



Pränataldiagnostik bei fetaler Mikrozephalie

Einführung

In der Pränataldiagnostik ist die Diagnose „fetale Mikrozephalie“ bisher uneinheitlich definiert und ihre differenzialdiagnostische Abklärung wurde nur selten systematisch betrachtet [10, 12, 19, 25, 29, 31], obwohl das Interesse an der fetalen Neurosonographie [11, 15] in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat. Aus genetischer und kinderneurologischer Sicht hat dagegen die Thematik der Mikrozephalie mit der zunehmenden Entdeckung genetischer Ursachen [14] an Bedeutung gewonnen und so wurden Mikrozephalien 2012 auch in die neue Klassifikation der „Malformations of Cortical Development“ von Barkovich und Mitarb. als eigene Entität aufgenommen [4]. Während perinatal und postnatal diagnostizierte Mikrozephalien molekulargenetisch zunehmend besser differenziert werden können, sind diese diagnostischen Schritte jedoch nicht einfach auf den Feten übertragbar. Ziel dieses Artikels ist es daher, praktische Aspekte zur sonographischen Diagnostik der fetalen Mikrozephalie aufzuzeigen und Grundzüge des differenzialdiagnostischen Vorgehens für Pränataldiagnostiker und Genetiker darzustellen.

Eine Diagnose und viele Definitionen

Der frontookzipitale Kopfumfang. Auch wenn Mikrozephalie eine deskriptive Beschreibung für einen kleinen Kopf ist, wird sie im Allgemeinen vorwiegend für ein kleines Gehirn verwendet. Daher wäre „Mikroenzephalie“ eine korrektere Bezeichnung. In der Pränataldiagnostik spricht man von einer Mikrozephalie (Normkurven pränatal-

sonographisch s. **Abb. 1**), wenn der frontookzipitale Kopfumfang (KU) unterhalb der doppelten Standardabweichung (-2σ) für das Gestationsalter liegt, unter prognostischen Aspekten erscheint jedoch eher eine Grenze von -3σ sinnvoll [31]. Wird die Grenze bei -2σ festgesetzt, so dürfte die Diagnose ca. 2,5 % aller untersuchten Feten betreffen mit Beunruhigung vieler Schwangeren bei überwiegend normalem Outcome [23]. Einen KU unter der -3σ weisen ca. 0,1 % aller Feten auf, was auch der allgemein akzeptierten Häufigkeit der Mikrozephalie entspricht [23].

In der vorgeburtlichen sonographischen Stufendiagnostik folgen weitere diagnostische Schritte schon ab einem KU unter der 5ten Perzentile (entspricht $1,65\sigma$) mit entsprechenden Verlaufskontrollen, um eine progrediente Mikrozephalie rechtzeitig zu erkennen. Die wahre Inzidenz der (isolierten) Mikrozephalie schwankt somit je nach Definition, Studiendesign und Follow-up im Bereich von 1:5000 bis 1:10.000 [32]. Die Häufigkeit einer autosomalrezessiven primären Mikrozephalie als häufigste, heute bekannte monogen determinierte Form liegt im Bereich von 1:50.000 auf 1:200.000 [33].

Primäre und sekundäre Formen. In der humangenetischen und kinderneurologischen Literatur wird oft zwischen einer primären und einer sekundären Mikrozephalie (MZ) unterschieden. Hierbei versteht man unter einer primären MZ die Form, die bei Geburt vorliegt, und unter einer sekundären eine MZ, die sich nach normalem KU zur Geburt erst später im ersten und zweiten Lebensjahr einstellt [9]. In der Pränatal-

medizin dagegen werden unter primärer MZ alle MZ-Formen zusammengefasst, die genetisch determiniert sind, und unter sekundären solche mit zunächst normaler Hirnanlage und Auftreten des MZ infolge eines Insultes (z. B. intrauterine Zytomegalievirusinfektion, Einblutung, Hypoxie, Alkohol u. a.) (s. **Tab. 1**). Einige Autoren raten deshalb, von diesen Begriffen der primären und sekundären MZ Abstand zu nehmen und lediglich den vorliegenden Befund zu beschreiben [1].

Pränatale Bildgebung

Betreuender Frauenarzt versus spezialisierter Pränataldiagnostiker. Frauen werden üblicherweise in der Schwangerschaft vom niedergelassenen Gynäkologen betreut. In den Mutterschaftsrichtlinien ist festgelegt, dass im Verlauf der Schwangerschaft drei Ultraschalluntersuchungen und biometrische Messungen am Feten durchzuführen sind. Von großer Bedeutung für die Feststellung einer MZ sind vor allem die Zeiträume 18.–22. Schwangerschaftswoche (SSW) bzw. 28.–32. SSW. Zu beiden Zeitpunkten kann der Kopfumfang klein sein (**Abb. 1**), dies sollte die Überweisung der Schwangeren zu einem Spezialisten für Pränataldiagnostik auslösen, der gezielt die intrakraniale Anatomie und die weiterführende differenzierte Diagnostik am Feten durchführt. Der Basisultraschall beim Frauenarzt entsprechend den Mutterschaftsrichtlinien setzt keine speziellen Kenntnisse voraus, sodass es für den Humangenetiker empfehlenswert ist, die Schwangere erst nach der Untersuchung beim Ultraschallspezialisten zu beraten.

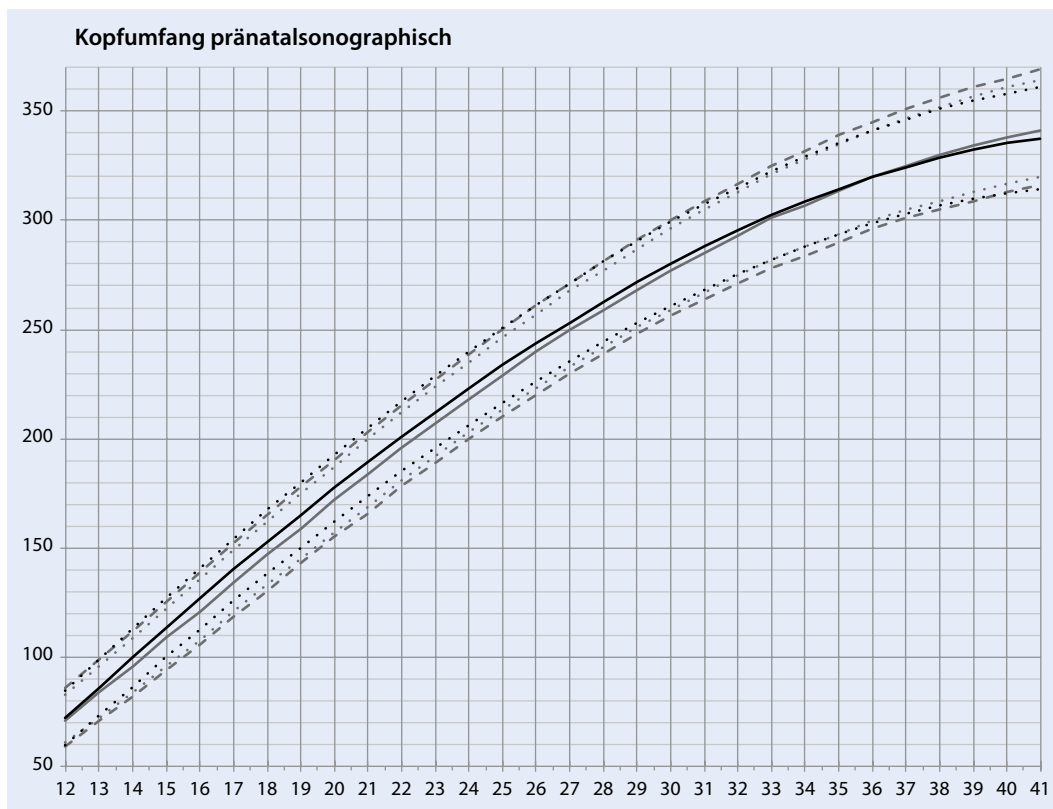


Abb. 1 ▲ Perzentilen des fetalen Kopfumfangs (cm) pränatalsonographisch bestimmt in Abhängigkeit vom rechnerischen Gestationsalter nach Kurmanavicius et al. [18] (schwarz) und Johnsen et al. [13] (grau); P50: —; P5/P95:; P2,5/P97,5 (P2,5 entspricht ca. -2SD): - -

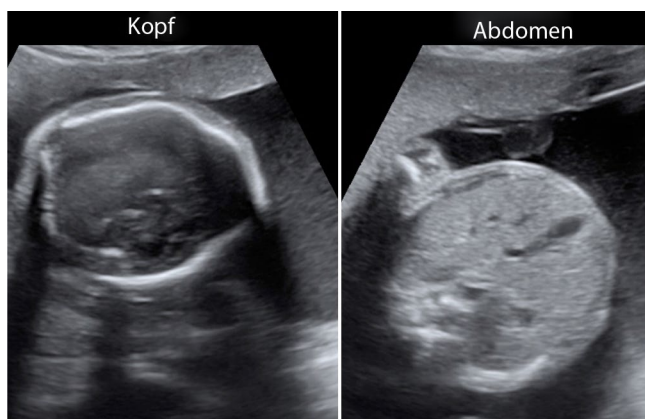


Abb. 2 ▲ Typisches Bild bei Mikrozephalie hier mit 24 Wochen: Im Vergleichsbild ist der Kopf (links) kleiner als der Bauch (rechts). Normalerweise haben Feten einen Kopfumfang etwas größer oder gleich groß wie der Abdomenumfang. Der Kopf wirkt etwas verformt und die intrazerebralen Strukturen sind kaum zu erkennen

Basisultraschall versus hochauflösender Ultraschall. In den letzten zwei Jahrzehnten hat die Auflösung der Ultraschallgeräte dank der immer schnelleren Rechnerkapazität drastisch zugenommen. Die Verwendung von hochauflösenden Konvex-, Linear-, Transvaginal- sowie 3D-Sonden bietet eine hohe Detailerkennung, vor allem in der Beurteilung

der komplexen fetalen Hirnanatomie zu den verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft, auch bei Feten mit einer Mikrozephalie (■ Abb. 2–6). Folgende Techniken finden Anwendung:

— **Transvaginaler Ultraschall**

Bei einem Feten in Schädellage bietet dieser Zugangsweg eine hohe Detail-

erkennung durch die Nähe zum untersuchten Organ und Verwendung der Fontanelle als Schallfenster [11, 15]. Bei Verdacht auf eine Störung der Hirnentwicklung ermöglicht dieser Zugangsweg die Durchführung einer gezielten fetalen Neurosonographie [15].

— **Farb-Doppler Ultraschall**

Die sonographische Darstellung der intrakraniellen Arterien und Venen hat in den letzten Jahren gezeigt, dass man sowohl für die normale als auch die auffällige ZNS-Anatomie diese Gefäße für die topographische Orientierung gut verwenden kann [17].

— **Dreidimensionaler (3D) Ultraschall**

Der Einsatz des 3D-Ultraschalls ist vielversprechend in der Beurteilung des fetalen ZNS [6, 26]. Beim Oberflächenmodus können Gesicht, Kopf und deren Proportionen gesehen werden, mit einer guten Beurteilung von Augen, Nase und Ohren (■ Abb. 2). Aus dem 3D-Volumen lassen sich auch Schnittebenen im multiplanaren Rendering abbilden (■ Abb. 6).

Eine tomographische Darstellung (■ **Abb. 6**) gibt wie im CT oder MRT eine gute Übersicht über die intrakraniellen Strukturen in den verschiedenen Schnittebenen. Bei gezielter Fragestellung können aus dem digital gespeicherten Volumen auch zu einem späteren Zeitpunkt Informationen gewonnen werden, die bei einer herkömmlichen 2D-Untersuchung nicht mehr zugänglich sind.

— Fetales Magnetresonanztomogramm (MRT)

Die MRT-Diagnostik hat zunehmend einen wichtigen Platz in der vorgeburtlichen Diagnostik gerade in der ZNS-Beurteilung von Feten mit einem erhöhten Risiko für eine ZNS-Anomalie. Sie wird für ausgewählte Fragestellungen schon ab 20 Wochen eingesetzt [35]. Vor allem bei der Beurteilung durch einen erfahrenen Neuroradiologen liefert das MRT detaillierte Informationen zu den verschiedenen intrakraniellen Strukturen. Sonographische Befunde können bestätigt werden und sich zusätzliche Hinweise auf eine Mikrozephalie und assoziierte intrazerebrale Befunde ergeben. Im Vergleich zu einer Mikrozephalie bei einem Neugeborenen oder Kind wirkt der fetale Befund jedoch oft dezent und sollte nicht eine falsch-negative Diagnose vortäuschen. In jeweils kurzen Zeitfenstern vollziehen sich während der fetalen Hirnentwicklung grundlegende strukturelle Änderungen. Zentral ist deshalb, den aktuellen Befund jeweils mit altersgerecht entwickelten Feten gleichen Schwangerschaftsalters zu vergleichen. Im postnatalen MRT verwenden Neuroradiologen gern die „craniofacial ratio“ [2] als Fläche des Gehirns zu der des Gesichts in der Profileinstellung, die auch bei Feten verwendet werden könnte. Für wiederholte Untersuchungen des Feten kann eine frühere MRT-Untersuchung zum Vergleich des Verlaufs hinzugezogen werden.

Der kleine Kopf im Basisultraschall als Einstiegsdiagnose

Auch wenn die Diagnose einer MZ pränatal „nur“ durch die Messung des Kopfumfangs zu stellen ist, hängt der erste

medgen 2015 · 27:351–361 DOI 10.1007/s11825-015-0074-y
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

R. Chaoui · U. Hehr

Pränataldiagnostik bei fetaler Mikrozephalie

Zusammenfassung

Diese Übersichtsarbeit behandelt die Mikrozephalie (MZ) aus der Perspektive der pränatalen Diagnostik. Eine MZ wird bei einem Kopfumfang unter der dritten Standardabweichung für das Gestationsalter vermutet. Diese Verdachtsdiagnose kann aus einem falschen Gestationsalter oder einer falschen Messung resultieren oder infolge einer Reihe häufiger Ätiologien wie offene Spina bifida, Enzephalozele, Holoprosenzephalie, Infektion, Aneuploidie, seltener auch Ursachen wie einer primären oder syndromalen MZ entstehen. Typische Ultraschallzeichen einer fetalen MZ sind die flache Stirn, der kleine Frontallappen, das reduzierte Gyrierungsmuster mit einem kurzen Balken, eine Pseudo-Kraniosynostose, ein dilatierter Subarachnoidalraum und oft eine Diskrepanz zwischen Kopf- und Bauchumfang. Mitunter kann eine schwere MZ schon in der Mitte der

Schwangerschaft entdeckt werden, aber die meisten Formen fallen erst im III. Trimenon bzw. nach der Geburt auf. Die diagnostische Abklärung sollte auch das Angebot genetischer Untersuchungen einschließen, um monogen vererbte Formen mit hohem Wiederholungsrisiko z. B. bei autosomalrezessiver Vererbung zu identifizieren. Die Arbeit diskutiert pränatalmedizinische und genetisch-diagnostische Abklärungsschritte bei fetaler MZ, die in Kombination mit den neuen genetischen Untersuchungstechniken hoffentlich in Zukunft zu einer höheren Aufklärungsrate führen werden.

Schlüsselwörter

Fetale Mikrozephalie · Pränataldiagnostik · Fetale Bildgebung · Ultraschall · Differenzialdiagnostik

Prenatal diagnosis of fetal microcephaly

Abstract

This review article discusses microcephaly (MC) from the perspective of prenatal diagnosis. MC is defined as a head circumference measurement below the – 3 standard deviation for gestational age. Suspected MC may inadvertently result from an incorrect fetal age or measurement, but may also be due to common etiologies such as open spina bifida, encephalocele, holoprosencephaly, infection, aneuploidy or one of the rare true or syndromic microcephalies. Typical ultrasound signs of fetal MC are the flat forehead, the small anterior lobe, the reduced gyral pattern with a short corpus callosum, pseudo-craniosynostosis, dilated subarachnoid space, and often a discrepant head to abdominal circumference. Some forms of severe MC may

be evident in midtrimester, while most cases of MC are not detectable until the third trimester or after birth. Diagnostic assessment should include the offer of a genetic workup to identify monogenic forms with a high risk of recurrence, e.g., due to autosomal recessive inheritance. The paper discusses prenatal and genetic diagnostic algorithms in pregnancies with fetal MC, which, in combination with new genetic tools, will hopefully also increase the yield of the diagnostic genetic workup.

Keywords

Fetal microcephaly · Prenatal diagnosis · Fetal imaging · Ultrasound · Diagnostic workup

Schritt der Differenzialdiagnose vor allem von den Erfahrungen des Untersuchers ab. Die meisten Fälle mit der vorläufigen Verdachtsdiagnose „kleiner Kopf“ (■ **Tab. 1**) werden bereits beim spezialisierten Pränataldiagnostiker abgeklärt, wie z.B. eine offene Spina bifida, und begegnen selten als „Mikrozephalie“ einem Genetiker. Schwieriger sind die viel selteneren Formen, die vorerst eine unklare Ätiologie aufweisen und somit eine interdisziplinäre Herausforderung

für den Pränataldiagnostiker und den Genetiker darstellen, z.B. eine Mikrozephalie mit Hirnfehlbildungen oder komplexe syndromale Fehlbildungsmuster (■ **Tab. 2**).

Nach unseren Erfahrungen kommen vor allem folgende Situationen im Alltag vor (s. ■ **Tab. 1**):

— **Falsches Gestationsalter, Terminusdiskrepanz, falsche Messung:** Die korrekte Einschätzung der Kopfgröße beim Feten setzt das korrekte

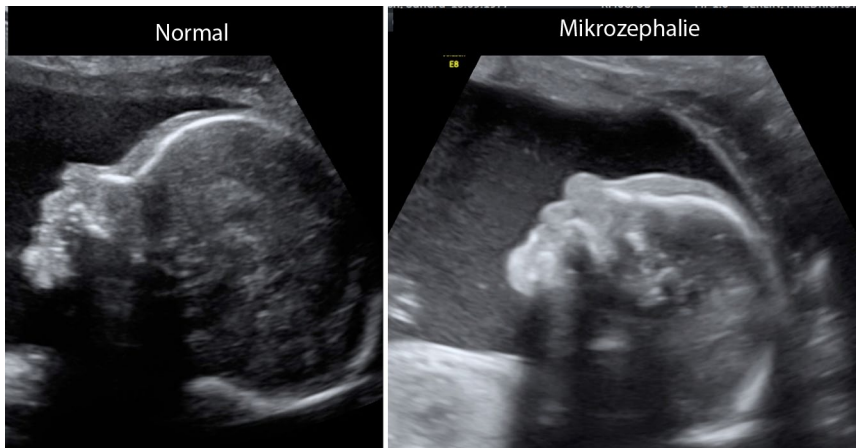


Abb. 3 ▲ Das fetale Profil ist bei Mikrozephalie oft aufschlussreich: Links ein normales Profil und rechts ein Profil bei Mikrozephalie. Im Bild rechts sind typisch für eine Mikrozephalie die flache Stirn, das vogelähnliche Aussehen und die verschobene Proportion von Schädel- zur Gesichtsgröße auffällig

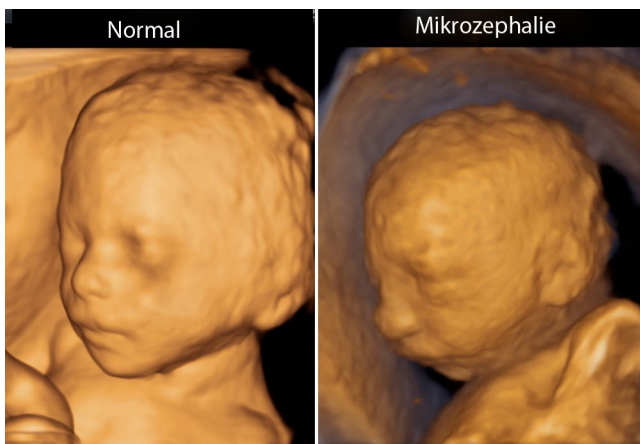


Abb. 4 ▲ Dreidimensionales Bild im Oberflächenmodus des Gesichts und Kopfes bei einem normalen Feten (links) und bei einem Feten mit schwerer Mikrozephalie (rechts). Achte auf die groß wirkende Nase und Ohren bei Mikrozephalie

Gestationsalter voraus. Nur selten ist das Gestationsalter exakt bekannt, z. B. bei reproduktionsmedizinischen Maßnahmen. Im Alltag basiert die Datierung der Schwangerschaft auf den Angaben der Schwangeren (erster Tag der letzten Regelblutung) und sollte durch Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) im ersten Schwangerschaftsdrittel bestätigt werden. Gelegentlich können bei solcher Datierung und deren Dokumentation Fehler auftreten. Daran sollte auch bei einer biometrischen Messung eines zu kleinen Kopfes gedacht werden. Typischerweise passen dann die übrigen Parameter auch nicht zum Gestationsalter. Vor allem der Quotient Kopf-

umfang/Abdomenumfang hilft am besten in der Erkennung eines kleinen Kopfes beim Feten [24]. Für die genaue Beurteilung des Kopfumfanges können Referenzkurven verwendet werden (Abb. 1). Als Tipp für den Genetiker kann auch auf die Webseite www.perinatology.com hingewiesen werden (<http://perinatology.com/calculators/exbiometry.htm>), in der unter der Rubrik „Calculators“ der gemessene Kopfumfang und das genaue Gestationsalter eingegeben werden und der Kopfumfang online als Perzentilenbereich angegeben wird. Zur Erinnerung entspricht die -2σ ca. dem 2,5 und die -3σ dem 0,1 Perzentilenwert.

- **Offene Spina bifida:** Zu den häufigen Diagnosen, die mit einem kleinen Kopf einhergehen, gehört die offene Spina bifida [3, 16, 28]. Vor allem im frühen zweiten Trimenon ist der kleine Kopf hierbei eine der häufigen Überweisungsdiagnosen zum Spezialisten [3, 16]. Durch die Läsion an der Wirbelsäule verliert der Fetus ständig Liquor, sodass der Subarachnoidalraum (und auch Ventrikel) klein ist und im II. Trimenon die Biometrie des Kopfes in 2/3 der Fälle unterhalb der Norm liegt [28]. Für den Spezialisten ist aber die Diagnose unproblematisch, da sonographische Zeichen wie die Chiari-II-Malformation (sog. *Banana-Zeichen*), die Verformung des Kopfes mit Eindellung der Frontalknochen (sog. *Lemon-Zeichen*) und der direkte Nachweis des Wirbelsäulendefektes typischerweise erkannt werden [3, 15]. Im III. Trimenon und bis zur Geburt kann dann allmählich ein Hydrozephalus mit vergrößertem Kopfumfang auftreten.
- **Enzephalozele:** Eine weitere Form des Neuralrohrdefektes ist die Enzephalozele, die sowohl isoliert als auch als Bestandteil von syndromalen Erkrankungen (z. B. Meckel-Gruber-Syndrom) vorkommen kann. Hier führen die herausgelagerten Hirnanteile zu einem kleinen Kopfumfang, der auch im Basisultraschall durch die Biometrie auffällig wird. Dem erfahrenen Untersucher fällt als Erstes die Asymmetrie der intrakraniellen Strukturen auf und die Zele wird dann im Rahmen der gezielten Beurteilung der Schädelkalotten entdeckt.
- **Holoprosenzephalie:** Nicht alle Formen einer Holoprosenzephalie werden im Basisultraschall an der fehlenden Trennung beider Hemisphären sofort entdeckt [15]. Einige Feten mit einer Holoprosenzephalie (vor allem bei der alobären Form) werden dem Spezialisten sowohl aufgrund der auffällig runden Kopfform und des kleinen Kopfumfanges vorgestellt. Daher sollte bei einer Mikrozephalie intrazerebral immer auf

Tab. 1 Differenzialdiagnosen bei kleinem fetalen Kopf im Ultraschall	
Termindiskrepanz, symmetrische IUGR, falscher Entbindungstermin, falsche Messung, schmaler BPD bei Steißblage	
Offene Spina bifida	
Enzephalozele	
Holoprosenzephalie	
Chromosomenstörung wie Trisomie 18, 13, Triploidie, Trisomie 21, unbalancierte Translokationen u. a.	
Seltene andere Chromosomenanomalien wie Deletionen, Duplikationen u. a. (mit Array-CGH nachweisbar)	
Infektionen z. B. CMV, Toxoplasmose u. a.	
Maternale Noxen (Alkohol, Drogen, schlecht eingestellte Phenylketonurie oder Diabetes mellitus)	
Insult (z. B. Hypoxie, Fruchttod eines Feten bei monochorialischer Schwangerschaft, Unfall, ...)	
Mikrozephalie mit Hirnanomalien (s. Tab. 2)	
Mikrozephalie mit extrakraniellen Anomalien (monogene Syndrome, unklare Ätiologie) (s. Tab. 2)	
Mikrozephalie isoliert (s. Tab. 2)	
<i>BPD</i> biparietaler Kopfdurchmesser, <i>IUGR</i> intrauterine Wachstumsretardierung, <i>CMV</i> Zytomegalievirus, <i>CGH</i> Comparative Genomic Hybridization	

Tab. 2 Einige Syndrome mit dem Leitsymptom Mikrozephalie im pränatalen Ultraschall	
Neu-Laxova-Syndrom	Sehr kleiner Kopf bereits im frühen zweiten Trimenon, Nacken- und Stirnödem, Gelenkkontrakturen, Organfehlbildungen, auffälliges Gesicht
Cornelia-de-Lange-Syndrom	Flaches Profil mit langem Philtrum, Unterarmreduktion, radiale Anomalien, starke Behaarung
Seckel-Syndrom	„Vogelgesicht“ mit starker Mikrozephalie, Hirnanomalie, intrazerebrale Zysten, wenig extrazerebrale Anomalien
MOFD (microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism)	Mikrozephalie ähnlich wie Seckel-Syndrom, aber schwere Wachstumsretardierung mit starker Verkürzung der langen Röhrenknochen
Smith-Lemli-Opitz-Syndrom	Mikrozephalie, Genitalanomalien, Syndaktylie, schwere Wachstumsretardierung, Herzfehler
Warburg-Mikro-Syndrom	Mikrozephalie mit Mikrophthalmie und Katarakt bzw. Kornea-Trübung

Zeichen der Holoprosenzephalie geachtet werden.

- Chromosomenanomalien (Trisomie 18, Trisomie 13, Triploidie, Trisomie 21 u. a.):** Numerische Chromosomenanomalien kommen mit zunehmendem Alter der Schwangeren häufiger vor. Ein kleiner Kopfumfang kann im Basisultraschall der erste Hinweis auf eine Chromosomenanomalie wie die Trisomie 18, 13 oder Triploidie sein. Seltener findet sich hier eine Trisomie 21. Auch seltener strukturelle Chromosomenanomalien wie partielle Deletionen 4p- oder 5p- u. a. oder Duplikationen können pränatal durch eine MZ auffallen. Wichtig ist, dass der Ultraschallspezialist bei nahezu all diesen Chromosomenaberrationen im Ultraschall zusätzliche extrazerebrale Anomalien und

Hinweiszeichen findet. Dabei sind oft auch die übrigen biometrischen Messungen, das fetale Profil, das Herz, Hände, die Nieren und die Fruchtwassermenge auffällig. Ist der fetale Karyotyp bei einer invasiven Diagnostik unauffällig, sollte bei Vorliegen von solchen zusätzlichen sonographischen Anomalien mit der Schwangeren zur weiteren Abklärung auch die Array-CGH Diagnostik besprochen werden [30].

- Fetale Infektion (Zytomegalie u. a.):** Typischerweise kann eine schwere Infektion in der Schwangerschaft vor allem mit Zytomegalievirus zu einer fetalen Mikrozephalie führen. Diese wird oft erst im III. Trimenon entdeckt. Bei einer gezielten Suche findet der erfahrene Untersucher oft zusätzliche sonographische Zeichen einer Infektion u. a. intrazerebral (Ver-

kalkungen, Septen), intraabdominal (Verkalkung, Hepatosplenomegalie) oder intrakardial (Perikarderguss, Klappeninsuffizienz). Das klinische Bild einer Infektion kann aber sehr variabel sein. Aus dem Grunde gehört die Infektionsdiagnostik aus mütterlichem Blut zur Standarddiagnostik bei Entdeckung jeder fetalen Mikrozephalie.

Wurde im Basisultraschall eine Mikrozephalie festgestellt, so sollte eine weiterführende bildgebende Diagnostik erfolgen, die im Folgenden besprochen wird.

Fetale Mikrozephalie im pränatalen Ultraschall

Die Diagnose einer Mikrozephalie beim Feten führt bei der Schwangeren regelmäßig zu großer Beunruhigung und ist eine interdisziplinäre Herausforderung [24], mit falsch-positiven und falsch-negativen Befunden, häufig mit Progredienz im weiteren Schwangerschaftsverlauf [24]. Die wenigsten Feten fallen bereits im II. Trimenon im Ultraschall in der Biometrie auf, denn typischer ist die Feststellung erst nach der rechnerisch 28. SSW [5, 10, 12, 19, 24, 29]. Von Kindern mit einer Mikrozephalie im ersten Lebensjahr sind nur 14% bei der Geburt auffällig [24]. Nach Pilu und Malinger [24] begegnen dem Ultraschalluntersucher vor allem zwei Szenarien:

1. Szenario 1: die Untersuchung einer Schwangeren mit einem stark erhöhten anamnestischen Risiko oder einer teratogenen Exposition
2. Szenario 2: die zufällige Entdeckung eines kleinen Kopfumfanges im Screeningultraschall mit der daraus folgenden weiteren Abklärung

In beiden Fällen gelingt bisher nur selten eine definitive Diagnose pränatal [24]. Von mehreren Autoren wurden Kasuistiken bei anamnestischer Belastung mit Mikrozephalie berichtet, in denen bei erneuter Schwangerschaft trotz intensiver Ultraschalluntersuchungen die Wiederholung der Mikrozephalie nicht im II. Trimenon, sondern spät in der Schwangerschaft oder sogar erst nach

Tab. 3 Typische Ultraschallzeichen bei fetaler Mikrozephalie

Kopfumfang/Abdomenumfang, Disproportion mit kleinem Kopf
Kopfverformung und schlechte Sicht intrazerebraler Strukturen (funktionelle Kraniosynostose)
Auffälliges Profil mit flacher Stirn (eventuell mit Stirnödem)
Verbreiteter Subarachnoidalraum
Hirnatrophie (schmaler Kortex)
Kurzer Frontallappen
Liquor im Ventrikel fehlt oder Ventrikulomegalie
Auffälliges Corpus callosum (selten Agenesie, eher kurz oder partiell angelegt)
Auffällige Gyri: flache Gyri, Lissenzephalie, Polymikrogyrie
Auffällige Augen (relativ große Augen, Hypo- oder Hypertelorismus, Mikrophthalmie)
Kleiner Zerebellumdurchmesser
Auffälliges Bewegungsmuster (subjektive Beurteilung)

Tab. 4 Genetische Basisdiagnostik bei häufigeren Formen der Mikrozephalie mit oder ohne assoziierte Hirnfehlbildungen

Leitbefund Bildgebung	Genetische Basisdiagnostik
Isolierte Mikrozephalie	Autosomal-rezessive Vererbung? 1. <i>ASPM</i> 2. <i>WDR62</i>
Holoprosenzephalie	1. Karyotypisierung u./o. Array-CGH 2. <i>SHH, SIX3, ZIC2, TGIF</i>
Klassische Lissenzephalie	1. <i>LIS1</i> incl. CNV-Analyse 2. <i>TUBA1A</i>
Bei 46, XY	<i>DCX</i>
Mit Agenesie des Corpus callosums bei 46, XY	<i>ARX</i>
Polymikrogyrie	1. Array-CGH
frontoparietal	<i>GPR56</i>
Asymmetrisch	<i>TUBB2B</i>
Komplex mit ACC/HCC, CH, Mikrozephalie	<i>TUBA1A, TUBB2B</i>
Hydranenzephalie	<i>NDE1</i>
Mit hypoplastischem Genitale bei 46, XY	<i>ARX</i>
Porenzephalie	<i>COL4A1</i> (fetale Katarakte?)

CNV Copy number variations, ACC/HCC Agenesie/Hypoplasie des Corpus callosum, CH Kleinhirnhypoplasie

der Geburt festgestellt werden konnte [12, 29]. Eine sichere Diagnose einer Mikrozephalie ist im II. Trimenon bei einigen syndromalen Erkrankungen (■ Tab. 2) möglich, oft bleibt aber die endgültige Diagnose offen.

In den letzten Jahren wurden auch dank der zunehmenden Erfahrungen in der gezielten fetalen Neurosonographie weitere sonographische kraniofaziale Ultraschallzeichen bei Mikrozephalie beschrieben ([24]; ■ Abb. 2–6), die diagnostisch und prognostisch hilfreich sind (■ Tab. 3). Diese unterstützen die Verdachtsdiagnose bzw. können auch manchmal vor dem Feststellen der deutlichen Kopfumfangabweichung auffällig werden:

■ **Verschlossene Schädelnähte:**

Nicht selten wirkt der Kopf bei

einer schweren Mikrozephalie verformt und durch den kleinen Kopf liegen die einzelnen Schädelknochen so dicht aneinander, dass sich funktionell Auswirkungen wie bei einer Kraniosynostose zeigen (■ Abb. 2). Dies hat zur Folge, dass eine sonographische Beurteilung der intrakraniellen Strukturen in solchen Fällen stark erschwert wird.

■ **Auffälliges Gesichtsprofil mit fliehender Stirn:** Bei der Einstellung eines Profilbildes kann eine fliehende Stirn (■ Abb. 3) einer der ersten Hinweise auf eine assoziierte Mikrozephalie sein.

■ **Kleiner Frontallappen:** Auch wenn nicht routinemäßig beurteilt, kann ein kleiner Abstand der Frontalhörner auffallen oder der Ab-

stand des Cavum septi pellucidi zur vorderen Grenze des Frontallappens verkürzt wirken [8, 23]. Die Auffälligkeit des Frontalhirns geht nicht selten auch mit einer Anomalie des Circulus Willisii im Farbdoppler einher [25].

■ **Verbreiteter Subarachnoidalraum:** Eines der zuverlässigen und dezenten Zeichen ist die milde Erweiterung des Subarachnoidalraums [24, 25], denn nicht selten ist noch das Schädelwachstum regelrecht, während sich bereits eine Hirnatrophie eingestellt hat.

■ **Ventrikelsystem:** Einerseits kann das Ventrikelsystem bei einer Mikrozephalie so schmal sein, dass es kaum nachweisbar ist [24], in anderen Fällen kann bei fehlender Kortikalmasse eine Ventrikulomegalie auffallen bis hin zu einem Hydrocephalus e vacuo.

■ **Corpus callosum Dysgenese:** Bei Mikrozephalien wurden mehrere Formen von Auffälligkeiten des Corpus callosum beschrieben [2]. Neben der kompletten Anlagestörung als Agenesie kann auch eine partielle Agenesie des Corpus callosum vorgefunden werden. Zusätzlich kann aber auch eine verminderte Entwicklung und Funktion der Hirnrinde zu einem normal aussehenden, aber stark hypoplastischen Corpus callosum führen [2].

■ **Gyrierungsmuster:** Die Entwicklung der typischen Fissuren, die um die 22. SSW gesehen werden sollten, kann verzögert sein. Eine abgefachte sylvische Fissur mit verzögerter Operkularisierung und ein nicht nachweisbarer Sulcus parietooccipitalis um die 22. SSW können daher erste Zeichen der vereinfachten Gyrierung sein und bedürfen einer engmaschigen Beobachtung. Insbesondere auch aufgrund der prognostischen Bedeutung sollte für jeden Feten mit einer Mikrozephalie immer auch die zeitgerechte Ausbildung der Gyrierung im Verlauf verfolgt werden.

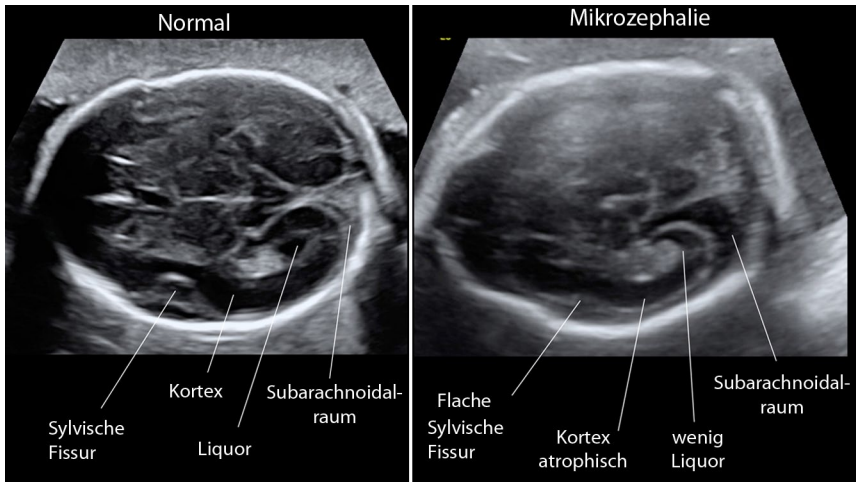


Abb. 5 ▲ Einstellung des Kopfs in der transventrikulären Querschnittsebene bei einem normalen Feten (*links*) (22 Wochen) und einem Feten mit Mikrozephalie (*rechts*) (24 Wochen). Folgende Zeichen sind beim Feten mit Mikrozephalie erkennbar: 1) intrazerebrale Strukturen nicht gut identifizierbar, 2) Kortex kollabiert wie bei Kortikalatrophie, 3) kein Liquor im Lateralventrikel, 4) Subarachnoidalraum verbreitert, 5) flache Fissura Sylvii

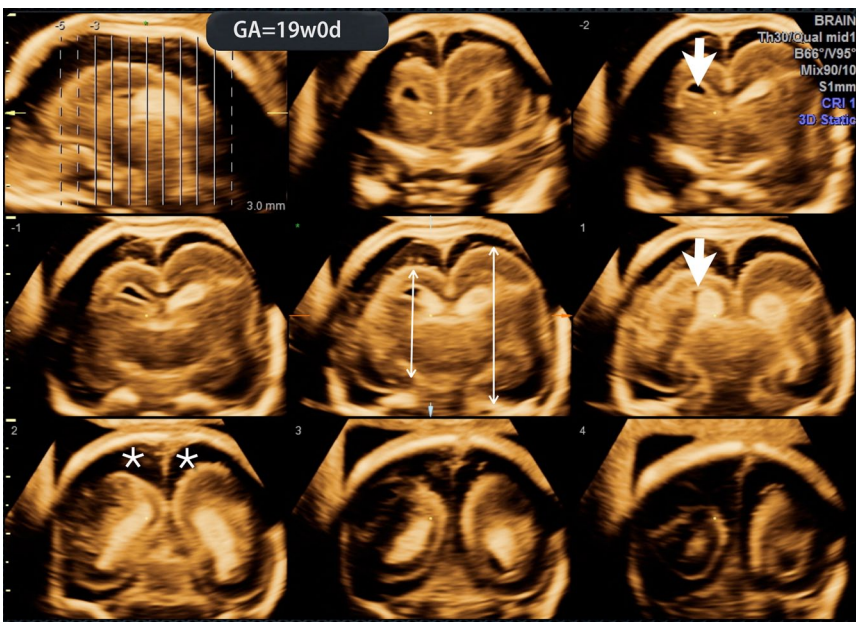


Abb. 6 ▲ Transvaginale Ultraschalluntersuchung und 3D-multiplanare Darstellung bei einem Feten mit 19 Wochen und einer beginnenden Mikrozephalie. Eine vorherige Schwangerschaft wurde bei Mikrozephalie mit 25 Wochen beendet. Bei belasteter Anamnese wurde die Neurosonographie hier schon mit 19 SSW vorgenommen, die leider eine Wiederholung ergab. Der Befund zeigt bereits die Kortikalatrophie (*links* mehr als *rechts*) (*Doppelpfeile*) mit kaum Liquor im Ventrikelsystem (*kurze Pfeile*) und den verbreiterten Subarachnoidalraum (Sternchen *)

Differenzialdiagnostik bei fetaler Mikrozephalie

Der sonographische Befund einer fetalen Mikrozephalie wird zunächst rein deskriptiv festgestellt und gehört zu den pränatal am schwersten abzuklärenden fetalen Auffälligkeiten. So ergibt die Ein-

gabe „Mikrozephalie“ in die Datenbank OMIM als Ergebnis über 500 Einträge einschließlich primärer Formen und auch symptomatischer Mikrozephalien als Teil einer komplexeren fetalen Grunderkrankung mit oder ohne genetische Ursachen (s. [Tab. 1](#) und [Tab. 2](#) und weitere Beiträge in diesem Heft). Ein deutlich erhöhtes Risiko für genetisch be-

dingte Formen besteht insbesondere für konsanguine Paare und Paare mit bekannter Mikrozephalie bei einem eigenen Kind oder Feten einer vorangegangenen Schwangerschaft.

Oft wurde früher der Begriff einer „microcephalia vera“ (*true microcephaly*) verwendet, wenn die Erkrankung isoliert auftrat und das Gehirn bis auf die kleine Größe normal entwickelt erschien und ein normales bis leicht verzögertes Gyrierungsmuster aufwies.

Häufiger begegnet dem Ultraschalluntersucher aber die Form der Mikrozephalie, die mit einer rudimentären Gyrierung und abgeflachten Sulci bei scheinbar normaler kortikaler Architektur und normaler oder reduzierter Kortexdicke einhergeht. Hierbei korreliert der Schweregrad der kindlichen Entwicklungsstörung grob mit dem Grad der vereinfachten Gyrierung und dem Verlust der kortikalen Masse [2]. Ursächlich hierfür ist wahrscheinlich eine gestörte Zellproliferation mit daraus resultierender gestörter neuronaler Migration als sog. „*microcephaly with simplified gyral pattern*“.

In der humangenetischen Praxis sind bei solchen fetalen Mikrozephalien mit oder ohne vereinfachte Gyrierung insbesondere die MCPH als monogene Formen zu erwägen (primäre autosomalrezessiv vererbte Mikrozephalien, s. a. Beitrag von Yigit et al. in diesem Heft), mit Mutationen in bisher mehr als zwölf Genen [14].

Es gibt inzwischen einige Klassifikationen von Mikrozephalien, aber für Neuropädiater gelten sie seit Jahren als eine Untergruppe der Störungen der kortikalen Malformationen (MCD = *malformations of cortical development*). Barkovich und Mitarb. [4] haben 2012 eine neue Klassifikation dieser MCD herausgegeben, basierend auf typischen Befunden und der angenommenen Ätiologie, soweit diese bekannt ist. Dort wird die Mikrozephalie sowohl als Gruppe IA (Störung der neuronalen und glialen Proliferation und Apoptose, synonym „kongenitale schwere Mikrozephalie“ bezeichnet) als auch in der Gruppe IIID, die postmigratorische Mikrozephalie (auch früher postnatale Mikrozephalie genannt) besprochen. Nach dieser Einteilung

sollten sich praktisch nur Mikrozephalien aus der Gruppe IA in der Schwangerschaft manifestieren. Barkovich und Mitarb. [4] unterscheiden dann bei der Gruppe IA 8 Untergruppen mit mehr als 40 einzelnen Diagnosen der Mikrozephalien, und dem Leser wird empfohlen, bei Bedarf auf diese Arbeit und deren Tabellen zurückzugreifen. Wir möchten nachfolgend nur wenige wichtige Hinweise aufgreifen, die perinatal von differenzialdiagnostischer Bedeutung sein können. Diese systematischen Überlegungen sind auch pränatal bedeutsam und potenziell hilfreich, denn bei diesen Untergruppen gehen die Autoren auch auf Merkmale wie eine schwere Wachstumsretardierung, Verkürzung der langen Röhrenknochen oder der Gesamtlänge des Kindes ein sowie auch auf zusätzliche zerebrale Anomalien, die u. a. für den Human-genetiker und den Pränataldiagnostiker von großer Bedeutung sein können.

Bei vielen schweren Mikrozephalien erscheint das Gesicht schwer verformt mit kleinem Kopf, fliehender, spitz wirkender Nase und flachem Kinn. Die hierdurch begründete Ähnlichkeit mit einem Vogelgesicht wurde bereits von Virchow beschrieben, aber erst von Seckel 1960 genauer klassifiziert. Tatsächlich können mittels molekulargenetischem Mutationsnachweis heute einige dieser Feten dem Seckel-Syndrom [22] zugeordnet werden. Beim Seckel-Syndrom besteht häufig zusätzlich eine Wachstumsretardierung mit Verkürzung der langen Röhrenknochen, jedoch finden sich nur selten intraabdominale Fehlbildungen [21, 22]. Findet man Hinweise auf ein Seckel-Syndrom mit zusätzlich schwerer Verkürzung der langen Röhrenknochen, dann sollte an eine Erkrankung aus der Gruppe der MOFD (*microcephalic osteodysplastic primordial dwarfism syndromes*) gedacht werden [4]. Sind dagegen nur das Gesicht und der Hirnschädel betroffen ohne Retardierung, aber mit dezenter Verkürzung der Röhrenknochen, dann kann eine MCPH vorliegen [4].

Die nicht mit schwerer Wachstumsretardierung einhergehenden Mikrozephalien werden auch nach dem möglichen Vorliegen von assoziierten intrazerebralen Anomalien wie einer Zerebellumhypoplasie, Polymikrogyrien,

periventrikuläre noduläre Heterotopien, Lissenzephalien, Corpus callosum Dysgenese u. a. als zusätzlichen richtungsweisenden Befunden unterteilt [4]. Daher sollte jeder Befund einer fetalen Mikrozephalie immer auch Anlass für eine detaillierte Sonographie des ZNS im Verlauf sowie zur näheren Charakterisierung ggf. auch eine fetale MRT-Untersuchung sein.

Praktisches Vorgehen bei der genetischen Abklärung fetaler Mikrozephalien mit Hirnfehlbildungen

1. Fetale Neurosonographie zur genaueren Phänotypisierung

Wird im Screeningultraschall ein kleiner fetaler Kopf festgestellt, dann sollte ein spezialisierter Pränataldiagnostiker mit Erfahrungen in der fetalen Neurosonographie zur zweiten Meinung hinzugezogen werden. Korrekte Messung, Verlaufskontrolle und der Vergleich mit den anderen fetalen Maßen ermöglichen eine Abgrenzung einer echten fetalen Mikrozephalie von anderen Situationen wie einem falschen Gestationsalter, einer symmetrischen Wachstumsretardierung und anderer Ursachen einer auffälligen Biometrie.

Gleichzeitig werden auch die ZNS-Auffälligkeiten näher charakterisiert und systematisch nach assoziierten extrazerebralen Fehlbildungen oder anderen potenziell prognoserelevanten Auffälligkeiten gesucht. Dabei erfolgen in aller Regel auch eine erste pränatalmedizinische Beratung der Schwangeren zu den erhobenen Befunden und deren prognostischer Bedeutung sowie den Möglichkeiten des Umgangs hiermit im weiteren Schwangerschaftsverlauf und das Angebot einer begleitenden Schwangerenkonfliktberatung.

Insbesondere wenn die Patientin der Schwangerschaft grundsätzlich positiv gegenübersteht, wird in der Regel auch eine Beratung durch Neuropädiater und bei weiteren extrazerebralen Fehlbildungen auch durch weitere Fachdisziplinen wie z. B. Kinderkardiologie oder Kinderneurologie angeboten. Ohne ursächliche Einordnung werden zuverlässige Aussagen zur Langzeitprognose für einen Feten mit Mikrozephalie in der

Regel jedoch nicht möglich sein, sodass eine zeitnahe genetische Abklärung für eine informierte Entscheidung des Paares oft einen hohen Stellenwert hat. Im Gespräch mit dem Paar kann dann zunächst nur gemeinsam mit der Neuropädiatrie das breite Spektrum möglicher Verläufe vorgestellt werden, das neben normaler kognitiver und psychomotorischer Entwicklung auch schwere Verlaufsformen mit ungünstiger Langzeitprognose beinhalten kann.

2. Interdisziplinäre Beratung und Begleitung der Schwangeren bei fetaler Mikrozephalie

Im Alltag ergibt sich dann in der Regel eines der drei nachfolgenden Szenarien.

2.1 Die Patientin möchte nach umfassender Beratung und Bedenkzeit entsprechend GenDG die Schwangerschaft nicht austragen, unabhängig von möglichen genetischen Befunden mit unterschiedlichen prognostischen Aussagen. In diesem Fall steht die **Sicherung von ausreichend fetalem Material und Befunden** für eine spätere differenzialdiagnostische Abklärung im Vordergrund. Häufig wird hierfür nach pränatalmedizinischer Beratung fetales Material der noch intakten Schwangerschaft entnommen (Chorionzotten, Fruchtwasser oder Nabelschnurblut) für eine Kultivierung fetaler Zellen und Karyotypisierung. Der Patientin muss die Bedeutung einer Asservierung von Material für die Abklärung späterer Fragestellungen vermittelt und ihr schriftliches Einverständnis hierfür entsprechend GenDG eingeholt werden. Mit dem genetischen Labor muss abgestimmt werden, dass ausreichend fetales Material nach Abschluss der Chromosomenanalyse aufbewahrt wird. Die Patientin und der betreuende Frauenarzt müssen informiert werden, wo sich das fetale Material befindet und wie eine weitere Abklärung veranlasst werden kann. Gut koordinierbar ist dies im Rahmen einer **Beratung durch einen Facharzt für Human-genetik in Wohnortnähe**, der gleichzeitig auch der Ansprechpartner für eine spätere genetische Abklärung ist. Eine Obduktion des Feten kann insbesondere in höheren Schwangerschaftswochen Fehlbildungen makroskopisch bestätigen und durch histologische Analysen in Einzelfällen

kritische zusätzliche Informationen für eine spätere Einordnung bereitstellen. Bei Hirnfehlbildungen kann auch eine spezielle neuropathologische Untersuchung erwogen werden, aufgrund der raschen Autolyse des ZNS ergeben sich hier jedoch nach unserer Erfahrung nur selten zusätzliche richtungsweisende Befunde. Deutlich aussagekräftiger ist bei Verdacht auf komplexe strukturelle Hirnfehlbildungen eher ein fetales MRT. Insbesondere für stationär betreute, gesetzlich versicherte Patientinnen ist die Kostenübernahme für Obduktion und MRT mitunter problematisch. Versicherungsrechtlich kann das fetale Untersuchungsmaterial jedoch zu jeder Zeit der Frau zugeordnet werden, sodass eine ambulante genetische Stufendiagnostik auch zu jedem späteren Zeitpunkt über sie abzurechnen sein sollte.

2.2 Oft ist die Schwangere unsicher und möchte ihre Entscheidung bzgl. des weiteren Schwangerschaftsverlaufes von weiteren, prognostisch aussagekräftigen Befunden abhängig machen. Viele der möglichen genetischen Untersuchungen sind aber zeitaufwendig, nicht selten ergeben sich damit letztlich keine zusätzlichen prognoserelevanten Informationen. Deshalb sollte die Schwangere gemeinsam mit dem Partner immer frühzeitig auf die Möglichkeit hingewiesen werden, evtl. bei weiterhin sehr breitem Spektrum möglicher Langzeitverläufe inkl. sehr milder bis zu sehr schweren Formen mit ungünstiger Langzeitprognose eine Entscheidung treffen zu müssen. In dieser Situation kann versucht werden, durch eine zeitnahe genetische Beratung und Veranlassung genetischer Zusatzuntersuchungen kurzfristig prognostisch bedeutsame genetische Zusatzbefunde zu erhalten, die unmittelbar zur Entscheidungsfindung beitragen können. Das weitere Vorgehen sollte hierbei immer individuell befundabhängig in enger Abstimmung zwischen Pränatalmedizin, Frauenarzt, Humangenetik und ggf. weiteren Fachdisziplinen erfolgen.

Eine humangenetische Beratung und genaue Anamneseerhebung insbesondere auch bzgl. familiär kleiner Köpfe können mitunter wichtige zusätzliche Hinweise für bereits bekannte genetische Erkrankungen, Risikosituationen oder auch

Normvarianten in der Familie aufdecken. Dabei sind speziell auch klinische Hinweise in der Familie auf entwicklungsneurologische Erkrankungen wie Anfallsleiden, geistige Behinderung oder neuromuskuläre Erkrankungen ebenso zu erfragen wie wiederholte Fehl- oder Totgeburten, eine Schadstoffexposition, Infektionen in der Schwangerschaft oder eine Konsanguinität. Bei einer fetalen Mikrozephalie sollte möglichst für beide Eltern der Kopfumfang und die Körperlänge dokumentiert werden und auch gezielt nach einem reduzierten Kopfumfang oder reduzierter Körperlänge bei Familienangehörigen gefragt werden. In einem ausführlichen Beratungsbrief werden Patientin und betreuende Ärzte über die veranlassten genetischen Untersuchungen und Befunde sowie das weitere Vorgehen informiert.

Durch die Pränatalmedizin wird eine Verlaufskontrolle mittels hochauflösendem Ultraschall ggf. ergänzt durch ein fetales MRT veranlasst, ebenso auch eine Infektionsdiagnostik und ggf. weitere laborchemische Untersuchungen und auf Wunsch eine individuelle, befundabhängige genetische Stufendiagnostik.

Bei ätiologisch ungeklärter fetaler Grunderkrankung ermöglicht das fetale MRT eine bessere Beurteilung der zerebralen Anatomie, die Prognose bleibt jedoch oft schwer einschätzbar. Die Eltern sollten dann über die Wahrscheinlichkeit einer körperlichen und geistigen Behinderung beim Kind informiert werden, wobei Diagnosen vor der 24. SSW häufiger auf syndromale Grunderkrankungen zurückgehen. Dagegen kann die Feststellung einer isolierten Mikrozephalie ohne assoziierte Fehlbildungen in den letzten Wochen vor dem Entbindungstermin eine günstigere Prognose aufweisen, insbesondere bei einem Kopfumfang zwischen -2σ und -3σ [31]. Die Schwangere muss vorab über verfügbare genetische Untersuchungen aufgeklärt werden inkl. der Möglichkeit unauffälliger oder unklarer Befunde. Ihr schriftliches Einverständnis ist zu dokumentieren und der Modus der Befundmitteilung für alle Beteiligten klar und nachvollziehbar festzulegen. In der akuten Konfliktsituation liegt der Stellenwert auffälliger genetischer Befunde zu-

nächst in der Präzisierung prognostischer Aussagen, nicht selten ergeben sich dabei genetische Befundkonstellationen mit eher ungünstiger Prognose für den Feten. Umgekehrt kann ein unauffälliger genetischer Befund jedoch nie entlasten oder eine normale Entwicklung eines Feten mit Mikrozephalie bestätigen, auch dies ist der Schwangeren vorab klar zu vermitteln.

2.3 Bei einer Entscheidung der Schwangeren für das Austragen der Schwangerschaft ist der Stellenwert erhobener pränatalmedizinischer und genetischer Befunde für den Feten selbst, die Geburtsplanung und das postnatale Management, aber auch für die Familie und ggf. weitere Angehörige anzusprechen und angemessen zu dokumentieren. Im Vordergrund stehen in diesem Fall vor allem die umfassende Unterstützung der Schwangeren und ihrer Familie, die Vermittlung von Hilfs- und Informationsangeboten und die Geburtsplanung. Für die beteiligten Ärzte ist dabei eine angemessene Balance zwischen haftungsrechtlich gebotener, inhaltlich ausreichender Vermittlung und Dokumentation auch schwererer möglicher Verläufe mit ungünstiger Langzeitprognose und einfühlsamer Gesprächsführung und Begleitung der Schwangeren in dieser Ausnahmesituation eine besondere Herausforderung. Der Familie sollten in jedem Fall Kontaktadressen für eine genetische Beratung angemessene Zeit nach der Entbindung vermittelt werden. Falls zeitlich möglich und von ihr gewünscht, kann eine erste genetische Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik auch schon unmittelbar nach Erhebung des auffälligen Ultraschallbefundes bzw. in dem Zeitfenster bis zur Geburt erfolgen, um ggf. eine vorgeburtliche genetische Diagnostik in Hinblick auf die Geburtsplanung und den Kontakt für eine weitere postnatale Abklärung zu bahnen. Insbesondere bei ungünstiger Prognose oder zu erwartenden genetischen Befunden mit unmittelbarer Bedeutung für die postnatale Betreuung sollte eine postnatale oder ggf. auch schon pränatale Gewinnung von Nabelschnurblut bzw. Fruchtwasser angesprochen und eine umgehende genetische Analyse konkret vorbereitet werden.

3. Die vorgeburtliche genetische Diagnostik bei fetaler Mikrozephalie

wird auch aus abrechnungstechnischen Gründen zumindest für gesetzlich versicherte Patientinnen weiterhin eine fetale Karyotypisierung einschließen, auch wenn die Überlegenheit einer Array-CGH für Feten mit einer oder mehreren Fehlbildungen als primäre Methode zum Nachweis klinisch bedeutsamer Kopienzahlveränderungen inzwischen gut belegt ist [34]. So beobachteten Shaffer et al. [30] klinisch bedeutsame Kopienzahlveränderungen in 5,4% der Gesamtgruppe von Feten mit Mikrozephalie. Für einige fetale Hirnfehlbildungen mit oder ohne Mikrozephalie wurden noch deutlich höhere Detektionsraten über 10% erreicht, so z. B. bei fetaler Kleinhirnhypoplasie (19,6%), Dandy-Walker-Malformation (13,8%) oder Holoprosenzephalie (10,6%).

Bei ausreichender Menge an fetalem Material kann parallel für sonographisch sehr typische Befundkonstellationen wie z. B. eine Holoprosenzephalie eine gezielte molekulargenetische Basisdiagnostik veranlasst werden (s. **Tab. 4**). Alle anderen Situationen mit v. a. genetisch bedingte Mikrozephalie erfordern i. d. R. eine individuelle genetische Stufendiagnostik unter Berücksichtigung der hochauflösenden fetalen Neurosonographie und Organ-diagnostik unter Abwägung möglicher Differenzialdiagnosen, die häufig durch einen kleinen Kopf auffallen (Punkte 2–4 in **Tab. 1**, **Tab. 2** und Übersicht in Herbst et al. in diesem Heft).

Im klinischen Alltag sollten nach unauffälliger Karyotypisierung bzw. Array-CGH zur Abklärung häufigerer Differenzialdiagnosen insbesondere folgende Analysen als genetische Basisdiagnostik erwogen werden:

- Für etwa 25% der Feten mit einer **Holoprosenzephalie** gelingt der Nachweis einer ursächlichen Mutation in den vier Core-Genen *SHH*, *SIX3*, *ZIC2* und *TGIF* [20].
- **Fetale Mikrozephalien mit Hypoplasie von Kleinhirn und Corpus callosum mit oder ohne verzögerter Gyrierung** gehen in mehr als 40% auf heterozygote Mutationen in *TUBA1A* oder *TUBB2B* zurück [7].

- Steht die **Mikrozephalie mit Pachygyrie oder Polymikrogyrie** im Vordergrund, kann eine *WDR62*-Analyse erwogen werden [27].
- **Bei deutlich verzögerter Gyrierung mit generalisierter Agyrie** nach 25 SSW sollte aufgrund der Häufigkeit zuerst nach einer *LISI*-Mutation gesucht werden, bei männlichem Karyotyp zusätzlich auch nach einer *DCX*-Mutation und in Kombination mit einer Balkenagenesie nach einer *ARX*-Mutation.

Bei unauffälligem Befund der Basisdiagnostik kann für praktisch alle Formen der fetalen Mikrozephalie auch eine massive parallele Sequenzierung als erweiterte Diagnostik erwogen werden und wird bei kombinierter Auswertung unter Berücksichtigung der detaillierten fetalen Bildgebung einen Vorteil im Sinne einer erhöhten diagnostischen Ausbeute gegenüber einer konventionellen Einzelgenanalyse mittels Sanger-Sequenzierung erbringen. Insbesondere im pränatalen Setting sollte sich diese derzeit auf etablierte Core-Gene mit klinisch bekannter Assoziation zum fetalen Phänotyp beschränken, für die bei Nachweis von Sequenzvarianten auch eine prognostische Aussage erwartet werden kann. Dies ermöglicht dann erstmals eine Abklärung von genetisch sehr heterogenen oder komplexen Entitäten unter Einschluss von Genen mit kleinerem Teilbeitrag, häufigerer syndromaler Differenzialdiagnosen und erhöht zusätzlich auch die Sensitivität für De-novo-Mosaik oder Kopienzahlveränderungen innerhalb der ausgelesenen Core-Gene.

Jenseits der Prognose für die aktuelle Schwangerschaft liegt der Stellenwert der genetischen Abklärung aber auch in der Präzisierung der Wiederholungswahrscheinlichkeit für weitere Nachkommen des Paares.

Ein hohes Risiko für Nachkommen von heterozygoten Anlageträger(inne)n besteht insbesondere für folgende häufigere, monogen vererbte Formen der Mikrozephalie mit oder ohne assoziierte Hirnfehlbildungen:

- autosomal-dominant mit reduzierter Penetranz: schwere Holoprosenzephalie 16–21%, gesamt 29–35% [20].

- autosomal-rezessive primäre Mikrozephalie MCPH1-11
- X-chromosomal vererbte *DCX*- oder *ARX*-assoziierte Migrationsstörungen

Zusammenfassung und Ausblick

Der Nachweis einer fetalen Mikrozephalie erfordert eine zeitnahe, umfassende Aufklärung der Schwangeren zu einem breiten Spektrum möglicher Entwicklungsverläufe mit dem Angebot einer interdisziplinären differenzialdiagnostischen Abklärung inkl. erweiterter fetaler Bildgebung mit fetaler Neurosonographie und ggf. MRT sowie genetischer Stufendiagnostik.

Auch bei guter Bildgebung und Qualifikation des Untersuchers ist der pränatal erkennbare Phänotyp in der Regel unschärfer als der postnatale, die differenzialdiagnostischen Überlegungen müssen sich an wenigen Leitsymptomen orientieren. Systematische Daten zur Häufigkeit auffälliger molekulargenetischer Befunde und deren klinischem Spektrum müssten zusätzlich noch differenziert für verschiedene Gestationswochen gewichtet und mit den hierfür jeweils altersentsprechend normalen Befunden der Bildgebung verglichen werden. Hier stehen wir derzeit noch am Anfang unserer Lernkurve.

Bisher ist die fetale Karyotypisierung i. d. R. weiterhin der erste Schritt der genetischen Abklärung, sie sollte bei unauffälligem Befund jedoch befundabhängig durch gezielte molekulargenetische Analysen ergänzt werden. Durch die Einführung neuer genetischer Untersuchungsverfahren mittels Array-CGH zum Nachweis von Kopienzahlveränderungen sowie mittels massiver paralleler Sequenzierung klinisch annotierter Core-Gene kann zukünftig auch für die Regelversorgung eine deutliche Steigerung der diagnostischen Ausbeute erwartet werden, sofern detaillierte klinische und Imaging-Daten in die medizinische Auswertung und Interpretation der aufgefundenen Sequenzvarianten einbezogen werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. R. Chaoui

Praxis für Pränataldiagnostik Berlin-Friedrichstraße
Friedrichstraße 147, 10117 Berlin
chaoui@feindiagnostik.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. R. Chaoui und U. Hehr geben an, dass kein Interessenkonflikt vorliegt.

Alle im vorliegenden Manuskript beschriebenen Untersuchungen am Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt. Von allen beteiligten Patienten liegt eine Einverständniserklärung vor.

Literatur

- Abuelo D (2007) Microcephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol* 14:118–127
- Adachi Y, Poduri A, Kawaguchi A, Yoon G, Salih MA, Yamashita F, Walsh CA, Barkovich AJ (2011) Congenital microcephaly with a simplified gyral pattern: associated findings and their significance. *AJNR Am J Neuroradiol* 32:1123–1129
- Bahlmann F, Reinhard I, Schramm T, Geipel A, Gembruch U, von Kaisenberg CS, Schmitz R, Stupin J, Chaoui R, Karl K, Kalache K, Faschingbauer F, Ponnath M, Rempen A, Kozlowski P (2015) Cranial and cerebral signs in the diagnosis of spina bifida between 18 and 22 weeks of gestation: a German multicentre study. *Prenat Diagn* 35:228–235
- Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, Jackson GD, Dobyns WB (2012) A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain* 135:1348–1369
- Bromley B, Benacerraf BR (1995) Difficulties in the prenatal diagnosis of microcephaly. *J Ultrasound Med* 14:303–306
- Chaoui R, Heling KS, Kainer F, Karl K (2012) [Fetal neurosonography using 3-dimensional multiplanar sonography]. *Z Geburtshilfe Neonatol* 216:54–62
- Fallet-Bianco C, Laquerriere A, Poirier K, Razavi F, Guimiot F, Dias P, Loeuillet L, Lascelles K, Beldjord C, Carion N, Toussaint A, Revencu N, Addor MC, Lhermitte B, Gonzales M, Martinovich J, Bessieres B, Marcy-Bonniere M, Jossic F, Marcocelles P, Loget P, Chelly J, Bahi-Buisson N (2014) Mutations in tubulin genes are frequent causes of various foetal malformations of cortical development including microlissencephaly. *Acta Neuropathol Commun* 2:69
- Goldstein I, Reece EA, Pilu G, O'Connor TZ, Lockwood CJ, Hobbins JC (1988) Sonographic assessment of the fetal frontal lobe: a potential tool for prenatal diagnosis of microcephaly. *Am J Obstet Gynecol* 158:1057–1062
- von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, Bührer C, Wieczorek D, Kaindl AM (2014) Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. *Dev Med Child Neurol* 56:732–741
- den Hollander NS, Wessels MW, Los FJ, Ursem NT, Niermeijer MF, Wladimiroff JW (2000) Congenital microcephaly detected by prenatal ultrasound: genetic aspects and clinical significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 15:282–287
- ISUOG (2007) Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29:109–116
- Jaffe M, Tirosh E, Oren S (1987) The dilemma in prenatal diagnosis of idiopathic microcephaly. *Dev Med Child Neurol* 29:187–189
- Johnsen SL, Wilsgaard T, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T (2006) Longitudinal reference charts for growth of the fetal head, abdomen and femur. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 127(2):172–185
- Kaindl AM (2014) Autosomal recessive primary microcephalies (MCPH). *Eur J Paediatr Neurol* 18:547–548
- Karl K, Kainer F, Heling KS, Chaoui R (2011) Fetal neurosonography: extended examination of the CNS in the fetus. *Ultraschall Med* 32:342–361
- Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R (2012) Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11–13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 40:140–144
- Karl K, Heling KS, Chaoui R (2015) Ultrasound of the Fetal Veins Part 3: the Fetal Intracerebral Venous System. *Ultraschall Med*. doi:10.1055/s-0035-1553284
- Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, Zimmermann R (1999) Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. *Br J Obstet Gynaecol* 106(2):126–135
- Malinger G, Lerman-Sagie T, Watemberg N, Rotmensh S, Lev D, Glezerman M (2002) A normal second-trimester ultrasound does not exclude intracranial structural pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 20:51–56
- Mercier S, Dubourg C, Belleguic M, Pasquier L, Loget P, Lucas J, Bendavid C, Odent S (2010) Genetic counseling and „molecular“ prenatal diagnosis of holoprosencephaly (HPE). *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 154C:191–196
- Napolitano R, Maruotti GM, Quarantelli M, Martinelli P, Paladini D (2009) Prenatal diagnosis of Seckel Syndrome on 3-dimensional sonography and magnetic resonance imaging. *J Ultrasound Med* 28:369–374
- Online Mendelian Inheritance in Man O (2014) Seckel Syndrome 1; SCKL1. Johns Hopkins University, Baltimore. <http://omim.org/>
- Persutte WH (1998) Microcephaly no small deal. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11:317–318
- Pilu G, Malinger G (2013) Microcephaly. In: *Visual Encyclopedia of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. <http://www.visuog.com>
- Pilu G, Falco P, Milano V, Perolo A, Bovicelli L (1998) Prenatal diagnosis of microcephaly assisted by vaginal sonography and power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11:357–360
- Pilu G, Ghi T, Carletti A, Segata M, Perolo A, Rizzo N (2007) Three-dimensional ultrasound examination of the fetal central nervous system. *Ultrasound Obstet Gynecol* 30:233–245
- Poulton CJ, Schot R, Seufert K, Lequin MH, Accogli A, Annunzio GD, Villard L, Philip N, de Coo R, Catsman-Berrevoets C, Grasshoff U, Kattentidt-Mouravieva A, Calf H, de Vreugt-Gronloh E, van Unen L, Verheijen FW, Galjart N, Morris-Rosendahl DJ, Mancini GM (2014) Severe presentation of WDR62 mutation: is there a role for modifying genetic factors? *Am J Med Genet A* 164A:2161–2171
- Roberts AB, Campbell S (1980) Small biparietal diameter of fetuses with spina bifida: implications for antenatal screening. *Br J Obstet Gynaecol* 87:927–928
- Schwarzler P, Homfray T, Bernard JP, Bland JM, Ville Y (2003) Late onset microcephaly: failure of prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22:640–642
- Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Coppinger J, Bandholz AM, Ellison JW, Ravnan JB, Torchia BS, Ballif BC, Fisher AJ (2012) Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn* 32:986–995
- Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G (2010) Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 36:154–158
- Szabo N, Pap C, Kobor J, Svekus A, Turi S, Sztrihai L (2010) Primary microcephaly in Hungary: epidemiology and clinical features. *Acta Paediatr* 99:690–693
- Verloes A, Drunat S, Gressens P, Passemard S (1993) Primary Autosomal Recessive Microcephalies and Seckel Syndrome Spectrum Disorders. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH et al (Hrsg) *GeneReviews*(R). University of Washington, Seattle
- Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet AL, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L (2012) Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 367:2175–2184
- Weisstanner C, Kasprian G, Gruber GM, Brugger PC, Prayer D (2015) MRI, of the Fetal Brain. *Clin Neuroradiol*. doi:10.1007/s00062-015-0413-z