotten:

Sie wurden nur in einem Fall (6%) entdeckt. Diese Form der morphologischen Veränderung konnte bei einem (14%) männlichen Feten in der 39.SSW nachgewiesen werden.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

6) Zystische Plazenta:

Diese Veränderung ist insgesamt zweimal in den 15 Fällen (13%) vorgekommen. Jeweils einmal bei den weiblichen (12%) und einmal bei den männlichen (14%) BWS Patienten. Bei den Mädchen wurde eine zystische Plazenta in der 22.SSW und bei den Knaben bereits in der 18.SSW vorgefunden. Mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pathologie der Plazenta lassen sich hinsichtlich dieser Veränderung nicht nachweisen.

7) Fibrinablagerungen:

Vermehrte Ablagerungen von Fibrin wurden in Summe dreimal (20%) beschrieben. Bei den weiblichen Feten konnte diese Morphologie in der 36.SSW (12%) und bei den männlichen insgesamt zweimal, einmal in der 34. SSW und einmal in der 39. SSW (28%) beobachtet werden. Demnach zeigt sich, dass diese Anomalie vor allem im letzten Schwangerschaftsdrittel auftritt.

8) Vaskuläre Veränderungen:

Insgesamt wurden diese Veränderungen viermal (26%) beschrieben. Die weiblichen Feten wiesen eine deutlich geringere Frequenz dieser Anomalien auf, bei ihnen hat man nur einmal (12%) in der 17.SSW eine Veränderung der Gefäßwand nachweisen können. Im Gegensatz dazu fand man in 43% der Fälle bei den männlichen Feten pathologisch veränderte Gefäße: Der Nachweis erfolgte in der 18.SSW (abnormal stark ausgebildete Gefäßmuskulatur), in der 30.SSW (schlecht vaskularisierte Villi) und in der 34.SSW (dilatierte Gefäße im Chorion und in den Kotyledonen).

Betrachtet man nun die geschlechtsspezifischen Veränderungen der Plazenta, dann kann man daraus folgende Schlussfolgerungen ziehen:

Bei den weiblichen BWS Feten sind die *hydropischen Villi* die am häufigsten beschriebene Pathologie, sie tritt mit einer Frequenz von 62% auf. Bei den männlichen Patienten überwiegen die *vaskulären Anomalien* und treten mit einer Frequenz von 43% auf, annähernd gleich häufig (42%) findet man ödematöse Villi, so gesehen ist das Ergebnis nicht evident

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

genug um eine eindeutige Aussage, bezüglich der am häufigsten vorkommenden Plazentapathologie bei den Knaben, zu machen.

Einen ebenfalls deutlichen geschlechtsspezifischen Unterschied liegt im Fall der *Hydatidenmole* vor: Diese wurde ausschließlich bei den weiblichen Feten beschrieben, umgekehrt dazu lag bei keinem einzigen weiblichen Fetus *unreife Zotten* vor, ausschließlich bei den männlichen Feten wurde die insgesamt sehr selten auftretende Pathologie beschrieben.

Im Falle des *Chorangioms* zeigte sich, dass die weiblichen Feten eher dazu neigen diesen Gefäßtumor zu entwickeln: Während die Mädchen in 25% der Fälle diese Anomalie aufgewiesen haben, konnte man bei den Knaben nur in 14% eine solche Veränderung feststellen.

Ein entgegengesetztes Resultat präsentierte sich im Fall der *Fibrinablagerungen*: Hier konnte man erkennen, dass diese Veränderungen bei den männlichen Feten (28%) häufiger beschrieben wurden als bei den weibliche Feten (12%).

Anhand der Ergebnisse konnte man im Fall der *zystischen Plazenta* einen nur sehr geringen Unterschied zwischen den beiden Geschlechtern erkennen: Bei den weiblichen Individuen haben 12% der Fälle und bei den männlichen Feten 14% eine zystische Plazenta aufgewiesen. Im Gegensatz zur zystisch veränderten Plazenta konnten *vergrößerte Stamm- und Terminalzotten* etwas häufiger beschrieben werden, jedoch war eine Geschlechterprävalenz nur gering nachweisbar: 25% der weiblichen Feten und 28% der männlichen Feten zeigten die oben genannte Anomalie.

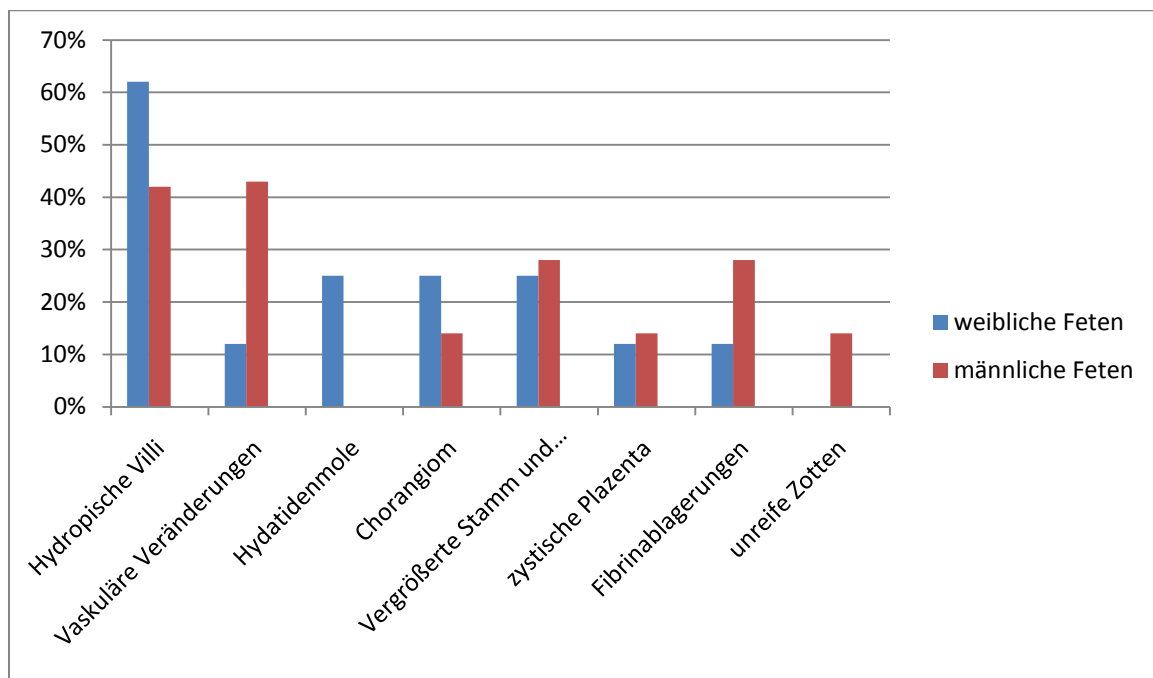
Um die geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Pathologie der Plazenta übersichtlicher präsentieren zu können wurden die Ergebnisse nochmals in Form von zwei Kreisdiagrammen dargestellt:

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Abb. 10: Beschreibt die häufigsten pathologische Plazentaveränderungen bei weiblichen und männlichen BWS-Feten:

Bei den weiblichen Feten wurden in 5 von 8 Fällen hydropische Villi, in 2 von 8 Fällen eine Hydatidenmole, ein Chorangiom sowie vergrößerte Stamm- und Terminalzotten und bei einem von 8 Fällen eine zystische Plazenta, Fibrinablagerungen und vaskuläre Veränderungen nachgewiesen.

Bei den männlichen Feten konnten in 3 von 7 Fällen vaskuläre Veränderungen sowie hydropische Villi, in 2 von 7 Fällen Fibrinablagerungen und vergrößerte Stamm- und Terminalzotten und bei einem von 7 männlichen Feten unreife Zotten, zystische Plazenta und Chorangiome beobachtet werden.



2.3. Gegenüberstellung des Plazentagewichts von weiblichen und männlichen BWS-Feten

Anhand der in Tabelle 5 dargestellten Resultate konnte man folgende Ergebnisse beobachten:

Bei den insgesamt 10 weiblichen Feten lieferten insgesamt 7 Fälle Angaben zum Plazentagewicht. Alle 7 Mädchen (100%) wiesen ein über der 90. Perzentile gelegenes Plazentagewicht auf.

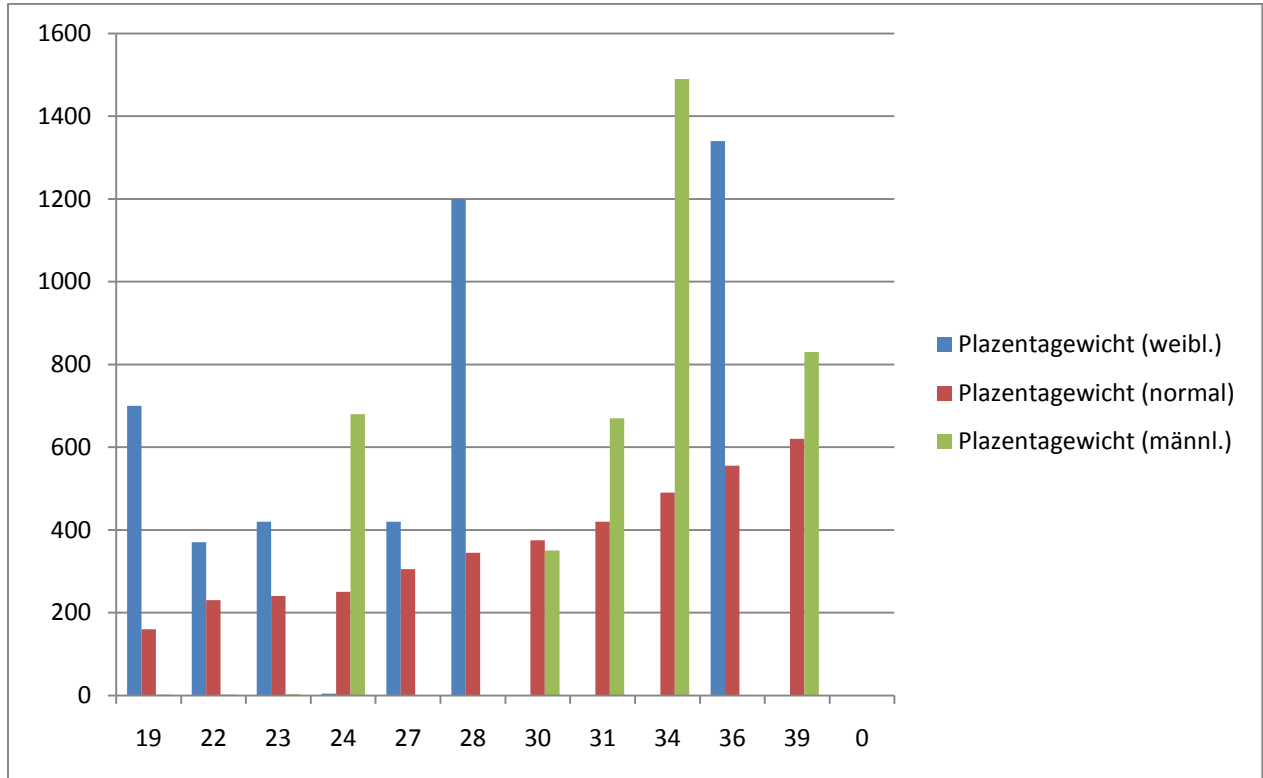
Im Falle der männlichen Feten lagen in 50% der Fälle Angaben zum Gewicht der Plazenta vor. Davon zeigten 4 von 5 (80%) Knaben eine zu schwere Plazenta zum Zeitpunkt der Geburt.

Sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Feten war das Gewicht der Plazenta im gesamten Schwangerschaftsverlauf zu hoch, außer bei einem Knaben entsprach das Plazentagewicht in der 30. SSW der Norm (350g).

Bezogen auf das Plazentagewicht zeigten die oben präsentierten Daten, dass ein Geschlechtsverhältnis von 100%:80% zugunsten der weiblichen Feten vorliegt.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Abb. 11: Schematische Darstellung der Plazentagewichte von weiblichen und männlichen BWS-Feten im Vergleich zu gesunden Feten (41).



D) Diskussion

Abschließend möchte ich in diesem Punkt nochmals die Ergebnisse die im Rahmen dieser Arbeit beschrieben worden sind zusammenfassend darlegen:

Unter anderem galt es zu klären wie die hohe IGF2 Konzentration zu dem charakteristischen BWS - Phänotyp führen kann: Die Ergebnisse aus der Studie von Hedborg et al. (17) 1994 zeigten, dass jene Zellen, die die höchste IGF2 Expression aufweisen, in den Organen vorkommen, die beim BWS am häufigsten vergrößert bzw. verändert sind. Die höchste IGF2 Konzentration konnte im Zytotrophoblasten der Plazenta, gefolgt vom Skelettmuskel der Zunge, in der Leber und den Nieren gemessen werden. Anhand dieser Resultate lässt sich nun die beinahe obligat auftretende Plazentamegalie, Makroglossie, Nephro- und Hepatomegalie erklären. Es sind dennoch nicht alle Organe bei BWS Patienten vergrößert die vermehrt IGF2 freisetzen, diese Feststellung könnte darauf hindeuten, dass die oben genannten Organe vermehrt zur Hypertrophie neigen als andere. Des Weiteren bestand ein großes Interesse darin mögliche geschlechtsspezifische Unterschiede im Phänotyp nachzuweisen: Dazu dienten 10 weibliche und 10 männliche BWS Feten, die bezüglich Morphologie und Gewicht miteinander verglichen wurden. Bei den Majorkriterien Omphalozele und Makroglossie konnte kein aussagekräftiger geschlechtsspezifischer Unterschied nachgewiesen werden. Im Falle des Geburtsgewichts konnte jedoch beobachtet werden, dass die Mädchen in 75% der Fälle und die Knaben in nur 50% der Fälle über der 90. Perzentile lagen. Anhand der Auflistung in den Tabellen, zeigte sich, dass auch die Viszeromegalie nahezu gleichhäufig bei beiden Geschlechtern vorkommt. Das bestätigte sich auch in der 2009 durchgeführten Studie von Ortiz Neira et al. (40), die vor allem die Nierenlänge der weiblichen und männlichen Feten miteinander verglichen haben. Einen deutlicheren Unterschied konnte im Falle der Zytomegalie in der Nebenniere festgestellt werden, was ausschließlich bei den weiblichen Feten nachweisbar war. Im Gegensatz dazu konnte ein fazialer Nävus flammeus wiederum nur bei den männlichen Feten beobachtet wurde. Anhand des Plazentagewichtes präsentierte sich ein Geschlechtsverhältnis von 100%:80%. 100% der Mädchen und 80% der Knaben wiesen ein überdurchschnittliches Plazentagewicht auf. Des Weiteren wurden bei 8 weiblichen und 7 männlichen BWS Patienten die morphologischen Plazentaveränderungen miteinander verglichen: Bei 62% der weiblichen Feten wurden in der Plazenta hydropische

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Villi beschrieben, hingegen bei den Knaben nur in 42% der Fälle. Einen weiteren geschlechtsspezifischen Unterschied konnte im Falle der Hydatidenmole festgestellt werden die ausschließlich bei den Mädchen beobachtet wurde. Als häufigste pathologische Plazentaveränderungen bei den männlichen Feten konnte in 43% der Fälle vaskuläre Veränderungen gefolgt von hydropischen Villi (42%) beobachtet werden.

Abschließend kann man nun sagen, dass die vermuteten geschlechtsspezifischen Unterschiede bei den BWS-Feten, sowohl im Geburtsgewicht als auch im Plazentagewicht und in der Plazentamorphologie nachweisbar waren. In Anbetracht der Resultate kann man vermuten, dass die Mädchen sowohl ein höheres Geburtsgewicht als auch Plazentagewicht im Vergleich zu den Knaben, aufweisen und in weiterer Folge die Plazenta je nach Geschlecht unterschiedliche Pathologien zeigt.

E) Referenzen:

- 1) <http://www.i-am-pregnant.com/images/Beckwith-Wiedemann-Syndrome.jpg>
- 2) Weng E., Mortier G., Graham J., Jr. Beckwith Wiedemann Syndrom: An Update and Review for the Primary Pediatrician. Clin Pediatr 1995, 34, 317-26.
- 3) Heinritz W., Heinritz S., Froster U. Erhöhtes Tumorrisiko verlangt Vorsorge. Pädiatrie Hautnah 2007, 1, 45-8.
- 4) Cohen MM., Overgrowth syndromes: An update. Adv Pediatr 1999; 46:441-91.
- 5) <http://www.surgical-tutor.org.uk/default-home.htm?specialities/paediatric/gastroschisis.htm~right>
- 6) Elliot M, Bayly R, Cole T, Temple IK, Maher ER. Clinical fetures and natural history of Beckwith-Wiedemann syndrome: presentation of 74 new cases. Clin Genet 1994; 46:168-74.
- 7) Palladino AA, Bennett MJ, Stanley CA. Hyperinsulinism in infancy and childhood: When an Insulin level is not always enough. Clin Chem 2008; 54:256-263.
- 8) Shapiro LR., Duncan PA., Davidian MM., Singer N. The Placenta in Familial Beckwith-Wiedemann syndrome. Birth Defects 1982; 18:203-6.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Chitayat D., Rothchild A., Ling E., Friedman JM., Couch RM., Young SL., Baldwin VJ., Hall JG. Apparent postnatal onset of some manifestations of the Beckwith-Wiedemann syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 36:434-9.
- 12) Lage JM. Placentomegaly with massive hydrops of placental stem villi, diploid DNA content and fetal omphaloceles. *Hum Pathol* 1991; 22(6):591-7
- 13) McCowan LM, Becroft DM. Beckwith-Wiedemann syndrome, placental abnormalities and gestational proteinuric hypertension. *Obstet Gynecol* 1994; 83:813-7.
- 14) 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(1):61-4.
- 15) 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.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

- 16) Steele EK, Johnston KM, Parker J. A rare but distinctive placental lesion associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Obstet Gynecol*; 90-1.
- 17) Hedborg F, Holmgren L, Sandstedt B, Ohlsson R. The cell type-specific IGF 2 expression during early human development correlates to the pattern of overgrowth and neoplasia in the Beckwith-Wiedemann syndrome. *AM J Pathol* 1994; 145(4): 802-17.
- 18) Harker CP, Winter T, Mack L. Prenatal diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome. *AJR* 1997; 168: 520-2.
- 19) Narea-Matamala G, Fernandez-Toro MA, Villalabeitia-Urgarte E, Landaeta-Mendoza M. Beckwith-Wiedemann syndrome: Presentation of a case report. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13(10):640-3.
- 20) Chao W, D'Amore. IGF 2: Epigenetic regulation and role in development and disease. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2008; 19(2):111-20.
- 21) Gicquel C, Le Bouc Y. Hormonal regulation of fetal growth. *Horm Res* 2006;65(3):28-33.
- 22) Forbes K, Westwood M. The IGF axis and placental function. *Horm Res* 2008; 69:129-37.
- 23) Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine regulation of feto-placental growth. *Horm Res* 2009; 72:257-65.

- 24) Aplin JD, Lacey H, Haigh T, Jones CJ, Chen CP, Wetswood M. Growth factor-extracellular matrix synergy in the control of trophoblast invasion. *Biochem Soc Trans* 2000; 28:199-202.
- 25) Lacey H, Haigh T, Westwood m, Aplin JD. Mesenchymally-derived insulin-like growth factor 1 provides a paracrine stimulus for trophoblast migration. *BMC Dev Biol* 2002;2:5.
- 26) Miller AG, Aplin JD, Westwood M. Adenovirally mediated expression of insulin like growth factors enhances the function of first trimester placental fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:379-85.
- 27) Bhaumick B, George D, Bala RM: Potentiation of epidermal growth factor-induced differentiation of cultured human placental cells by insulin-like growth factor 1. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:1005-11.
- 28) Yu J, Iwashita M, Kudo Y, Takeda Y: Phosphorylated insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-1 (IGFBP-1) inhibits while non-phosphorylated IGFBP-1 stimulates IGF-I-induced amino acid uptake by cultured trophoblast cells. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8: 65–70.
- 29) Smith S, Francis R, Guilbert L, Baker PN: Growth factor rescue of cytokine mediated trophoblast apoptosis. *Placenta* 2002; 23:322–30.
- 30) Irving JA, Lala PK: Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration: regulation by TGF-beta, IGF-II, and IGFBP-1. *Exp Cell Res* 1995; 217: 419–27.

- 31) Hamilton GS, Lysiak JJ, Han VK, Lala PK: Autocrine-paracrine regulation of human trophoblast invasiveness by insulin-like growth factor (IGF)-II and IGF-binding protein (IGFBP)-1. *Exp Cell Res* 1998; 244: 147–56.
- 32) Sibley CP, Coan PM, Ferguson-Smith AC, Dean W, Hughes J, Smith P, Reik W, Burton GJ, Fowden AL, Constancia M: Placental-specific insulin-like growth factor 2 (Igf2) regulates the diffusional exchange characteristic of the mouse placenta. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 8204–08.
- 33) Irwin JC, Giudice LC: Insulin-like growth factor binding protein-1 binds to placental cytotrophoblast $\alpha 5 \beta 1$ integrin and inhibits cytotrophoblast invasion into decidualized endometrial stromal cultures. *Growth Horm IGF Res* 1998; 8: 21–31.
- 34) McKinnon T, Chakraborty C, Gleeson LM, Chidiac P, Lala PK: Stimulation of human extravillous trophoblast migration by IGF-II is mediated by IGF type 2 receptor involving inhibitory G protein(s) and phosphorylation of MAPK. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3665–74.
- 35) Rogers J, Wiltrout L, Nanu L, Fant ME: Developmentally regulated expression of IGF binding protein-3 (IGFBP-3) in human placental fibroblasts: effect of exogenous IGFBP-3 on IGF-1 action. *Regul Pept* 1996; 61: 189–95.
- 36) Eggenschwiler J, Ludwig T, Fisher P, Leighton PA, Tilgham SM, Efstratiadis A. Mouse mutant embryos overexpressing IGF 2 exhibit phenotypic features of the Beckwith-Wiedemann and Simpson-Golabi-Behmel syndromes. *Genes Dev* 1997; 11:3128-42.

- 37) Brown KW, Gardner A, Williams JC, Mott MG, McDermott A, Maitland NJ. Paternal origin of 11p15 duplications in the Beckwith-Wiedemann syndrome: A new case and review of the literature. *Cancer Genet Cytogenet* 1992; 58:66-70.
- 38) Caroline Berry A, Belton EM, Chantler C. Monozygotic twins discordant for Wiedemann-Beckwith syndrome and the implications for genetic counseling. *J Med Genet* 1980; 17:136-8.
- 39) Sadler TW. Medizinische Embryologie, 9. korrigierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1998; 95.
- 40) Ortiz-Neira CL, Traubici J, Alan D, Moineddin R, Shuman C, Weksberg R, Epelman M. Sonographic assessment of renal growth in patients with Beckwith-Wiedemann syndrome: The Beckwith-Wiedemann syndrome renal normogram. *Clinics* 2009; 64(1):41-4.
- 41) Remmele W. Pathologie 4; zweite neubearbeitete Auflage. Berlin: Springer; 1997.

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

Curriculum Vitae

Name	Kristin Binder
geboren am	15.07.1986 in Schladming/Steiermark
Familienstand	ledig
Staatsbürgerschaft	Österreich

Ausbildung

1996-2004	BG/BRG Stainach
Oktober 2004-heute	Diplomstudium der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz (Österreich)

Berufserfahrung

2002-2008	diverse Ferialtätigkeiten
2007-2008	Mitarbeiterin in der Snowboardabteilung bei GIGA SPORT Graz

Famulaturen

Oktober/November 2005	3-wöchige Famulatur an der Abteilung für Gefäßchirurgie am LKH Graz
Februar 2007	3-wöchige Famulatur an der Abteilung für Allgemeinchirurgie am LKH Graz
Februar 2008	3-wöchige Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin am DKH Schladming
Juli/August 2008	4-wöchige Famulatur an der Abteilung für Innere Medizin am DKH Schladming
September 2009	3-wöchige Famulatur an der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe am LKH Rottenmann

Praktika im 6.Studienjahr

April -Juni 2010	10-wöchiges Praktikum an der Abteilung für Thoraxchirurgie und hyperbare Medizin am LKH Graz
Juli/August 2010	6-wöchiges Praktikum an der Abteilung für Gastroenterologie an

DAS BECKWITH-WIEDEMANN SYNDROM

	der Charite Berlin
August/September 2010	3-wöchiges Praktikum an der Abteilung für Frauenheilkunde und Geburtshilfe an der Charite Berlin
Oktober/November 2010	4-wöchige Famulatur beim Allgemeinmediziner in Graz

Sprach- und EDV-Kenntnisse

Deutsch	Muttersprache
Englisch	fließend in Wort und Schrift
Italienisch	Grundkenntnisse
MS-Office	ausgezeichnete Kenntnisse

Hobbies und Interessen

Sport	Ausdauersport (Laufen, Bergsteigen, Radfahren,...) Kraftsport snowboarding
Medizin	
Reisen	

persönliche Fähigkeiten

Ehrgeiz, Zielstrebigkeit, Genauigkeit, Flexibilität, Stressresistenz