

SPECULUM

Geburtshilfe / Frauen-Heilkunde / Strahlen-Heilkunde / Forschung / Konsequenzen

Reiter-Fink E, Deutinger J

Die Mikrozephalie

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (4)
(Ausgabe für Österreich), 18-22*

*Speculum - Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe 2009; 27 (4)
(Ausgabe für Schweiz), 18-18*

Homepage:

www.kup.at/speculum

**Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche**

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031112 M, Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Die Mikrozephalie

E. Reiter-Fink, J. Deutinger

Pränatale Aspekte der Mikrozephalie

Die Mikrozephalie ist eine Fehlbildung, bei welcher der Kopf eine abnorm kleine Größe aufweist. Die Inzidenz beträgt ca. 1 auf 8500 Geburten. Eine viel größere Häufigkeit, nämlich 1,6 auf 1000 tritt auf, wenn man das erste Lebensjahr miteinbezieht.

Der Ausdruck Mikrozephalie bedeutet genau übersetzt „kleiner Kopf“. In Wirklichkeit sollte die Definition lauten „Mikroenzephalie“ (kleines Gehirn und geistige Retardierung).

Die Relation zwischen Kopfgröße und Gehirnmasse ist gut dokumentiert und erforscht. Fehler in der Proliferation von Nervenzellen können entweder zu einer Mikro- oder Makrozephalie führen, jedoch weder ein zu kleiner noch ein zu großer Kopf muss unbedingt anormal sein.

Während die Makrozephalie pränatal relativ selten diagnostiziert wird, stellt die Diagnostik der Mikrozephalie eine stetige Herausforderung für den Pränatalmediziner dar; die Differenzialdiagnose zwischen abnormer Biometrie bei normaler Entwicklung und abnormer Biometrie bei krankhafter Entwicklung des Feten benötigt viel Erfahrung und kann sehr schwierig sein.

Die Problematik der Diagnostik der Mikrozephalie liegt im Zeitpunkt des Auftretens: Zum Zeitpunkt des traditionellen Organscreenings (20.–22. Schwangerschaftswoche) ist die Diagnose einer Mikrozephalie meist nicht möglich; diese wird erst um die 26.–28. Woche (je nach Schweregrad) manifest und damit diagnostizierbar (Abb. 1–

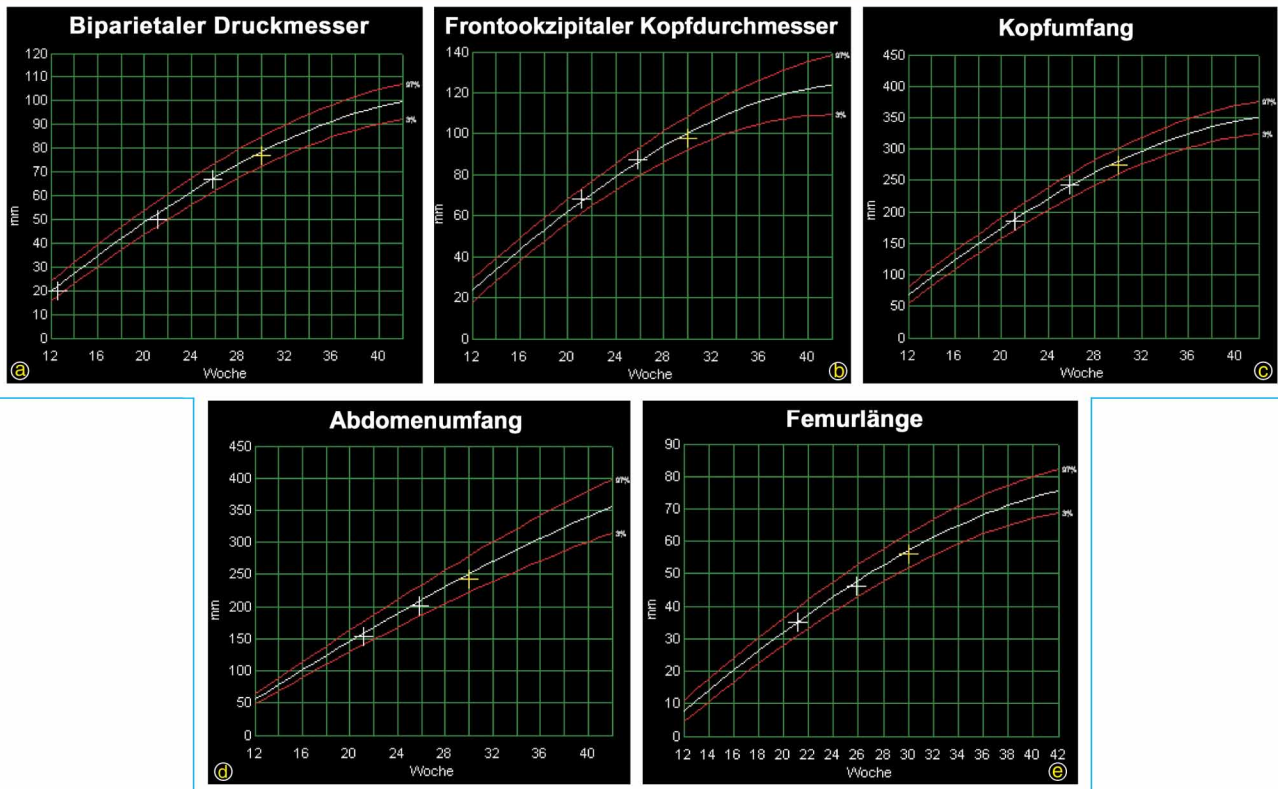
4). Häufig ist es in der Pränataldiagnostik schwierig herauszufinden, welche Form der Mikrozephalie vorliegt. Wie unten angeführt, gibt es zahlreiche Ursachen und zahlreiche Formen der Mikrozephalie, von der erzielten Diagnose (chromosomale Diagnostik, Ultraschall) hängt auch die entsprechende Prognose ab. In den vergangenen Jahren hat die Miteinbeziehung des MRI entscheidende Fortschritte in die prä- (und post-) natale Beurteilung der Mikrozephalie gebracht.

Prinzipiell unterscheiden wir eine primäre und eine sekundäre Mikrozephalie. Die primäre Mikrozephalie entsteht durch eine Störung im Bereich der neuralen Proliferation und Differenzierung zwischen dem 2. und 5. Monat der Schwangerschaft. Die sekundäre Mikrozephalie entsteht z. B. durch eine pränatale Infektion mit Toxoplasmose oder Röteln, Hypoxie, durch das Fetal-Alcohol-Syndrom oder Kokainabusus. Aber auch eine unbehandelte mütterliche Phenylketonurie kann zu einem Mikrozephalus führen.

Wenn Infektionen, Stoffwechselerkrankungen und Syndrome ausgeschlossen sind, bleibt für die übrigen Fälle empirisch ein Wiederholungsrisiko von 15 % und damit die Wahrscheinlichkeit, dass eine genetische Ursache dahintersteckt. Für die Prognose der Mikrozephalie ist nicht nur die Größe der Reduktion des Kopfumfanges, sondern natürlich die Ätiologie von großer Bedeutung. Es gibt auch eine autosomal rezessiv vererbte Form bei Konsanguinität.

Für die Diagnose der Mikrozephalie ist der biparietale Durchmesser keineswegs ausreichend, entscheidend ist der Kopfumfang! Die Diagnose der Mikrozephalie ist auch durch eine einzelne Untersuchung nicht möglich. Entscheidend sind serielle Untersuchungen. Von einer Mikrozephalie wird pränatal dann gesprochen, wenn bei der Sonographie der Kopfumfang unterhalb der 3-fachen Standardabweichung bzw. unterhalb der 3. Perzentile liegt.

In die Diagnostik miteinbezogen wird die Relation von Kopfumfang zur Rumpflänge und zur Biometrie der Extremitätenknochen; ein gesichertes Gestationsalter ist Voraussetzung. Die Differenzialdiagnose zwischen Mikrozephalie und Kraniosynostosis kann pränatal nicht mit Sicherheit gestellt werden.



1 (a–e): Biometrische Daten eines Feten bei unauffälligem Schwangerschaftsverlauf. Nachdruck aus: a–c: Chitty LS et al. Charts of fetal size: 2. Head measurements. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 35–43. d: Chitty LS et al. Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 125–31. e: Chitty LS et al. Charts of fetal size: Limb bones. BJOG 2002; 109: 919–29, mit Genehmigung von Wiley.

Beim Geburtsmodus ist eine vaginale Geburt durchaus anzustreben und möglich. Ist jedoch bekannt, dass durch die fehlende Kopfgröße eine mangelnde Eröffnung des Muttermundes stattfinden kann, muss somit an die Möglichkeit einer Schulterdystokie gedacht werden.

1. Der Großteil der mikrozephalen Kinder ist geistig retardiert, die meisten schwer.
2. Allgemein gilt: je kleiner der Kopf, umso schlechter die Prognose.
3. Ist die Mikrozephalie Teil eines bestimmten genetischen Syndroms (z. B. Meckel-Syndrom), ist der langfristige Outcome besonders schlecht.
4. Aber: Es gibt auch Kinder, die mit einem sehr kleinen Kopf mit normaler Intelligenz geboren werden.

Die Mikrozephalie ist eine nicht behandelbare Erkrankung. Entscheidend ist die Diagnostik assoziierter Anomalien; Stufe 2, Stufe 3, Ultraschall, chromosomale Diagnostik und MRI sind obligat.

Postnatale Aspekte der Mikrozephalie

Mikrozephalie wird variabel definiert als Kopfumfang mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb des Durchschnittes (= 50. Perzentile) bezogen auf Alter und Geschlecht einerseits bzw. als Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile andererseits, wobei letzterer als extreme Mikrozephalie bezeichnet wird. Diese Definitionen inkludieren auch normale Individuen.

Die Ätiologie der Mikrozephalie ist vielfältig. Wir unterscheiden eine **primäre Mikrozephalie**, welche bereits im 7. Schwangerschaftsmonat sichtbar wird und durch eine Störung der Induktion und Migration bedingt ist. Die primäre Mikrozephalie kann autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant vererbt werden; das Wiederholungsrisiko ist relativ hoch, daher ist eine präzise Diagnostik entscheidend für die genetische Beratung der Eltern.

Die primäre Mikrozephalie inkludiert zahlreiche Migrationsstörungen (Schizenzephalie, Lissenzephalie, Pachygyrie, Polymikrogyrie, Agenesie des Corpus callosum), Heterotopien der grauen Substanz, zahlenmäßig reduzierte bzw. abnorm konfigurierte Neuronen oder eine pathologische Schichtung des Kortex.

Eine primäre Mikrozephalie kann ebenso chromosomal bedingt sein (inklusive Trisomien z. B. 13, 15, 18, 21, 22; Deletionen z. B. 4p, 5p, 18p, 18q; Translokationen), oder im Rahmen eines Dysmorphie-Syndroms mit Retardierung auftreten (mit normalem Karyotyp, vererbt oder nicht vererbt, z. B. Cornelia-de-Lange-Syndrom). Die zugrunde liegende Pathologie ist hierbei ungeklärt.

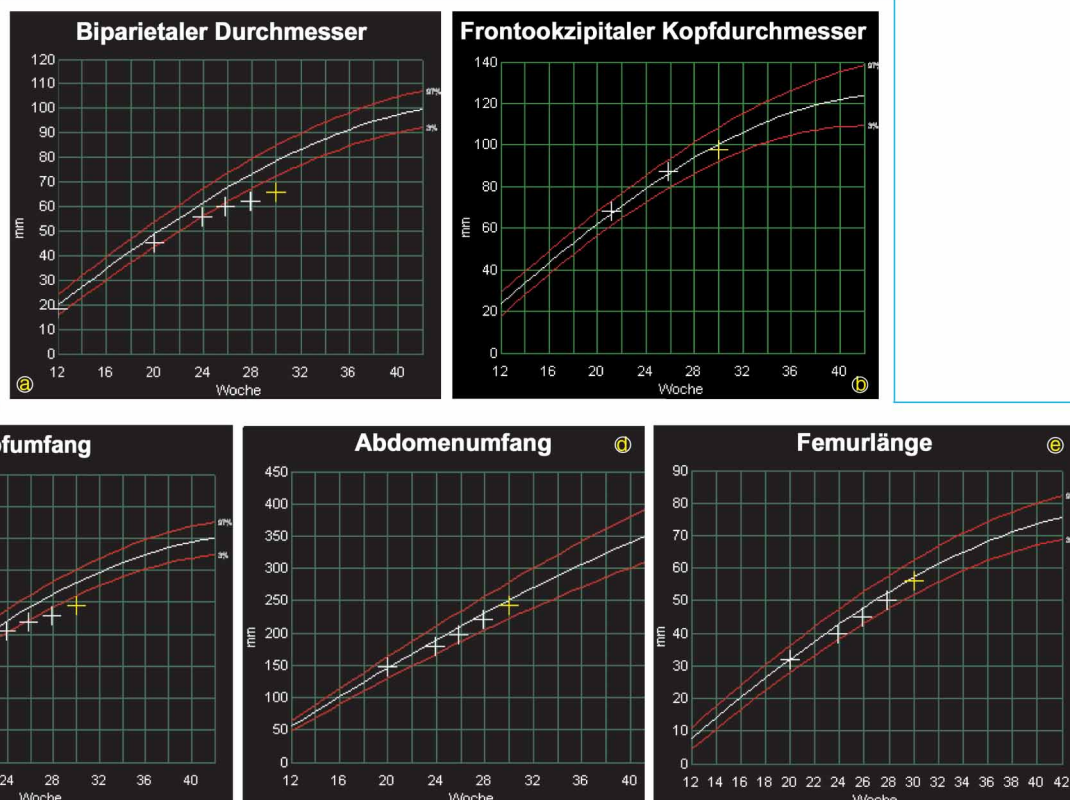
Eine Bestrahlung zwischen der 4. und 20. Gestationswoche kann Ursache einer primären Mikrozephalie sein. Der Zeitpunkt der Bestrahlung korreliert mit der Größe des Gehirns und der neurologischen Schädigung. Die diagnostische Bestrahlung

< 1 Gray bedeutet jedoch wenig Risiko während der ersten 4 Schwangerschaftsmonate.

Kongenitale Infektionen (Zytomegalie, Röteln, Toxoplasmose) sowie Drogen/Chemikalien (Alkohol, Phenytoin, Aminopterin) können einen primären Mikrozephalus verursachen.

Die **sekundäre Mikrozephalie** wird nach dem 7. Schwangerschaftsmonat, perinatal sowie in der frühen Kindheit manifest. Hierbei zeigt sich eine Schädigung des Gehirns (zystische Degeneration, Enzephalomalazie, Porenzephalie, entzündlich gliotische Vernarbung und Schrumpfung), welche zu einem verminderten postnatalen Wachstum sowie zu einem frühzeitigen Verschluss der Schädelnähte führt.

Die Ursachen der sekundären Mikrozephalie sind folgende: hypoxisch-ischämische Enzephalopathie, Meningitis/Enzephalitis, mütterliche Erkrankungen (Diabetes mellitus, Hyperphenylalaninämie [PKU],



2 (a-e): Biometrische Daten eines Feten mit Mikrozephalie: Die Messwerte von Abdomen und Femur bleiben (bei gesichertem Gestationsalter) immer im Normbereich, während alle Messwerte des fetalen Kopfes etwa ab der 26. SSW unter der 3. Perzentile liegen. Nachdruck aus: **a-c:** Chitty LS et al. Charts of fetal size: 2. Head measurements. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 35–43. **d:** Chitty LS et al. Charts of fetal size: 3. Abdominal measurements. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 125–31. **e:** Chitty LS et al. Charts of fetal size: Limb bones. BJOG 2002; 109: 919–29, mit Genehmigung von Wiley.

Hyperthyreose) sowie Schädel-Hirn-Trauma und degenerative Erkrankungen des ZNS (z. B. Rett-Syndrom, Leukodystrophie).

Bei der **Mikrozephalie vera** handelt es sich um eine genetische Form (autosomal-rezessiv vererbt), der Kopfumfang liegt mehr als 3–5 (–6) Standardabweichungen unter der 50. Perzentile. Die Kinder präsentieren sich mit einer schmalen, fliehenden Stirn und einem prominenten Scheitel, jedoch ohne ausgeprägte klinisch-neurologische Symptomatik. Neben Verhaltensauffälligkeiten (hyperkinetisch) und einer verminderten feinmotorischen Koordination treten bei etwa einem Drittel der Patientinnen zerebrale Anfälle auf. Die mentale Retardierung ist mild und die expressive Sprache vereinfacht. Dies ist insofern erstaunlich, da das Gehirn der Betroffenen ca. 500 g beim Erwachsenen wiegt, dies entspricht normalerweise einem 3–5 Monate alten Fetus. Histologisch zeigt sich ein schwerer Verlust von Neuronen.

Unter dem Begriff **Mikrozephalie plus** versteht man die Kombination aus Mikrozephalie und einem Syndrom (z. B. genetische Mikrozephalie + zerebrale Anfälle und/oder Spastizität) oder Abnormitäten der Retina, Kleinwuchs und assoziierte Anomalien (wie z. B. Corpus-callosus-Agenesie, kongenitales nephrotisches Syndrom, schwere Migrationsstörung).

Die **klinische Manifestation** der Mikrozephalie weist ein breites Spektrum auf hinsichtlich motorischer Beeinträchtigung (geringfügige Beeinträchtigung der Koordination und der Feinmotorik vs. schwere motorische Beeinträchtigung), mentaler Retardierung (lernfähig milde Retardierung vs. schwere mentale Retardierung) sowie des Verhaltens (milde Hyperkinesie vs. schwer autistisches Verhalten).

Die **Diagnostik** inkludiert neben einer ausführlichen Familienanamnese die obli-

gate Messung des Kopfumfanges bei Geburt des Kindes (und regelmäßig im Verlauf beim Kinderfacharzt) sowie die Messung des Kopfumfanges von Eltern und Geschwistern.

Die weiterführende Diagnostik wird bestimmt durch die erhobene Anamnese und die physikalische Untersuchung und kann neben einer Bestimmung von Phenylalanin im Serum der Kindesmutter (bei Verdacht auf Phenylketonurie = PKU), die Bestimmung des Karyotyps (v. a. chromosomales Syndrom), ein kraniales MRT (Vorliegen struktureller Abnormitäten), ein CCT (Vorliegen intrazerebraler Verkalkungen) sowie Aminosäuren/organische Säuren (Serum/Harn), Ammoniak im Serum, TORCH, HIV, Zytomegalie im Harn beim Kind inkludieren.

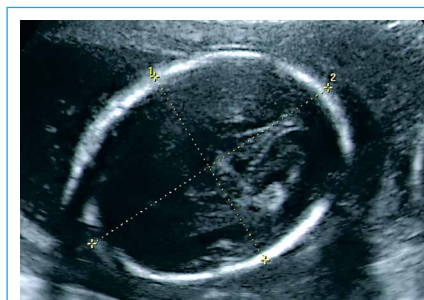
Die pränatale Diagnostik ist extrem schwierig, insbesondere, wenn assoziierte Fehlbildungen fehlen. Zusätzlich besteht eine gewisse Fehlerquelle durch die Messung selbst. Besonders zu achten ist auf die Differenzialdiagnose der sagittalen Kraniosynostose: Hierbei kann der biparietale Durchmesser klein sein, daher sind wiederholte Messungen notwendig und es ist auf die charakteristische Schädelform zu achten.

Eine kausale **Therapie** ist nur selten möglich (z. B. bei der Phenylketonurie oder chronischen Hypoglykämie der Kindesmutter). Bei bekannter Ursache ist eine genetische Beratung der Eltern indiziert. Im Allgemeinen ist eine intensive Förderung der Patientinnen notwendig (kognitives Training, Integrationskindergarten/-schule), um eine optimale Entwicklung zu ermöglichen.

Die **Prognose** ist variabel, hängt ab von der zugrunde liegenden Ursache und kann eine milde bzw. schwere Entwicklungsverzögerung (sowohl im mentalen als auch im motorischen Bereich) bedeuten.



3:
Normale fetale
Schädelkonfiguration



4:
Dolichocephale
Schädelkonfiguration
bei Beckenendlage
des Feten; der Kopf-
umfang liegt jedoch
im Normbereich.
Deswegen muss
immer auch der
Kopfumfang für die
Diagnose „Mikro-
zephalie“ herange-
zogen werden.

LITERATUR

1. Twining P, Mc Hugo JM, Pilling DW (eds). Textbook of fetal abnormalities. Churchill Livingstone, London, 2000.
2. Brock DHJ, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (eds). Prenatal diagnosis and screening. Churchill Livingstone, London, 1992.
3. Rodeck CH, Whittle MJ (eds). Fetal medicine. Basic science and clinical practice. Churchill Livingstone, London, 1999.
4. Nyberg DA, Mc Gahan JP, Pretorius DH (eds). Diagnostic imaging of fetal anomalies. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2003.
5. Romero R, Pilu G, Jeanty P (eds). Prenatal diagnosis of congenital anomalies. Appleton & Lange, Norwalk, 1998.
6. Merz E (Hrsg). Sonographische Diagnostik in Gynäkologie und Geburtshilfe: Lehrbuch und Atlas. Bd. 2: Geburtshilfe. Thieme, Stuttgart, 2002.
7. Aicardi J. Diseases of the nervous system in Childhood, 3rd ed. Mac Keith Press, London, 1998.
8. Menkes JH, Sarnat HB (eds). Child neurology, 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
9. Behrman RE, Kliegmann RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of pediatrics. Saunders – Elsevier, Philadelphia, 2007.

**Univ.-Prof. Dr. med. Josef Deutinger**

Jahrgang 1954. 1975–1980 Medizinstudium und Promotion in Wien, praktische Ausbildung in diversen Krankenhäusern in Salzburg, 1982–1987 Fachausbildung an der II. Universitätsfrauenklinik Wien. 1987 Preis der deutschen Gesellschaft für Perinatalogie, 1988 Hugo-Husslein-Preis, 1990 Habilitation (Vaginosonographische Dopplerströmungsmessungen). 1993–2003 stv. Leiter der Abteilung für Pränatale Diagnostik und Therapie, 2004–2006 Präsident der ÖGUM, seit 1991 stv. ärztlicher Leiter der Krankenanstalt Gyn Schall (Institut für Pränatale Diagnostik, Ultraschall, Genetik), seit 1993 Vorstandsmitglied des Vereins der Freunde der pränatalen Diagnostik und Therapie.

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. med. Josef Deutinger
Universitätsfrauenklinik Wien, Abteilung für fetomaternal Medizin
A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20
E-Mail: josef.deutinger@meduniwien.ac.at

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung