

Masterarbeit

Die pränatale Phänotypisierung des Joubert Syndroms

eingereicht von

Univ.-Doz. Dr. Elisabeth Krampfl-Bettelheim

zur Erlangung des akademischen Grades

Master of Science (MSc)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Radiologie und Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien

unter der Anleitung von

Assoz. Prof. PD Dr. Gregor Kasprian, MBA

Ao. Univ.-Prof. Mag. Dr. Dr. Erwin Petek

Wien, August 2022

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.

Wien, August.2022

Elisabeth Krampfl-Bettelheim eh.

„Man muss messen, was messbar ist, und messbar machen, was noch nicht messbar ist.“ — Wilhelm Dilthey nach Galileo Galilei

Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem Betreuer Gregor Kasprian, der Vorbild und Lehrer im ganz genauen Hinschauen ist, und der mich damit bei der kontinuierlichen Verbesserung meiner täglichen Arbeit ganz wesentlich unterstützt.

Meiner Familie danke ich sehr für ihre immerwährende Geduld und die vielfältige Unterstützung.

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungen
2. Zusammenfassung
3. Abstract
4. Einleitung
 - a. Diagnose
 - b. Epidemiologie
 - c. Pathogenese
 - d. Molekulargenetik
 - e. Genetische Diagnose
 - f. Prognose
 - g. Pränatale Diagnostik
5. Material und Methoden
6. Fallberichte
7. Diskussion
8. Literaturverzeichnis

1. Abkürzungen

CVH Cerebellar Vermis Hypoplasia

DTI Diffusion Tensor Imaging zur Visualisierung der Makroanatomie der weißen Substanz mittel Fetal-MR

DWI Diffusion weighted imaging

JSRD Joubert Syndrome Related Disorders

MRI Magnetic resonance imaging

MTS Molar Tooth Sign

SCP superior cerebellar peduncles (Pedunculi superiores cerebelli)

SSW Schwangerschaftswoche

WES Whole Exome Sequencing

2. Zusammenfassung

Das Joubert Syndrom ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Vermishypoplasie (CVH cerebellar vermis hypoplasia), Hypotonie, Entwicklungsverzögerung und Episoden von Hyperpnoe und Apnoe in der Neugeborenenperiode charakterisiert ist. Neuroradiologisch ist das Syndrom durch das „Molar Tooth Sign“ (MTS) gekennzeichnet, das in der axialen Schnittebene durch verlängerte, verdickte und abnorm positionierte Kleinhirnstiele entsteht.

Pathogene Veränderungen in über 40 Genen sind bekannt, die als ursächlich für Joubert Syndrom gelten. Diese haben ihrerseits variable phänotypische Ausprägungen und können auch andere Syndrome bedingen, da der pathogenetische Mechanismus eine Veränderung an dem primären Zilium, einer Zellorganelle vieler Zelltypen, ist.

Das MTS ist auch bei anderen Erkrankungen zu finden, ist andererseits auch bei einem genetisch und klinisch typischen Joubert Syndrom pränatal nicht immer ausgeprägt.

Anhand von 3 Fallbeispielen werden unterschiedliche Diagnosewege beschrieben. Die Kenntnis der zugrundeliegenden Mutation hat den Vorteil, eine frühe pränatale Diagnose oder eine Präimplantationsdiagnostik zu ermöglichen. Für die Prognosestellung hingegen ist die Bildgebung entscheidend.

3. Abstract

Joubert Syndrome is an autosomal recessive disorder, which involves cerebellar vermis hypoplasia (CVH), hypotonia, developmental delay, an abnormal breathing pattern in the neonatal period, and the presence of the Molar Tooth Sign (MTS) on axial imaging. This is the appearance of elongated, thick superior cerebellar peduncles.

Pathogenic variants in more than 40 genes are known to cause Joubert Syndrome. These have a variable phenotypic appearance and can be associated with distinct other syndromes. The common pathogenetic mechanism is the affected signal transduction pathway in the primary cilium, an organelle which is present in many different cell types.

The MTS can be associated with other syndromes, and on the other hand it is not always present in prenatal imaging in Joubert syndrome.

Based on 3 case studies different histories of Joubert families are described. They make obvious that this Syndrome as well as other ciliopathies is diagnosed by a synthesis of phenotypical description and molecular genetics. Knowledge of the causative mutation has the advantage of enabling diagnostic procedures before or during early pregnancy. To establish a prognosis, however, imaging techniques are essential.

4. Einleitung und Hintergrund

Die Pränataldiagnostik bewegt sich häufig an den Grenzen technischer, ethischer und rechtlicher Möglichkeiten. In den letzten Jahren ist es durch die Entwicklung des NGS (Next Generation Sequencing) möglich geworden, in immer kürzerer Zeit und mit immer geringeren Kosten das gesamte Genom zu sequenzieren. Die Zahl der identifizierten krankheitsverursachenden Gene konnte mittels WES (Whole Exome Sequencing) vervielfacht werden.

Die Auswertung und Interpretation der durch die Sequenzierung gewonnenen Daten stellt insbesondere in der pränatalen Diagnostik eine große Herausforderung dar. Einerseits besteht ein Zeitdruck, weil die Gesetzeslage es in Österreich und in vielen europäischen Ländern erlaubt, dass sich die Eltern bei hochgradigem Verdacht auf eine schwerwiegende Entwicklungseinschränkung für einen Schwangerschaftsabbruch entscheiden können. Andererseits ist gerade aufgrund der möglichen Konsequenz eines Schwangerschaftsabbruchs die Erstellung einer möglichst genauen Prognose entscheidend für das Kind und auch für das Schicksal der gesamten Familie.

Gerade bei einem genetisch und klinisch so vielgestaltigen Syndrom wie dem Joubert Syndrom stellt die pränatale Beratungssituation eine besondere Herausforderung dar.

Ziel dieser Arbeit ist es, die bekannten genetischen Ursachen und klinischen Charakteristika des Joubert Syndroms zusammenzufassen, um damit den aktuellen Rahmen für die Einschätzung der Prognose nach einer pränatalen Diagnose zu beschreiben. Die Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternalen Medizin der Universitätsklinik für Frauenheilkunde in Wien ist ein Perinatalzentrum und hat durch seine multidisziplinären diagnostischen Möglichkeiten eine hohe Fallzahl an seltenen Erkrankungen, insbesondere durch die Zusammenarbeit mit der klinischen Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskeletale Radiologie der Universitätsklinik für Radiologie als Zuweisungszentrum für fetale Magnetresonanztomographie. Damit stand eine sehr rezente Fallserie zur Verfügung, um den diagnostischen Weg und die Entscheidungsfindung der

werdenden Eltern für das pränatal diagnostizierte Joubert Syndrom beispielhaft darzustellen.

6.a. Diagnose

Das Joubert Syndrom ist eine autosomal rezessiv vererbte Erkrankung, die durch Vermishypoplasie (CVH cerebellar vermis hypoplasia), okulomotorische Apraxie, Muskelhypotonie, Entwicklungsverzögerung, geistige Einschränkung, und Episoden von Hyperpnoe und Apnoe in der Neugeborenenperiode charakterisiert ist (1). Diese Symptome sind durch Fehlentwicklungen im Bereich von Mittelhirn und Kleinhirn bedingt. Neuroradiologisch ist der entscheidende Befund neben der Hypoplasie des Kleinhirnwurmes das MTS (2). Diese Veränderung ist auch bei mehreren anderen Syndromen zu finden, wie bei Dekaban-Arima, Senior-Löken, and Váradi- Papp Syndrom und auch bei COACH Syndrom (CVH, oligophrenia, ataxia, coloboma, and hepatic fibrosis). Weiters wurden Merkmale des Joubert Syndroms zusammen mit Polymicrogyrie (3)(4), Leber congenital amaurosis (LCA) und okzipitaler Enzephalocele beobachtet (5). Der Befund des MTS bei mehreren voneinander verschiedenen Syndromen deutete darauf hin, dass es einen gemeinsamen pathogenetischen Mechanismus gibt. Daher entstand für diese Erkrankungen die Bezeichnung „Joubert Syndrome related Disorders“ (JSRD).

Die Definition des Joubert Syndroms unterliegt einen gewissen Entwicklungsprozess. Marie Joubert beschrieb im Jahr 1969 vier kanadische Geschwister, deren Eltern entfernt verwandt waren. Die Kinder hatten eine ausgeprägte neurologische Störung mit Episoden von Hyperpnoe, abnormen Augenbewegungen, Ataxie und einer generellen psychomotorischen Entwicklungsverzögerung. Dazu beschrieb sie eine partielle oder komplette Agenesie des Kleinhirnwurms, ein Kind hatte eine okzipitale Myelomeningocele (6).

Maria und Boltshauser definierten im Jahr 1999 neue Kriterien für das Joubert Syndrom (7). Dabei wurde unterschieden zwischen häufigen Anomalien, das sind MTS, Hypotonie und kognitive Entwicklungseinschränkung, und den assoziierten Anomalien. Das essenzielle neue Kriterium für eine Diagnose war eine auffällige Struktur neuroradiologisch darstellbare Struktur, für die 1997 der Begriff

Molar Tooth Sign (MTS) geprägt worden war (8). Das ist eine unverwechselbar charakteristische Veränderung der oberen Kleinhirnstiele (9). MTS umfasst einerseits einen breiteren, tiefen Einschnitt in der fossa interpeduncularis, die an eine Zahnkrone erinnert. Andererseits sehen die verlängerten, verdickten und horizontal positionierten obere Kleinhirnstiele wie die Wurzeln eines Backenzahns aus (Abbildung 1). Diese Veränderung kommt in einer parallel zur Schädelbasis geführten axialen Schnittebene am Übergang vom Pons zum Mesencephalon zur Darstellung. Dazu ist der Kleinhirnwurm hypoplastisch oder fehlend.

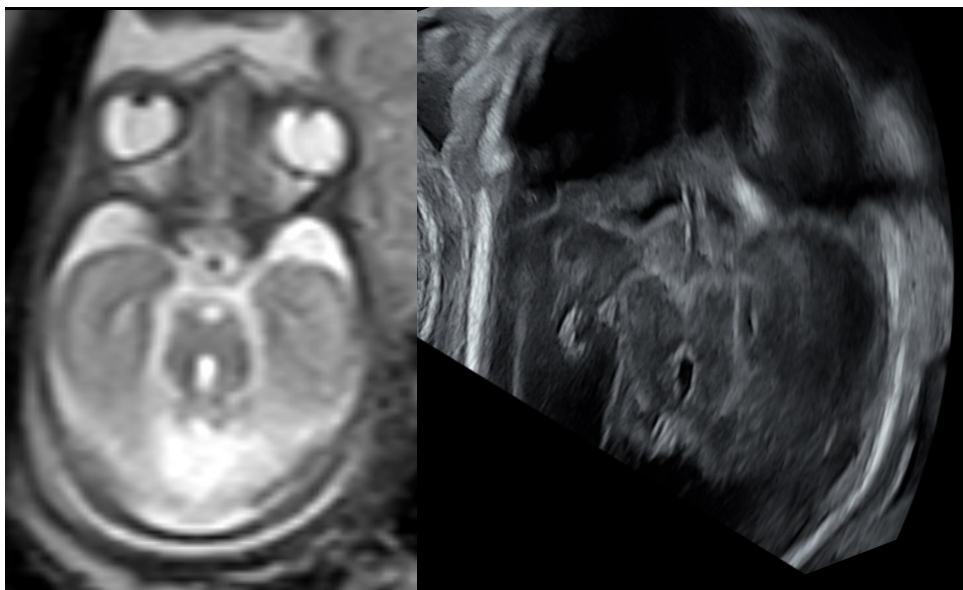


Abbildung 1: Das Molar Tooth Sign (MTS) im 2. Schwangerschaftsdrittel im fetalen MRI (links) und in der fetalen Neurosonographie (rechts). Der geschlossene Pfeil weist auf die tiefe fossa interpeduncularis, die offenen Pfeile auf die verlängerten und verdickten Kleinhirnstiele

Die Hypotonie besteht bei allen Betroffenen. Sie ist durch einen schwachen posturalen Muskeltonus gekennzeichnet. Die Kinder zeigen kaum spontane Bewegungen. Joubert hat dieses Symptom als schlaffen Muskeltonus beschrieben (6). Diese Schlaffheit kann in der Neugeborenenzeit und Kindheit besonders ausgeprägt sein. In weiterer Folge entwickeln die Betroffenen ein unsicheres breitbeiniges Gangbild und einen Intentionstremor der Arme. Die Balance ist eingeschränkt. 75 % der Kinder lernen zu sitzen, und 50 % lernen zu gehen. Beides entwickelt sich später als in der gesunden Vergleichsgruppe. Dazu kommen weitere

Entwicklungseinschränkungen, und zwar im adaptiven Verhalten und in der motorischen und sprachlichen Entwicklung. Häufig handelt es sich um schwerwiegende Beeinträchtigungen.

Unter die weiteren diagnostischen Kriterien fallen abnormale Atemmuster, insbesondere bei Kleinkindern, bei denen eine Tachypnoe abwechselnd mit Apnoe auftritt. Viele Kinder zeigen abnorme Augenbewegungen aufgrund einer okulomotorischen Apraxie (10).

Weniger als die Hälfte der von Joubert Syndrom Betroffenen entwickelt eine Retinadystrophie, polyzystische Nierenerkrankungen, Enzephalocelen, Leberfibrosen, Polydaktylien und andere Fehlbildungen. Microcephalie, Hydrocephalus, supratentorielle Fehlbildungen und Krampfanfälle sind keine typischen Merkmale (11)(12).

6.b. Epidemiologie

Die Inzidenz von Fehlbildungen des Vermis cerebelli wird mit 1:10.000 geschätzt, und die Inzidenz des Joubert-Syndroms wird von mehreren Autoren mit 1:80.000-1:100.000 Lebendgeburten angegeben (13). Das ist allerdings möglicherweise eine Unterschätzung, da besonders in der Vergangenheit das Bewusstsein für diese Erkrankung gefehlt hat. Es haben sich die für die Diagnose entscheidenden Nachweismethoden in der Bildgebung und in der Genetik beträchtlich weiterentwickelt.

Als autosomal rezessiv vererbte Erkrankung tritt das Joubert Syndrom aufgrund des Gründer-Effektes („founder mutation“) in isoliert lebenden Populationen mit gemeinsamen Vorfahren häufiger auf.

6.c. Pathogenese

Das Joubert Syndrom entsteht durch Veränderungen am primären Zilium, es gehört zu den Ziliopathien. Primäre Zilien sind von Zellmembran umgebene einzelne Zellfortsätze. Es sind unbewegliche Organellen, die sich an der Oberfläche von fast allen Zelltypen befinden. Intakte primäre Zilien sind für fundamentale embryonale Entwicklungs-Reaktionsketten notwendig, wie zum Beispiel Sonic hedgehog, wingless und planar cell polarity. Diese sind Teil der der Entwicklung des Nervensystems, der Netzhaut, der Nieren, der Gallengänge und der Extremitäten.

Der Aufbau der primären Zilien ist aus Mikrotubuli. Sie haben eine essentielle Rolle in der Signalgebung und Signalaufnahme bei Zellen von Eukaryoten (14)(15). Ihr molekularer Aufbau unterscheidet sich von den motilen Zilien. Erst eine rezente Studie konnte mittels Kryo-Elektronen-Tomographie interessante Details zeigen. An der Basis des Ziliums sind Doublets von 9 Mikrotubuli zu finden. Weiter distal sind EB1-bekleidete Mikrotubuli und Aktinfilamente zu sehen (16).

Da bei fast alle Zellen das Zilium ein für die Entwicklung essentielle Zellorganelle darstellt, umfassen Ziliopathien eine Gruppe von Erkrankungen, die viele verschiedene Organsysteme betreffen können (Tabelle 1).

Tabelle 1 Ziliopathien

- Kartagener-Syndrom
- Nephronophthise
- Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Syndrom (LMBBS)
- Meckel-Gruber-Syndrom
- Senior-Løken-Syndrom
- Bardet-Biedl-Syndrom
- Joubert-Syndrom
- Einige Arten der Retinopathie
- Zystenleber
- Bestimmte Hydrozephalus-Formen
- Oro-fazio-digitales Syndrom Typ 1
- rezessiv und dominant vererbliche Zystennieren (ARPKD, ADPKD)
- medullär-zystische Nierenerkrankung (ADMCKD)
- Alström-Syndrom (ALMS)
- Kurzrippen-Polydaktylie-Syndrom (SRPS)
- Kranio-ektodermale Dysplasie
- Ellis-van-Creveld-Syndrom (EVC)
- Asphyxierende Thoraxdysplasie (ATD)

6.d. Molekulargenetik

Ziliopathien sind Erkrankungen, die durch eine defekte Zilienfunktion entstehen (17). Sie können von Mutationen verursacht werden, die verschiedene Komponente der Transitionszone betreffen. Das ist ein Bereich in der Nähe der Basis des Ziliums, der die Eiweißzusammensetzung der Membran reguliert. Die dreidimensionale Positionierung der Schlüsselproteine in der Transitionszone konnte mittels STORM (two-colour stochastic optical reconstruction microscopy) Mikroskopie dargestellt werden. (18). Mit Joubert Syndrom und Nephronophthisis assoziierte Mutationen im *RPGRIP1L* oder *TCTN2* Gen verändern die Lage bestimmter Proteine in der Transitionszone. Mit dem Joubert Syndrom assoziierte Veränderungen im *RPGRIP1L* stören die SMO Akkumulation in der Transitionszone. Andere Transitionszonen-Gene wie *B9D1*, *TCTN2*, *TMEM231* and *RPGRIP1L* sind auch beim Meckel Syndrom (MKS) mutiert. MKS zeichnet sich durch Nierenzysten, Polydaktylie okzipitale Encephalocelen aus. Viele dieser Gene verursachen auch Joubert Syndrom, das definiert ist durch eine Kleinhirnhypoplasie und einen auffälligen Hirnstamm im Sinne eines MTS.

Die Transitionszone regelt die Proteinzusammensetzung der Zilienmembran. Zum Beispiel benötigt SMO, ein essentieller Mediator des Sonic Hedgehog pathways (SHH) die Anreicherung bestimmter Transitionszonenproteine (*B9D1*, *TMEM231* und *TCTN2*) in der Zilienmembran (19)(20). Auch nur das Fehlen eines dieser Proteine führt zu Hedgehog-assoziierten Entwicklungsstörungen. Dazu gehören Defekte in der kommissuralen Axon guidance (21), die bei Joubert Syndrom die Bahnen in den Kleinhirnstielen und auch in der Pyramidenbahn betreffen könne. Im Mausmodell konnte erstmals gezeigt werden, dass *ARL13B*, in dem pathogene Veränderungen ursächlich für Joubert Syndrom bekannt sind, Zellproliferation und Axon guidance reguliert und eine Rolle für die Bildung der Bahn der oberen Kleinhirnstiele spielt (22).

6.e. Genetische Diagnose

Die postnatale Diagnose des Joubert Syndroms basierte auf den charakteristischen klinischen Merkmalen und dem neuroradiologischen Befund. Genetisch ursächlich sind zurzeit pathogene Varianten in über 40 Genen bekannt, die Joubert Syndrom verursachen (23) (24). Die meisten sind autosomal, pathogene Varianten im *OFD1* Gen werden X-chromosomal vererbt (25). Bei über zwei Drittel der Individuen mit der klinischen Diagnose Joubert Syndrom kann die molekulare Diagnose mittels Identifizierung von bi-allelischen pathogenen Varianten gestellt werden.

Die Herangehensweise an molekulargenetische Testung kann aus einer auf bestimmte Gene gezielten Testung mittels Multigene Panel bestehen, und auf einer genomweiten Sequenzierung. Gezieltes Testen setzt voraus, dass der Kliniker bestimmt, welche Gene am wahrscheinlichsten involviert sind. Bei genomweiter Testung ist das primär nicht notwendig. Aufgrund der ausgeprägtem klinischen und genetischen Heterogenität des Joubert Syndroms wurde von einem Zentrum für eine kombinierte Herangehensweise vorgeschlagen (26). Es kann mit einem Multigen-Panel begonnen werden. Wenn damit keine molekulargenetische Diagnose gestellt werden kann, wird danach ein WES durchgeführt werden.

Multigen- Panels sind in jedem Labor verschieden. Ihre diagnostische Sensitivität kann daher unterschiedlich sein und ändert sich sehr wahrscheinlich über die Zeit. Manche Panels enthalten möglicherweise auch Gene, die nicht mit der untersuchten Erkrankung assoziiert sind. Kliniker müssen bestimmen, mit welchem Panel am wahrscheinlichsten die genetische Ursache für den klinischen Befund herauszufinden ist. Gleichzeitig sollten die Varianten mit unklarer Signifikanz und pathogene Varianten in Genen, die den Phänotyp nicht erklären, möglichst vermieden werden. Manche Labors haben Exom-Analysen etabliert, die auf den vom Kliniker angegebenen Phänotyp fokussiert sind.

Eine umfassende genomweite Testung wird mittels Sequenzierung des Exoms oder des Genoms durchgeführt.

Single Gene Testung ist beim Joubert Syndrom nicht sinnvoll, außer bei bestimmten ethnischen Gruppen. So ist bei den Ashkenaze eine Mutationen

p.Arg73Leu in *TMEM216* bekannt (27), und bei den Hutterern p.Arg18Ter in *TMEM237* (28).

6.f. Die Prognose

Die umfassendste klinische Studie Beschreibung des Joubert Syndroms ist in einer Arbeit von Poretti et al veröffentlicht. Es wurden 110 Patient*innen neuroradiologisch und genetisch untersucht und die Befunde wurden mit Entwicklungstests verglichen (26). Einschlusskriterium war das ein MTS, aufgrund dessen die Diagnose Joubert Syndrom festgelegt worden war.

Bei allen Patient*innen wurde eine Hypoplasie des Vermis beschrieben. Diese Veränderung wurde bei 43% als schwerwiegend war, bei 27% als moderat, und bei 29% als mild klassifiziert. Bei einem Kind war kein Wurmgewebe zu sehen (Agenesie der Vermis cerebelli). Zusätzlich zur Hypoplasie erschien der Vermis bei 94 % der Fälle dysplastisch. Der vierte Ventrikel war bei 70 % vergrößert und hatte bei 98 % eine abnorme Form, mit einer Verlagerung des Fastigiums nach oben und hinten.

Die Form des MTS variierte beträchtlich. Die pedunculi superiores cerebelli (SCP) waren bei 4 % asymmetrisch. Die axiale Orientierung der SCP war in 50% der Fälle parallel, und bei den anderen variabel, also A-förmig, V-förmig oder gebogen. Die sagittale Orientierung der SCP war bei 80% horizontal und bei 9% aufsteigend oder schräg, im Gegensatz zur normalen absteigenden Ausrichtung. Die pedunculi cerebelli waren bei 30% der Patient*innen asymmetrisch. Der 4. Ventrikel war bei 70% vergrößert und das Fastigium war nach oben rotiert. Die fossa posterior war bei 42% vergrößert. Bei 66 % war Größe oder Form des Hirnstamms abnormal, drei hatten eine prämesencephale Heterotopie. 12% zeigten eine Protuberanz der ventralen Hirnstammkontur des Mittelhirns, bei 4% war eine dorsale Protuberanz am Übergang vom Hirnstamm zur Medulla oblongata (cervico-medullary junction). Es wurden zusätzlich supratentorielle Fehlentwicklungen gefunden: eine Malrotation des Hippocampus (28 %), Ventrikulomegalie 23 %, und in einzelnen Fällen eine Agenesie des Corpus callosum, Heterotopien, Hypothalamushamartome, ein fehlendes Septum pelucidum, Polymicrogyrie,

okzipitale Meningocelen, fusionierte Thalami, und ein abnormes Signal der weißen Substanz.

In dieser Studie wurden bei 61 der 110 Patient*innen die neurokognitive Entwicklung evaluiert. Der FSIQ (full scale intelligence quotient) wurde gemessen und war im Durchschnitt deutlich unter dem Mittelwert von 100 (1SD = 15). Die untersuchten Patient*innen lagen im Bereich von 44-88. Rund 10% waren im Bereich des niedrigen Durchschnitts, 35% hatten einen „boderline“ FSIQ, und 55% waren im Bereich der intellektuellen Behinderung. Der VBAC (Vineland Adaptive Behaviour Composite) wurde bei 32 Patient*innen erstellt. Ein Score zwischen 90 und 109 stellt eine durchschnittliche adaptive Funktion dar. Drei Patientinnen hatten einen Score im Bereich des niedrigen Durchschnitts, 5 Patientinnen hatten einen grenzwertigen Score, und 22 Patient*innen, also rund 30%, hatten einen Score im Bereich der intellektuellen Behinderung.

Die Bildgebung (Neuroimaging) zeigte keine Korrelation zwischen dem Ausmaß der intellektuellen Einschränkung mit der Größe des Kleinhirns und keine Korrelation mit Anomalien des Hirnstamms oder supratentoriellen Anomalien. Nur das Ausmaß der Vermishypoplasie zeigte eine statistisch signifikante Korrelation mit der Entwicklungseinschränkung. Je ausgeprägter die Hypoplasie des Kleinhirnwurmes war, umso schwerwiegender die intellektuelle Einschränkung.

Die ursächliche genetische Veränderung war bei 81% der Patient*innen identifizierbar. Das Ausmaß der intellektuellen Behinderung war nicht durch die verschiedenen betroffenen Gene vorhersagbar. Das Ausmaß der Entwicklungseinschränkung kann sehr unterschiedlich sein, sogar unter Geschwistern mit der gleichen genetischen Veränderung. Daraus lässt sich schließen, dass die kognitive Funktion nicht ausschließlich durch die zugrunde liegende genetische Ursache bedingt ist.

Es konnte ein großes Spektrum von anderen neuroradiologischen Veränderungen festgestellt werden und es besteht kein Zusammenhang zwischen dem neuroradiologischen Befund und der genetischen Veränderung.

Zusammenfassend zeigte diese wichtige Studie für das Joubert Syndrom, dass nur die morphologischen Befunde eine Prognose ermöglichen. Das Ausmaß der

Vermishypoplasie korreliert mit der neurologischen Entwicklung des Kindes. Hingegen besteht kein Zusammenhang zwischen der ursächlichen Mutation und dem Ausmaß der Behinderung.

6.g. Pränatale Diagnostik des Joubert Syndroms

Seit einigen Jahren kann die Diagnose aufgrund charakteristischer Veränderungen des Gehirns immer häufiger bereits pränatal gestellt werden. Wie im postnatalen MRI gilt auch pränatal das molar MTS als pathognomonisch (29). Diese charakteristische Veränderung wurde vor gut 20 Jahren erstmals postnatal beschrieben (9).

Von postnatalen neuroradiologischen Untersuchungen ist auch bekannt, dass eine unterschiedlich ausgeprägte Hypoplasie des Kleinhirnwurmes ein charakteristischer Befund ist. Damit ist eine Unterscheidung des Dandy Walker Syndroms wichtig, da die Prognose im Vergleich zum Joubert Syndrom sehr unterschiedlich ist. Beim Dandy Walker Syndrom kann der Pons hypoplastisch sein, aber der Übergang von Pons zum Mittelhirn ist normal und zeigt kein MTS (30).

Es gibt noch weitere sehr unterschiedliche zystische Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube, und die Prognose variiert zwischen einer vollkommen unauffälligen Entwicklung und einer ausgeprägten Entwicklungseinschränkung. In der pränatalen Bildgebung bestanden in der Beschreibung der Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube lange Zeit große Variationen und Missverständnisse. Das erschwerte die Erstellung einer sinnvollen Diagnose zur Einschätzung der Prognose. Dovjak et al (31) haben eine Klassifikation erstellt, die auf fetalen Magnetresonanzuntersuchungen basiert. Mittels Messungen von Mittelhirn und Kleinhirn im Mitt-Sagittal schnitt war eine Quantifizierung der Fläche des Kleinhirnwurmes, des Winkels zwischen Hirnstamm und Kleinhirnwurm und eine Beschreibung der Zahl der Lobuli des Kleinhirnwurmes möglich. Weiters wurde die Größe von Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata gemessen und mit Referenzwerten von normal entwickelten Feten verglichen (31). Damit ist eine Differenzierung der zystischen Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube besser möglich. Die 3 Gruppen, Blake's pouch Zyste, Hypoplasie des Kleinhirnwurmes und Dandy Walker Malformation sind voneinander abgrenzbar, indem zwischen

Malposition und Hypoplasie des Kleinhirnwurmes unterschieden wird und zusätzlich durch die Zahl der Lobuli des Kleinhirnwurmes.

Basierend auf postnatalen Untersuchungsergebnissen, die gezeigt haben, dass eine Korrelation zwischen dem Grad der Entwicklungseinschränkung mit dem Ausmaß der Vermis-Hypoplasie besteht, ist die Möglichkeit der pränatalen Quantifizierung der Kleinhirnhypoplasie eine Basis für eine auch eine bessere Prognosestellung bei Joubert Syndrom.

Eine pränatale Diagnose ist durch eine fetale Magenresonanztomographie und durch eine fetale Neurosonographie möglich. Zur Selektion von Patientinnen für diese spezialisierten Untersuchungen ist die Vorgeschichte wichtig. Wenn bereits ein Kind von der Erkrankung betroffen ist, besteht bei dem autosomal rezessiven Erbgang ein Wiederholungsrisiko von 25%. Das ist eine klare Indiktion für eine Zuweisung an ein spezialisiertes Zentrum, an dem diese Untersuchungen durchgeführt werden. Die meisten Fälle von Joubert Syndrom treten aber bei der ersten Schwangerschaft auf, wenn der Trägerstatus der Eltern nicht bekannt ist. Bei diesen Schwangerschaften ohne positive Anamnese fallen beim Organscreening Hinweiszeichen für Joubert Syndrom auf.

Das Organscreening in der Schwangerschaftswoche 20-23 umfasst eine Untersuchung der fetalen Anatomie mittels standardisierter Schnittebenen. Die Untersuchung von Kopf und Gehirn beinhaltet 2 axiale Schnittebenen (Abbildung 2) (32). Die erste Ebene ist eine transventrikuläre Ebene. Hier werden das Cavum septi pelucidi, das Genu des Balkens, und die Vorderhörner sowie die von Plexus choroideus teilweise ausgefüllten Hinterhörner der Seitenventrikel des Gehirns beurteilt. Die zweite Schnittebene wird als transzerebelläre Schnittebene bezeichnet. Sie liegt in einem Winkel zur ersten Schnittebene parallel zur Schädelbasis. Hier wird ein Querschnitt der Kleinhirnhemisphären und des Kleinhirnwurms beurteilt und die Zisterna magna wird dargestellt und gemessen. Grundsätzlich wird Form und Intaktheit des Schädelknochens beurteilt und die Symmetrie des Gehirns.

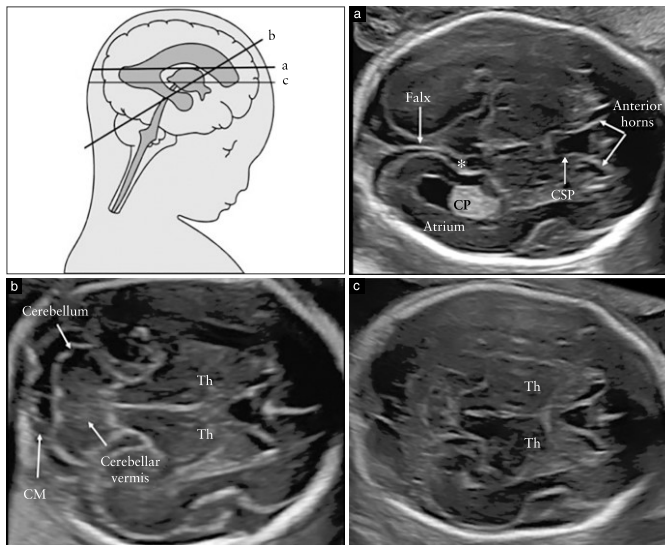


Abbildung 2: Schnittebenen Screening ZNS Es werden 3 Schnittebenen beurteilt: die transventrikuläre Schnittebene (a), die transcerebelläre Schnittebenen (b), und die tranthalamische Schnittebene (c). Licensed for use by John Wiley and Sons, Publisher, 12.8.2022

Bei Auffälligkeiten wird eine fetale Neurosonographie durchgeführt. Dabei werden sowohl weitere axiale Schnittebenen als auch koronale und sagittale Ebenen untersucht (Abbildung 3) (33). Supratentoriell wird die Entwicklung der Großhirnrinde anhand der dem Gestationsalter entsprechenden Gyrierung beurteilt, es wird der Balken im Sagittalschnitt auf Intaktheit überprüft und die Ventrikel auf ihre glatte Kontur.

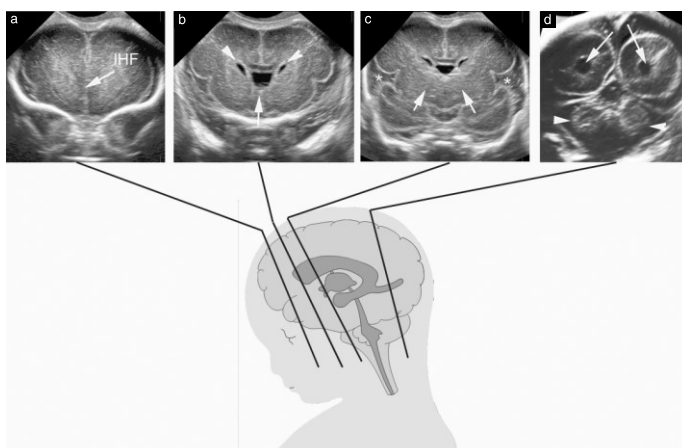


Abbildung 3: Schnittebenen fetale Neurosonographie. Coronalschnitte. Licensed for use by John Wiley and Sons, Publisher, 12.8.2022

Infratentoriell kann die Form des Kleinhirnwurms im Sagittalschnitt dargestellt und die Fläche gemessen werden. Dabei wird der Winkel des Kleinhirnwurmes zum Hirnstamm beurteilt und gemessen, und die Größe des Kleinhirnwurmes in 2 Durchmessern. Es kann auch die Lobulierung beurteilt werden (34).

Im Fetal-MRI können im Sagittalschnitt Mittelhirn, Hirnstamm und Kleinhirnwurm dargestellt werden. Es gibt Referenzwerte für Länge und Durchmesser von Mesencephalon, Pons und Medulla oblongata, ebenso wie für die Vermisfläche (35).

Die erweiterte Ultraschall-Untersuchung im ersten Trimenon entspricht dem Ersttrimester-Screening in der Schwangerschaftswoche 11-14. Diese Untersuchung hat 3 Schwerpunkte. Die Beurteilung der Wahrscheinlichkeit für Chromosomenanomalien, die Wahrscheinlichkeit für Präeklampsie und die frühe Fehlbildungsdiagnose. Im Zuge dessen wird das fetale Gehirn untersucht. Veränderungen in der hinteren Schädelgrube können zum einen ein Hinweis auf eine offene Spina bifida sein (36)(37). Zum anderen wurde bereits vor vielen Jahren beschrieben, dass ein erweiterter 4. Ventrikel sich später als eine zystische Malformation der hinteren Schädelgrube erweisen kann (38). Mittels transvaginaler Ultraschalluntersuchung können Fehlbildungen auch in dieser frühen Schwangerschaftswoche genauer eingeschätzt werden (39).

Ersttrimester-Screening und Organscreening gehören in der Schwangerenbetreuung in Österreich zur pränatalen Diagnose von Fehlbildungen für alle Schwangeren zu den empfohlenen Untersuchungen. Werdende Eltern können sich in Österreich nach der Diagnose einer Fehlbildung grundsätzlich für das Fortsetzen der Schwangerschaft entscheiden. Oder falls ...“ eine ernste Gefahr besteht, dass das Kind geistig oder körperlich schwer geschädigt sein werde“ (StGB §97 Abs. 1) hat die Mutter die Möglichkeit den straffrei gestellten Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation zu wählen. Dieser wäre bis zu einer fortgeschrittenen Schwangerschaftswoche möglich – also auch nach Beginn der fetalen Lebensfähigkeit.

Die Mitteilung, dass das ungeborene Kind womöglich krank oder nicht lebensfähig sein könnte, stellt für die werdenden Eltern eine akute Krise dar. In

dieser Situation ist keine Entscheidungsfindung möglich. Es geht zu Beginn darum, die Spannung und die starken Gefühle wie Trauer, Wut, Enttäuschung und Hoffnungslosigkeit mit dem Paar emotional auszuhalten. Mit Hilfe der unterschiedlichen Untersuchungen ist es besonders wichtig, aus Verdachtsmomenten eine möglichst präzise Diagnose abzuleiten. Beides ist wichtig, damit die Paare und insbesondere die Frau ihre Entscheidung als autonom erleben und auch Jahre später noch dazu stehen können.

Wenn die Schwangere sich für ein Fortsetzen der Schwangerschaft entscheidet, wird sie in regelmäßigen Abständen für Untersuchungen und Gespräche wiederbestellt, und es wird in interdisziplinären Board Meetings die optimale Betreuung des Kindes nach der Geburt geplant. Gegebenenfalls beinhaltet das eine palliative Betreuung an der Klinik und auch zu Hause unterstützt durch ein mobiles Betreuungsteam.

Der Ablauf der Beratung, Entscheidungsführung und Durchführung eines Schwangerschaftsabbruchs an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde ist standardisiert: Es erfolgt eine Besprechung im interdisziplinären Team, das sich aus mit dem Fall befassten Spezialisten der Fetalmedizin, Geburtshilfe, Radiologie, Psychologie und Kinderneurologie zusammensetzt. Voraussetzung ist, dass zusätzlich zur Ultraschalldiagnose ein MRI-Befund vorhanden ist, eine genetische Untersuchung veranlasst wurde und - im Fall einer Gehirnfehlbildung – dass ein kinderneurologisches Beratungsgespräch stattgefunden hat.

Schwangerschaftsabbrüche werden durch medikamentöse Geburtseinleitung mit Mifegyne®/Misoprostol durchgeführt, ab der Schwangerschaftswoche 22+0 nach vorangegangenem Fetozyd.

Teil des Teams sind Psychologinnen. Sie sind in der Ambulanz bei der ersten Befundbesprechung anwesend und stellen sich den Patientinnen vor. Danach stehen sie für Gespräche zur Verfügung. Im stationären Setting bieten sie täglich Gespräche an. Im Rahmen eines Pflegeprojekts auf der Station und bei einfühlsamer Begleitung der Hebammen im Kreißaal unterstützen sie die Paare dabei, ihr Kind kennenzulernen und zu verabschieden. Sie helfen, Erinnerungen an das Kind zu schaffen, damit es ein Teil der Familiengeschichte werden kann.

Darüber hinaus informieren sie über Bestattungsmöglichkeiten und über die Amtswege, die anstehen.

5. Material und Methoden

Es wurde eine Suche nach den Stichworten Joubert Syndrom, Hypoplasie des Kleinhirnwurmes und MTS in der seit 2002 bestehenden Datenbank der Abteilung für Neuroradiologie gesucht. 25 Einträge erfüllten die Verdachtsdiagnose Joubert Syndrom. Eine Suche im Datenbankprogramm (View Point) der Abteilung für fetomaternalen Medizin an der Universitätsklinik für Frauenheilkunde ergab, dass 14 davon in der Schwangerschaft dort betreut worden waren. Seit dem Jahr 2018 werden bei Auffälligkeiten des Gehirns Trio WES Untersuchungen durchgeführt. Dabei konnten bei 3 Feten mit klinisch bestehendem Verdacht auf Joubert Syndrom krankheitsverursachende Veränderungen gefunden werden. Die Anamnese der Patientinnen wurden aus View Point entnommen, ebenso die Ultraschalluntersuchungen und der Inhalt der Beratungsgespräche. Die Beratungsgespräch an der Kinderklinik und die Befunde der Geschwisterkinder wurden dem krankenhausinternen Dokumentationssystem AKIM entnommen.

Die Ultraschalluntersuchungen waren auf High-End Geräten (GE Healthcare, Voluson E10) mit einem transabdominalen (GE RAB4-8-D) oder transvaginalen (GE RIC5-9D) Schallkopf durchgeführt worden. Die Screening-Untersuchungen wurden anhand nationaler und internationaler Richtlinien durchgeführt (40)(41)(42), die fetale Neurosonographie anhand der Richtlinien der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG) (33).

Die fetalen MRI Untersuchungen wurden auf einem 1.5-Tesla (T) Gerät (Ingenia, Philips Healthcare, Endhoven, The Netherlands) oder einem 3-T Gerät (Achieva, Philips Health-care) nach den Richtlinien der ISUOG (43) an der Univ. Klinik für Radiodiagnostik der Medizinischen Universität Wien durchgeführt.

Alle genetischen Untersuchungen wurden vom Institut für medizinische Genetik der Medizinischen Universität Wien durchgeführt.

6. Fallberichte

Fall 1

Ein nicht enger verwandtes Paar kurdischer Abstammung kam im Jahr 2021 während seiner vierten Schwangerschaft in der SSW 16+3 gemeinsam mit der jüngsten Tochter zur genetischen Beratung an die Abteilung für Geburtshilfe und fetomaternalen Medizin. Es wurde erhoben, dass bei zwei der drei Töchter, geboren im Jahr 2015 und 2018, der klinische Verdacht auf Joubert Syndrom besteht. Die Eltern beschrieben eine deutlich verzögerte motorische Entwicklung und eingeschränkte Sprachentwicklung, und auffällige Augen- und Kopfbewegungen aufgrund einer okulomotorischen Apraxie. Eine neuroradiologische Untersuchung hatte eine Vermishypoplasie und ein MTS gezeigt. Eine Tochter, geboren im Jahr 2016, entwickelte sich normal. Die sonstige Eigen- und Familienanamnese gaben sie als unauffällig an.

Nachdem bislang keine genetische Abklärung der betroffenen Kinder (Indexpatientinnen) stattgefunden hatte, forderten die Eltern eine Untersuchung. Sie wollten noch ein gesundes Kind, die beiden von Joubert Syndrom betroffenen stellten für sie eine große Belastung dar. Es erfolgte eine Blutabnahme zur Durchführung eines Trio-WES (Eltern und ein betroffenes Kind als Indexpatientin). Das Ziel war eine Eingrenzung der pathogenen Veränderungen im Genom, sodass einerseits eine genauere genetische Diagnose gestellt werden konnte, andererseits auch das Wiederholungsrisiko für die aktuelle und für weitere Schwangerschaften besser eingeschätzt werden konnte. Es wäre dann auch möglich, den Feten der gerade bestehenden Schwangerschaft mittels Fruchtwasserpunktion zu untersuchen.

Die Untersuchung ergab bei der Tochter die Spleißmutation c.2305-1G>A im Gen *RPGRIP1L* als Ursache eines Joubert Syndroms in homozygoter Form. Beide Eltern wurden als heterozygote Anlageträger für diese Veränderung identifiziert. Damit stand fest, dass das Wiederholungsrisiko 25% betrug.

In der aktuellen Schwangerschaft ergab eine prädiktive Trägerschaftsüberprüfung, dass beim Feten die Veränderung homozygot vorlag, also dass er von Joubert Syndrom betroffen war. Die Ultraschalluntersuchung in der

SSW 19 zeigte im axialen Schnitt ein Auseinanderklaffen der Kleinhirnhemisphären. Im MRI kamen sehr ähnliche Veränderungen wie bei den beiden betroffenen Kindern zur Darstellung: der Kleinhirnwurm war zu klein und der Hirnstamm schmal, das Bild einer pontozerebellären Hypoplasie. Das typische MTS war wieder nicht eindeutig darstellbar.

Die Eltern wussten, dass sie 2 Möglichkeiten hatten: sie könnten die Schwangerschaft fortsetzen oder sie abbrechen. Wie schon davor im Beratungsgespräch klar herausgearbeitet wurde, wollten sie die Schwangerschaft abbrechen.

Diese Familie hatte davor in der ersten Schwangerschaft im Jahr 2013 in der SSW 22 ein Organscreening in einer anderen Institution. Dabei war bei normalem fetalem Wachstum und normaler Fruchtwassermenge der Kleinhirnwurm nicht normal darstellbar gewesen. Sie wurde daher zum Fetal-MRI an die Abteilung für Neuroradiologie zugewiesen. Dieses zeigte eine vergrößerte Zisterna magna. Der Kleinhirnwurm wurde als normal konfiguriert beschrieben. Eine Quantifizierung war damals nicht möglich, da keine Referenzwerte verfügbar waren. Diese morphologische Veränderung des Kleinhirns wurde als zu wenig ausgeprägt bewertet, um eine invasive Diagnostik zur genetischen Abklärung in die Wege zu leiten. Es wurde kein Syndrom suspiziert. Im Jahr 2021 wurden Normwerte für die Fläche des Kleinhirnwurmes publiziert (35). Daher konnten wir retrospektiv die Fläche des Kleinhirnwurms mit den Normwerten vergleichen und sie war unter der 5. Perzentile (Abbildung 4). Das Mittelhirn und die Kleinhirnstiele erschienen pränatal normal.

Das erste Kind erschien den Eltern bereits in den ersten Monaten nach der Geburt auffällig. Es waren abnorme Augenbewegungen aufgefallen. Das Kind konnte die Augen insbesondere nicht waagrecht bewegen, um ein Objekt zu fixieren. Die Folge davon war, dass es den Kopf in auf charakteristische Weise in eine Richtung schleuderte und so versuchte, ein Objekt im Blick zu behalten. Im Alter von 6 Monaten wurde eine okulomotorische Apraxie diagnostiziert. Dazu waren die Augenlider auffällig im Sinne eines Epikanthus. Das ist eine vor den Augenlidern liegende Hautfalte, die sich am Augenwinkel vom Oberlid zum Unterlid spannt. Sie verdeckt damit die mediale Lidkommissur. Weiters war das Unterlid im

Sinne eines Epiblepharons verändert. Das ist eine Einwärtsrollung des vorderen Lidanteiles, bedingt durch eine Störung der Insertion der Lidretraktoren. Im Alter von 7 Monaten konnte noch kein aktives Drehen beobachtet werden, und die Muskulatur wurde als hypoton beschrieben.

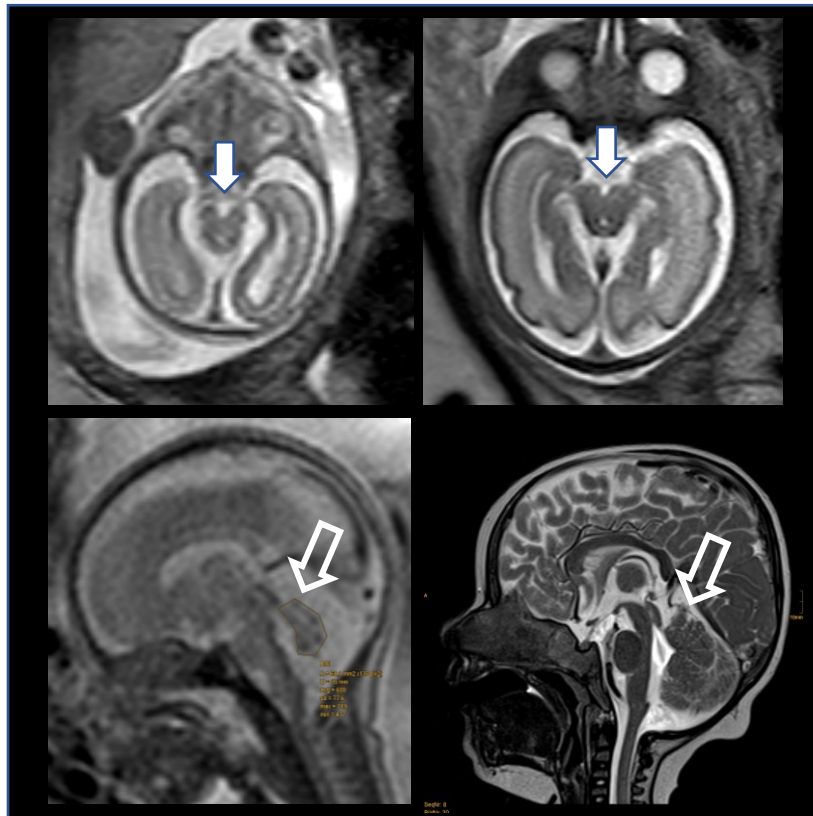


Abbildung 4: Vermishypoplasie bei Joubert Syndrom. Oben: axiale Schnittebene in der SSW 22 (a), axiale Schnittebene mit 9 Monaten postpartal (b), die tiefe fossa interpeduncularis (gefüllter Pfeil), unten: sagittale Schnittebene in der SSW 22 (c), sagittale Schnittebene im Alter von 9 Monaten postpartal (d), der auffällige kraniale Anteil des Kleinhirnwurms ist mit einem offenen Pfeil markiert. Beachtenswert ist die Tatsache, dass in diesem Fall das MTS nicht ausgeprägt war.

Es wurde im Alter von 9 Monaten ein MRI des Gehirns veranlasst. Dieses zeigte eine Anomalie im Mittelhirn im Sinne eines MTS und eine Vermishypoplasie, wobei besonders der obere Teil des Kleinhirnwurmes auffällig war (Abbildung 4). Damit waren die Kriterien zur Diagnose eines Joubert Syndroms erfüllt.

Im Jahr 2021 kamen die Eltern in der Schwangerschaftswoche 12 mit der Bitte um genetische Abklärung der neuen Schwangerschaft. Im Ultraschall erschien

der Hirnstamm im Vergleich zum 4. Ventrikel etwas schmal (Abbildung 5). Die Genetik hat die familiäre Mutation im *RPGRIP1L* Gen in homozygoter Form gezeigt. Die Eltern entschieden sich wieder für einen Schwangerschaftsabbruch.

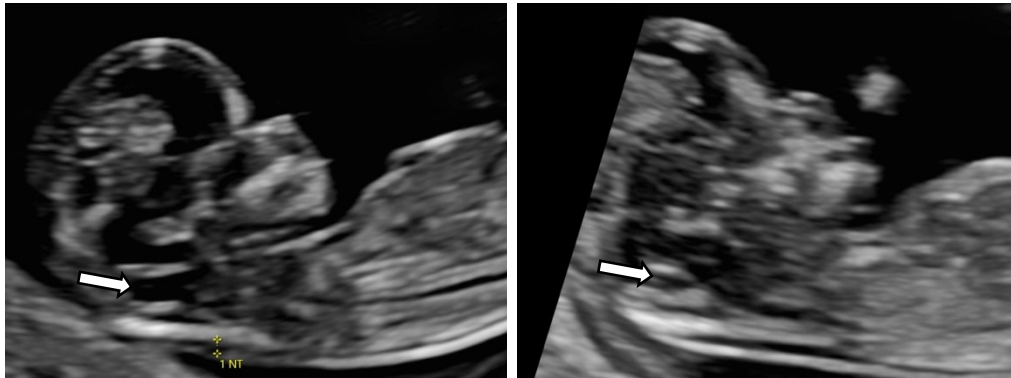


Abbildung 5: 4. Ventrikel. Sagittalschnitt beim Ersttrimester-Screening der SSW 12. Links: erweiterter 4. Ventrikel bei Joubert Syndrom. Rechts: normaler 4. Ventrikel. Der Pfeil markiert den 4. Ventrikel.

Ein Jahr später kam nach der 6. Schwangerschaft ein gesundes Mädchen zu Welt. Die genetische Untersuchung nach CVS in der SSW 12 hatte die Veränderung im *PGRIP1L* Gen in heterozygoter Form gezeigt. Es ist bei Anlageträgern bisher keine Symptomatik beschrieben. Im Ersttrimester-Screening war die hintere Schädelgrube normal (Abbildung 5). Die weiteren Ultraschalluntersuchungen und ein Fetal-MRI waren erwartungsgemäß unauffällig. Die Eltern betrachteten mit 2 betroffenen und 2 gesunden Kindern ihre Familienplanung dann als abgeschlossen.

Pathogene Varianten im *RPGRIP1L* Gen wurden ursprünglich in Individuen mit Joubert Syndrom beschrieben, bei denen Augen und Nieren betroffen waren, und auch bei MKS. Manche Betroffene zeigten Encephalocelen, Leberfibrose und Polydaktylie. Mutationen in diesem Gen sind für 2-4 % der JSRD verantwortlich.

Fall 2

Eine 33-jährige Schwangere, Gravida 5 Para 3, kam in der Schwangerschaftswoche 21+5 zum Organscreening an die Ambulanz der Frauenklinik im AKH. Im Screening-Ultraschall waren das fetale Wachstum und die

Fruchtwassermenge normal. Es fand sich eine Fehlbildung des Kleinhirns. In der axialen transzerebellären Schnittebene war ein Auseinanderklaffen der Kleinhirnhemisphären zu sehen und die Zisterna magna war erweitert (Abbildung 6).

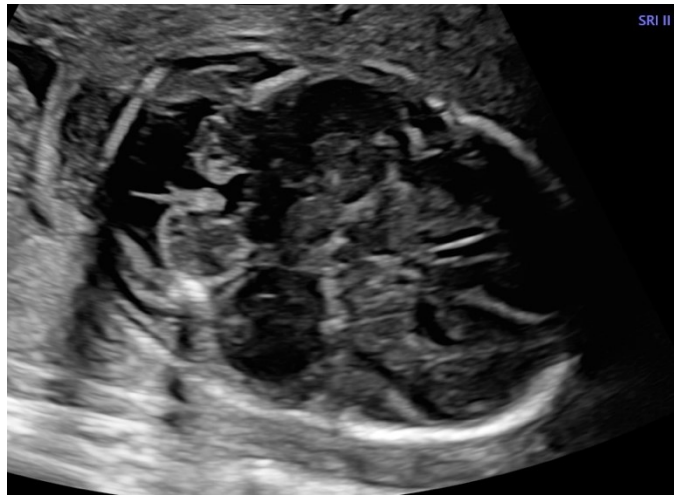


Abbildung 6: Auseinanderklaffende Kleinhirnhemisphären bei Joubert Syndrom. Axiale transzerebelläre Schnittebene beim Organscreening SSW 22

Das wurde als möglicher Hinweis auf eine Hypoplasie des Kleinhirnwurms bewertet. Das Organscreening zeigte weiters in der axialen und in der koronalen Schnittebene vergrößerte, echoreiche Nieren (Abbildung 7).



Abbildung 7: Vergrößerte echoreiche Nieren bei Joubert Syndrom. Koronale retroperitoneale Schnittebene beim Organscreening SSW 22.

Es konnten im Screening-Ultraschall keine weiteren organischen Auffälligkeiten dargestellt werden. Die fetale Neurosonographie bestätigte den Verdacht auf eine Vermishypoplasie. In der mitt-sagittalen Schnittebene war zu sehen, dass dieser geringgradig nach kranial rotiert war. Der Vermisfläche wurde anhand von 2 Durchmessern quantifiziert (10mm x 7mm). Diese waren unter der 5. Perzentile (44). Das bestätigte die Vermishypoplasie (Abbildung 8)

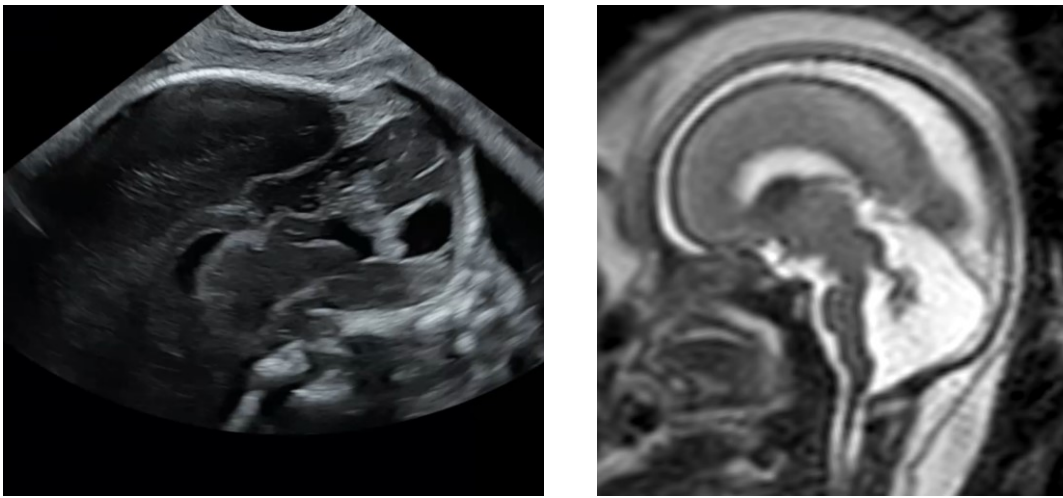


Abbildung 8: Vermishypoplasie bei Joubert Syndrom. Sagittale Schnittebene SSW 22, fetale Neurosonographie (links), fetales MRI, T2 gewichtet (rechts)

Im Axialschnitt parallel zur Schädelbasis kam das für Joubert Syndrom pathognomonische MTS zur Darstellung (Abbildung 1). Es war die tiefe fossa interpeduncularis zu sehen, und sehr deutlich die verlängerten, verdickten pedunculi cerebelli. Supratentoriell erschien im Axial- und Koronalschnitt die Operkularisierung der fossa lateralis geringgradig verzögert (Abbildung 9). Ansonsten zeigte die fetale Neurosonographie keine weiteren Auffälligkeiten. Im Sagittalschnitt kam ein normal konfigurierter Balken zur Darstellung.

Es wurde eine fetale MRI-Untersuchung durchgeführt. In der SSW 21+6, unmittelbar nach dem Organscreening, zeigten sich im Gehirn supratentoriell keine Auffälligkeiten, Die Laminierung des Palliums war regulär, das Corpus Callosum in ganzer Länge angelegt, ebenso das Septum pelucidum und die bulbi olfactorii. Die Weite und Morphologie des Ventrikelsystems und der äußeren Liquorräume war

regulär. Infratentoriell waren die oberen Kleinhirnstiele auffällig konfiguriert (MTS). Der Vermis war dysplastisch und nach kranial rotiert. Die Vermisfläche war im Bereich der 1. Perzentile. Weiters zeigte sich der Verdacht auf eine interpedunkuläre Heterotopie im Bereich der fossa interpeduncularis. Der 4. Ventrikel war erweitert. Die Größe der fetalen Nieren waren deutlich über der Altersnorm mit auffälligem Signal im Sinne einer polyzystischen Veränderung. Es konnten keine weiteren Fehlbildungen dargestellt werden.

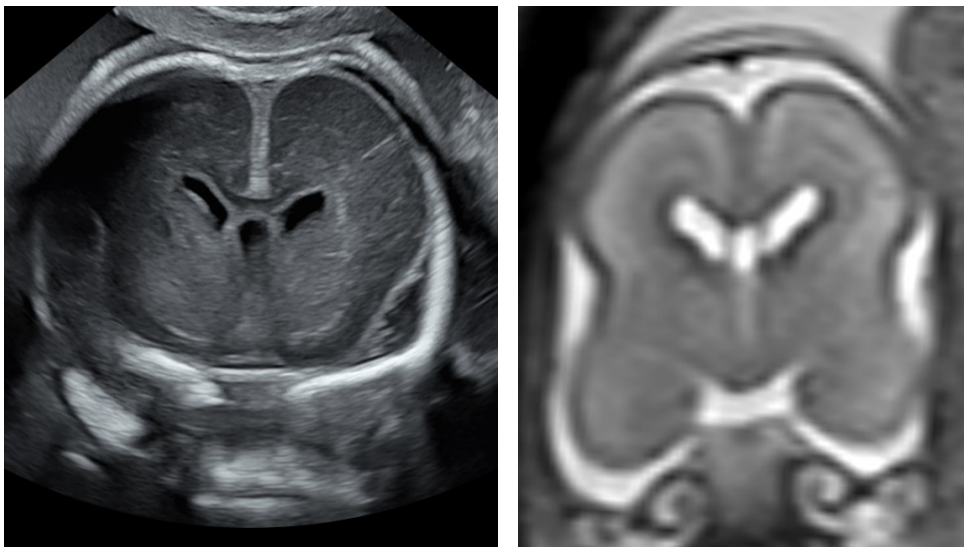


Abbildung 9: Verzögerte Operkularisierung bei Joubert Syndrom. Coronalschnitte fetale Neurosonographie SSW 22

Im kinderneurologischen Beratungsgespräch wurde die Bedeutung des Joubert Syndroms als Erkrankung mit einem großen Spektrum an Symptomen erklärt. Diese umfasste bei diesem Fetus eine Nierenfehlbildung, die zu Niereninsuffizienz führt, und eine schwere neurologische Erkrankung war wahrscheinlich.

Anamnestisch war erhebbar, dass die Patientin 2 Geburten am Termin hatte. Beide Kinder sind Mädchen, die in Ihrer Entwicklung keine Auffälligkeiten zeigten. Die erste Geburt war eine Totgeburt nach Fetozyd in der SSW 23 aufgrund eines Fehlbildungssyndroms. Ultraschall- und Befunde dieser vorangegangenen Schwangerschaft wurden ausgehoben und beurteilt. Es zeigte sich ein sehr

ähnlicher Befund: es waren im Ultraschall auseinanderklaffende Kleinhirnhemisphären und vergrößerte echoreiche Nieren aufgefallen. Das daraufhin durchgeführte Fetal-MRI hatte eine Hypoplasie des Kleinhirnwurmes, einen schmalen Hirnstamm, das MTS und im Sinne einer polzystischen Erkrankung veränderte Nieren beschrieben. Damals wurden die Verdachtsdiagnosen Joubert Syndrom oder Meckel Syndrom gestellt. Eine molekulargenetische Untersuchung häufige ursächliche genetische Veränderungen im *TMEM67* und *TMEM216* Gen war damals unauffällig. In der Folgeschwangerschaft fragten die Eltern im Rahmen einer genetischen Beratung noch einmal nach der Ursache, und auch damals war eine WES noch nicht möglich.

Die Eltern wurden in der aktuellen Schwangerschaft im Rahmen einer genetischen Beratung über Wesen, Tragweite und Aussagekraft von genetischen Untersuchungen aufgeklärt. Sie wurden informiert, dass es sich sehr wahrscheinlich um ein Joubert Syndrom handelt. Der autosomal rezessive Erbgang und das damit einhergehende Wiederholungsrisiko von 25% wurde ihnen erklärt. Sie entschieden sich für die Durchführung einer Amniozentese zur molekulargenetischen Diagnostik.

Es wurden aus den Fruchtwasserzellen DNA extrahiert ein Whole Exome Sequencing (WES) durchgeführt. Eine Auswertung der WES Daten des Fetus der aktuellen Schwangerschaft wurde im Vergleich mit den Daten aus der DNA, die von einer CVS in einer vorangegangenen Schwangerschaft asserviert worden war, und der WES Daten der Schwangeren und des Kindesvaters durchgeführt. Die Auswertung wurde auf jene Daten beschränkt, die mit folgendem Phänotyp (HPO Stichwort, OMIM Datenbank) assoziiert sind: „abnormalitiy of the kidney“ „abnormality of brain morphology“. Hierbei konnte eine homozygot vorliegende bereits mehrfach beschriebene pathogene Mutation im *CEP290* Gen in der DNA beider Feten identifiziert werden, die auch zahlreiche Einträge im ClinVar verzeichnet.

Beide Eltern waren jeweils heterozygote Träger der Mutation. Mutationen in diesem Gen sind mit unterschiedlichen autosomal rezessiv vererbten Erkrankungen assoziiert, die aufgrund einer Fehlfunktion der Zilien hervorgerufen werden.

Somit hat die sogenannte Quattro Analyse das biallelische Vorliegen einer Mutation gezeigt, die eine Ziliopathie in der aktuellen Schwangerschaft verursacht hat, und diese war ident mit der Mutation des Fetus aus der vorangegangenen Schwangerschaft im Jahr 2013. Die Mutation konnte mittels Sanger Sequenzierung bestätigt werden.

Das phänotypische Spektrum bei dieser Veränderung ist sehr breit und betrifft mehrere Organe, insbesondere Nieren, Netzhaut, Leber, Pankreas und Gehirn. Eine genaue prognostische Aussage sowie eine genaue klinische Zuordnung der fetalen Symptomatik war aufgrund der Mutation nicht möglich.

Die Prognose für die Entwicklung des Fetus wurde anhand der Bildgebung eingeschätzt. Die Veränderung der Nieren aufgrund der zu erwartenden Einschränkung der Harnproduktion würde zu einer Lungenhypoplasie führen, und bei Überleben des Kindes zu einer Niereninsuffizienz. Die Veränderungen im Gehirn, insbesondere die Kleinhirnhypoplasie würde sehr wahrscheinlich zu einer kognitiven Entwicklungseinschränkung führen. Die Eltern haben sich die wie schon im Jahr 2013 für einen Schwangerschaftsabbruch ausgesprochen.

Nach dem Schwangerschaftsabbruch wurde bei bekannter genetischer Veränderung ein post mortem MRI durchgeführt. Dieses hat die klassische Konfiguration des Mittelhirns bestätigt (Abbildung 8). Die Pyramidenbahn war beidseits hypoplastisch.

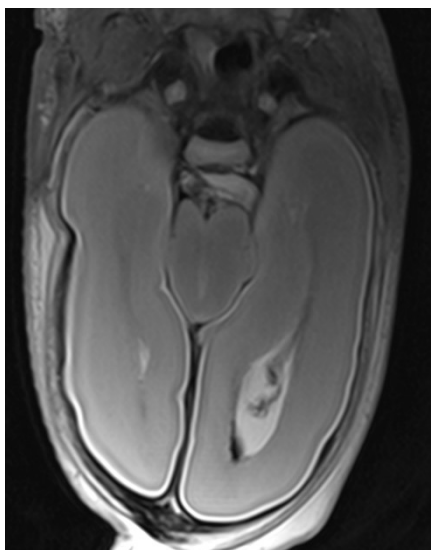


Abbildung 9: MTS bei Joubert Syndrom. Post mortem MRI

Fall 3

Im Jahr 2020 wurde eine 39-jährige Schwangere, Gravida 3 Para 2, in der SSW 22+4 aufgrund von Ultraschall-Auffälligkeiten im auswärts durchgeführten Organscreening an die Abteilung für fetomaternalen Medizin zugewiesen. Vor über 10 Jahren hatte sie 2 Kinder geboren. Deren Entwicklung beschrieb sie als unauffällig. Die aktuelle Schwangerschaft war die erste Schwangerschaft mit einem neuen Partner.

Die Ultraschalluntersuchung zeigte ein Oligohydramnion, die Fruchtwassermenge war stark reduziert mit einer maximal messbaren Tiefe unter 2cm. Das fetale Wachstum war normal. Es fand sich eine okzipitale Meningocele mit einer Größe von 33 x 25 x 34 mm, mit einer Austrittspforte von 8 mm (Abbildung 11). Dazu bestand eine ausgeprägte Ventrikulomegalie beider Seitenventrikel von 16 mm, der 3. Ventrikel war ebenso erweitert.

Auch im MRI konnten keine zerebralen Anteile im Zelensack dargestellt werden. Ergänzend zeigte sich ein auffälliges Mittelhirn und ein zu schmaler Hirnstamm. Der Kleinhirnwurm war hypoplastisch mit einer Fläche unter der 1. Perzentile. Er erschien deutlich in Richtung Zelensack nach dorsal gezogen. Das wird als tectocerebellärer Dysraphismus bezeichnet (45)(46). Das Post mortem MR hat die elongierten Kleinhirnstiele mit einem MTS-ähnlichen Erscheinungsbild deutlich gezeigt (Abbildung 12). Mittels Diffusion Tensor Imaging (DTI) konnte das normale Kreuzen der Bahnen der oberen Kleinhirnstiele nicht dargestellt werden (Abbildung 12 rechts).

Die Nieren waren vergrößert und im Ultraschall hyperechogen (Abbildung 13 links). Das deutet auf viele kleine Nierenbläschen hin (polyzystische Nieren), die häufig mit einer eingeschränkten oder fehlenden Nierenfunktion einhergehen. Wenn die Nierenarchitektur verändert ist – durch Zysten oder andere Strukturalterationen verlieren Nieren auch im MRI ihr charakteristisches DWI Signal (Abbildung 13 rechts). Ob das eine Korrelation zur Funktion zulässt, ist Gegenstand aktueller Forschung. Hier ist die eingeschränkte Nierenfunktion ist hier durch die stark verminderte Fruchtwassermenge bestätigt. Es konnte als Folge auch keine Bewegung der Extremitäten dargestellt werden.

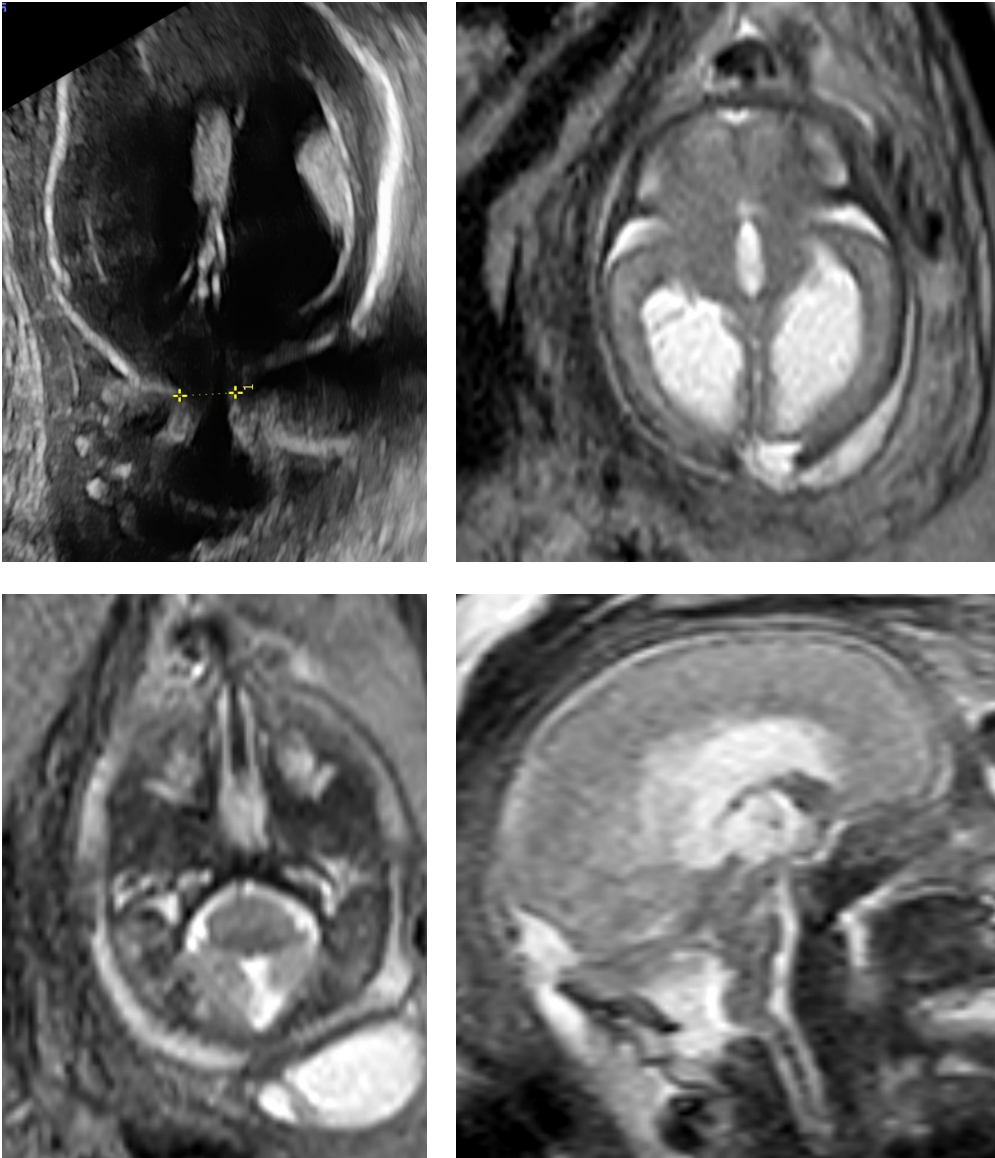


Abbildung 11: Okzipitale Encephalocele bei Joubert Syndrom/MKS. Axialschnitt in der fetalen Sonographie SSW 23 (links oben), Fetal MRI SSW 23, DWI, Axialschnitte rechts oben und links unten, Sagittalschnitt rechts unten, der Pfeil zeigt auf den nach dorsal gezogenen Kleinhirnwurm

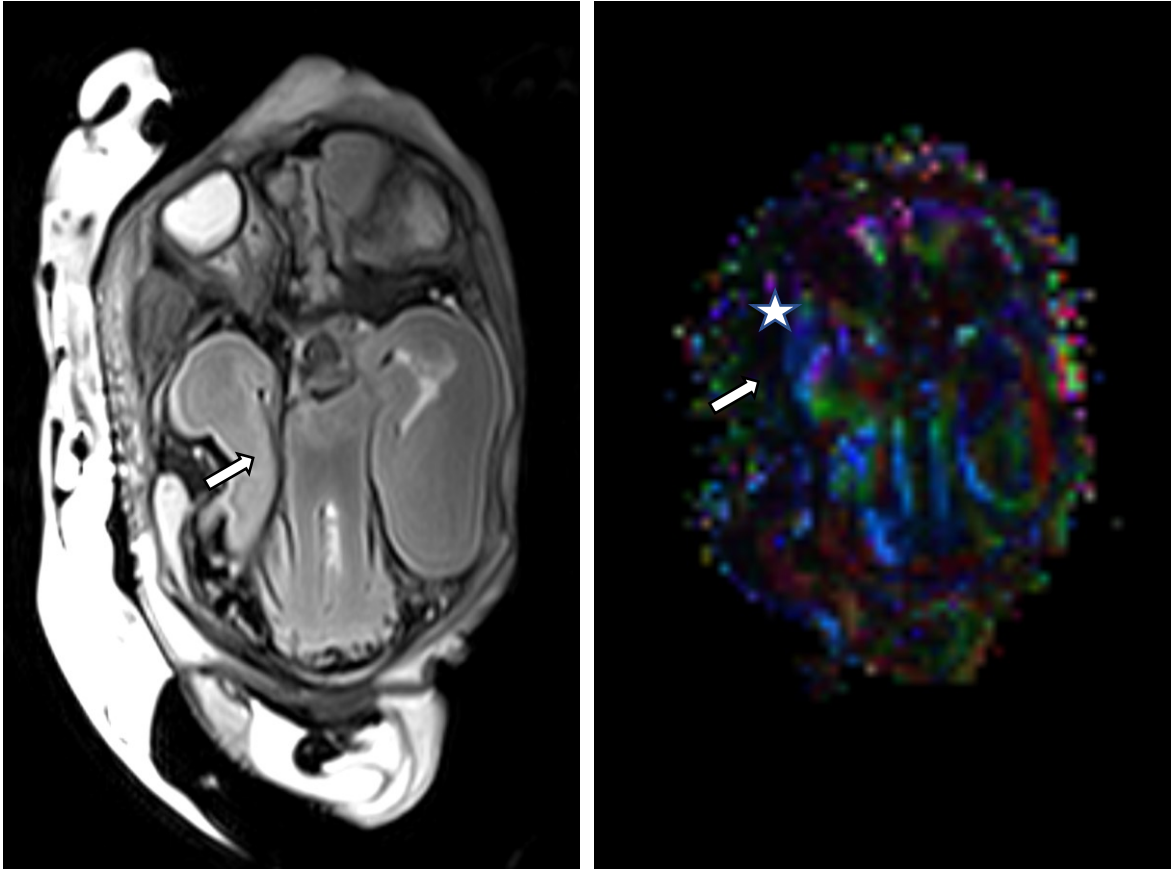


Abbildung 12: Post mortem MR bei Joubert Syndrom. Fetus post abortem SSW 24. Elongierte Kleinhirnstiele MTS (Pfeil), mittels DTI ist das Kreuzen der Bahnen der oberen Kleinhirnstiele hier nicht darstellbar (Stern)

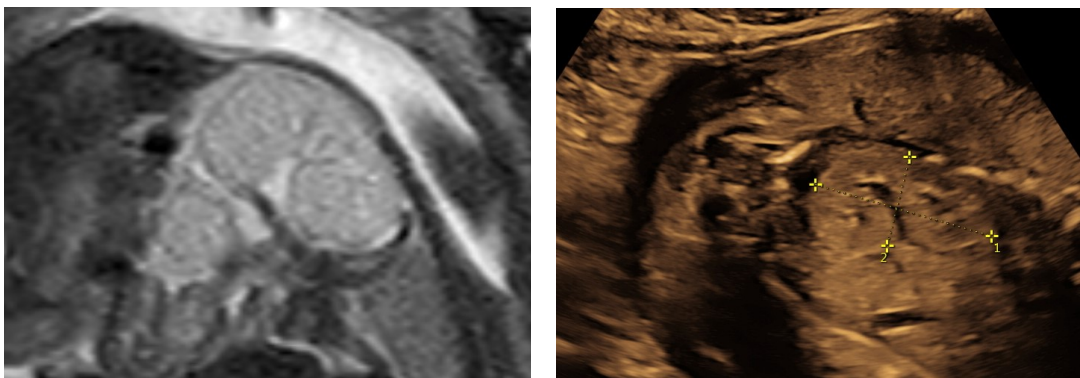


Abbildung 13: Vergrößerte, echoreiche Niere bei Joubert Syndrom. Fetal MRI, T2 gewichtete Sequenz (links) und Ultraschalluntersuchung (rechts) SSW 23

Die Befunde waren kompatibel mit dem Vorliegen eines Syndroms aus dem Formenkreis der Ziliopathien, am ehesten im Sinne eines Meckel-Gruber-Syndroms. Auch ein Joubert-Syndrom war differenzialdiagnostisch möglich.

Den Eltern wurden über die erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine zugrunde liegende genetische Veränderung wie Meckel- oder Joubert-Syndrom aufgeklärt. Sie entschieden sich für eine Abklärung mittels Amniozentese.

Die Prognose wurde aufgrund der Bildgebung als infaust eingeschätzt. Die Niereninsuffizienz würde durch die konsekutive Anhydramnie die Lungenentwicklung stark einschränken und zu einer nicht beatembaren Lungenhypoplasie führen. Die Eltern wussten, dass sie 2 Möglichkeiten haben: sie konnten die Schwangerschaft fortsetzen oder sie abbrechen. Sie haben sich für einen Schwangerschaftsabbruch entschieden.

Es wurde aus den kultivierten Fruchtwasserzellen ein WES durchgeführt. Die Auswertung wurde auf jene Daten beschränkt, die mit den HPO Stichworten „encephalocele, enlarged kidney, oligohydramnios“ assoziiert sind. Dabei konnte auch in diesem Fall eine Mutation im *CEP290*-Gen identifiziert werden. Die Bildgebung hat hier sowohl die Merkmale des MKS - Encephalocele und polyzystische Nieren) als auch das für Joubert Syndrom pathognomonische MTS gezeigt.

Die *CEP290* Mutation verursacht dazu eine große Vielfalt von unterschiedlichen Phänotypen, wie isolierte Blindheit (Leber congenital amaurosis), Bardet-Biedel Syndrom (BBS), Nephronophthisis (NPHP), und Senior Löken Syndrom (SLS). Obwohl über 100 *CEP290* Mutationen beschrieben sind, lassen sich keine klaren Genotyp-Phänotyp Korrelationen herstellen. Daher ist zurzeit das prädiktive Potential dieser Mutation eingeschränkt.

Drei Monate nach dem Schwangerschaftsabbruch kamen die Eltern zu einer Nachbesprechung. In einem ausführlichen genetischen Beratungsgespräch wurde ihnen der autosomal rezessive Erbgang des Joubert Syndroms erklärt. Sie haben sich trotz der Implikationen für die Familie zunächst gegen eine Trägerschaftsabklärung entschieden.

7. Diskussion

Die technischen Möglichkeiten der molekulargenetischen Diagnostik werden immer schneller und billiger, besonders aber umfassender. Dadurch werden bei auffälliger Befundlage in den bildgebenden Untersuchungen auch in der begrenzten Zeit einer Schwangerschaft heute mittels invasiver Pränataldiagnostik viel mehr genetische Veränderungen diagnostiziert als noch vor wenigen Jahren. Die Vielzahl an genetischen Befunden stellt umgekehrt an die Bildgebung neue Herausforderungen, weil häufig ist die Prognose für die Entwicklung des Kindes aufgrund einer bestimmten Mutation nicht sehr genau einzugrenzen.

Am Beispiel des Joubert Syndroms zeigt sich die Schwierigkeit in der Herangehensweise zur optimalen Einschätzung der Prognose für die Entwicklung des Kindes ganz besonders, weil sich dieses Syndrom durch eine ausgeprägte klinische und genetische Vielfältigkeit auszeichnet. Wie die anderen Ziliopathien ist der pathogenetische Mechanismus ein oder mehrere Defekte Proteine im primären Zilium, einer Zellorganelle, die eine Rolle in der Zellentwicklung spielt und auf fast allen Zelltypen zu finden ist. Daher sind auch mehrere Organsysteme betroffen. Dadurch ergeben sich mehrere unterschiedliche Syndrome, die als „Joubert Syndrom Related Diseases“ (JSRD) bezeichnet werden.

Eltern eines schon betroffenen Kindes können in den Folgeschwangerschaften eine invasive Pränataldiagnostik durch Chorionzottenbiopsie bereits in der Frühschwangerschaft in Anspruch nehmen, wenn die krankheitsverursachende Mutation bekannt ist. Diese frühe diagnostische Möglichkeit ist ein großer Vorteil bei einem autosomal rezessiv vererbten Syndrom, das ein Wiederholungsrisiko von 25% hat. Eine bekannte Mutation kann auch mittels Präimplantationsdiagnostik nach in vitro Fertilisation diagnostiziert werden. Das unterliegt in Österreich einer Genehmigungspflicht und ist mit hohen Kosten und körperlicher Belastung durch die Hormonstimulation verbunden.

Dazu zeigt Fall 1, dass der Weg zur Diagnose lang sein kann. In der ersten Schwangerschaft war zwar der Kleinhirnwurm auffällig gewesen, allerdings war das MTS nicht ausgeprägt. Auffälligkeiten im Kleinhirnwurm haben viele Differentialdiagnosen und eine Bandbreite in der Entwicklung, die von normal bis zu

einer schwerwiegenden Einschränkung reicht. Daher wäre mit den aktuellen technischen Möglichkeiten ein Trio WES zum genetischen Ausschluss einer JSRD indiziert gewesen. Auch bei den betroffenen Folgeschwangerschaften war das MTS in der Bildgebung in der Mitte der Schwangerschaft nicht zu sehen, es war nur postpartal zu erkennen und führte bei okulomotorischer Apraxie zur klinischen Diagnose eines Joubert Syndroms. Jahre später wurde während der 4. Schwangerschaft die pathogene Veränderung im *RPGRIP1L* Gen gefunden. In der 5. Schwangerschaft nahmen die Eltern die Möglichkeit einer frühen Diagnostik mittels Punktion in der SSW 12 in Anspruch, und entschieden sich für einen frühen Schwangerschaftsabbruch, da die Mutation in homozygoter Form nachgewiesen wurde. Bei davor durchgeführten Ultraschall-Untersuchung war eine strukturelle Auffälligkeit gegeben, der 4. Ventrikel war weiter als bei Feten mit normaler zerebellärer Entwicklung (Abbildung 5). Dieser Befund stellt keine Pathologie dar, war aber in diesem Kontext ein sonographisches Hinweiszeichen auf eine spätere Fehlentwicklung des Vermis (47)(48).

In der 6. Schwangerschaft lag die Mutation in heterozygoter Form vor und es wurde ein gesundes Kind geboren. Damit war der Wunsch der Eltern erfüllt. Sie hatten in der genetischen Beratung deutlich ausgedrückt, dass sie sich ein gesundes Kind als Unterstützung für ihre gesunde Tochter wünschen. An dieser Familie wird deutlich, eine JSRD bei Fehlen des MTS in der pränatalen Bildgebung nicht ausgeschlossen werden kann. Es gibt frühe Hinweiszeichen im Ultraschall, aber erst die umfassende Sequenzierung des Exoms hat eine genetische Diagnose und damit eine frühe Pränataldiagnostik in der 5. und 6. Schwangerschaft möglich gemacht.

Auch der 2. beschriebenen Fall zeigt den Unterschied zwischen den technischen Möglichkeiten heute und im Jahr 2013. Damals wurde bei MTS, Kleinhirnhypoplasie und polyzystischen Nieren bereits Joubert Syndrom oder MKS suspiert. Es wurde allerdings nur ein Gen untersucht und keine pathogene Veränderung gefunden. Beim Organscreening in der 4. Schwangerschaft im Jahr 2022 waren ganz ähnliche Gehirn- und Nierenfehlbildungen gesehen, und es wurde mittels Quattro WES eine pathogene Veränderung im *CEP290* Gen in der aktuellen Schwangerschaft und in der DNA von der 2013 abgebrochenen Schwangerschaft

gefunden. Es wurde damals DNA analysiert, und die Eltern waren aufgefordert worden, bei Planung einer neuerlichen Schwangerschaft oder unmittelbar nach Eintreten eine genetische Beratung aufzusuchen, um gegebenenfalls diagnostische Möglichkeiten nutzen zu können, die sich in der Zwischenzeit entwickelt hatten. Leider hatten sie das nicht zum richtigen Zeitpunkt in Anspruch genommen.

Im dritten beschriebenen Fall war die Diagnose aufgrund des Fehlbildungssyndroms infaust. Die Eltern haben sich gegen eine palliative Behandlung und für einen Schwangerschaftsabbruch nach Fetozid entschieden. Wieder wurde bei Gehirnveränderungen und polyzystischen Nieren als ursächliche genetische Veränderung eine Mutation im *CEP290* Gen gefunden. Diese ist zwar typisch und bei 10% aller JSRD ursächlich. Trotzdem ist auch da eine große Bandbreite an phänotypischen Ausprägungen bei beschrieben, die von Blindheit (Leber congenital amaurosis) bis zum letalen Meckel Syndrom (MKS) reicht. Die Bildgebung sprach in diesem Fall für eine infauste Prognose. Die Herausforderung in der Genetik besteht hier im besseren Verständnis von second-site Modifikatoren (49)(50).

Morphologisch auffällige Strukturen zu bewerten ist die große Herausforderung in der Bildgebung. Ein Weg der nachvollziehbaren und wiederholbaren Beurteilung ist, Strukturen zu messen, Normwerte zu erstellen und damit auffällige Strukturen vergleichen zu können. So konnte in einer großen postnatalen Studie gezeigt werden, dass die Größe des Vermis mit dem neurologischen Outcome korreliert, die genetische Veränderung hingegen nicht.

Darüber hinaus könnten auch strukturelle Auffälligkeiten des fetalen Hirnstammes eine gewisse, derzeit noch unklare Bedeutung für die Prognostik haben, da entscheidende funktionelle Strukturen wie das Atemzentrum, Augenmuskelkerne, sowie vestibulookuläre Strukturen im Hirnstamm lokalisiert sind und deren Veränderung entsprechende funktionelle Konsequenzen haben könnte.

Pränatal sind nur spärlich Daten für das Joubert Syndrom und andere Ziliopathien verfügbar, die die Morphologie mit der späteren Entwicklung der Kinder vergleichen. Es kann in Kenntnis der normalen pränatalen Entwicklung in Anlehnung an die postnatalen Daten die Annahme getroffen werden, dass

pränatalen Befunden ähnliches zu bewerten sind. Dabei ist das pränatale Entwicklungspotential besonders zu berücksichtigen.

Nach Schwangerschaftsabbrüchen ist die Untersuchung des Feten mittels post mortem MRI und eine neuropathologische Untersuchung ein wichtiger Teil der Qualitätskontrolle. Bei Kindern mit Joubert Syndrom seltenen Erkrankungen, die lebend geboren werden, und bei Kindern, die erst postnatal symptomatisch sind, ist eine genaue genetische Aufarbeitung und ein Einschluss in klinische sind follow-up Studien aufgrund der Seltenheit der Erkrankung unbedingt notwendig. Internationale Register und Studien bilden die Grundlage für die Weiterentwicklung von Diagnostik und Behandlung.

Literaturverzeichnis

1. Joubert Syndrome, #213300, <https://www.omim.org/entry/213300?search=Joubert&highlight=joubert>. Johns Hopkins University, Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). 10. August 2022;
2. Romani M, Micalizzi A, Valente EM. Joubert syndrome: congenital cerebellar ataxia with the molar tooth. *Lancet Neurol*. September 2013;12(9):894–905.
3. Dixon-Salazar T, Silhavy JL, Marsh SE, Louie CM, Scott LC, Gururaj A, u. a. Mutations in the AHI1 gene, encoding joubertin, cause Joubert syndrome with cortical polymicrogyria. *Am J Hum Genet*. Dezember 2004;75(6):979–87.
4. Giordano L, Vignoli A, Pinelli L, Brancati F, Accorsi P, Faravelli F, u. a. Joubert syndrome with bilateral polymicrogyria: clinical and neuropathological findings in two brothers. *Am J Med Genet A*. Juli 2009;149A(7):1511–5.
5. Gleeson JG, Keeler LC, Parisi MA, Marsh SE, Chance PF, Glass IA, u. a. Molar tooth sign of the midbrain-hindbrain junction: occurrence in multiple distinct syndromes. *Am J Med Genet A*. 1. März 2004;125A(2):125–34; discussion 117.
6. Joubert M, Eisenring JJ, Robb JP, Andermann F. Familial agenesis of the cerebellar vermis. A syndrome of episodic hyperpnea, abnormal eye movements, ataxia, and retardation. *Neurology*. September 1969;19(9):813–25.
7. Maria BL, Boltshauser E, Palmer SC, Tran TX. Clinical features and revised diagnostic criteria in Joubert syndrome. *J Child Neurol*. September 1999;14(9):583–90; discussion 590-591.
8. Maria BL, Hoang KB, Tusa RJ, Mancuso AA, Hamed LM, Quisling RG, u. a. „Joubert syndrome“ revisited: key ocular motor signs with magnetic resonance imaging correlation. *J Child Neurol*. Oktober 1997;12(7):423–30.
9. Maria BL, Quisling RG, Rosainz LC, Yachnis AT, Gitten J, Dede D, u. a. Molar tooth sign in Joubert syndrome: clinical, radiologic, and pathologic significance. *J Child Neurol*. Juni 1999;14(6):368–76.
10. Tusa RJ, Hove MT. Ocular and oculomotor signs in Joubert syndrome. *J Child Neurol*. Oktober 1999;14(10):621–7.
11. Saraiva JM, Baraitser M. Joubert syndrome: a review. *Am J Med Genet*. 1. Juli 1992;43(4):726–31.
12. Steinlin M, Schmid M, Landau K, Boltshauser E. Follow-up in children with Joubert syndrome. *Neuropediatrics*. August 1997;28(4):204–11.
13. Parisi MA, Dobyns WB. Human malformations of the midbrain and hindbrain: review and proposed classification scheme. *Mol Genet Metab*. Oktober 2003;80(1–2):36–53.
14. Cardenas-Rodriguez M, Badano JL. Ciliary biology: understanding the cellular and genetic basis of human ciliopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15. November 2009;151C(4):263–80.
15. Fliegauf M, Benzing T, Omran H. When cilia go bad: cilia defects and ciliopathies. *Nat Rev Mol Cell Biol*. November 2007;8(11):880–93.
16. Kiesel P, Alvarez Viar G, Tsoy N, Maraspini R, Gorilak P, Varga V, u. a. The molecular structure of mammalian primary cilia revealed by cryo-electron tomography. *Nat Struct Mol Biol*. Dezember 2020;27(12):1115–24.
17. Szymanska K, Hartill VL, Johnson CA. Unraveling the genetics of Joubert and Meckel-Gruber syndromes. *J Pediatr Genet*. 5. November 2014;3(2):65–78.
18. Shi X, Garcia G 3rd, Van De Weghe JC, McGorty R, Pazour GJ, Doherty D,

- u. a. Super-resolution microscopy reveals that disruption of ciliary transition-zone architecture causes Joubert syndrome. *Nat Cell Biol.* Oktober 2017;19(10):1178–88.
19. Delous M, Baala L, Salomon R, Laclef C, Vierkotten J, Tory K, u. a. The ciliary gene RPGRIP1L is mutated in cerebello-oculo-renal syndrome (Joubert syndrome type B) and Meckel syndrome. *Nat Genet.* Juli 2007;39(7):875–81.
20. Garcia-Gonzalo FR, Corbit KC, Sirerol-Piquer MS, Ramaswami G, Otto EA, Noriega TR, u. a. A transition zone complex regulates mammalian ciliogenesis and ciliary membrane composition. *Nat Genet.* 3. Juli 2011;43(8):776–84.
21. Charron F, Stein E, Jeong J, McMahon AP, Tessier-Lavigne M. The morphogen sonic hedgehog is an axonal chemoattractant that collaborates with netrin-1 in midline axon guidance. *Cell.* 4. April 2003;113(1):11–23.
22. Suciú SK, Long AB, Caspary T. Smoothed and ARL13B are critical in mouse for superior cerebellar peduncle targeting. *Genetics.* 9. August 2021;218(4).
23. D'Abrusco F, Arrigoni F, Serpieri V, Romaniello R, Caputi C, Manti F, u. a. Get Your Molar Tooth Right: Joubert Syndrome Misdiagnosis Unmasked by Whole-Exome Sequencing. *Cerebellum Lond Engl.* 30. November 2021;
24. Bachmann-Gagescu R, Dempsey JC, Phelps IG, O'Roak BJ, Knutzen DM, Rue TC, u. a. Joubert syndrome: a model for untangling recessive disorders with extreme genetic heterogeneity. *J Med Genet.* August 2015;52(8):514–22.
25. Parisi M, Glass I. Joubert Syndrome. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Gripp KW, u. a., Herausgeber. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
26. Poretti A, Snow J, Summers AC, Tekes A, Huisman TAGM, Aygun N, u. a. Joubert syndrome: neuroimaging findings in 110 patients in correlation with cognitive function and genetic cause. *J Med Genet.* August 2017;54(8):521–9.
27. Edvardson S, Shaag A, Zenvirt S, Erlich Y, Hannon GJ, Shanske AL, u. a. Joubert syndrome 2 (JBTS2) in Ashkenazi Jews is associated with a TMEM216 mutation. *Am J Hum Genet.* Januar 2010;86(1):93–7.
28. Huang L, Szymanska K, Jensen VL, Janecke AR, Innes AM, Davis EE, u. a. TMEM237 is mutated in individuals with a Joubert syndrome related disorder and expands the role of the TMEM family at the ciliary transition zone. *Am J Hum Genet.* 9. Dezember 2011;89(6):713–30.
29. Doherty D, Glass IA, Siebert JR, Strouse PJ, Parisi MA, Shaw DWW, u. a. Prenatal diagnosis in pregnancies at risk for Joubert syndrome by ultrasound and MRI. *Prenat Diagn.* Juni 2005;25(6):442–7.
30. Maria BL, Bozorgmanesh A, Kimmel KN, Theriaque D, Quisling RG. Quantitative assessment of brainstem development in Joubert syndrome and Dandy-Walker syndrome. *J Child Neurol.* Oktober 2001;16(10):751–8.
31. Dovjak GO, Diogo MC, Brugger PC, Gruber GM, Weber M, Glatter S, u. a. Quantitative fetal magnetic resonance imaging assessment of cystic posterior fossa malformations. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* Juli 2020;56(1):78–85.
32. Malinger G, Paladini D, Haratz KK, Monteagudo A, Pilu GL, Timor-Tritsch IE. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 1: performance of screening examination and indications for targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* September 2020;56(3):476–84.
33. Paladini D, Malinger G, Birnbaum R, Monteagudo A, Pilu G, Salomon LJ,

- u. a. ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic examination of the fetal central nervous system. Part 2: performance of targeted neurosonography. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. April 2021;57(4):661–71.
34. Pertl B, Eder S, Stern C, Verheyen S. The Fetal Posterior Fossa on Prenatal Ultrasound Imaging: Normal Longitudinal Development and Posterior Fossa Anomalies. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. Dezember 2019;40(6):692–721.
35. Dovjak GO, Schmidbauer V, Brugger PC, Gruber GM, Diogo M, Glatter S, u. a. Normal human brainstem development in vivo: a quantitative fetal MRI study. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. August 2021;58(2):254–63.
36. Karl K, Heling KS, Chaoui R. Fluid area measurements in the posterior fossa at 11-13 weeks in normal fetuses and fetuses with open spina bifida. *Fetal Diagn Ther*. 2015;37(4):289–93.
37. Mace P, Mancini J, Gorincour G, Quarello E. Accuracy of qualitative and quantitative cranial ultrasonographic markers in first-trimester screening for open spina bifida and other posterior brain defects: a systematic review and meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. Januar 2021;128(2):354–65.
38. Nizard J, Bernard JP, Ville Y. Fetal cystic malformations of the posterior fossa in the first trimester of pregnancy. *Fetal Diagn Ther*. April 2005;20(2):146–51.
39. Altmann R, Schertler C, Scharnreitner I, Arzt W, Dertinger S, Scheier M. Diagnosis of Fetal Posterior Fossa Malformations in High-Risk Pregnancies at 12-14 Gestational Weeks by Transvaginal Ultrasound Examination. *Fetal Diagn Ther*. 2020;47(3):182–7.
40. Salomon LJ, Alfirevic Z, Bilardo CM, Chalouhi GE, Ghi T, Kagan KO, u. a. ISUOG practice guidelines: performance of first-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Januar 2013;41(1):102–13.
41. Salomon LJ, Alfirevic Z, Berghella V, Bilardo C, Hernandez-Andrade E, Johnsen SL, u. a. Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Januar 2011;37(1):116–26.
42. Merz E, Eichhorn KH, von Kaisenberg C, Schramm T. [Updated quality requirements regarding secondary differentiated ultrasound examination in prenatal diagnostics (= DEGUM level II) in the period from 18 + 0 to 21 + 6 weeks of gestation]. *Ultraschall Med Stuttg Ger* 1980. Dezember 2012;33(6):593–6.
43. Prayer D, Malinge G, Brugger PC, Cassady C, De Catte L, De Keersmaecker B, u. a. ISUOG Practice Guidelines: performance of fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. Mai 2017;49(5):671–80.
44. Katorza E, Bertucci E, Perlman S, Taschini S, Ber R, Gilboa Y, u. a. Development of the Fetal Vermis: New Biometry Reference Data and Comparison of 3 Diagnostic Modalities-3D Ultrasound, 2D Ultrasound, and MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. Juli 2016;37(7):1359–66.
45. Poretti A, Singhi S, Huisman TAGM, Meoded A, Jallo G, Ozturk A, u. a. Tecto-cerebellar dysraphism with occipital encephalocele: not a distinct disorder, but part of the Joubert syndrome spectrum? *Neuropediatrics*. August 2011;42(4):170–4.

46. Ginat DT, Reid R, Frim DM. Imaging Assessment of Re-Exploratory Repair of an Occipital Bone Defect-Associated Tectocerebellar Dysraphism via Hybrid Cranioplasty. *Pediatr Neurosurg*. 2016;51(3):164–6.
47. Volpe P, Persico N, Fanelli T, De Robertis V, D’Alessandro J, Boito S, u. a. Prospective detection and differential diagnosis of cystic posterior fossa anomalies by assessing posterior brain at 11-14 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM*. Mai 2019;1(2):173–81.
48. Garcia-Rodriguez R, Garcia-Delgado R, Romero-Requejo A, Medina-Castellano M, Garcia-Hernandez JA, Gonzalez-Martin JM, u. a. First-trimester cystic posterior fossa: reference ranges, associated findings, and pregnancy outcomes. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. März 2021;34(6):933–42.
49. Coppieters F, Lefever S, Leroy BP, De Baere E. CEP290, a gene with many faces: mutation overview and presentation of CEP290base. *Hum Mutat*. Oktober 2010;31(10):1097–108.
50. Drivas TG, Bennett J. CEP290 and the primary cilium. *Adv Exp Med Biol*. 2014;801:519–25.