

VROEGE DIAGNOSTIEK VAN FOETALE HYDROCEPHALIE,
EEN KLINISCH-GENETISCH EN ECHOSCOPISCH ONDERZOEK
(EARLY DIAGNOSIS OF FETAL HYDROCEPHALY,
A GENETIC AND ULTRASOUND STUDY)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE
GENEESKUNDE
AAN DE ERASMUS UNIVERSITEIT ROTTERDAM
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS
PROF. DR. M.W. VAN HOF
EN VOLGENS BESLUIT VAN HET COLLEGE VAN DEKANEN.
DE OPENBARE VERDEDIGING ZAL PLAATSVINDEN OP
WOENSDAG 23 OKTOBER 1985 TE 15.45 UUR

DOOR

ANNEKE VAN EGMOND-LINDEN

GEBOREN TE ROTTERDAM

1985

DRUKKERIJ J.H. PASMANS B.V., 's-GRAVENHAGE

Promotoren: Prof. Dr. J.W. Wladimiroff
Prof. Dr. M.F. Niermeijer

Co-referenten: Prof. Dr. H.J. Huisjes
Prof. Dr. S.A. de Lange

De totstandkoming van dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt door een financiële bijdrage van de stichting "Oranjekliniek".

ter nagedachtenis aan mijn vader

VOORWOORD.

Bij het verschijnen van dit proefschrift wil ik iedereen bedanken die bij de tot standkoming ervan betrokken is geweest.

Prof.Dr. J.W. Wladimiroff gaf de aanzet tot het onderzoek en heeft mij door de jaren heen op stimulerende wijze begeleid, waarbij het aandraagen van nieuwe ideeën steeds met de nodige dosis aanmoediging gepaard ging.

Prof.Dr. M.F. Niermeijer heeft met veel geduld en onverminderd enthousiasme kritiek gegeven op de verschillende versies van het manuscript; zijn adviezen zijn van grote waarde geweest.

Prof.Dr. H.J. Huisjes en Prof.Dr. S.A. de Lange ben ik zeer erkentelijk voor hun bereidheid als co-referent op te treden en het manuscript van kritische kanttekeningen te voorzien.

Mevr.Dr. M.G.J. Jahoda, mevr. J. van Sabben, Gerda Kroezen en Patricia Stewart hebben met enthousiasme meegewerkt aan het verzamelen van het fotomateriaal.

Op uitstekende wijze werden door dhr. J. Fengler de foto's voor publicatie bewerkt.

Dankzij de inspanning van Mevr.Dr. Ch. Vermeij-Keers en de dhr. W. Reijchard, afdeling anatomie Rijksuniversiteit Leiden, was het mogelijk over coupes van het normale foetale cerebrum te beschikken. Jan Lens verzorgde hierbij de fotografie.

Ir. G.A.M. Eilers, afdeling biostatistica Erasmus Universiteit Rotterdam, bewerkte in de computer de gegevens waaruit de nomogrammen konden worden samengesteld.

Mevr.Dr. M.C.B. Loonen, kinderneurologe Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam, gaf nuttige adviezen voor de opzet van het na-onderzoek. Het echoscopische deel hiervan werd met grote bereidwilligheid, tussen het reeds druk bezette programma door, verricht op de afdeling echografie van het Sophia kindziekenhuis o.l.v. Dr. M. Meradji, kinder-radioloog.

Dr. J.J. Out, afdeling medische psychologie Erasmus Universiteit Rot-

terdam, heeft geadviseerd bij het opstellen van de enquête, waarmee Loes Sassen en Wouter de Ruyter, destijds keuzepraktikanten, het hele land doortrokken.

Sylvia Landsmeer heeft met grote toewijding en op voortreffelijke wijze de vele versies van het manuscript getypt.

Patricia Stewart corrigeerde de engelse vertaling van de samenvatting. Voorts dank ik de gynaecologen, kinderartsen, huisartsen en medewerkers van de consultatiebureaus voor de verstrekte inlichtingen, en in het bijzonder de patholoog-anatomen voor de obductieverslagen van de index-patienten.

Tenslotte wil ik Dirk bedanken voor zijn morele steun en bewonderenswaardige opvang van mijn niet altijd te doorgronden stemmingswisselingen, waarmee het schrijven van dit proefschrift gepaard ging.

INHOUD

Hoofdstuk 1. DEFINITIES EN VRAAGSTELLINGEN	11
Hoofdstuk 2. ONTWIKKELING VAN DE FOETALE HERSENEN	14
2.1. Myelencephalon	17
2.2. Metencephalon	17
2.3. Mesencephalon	18
2.4. Diencephalon	19
2.5. Telencephalon	19
2.6. Hersenvliezen	26
2.7. Vascularisatie	26
Hoofdstuk 3. EPIDEMIOLOGIE EN OORZAKEN VAN CONGENITALE HYDROCEPHALIE	28
3.1. Epidemiologie	28
3.2. Oorzaken van congenitale hydrocephalie	33
3.2.1. Genetisch bepaalde hydrocephalie	33
3.2.2. Hydrocephalie bij chromosomale afwijkingen	43
3.2.3. Hydrocephalie t.g.v. exogene factoren	44
3.2.4. Hydrocephalie t.g.v. een ruimte innemend proces	46
3.2.5. Frequentieverdeling van de verschillende oorzaken van hydrocephalie	49
EIGEN ONDERZOEK	
Hoofdstuk 4. NORMALE INTRACRANIELE ANATOMIE IN HET TWEDE TRIMESTER VAN DE ZWANGERSCHAP	51
4.1. Inleiding	51
4.2. Samenstelling van het materiaal voor het vergelijkend onderzoek	51
4.2.1. Echoscopie	51
4.2.2. Anatomie	52
4.3. Vergelijking tussen echoscopische beelden en anatomische coupes	53
4.4. Bespreking	62

Hoofdstuk 5. DE FOETALE VENTRIKEL-HEMISFEER RATIO, SCHEDEL- OMTREK EN BUIKOMTREK IN HET TWEDE TRIMESTER VAN DE NORMALE ZWANGERSCHAP	65
5.1. Inleiding	65
5.2. Samenstelling van de onderzochte groep	66
5.3. Ventrikel-hemisfeer ratio	67
5.3.1. Uitvoering van de meting	67
5.3.2. Resultaten van de metingen	68
5.3.3. Bespreking	70
5.3.4. Conclusie	76
5.4. Schedelomtrek	77
5.4.1. Uitvoering van de meting	77
5.4.2. Resultaten van de metingen	77
5.4.3. Bespreking	78
5.4.4. Conclusie	82
5.5. Buikomtrek	82
5.5.1. Uitvoering van de meting	82
5.5.2. Resultaten van de metingen	84
5.5.3. Bespreking	84
5.5.4. Conclusie	89
Hoofdstuk 6. DIAGNOSTIEK, PROGNOSE EN BELEID BIJ FOETALE HYDROCEPHALIE	91
6.1. Inleiding	91
6.2. Zwangerschappen met abnormale foetale V/H ratio's	91
6.2.1. Echoscopische bevindingen	93
6.2.2. Bespreking	97
6.3. De prognose van foetale hydrocephalie, een literatuuroverzicht	100
6.4. Intrauteriene behandeling	101
6.5. Het beleid bij foetale hydrocephalie	103
6.6. Conclusie	104

hoofdstuk 7. CLASSIFICATIE VAN ZWANGEREN MET EEN VOORAFGAAND KIND MET CONGENITALE HYDROCEPHALIE	106
7.1. Inleiding	106
7.2. Selectie van de high-risk zwangeren	107
7.3. Gegevens van de high-risk zwangeren en indexpatienten	107
7.3.1. Maternale leeftijd, rangorde van de indexpatient	116
7.3.2. Anamnese	116
7.3.3. Geslacht van de indexpatienten	117
7.3.4. Leeftijd indexpatient op het tijdstip dat de diagnose hydrocephalie werd gesteld	117
7.3.5. Bevindingen bij röntgenonderzoek en obductie van de indexpatienten	118
7.3.6. Aanvullende gegevens over de indexpatienten	118
7.4. Classificatie van congenitale hydrocephalie bij de indexpatienten	119
7.5. Bespreking	125
Hoofdstuk 8. ECHOSCOPISCH ONDERZOEK BIJ HIGH-RISK PATIENTEN	127
8.1. Inleiding	127
8.2. Uitvoering van het onderzoek	127
8.3. Resultaten van de metingen	129
8.4. Uitkomsten van de zwangerschappen met normale foetale V/H ratio's	129
8.5. Bespreking	136
8.6. Zwangerschappen met abnormale foetale V/H ratio's	137
8.6.1. Echoscopische bevindingen bij patiente 31	137
8.6.2. Obductiebevindingen	140
8.6.3. Bespreking	140
8.6.4. Bevindingen bij patiente 33	143
8.6.5. Echoscopische bevindingen bij patiente 34	145
8.6.6. Obductiebevindingen	146
8.6.7. Bespreking	146

8.7.	Bespreking van de 43 zwangerschappen met een verhoogd risico op hydrocephalie en eventueel geassocieerde afwijkingen	147
Hoofdstuk 9.	NA-ONDERZOEK VAN DE 38 KINDEREN UIT DE HIGH-RISK GROEP MET EEN NORMALE V/H RATIO	149
9.1.	Inleiding	149
9.2.	Onderzoek naar klinische verschijnselen van hydrocephalie	149
9.2.1.	Uitvoering van het onderzoek	150
9.2.2.	Resultaten	151
9.2.2.1.	Groei van de schedel, lengte en gewicht	151
9.2.2.2.	De algemeen lichamelijke ontwikkeling	152
9.2.2.3.	Het psychomotorisch onderzoek	153
9.2.3.	Bespreking	153
9.2.4.	Conclusie	154
9.3.	Echo-encephalografisch onderzoek	155
9.3.1.	Uitvoering van het onderzoek	155
9.3.2.	Resultaten	156
9.3.3.	Bespreking	156
9.4.	Conclusie	157
Hoofdstuk 10.	ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN ECHOSCOPIE OP HET BELEVEN VAN DE ZWANGERSCHAP BIJ HIGH-RISK PATIENTEN	158
10.1.	Inleiding	158
10.2.	Uitvoering van het onderzoek	159
10.3.	Bespreking van de enquête	160
10.4.	Conclusie	168
	CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN	170
	Samenvatting	174
	Summary	181

Bijlage 1.	Prenatal diagnosis of x-linked hydrocephaly	188
Bijlage 2.	Schedelomtrekcurven voor jongens en meisjes (Nellhaus 1968)	194
Bijlage 3.	Van Wiechenlijst (Schlesinger-Was 1971)	196
Bijlage 4.	Vragenlijst behorend bij hoofdstuk 10	198
Literatuurlijst		204
Curriculum vitae.		228

Hoofdstuk 1

DEFINITIES EN VRAAGSTELLINGEN.

Aangeboren afwijkingen komen voor bij 15,5% van alle levend en doodgeboren kinderen na de 20e zwangerschapsweek (Myrianthopoulos en Chung 1974). Hierbij wordt de volgende definitie van een congenitale afwijking gehanteerd: een ernstige fysieke of anatomische ontwikkelingsstoornis die aanwezig is bij de geboorte of gedurende het eerste levensjaar wordt ontdekt.

Volgens deze definitie komt congenitale hydrocephalie (zonder spina bifida) voor in 5 op de 10000geboorten.

Onder hydrocephalie wordt verstaan een toename van het intracraniele liquorvolume t.o.v. de hersensubstantie.

Indien er een open verbinding bestaat tussen het ventrikelsysteem en de subarachnoïdale ruimte van hersenen en ruggemerg spreekt men van een communicerende hydrocephalus. Bij een obstructieve hydrocephalus daarentegen wordt de passage van liquor belemmerd door een obstructie binnen het ventrikelsysteem. De indeling in een communicerende en obstructieve vorm werd geïntroduceerd door Dandy en Blackfan (1914) en later ondersteund door pathologisch-anatomisch onderzoek (Russell 1949).

De termen hydrocephalus internus en externus geven aan of de overmaat aan liquor zich resp. in het ventrikelsysteem of in de subarachnoïdale ruimte bevindt. Men spreekt van een hydrocephalus ex vacuo indien er een relatieve toename van de hoeveelheid liquor is t.g.v. atrofie of hypoplasie van het hersenweefsel, zoals bij arteriosclerose of toxische atrofie kan voorkomen. Klinisch hanteert men wel de indeling in progressieve en niet-progressieve hydrocephalus. Bij de eerste is er een toename van het intracraniele liquorvolume met gelijktijdige stijging van de liquordruk en verlies van hersenweefsel (de Lange 1977). Bij de tweede is de liquordruk normaal en er is een evenwicht (ontstaan) in de verhouding liquorvolume-hersenweefsel.

Dit proefschrift betreft de congenitale hydrocephalus, een term die in de literatuur niet duidelijk wordt omschreven. Ten eerste omdat een

overmaat aan liquor niet direct gepaard hoeft te gaan met een abnormale grootte van de schedel. Ten tweede omdat ventrikelverwijding pas op kan treden na de geboorte t.g.v. een congenitaal aanwezige oorzaak. Slechts 48% van de gevallen van congenitale hydrocephalie worden vóór of bij de geboorte ontdekt (Chung en Myriantopoulos 1975).

Warkany et al (1981) maakten onderscheid in de "obstetric hydrocephaly" waarbij de hydrocephalus manifest is ten tijde van de geboorte, en een "infantile hydrocephaly". Tot deze laatste groep rekenen zij niet de kinderen die t.g.v. een peri- of postnatale beschadiging in de eerste levensmaanden een hydrocephalus ontwikkelen.

Onder congenitale hydrocephalie zal in dit proefschrift worden verstaan:

- een verwijding van het ventrikelsysteem vóór de geboorte, al of niet gepaard gaande met een vergrote schedel, of
- een hydrocephalus die zich in de eerste twaalf maanden na de geboorte ontwikkelt t.g.v. een congenitale factor.

Omdat de verhouding tussen de hoeveelheid liquor en de hersensubstantie tijdens het foetale leven verandert is een nauwkeurige omschrijving nodig van "verwijding van het ventrikelsysteem vóór de geboorte". Aan de hand van echoscopische bevindingen zal in hoofdstuk 5 dit begrip nader worden gepreciseerd.

Hoewel het aantal kinderen dat met een hydrocephalus wordt geboren gering is binnen het totale aantal aangeboren afwijkingen is het voor de ouders een ingrijpende gebeurtenis, mede gezien het herhalingsrisico van soms 25% (bij recessief erfelijke of geslachtsgebonden erfelijke vormen).

Daar hydrocephalie heterogeen is naar oorzaak en manifestatie dient d.m.v. genetic counseling bepaald te worden wie een verhoogd risico heeft en hoe hoog dit is t.o.v. het populatie risico. Hiervoor is goede documentatie vereist van het aangedane kind (röntgen- en/of pathologisch-anatomisch onderzoek, infectie- en chromosomenonderzoek) en een zorgvuldige familie-anamnese.

Prenatale diagnostiek van deze afwijking kan niet worden verricht d.m.v. bepaling van het alphafoetoproteïne in het vruchtwater zoals bij de

open neuraalbuis defecten het geval is (Brock en Sutcliffe 1972). De enorme verbetering van de echoscopische apparatuur in het laatste decennium (door verhoging van het oplossend vermogen, introductie van de "grey scale" en de real-time scanner) heeft het er toe geleid dat groei en functie van foetale structuren steeds duidelijker zijn waar te nemen. Dit geldt bij uitstek voor de intracraniale anatomie. Terwijl vroeger de diagnose foetale hydrocephalie pas laat in de zwangerschap gesteld werd o.b.v. een extreme toename van de distantia biparietalis (Donald en Brown 1961, Kratochwil et al 1973, Santos-Ramos en Duenhoelter 1975, Rose 1976), wordt dit de laatste jaren vroeger in de zwangerschap mogelijk door metingen van het ventrikelsysteem (Campbell 1979, Denkhaus en Winsberg 1979, Dunne en Johnson 1979, Johnson et al 1980, Hadlock et al 1981, Jeanty et al 1981).

In dit proefschrift zal een methode worden beschreven om foetale hydrocephalie in het tweede trimester van de zwangerschap te diagnostiseren waarbij de normale intracraniale anatomie in deze periode als uitgangspunt dient. Deze methode wordt vervolgens toegepast bij een geselecteerde groep high-risk zwangeren.

De vraagstellingen van het onderzoek kunnen als volgt worden geformuleerd:

1. Welke intracraniale structuren zijn met moderne echoscopische apparatuur in het tweede trimester te visualiseren.
2. Wat is de normale breedte van de voorhoorn van de laterale ventrikel in deze periode.
3. Wat is de betekenis van de ventrikelmeting voor diagnostiek van hydrocephalie in het tweede trimester, in het bijzonder bij high-risk zwangeren met een uiteenlopend risico.
4. Welke aspecten zijn van belang bij erfelijkheidsadvies aan echtparen die een kind met congenitale hydrocephalie kregen.
5. Wat zijn de psychologische gevolgen van prenatale echoscopische diagnostiek voor detectie van hydrocephalie.

Tevens zal op grond van literatuurgegevens de prognose van foetale hydrocephalie worden besproken en een advies worden gegeven t.a.v. het te voeren beleid.

Hoofdstuk 2

ONTWIKKELING VAN DE FOETALE HERSENEN.

De hoofdlijnen van de embryonale en foetale ontwikkeling van de hersenen, vooral van het ventrikelsysteem en een aantal andere structuren die echoscopisch goed te visualiseren zijn, zullen worden besproken. De eerste acht weken na de ovulatie worden de embryonale periode genoemd (O'Rahilly en Gardner 1977), daarna spreekt men, tot aan de geboorte, van de foetale periode. In deze bespreking zal de ontwikkeling gerelateerd worden aan het aantal dagen cq. weken na de ovulatie en niet aan de lengte van het embryo of de foetus. De figuren zijn met toestemming van de auteurs overgenomen uit *Illustrated Human Embryology*, vol III, Nervous System and endocrine glands (Tuchmann-Duplessis et al 1975).

Het centrale zenuwstelsel begint zich rond de 14e dag te ontwikkelen uit een verdikking van het ectodermale kiemblad : de neurale plaat. De laterale randen van de neurale plaat buigen om en vergroeiën in de mediaanlijn met elkaar tot de neurale buis (fig. 2.1.). Het sluiten van de neurale buis begint op de 21e dag en is op de 28e dag voltooid. Uit het lange caudale gedeelte van de neurale buis ontstaat het ruggemerg; uit het wijde craniële deel zullen de hersenen worden gevormd. Nog vóór de 25e dag ontstaan de drie primitieve hersenblaasjes als uitstulpingen in het craniële deel van de neurale buis : het prosencephalon, het mesencephalon en het rhombencephalon (fig. 2.2.). Een week later hebben het voorste en achterste hersenblaasje zich ieder in een craniaal en caudaal deel gesplitst door kromming en uitstulping van de neurale buis. Op de 32e dag bestaan de primitieve hersenen dus uit vijf blaasjes, van craniaal naar caudaal : het telencephalon, diencephalon, mesencephalon, metencephalon en myelencephalon (fig. 2.3.). De holte van het deel van de neurale buis dat het ruggemerg gaat vormen wordt de canalis centralis genoemd. Hier omheen bevindt zich de mantellaag (grijze stof). Door proliferatie van neuroblasten ontstaan hieruit, aan beide zijden van de canalis centralis, de vleugel-

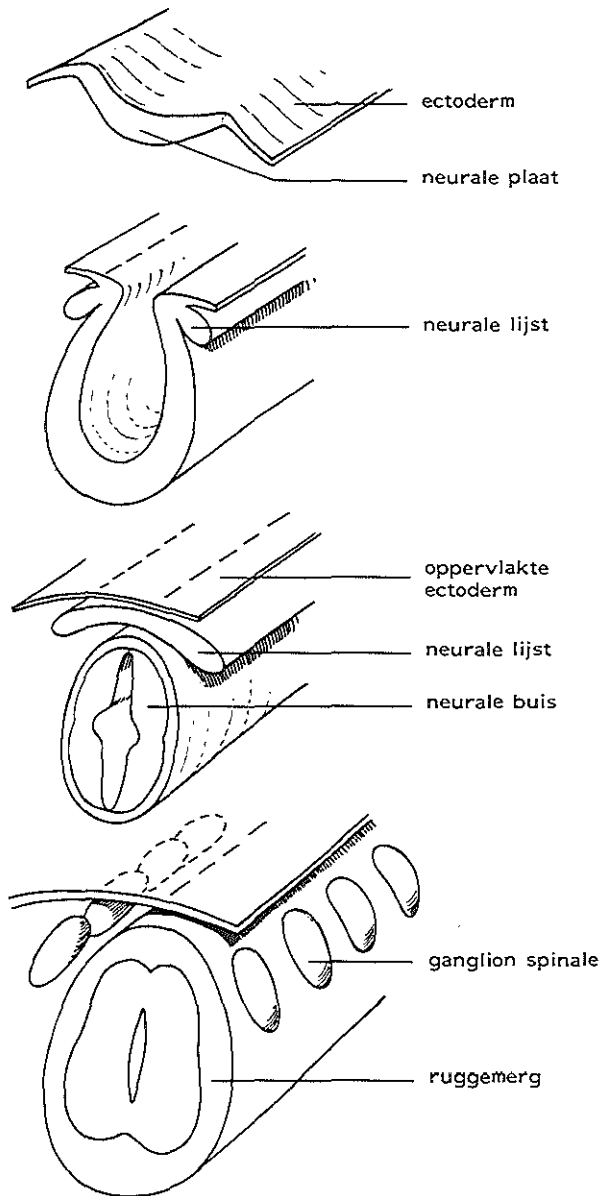


Fig. 2.1. Schema van de ontwikkeling van het embryonale zenuwstelsel uit de neurale plaat, van de 15^e tot de 45^e dag postovulatoir

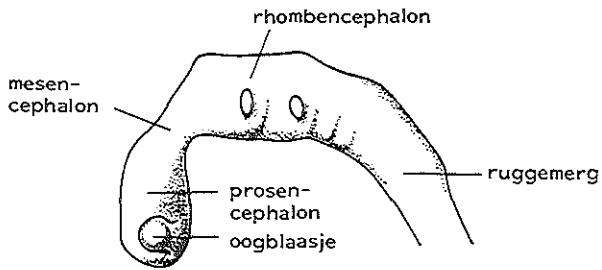


Fig. 2.2. Centrale zenuwstelsel van een embryo van 28 dagen, lateraal aspect

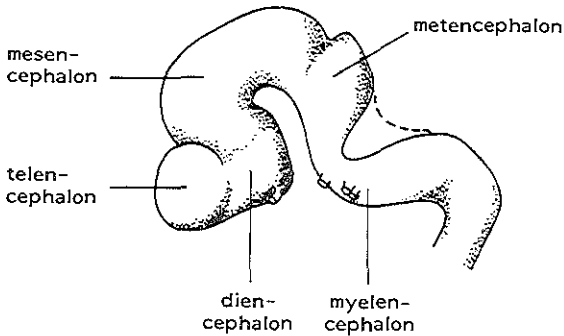


Fig. 2.3. Centrale zenuwstelsel van een embryo van 39 dagen, lateraal aspect

en grondplaten resp. aan de dorsale en aan de ventrale zijde. Uit de vleugelplaten ontstaan de sensibele gebieden, uit de grondplaten de motorische. De dakplaat, die beide vleugelplaten verbindt, en de bodemplaat, die de grondplaten verbindt, bevatten geen neuroblasten (fig. 2.4.). De opbouw van de hersenen is volgens hetzelfde grondpatroon als van het ruggemerg doch door de groei van de hersenen in diverse richtingen zijn de basisstructuren hierin moeilijker te herkennen. De achterste drie hersenblaasjes zullen tesamen de hersenstam vormen, terwijl de eigenlijke hersenen uit de twee voorste ontstaan. De afzonderlijke ontwikkeling van ieder hersenblaasje wordt nu besproken.

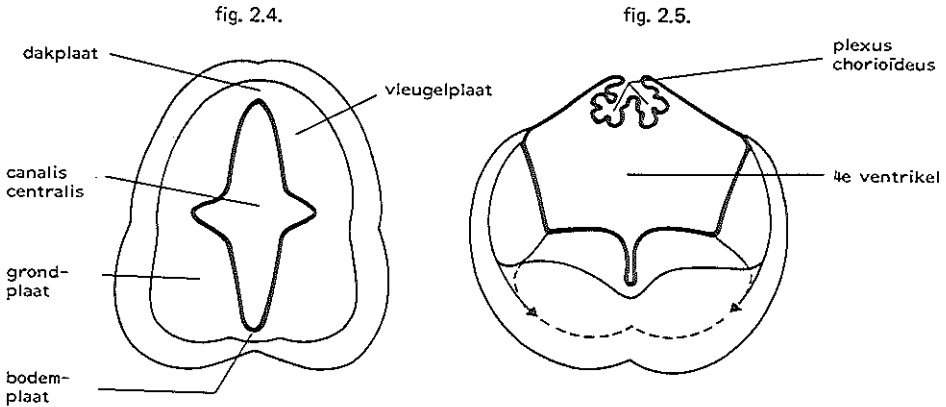


Fig. 2.4. Schema van de basisstructuur van het embryonale ruggemerg, dwarsdoorsnede

Fig. 2.5 Schema van het embryonale myelencephalon, dwarsdoorsnede

2.1. Myelencephalon.

Kort vóór de neurale buis geheel gesloten is, draaien de laterale wanden van het myelencephalon naar buiten waardoor de dakplaat sterk wordt uitgerekt. De holte van het myelencephalon krijgt hierdoor een trapeziumvorm en wordt nu de vierde ventrikel genoemd (fig. 2.5.). De laterale wanden, dus de vleugel- en grondplaten, gaan de medulla oblongata vormen. De dunne dakplaat wordt gereduceerd tot een enkele laag ependymcellen, bekleed met vaatrijk mesenchym, de pia mater. Bij + 7 weken ontstaat uit deze dakplaat de plexus chorioïdeus van de vierde ventrikel die een groot deel van de liquor cerebrospinalis zal produceren. Rond de 10e week ontstaat aan de dorsale zijde, in de mediaanlijn, een opening in het dak van de vierde ventrikel : het foramen van Magendie. De beide laterale openingen, de foramina van Luschka, ontstaan pas rond de 24e week. Via deze drie foramina stroomt de liquor in de subarachnoïdale ruimte: de cisterna magna en de basale cisternen.

2.2. Metencephalon.

De dakplaat wordt ook in dit deel van de hersenen uitgerekt doch in mindere mate dan in het myelencephalon. De dorso-laterale gedeelten van de vleugelplaten groeien sterk en worden de labia rhombencephali

genoemd. Deze labia zullen in de mediaanlijn met elkaar vergroeien en hier een smalle verdikking vormen : de vermis cerebelli. Aan het begin van de 8e week ontstaan aan weerszijden van de vermis de hemisferen van de kleine hersenen die rond de 12e week sterk gaan groeien (fig. 2.6.). Vanaf 16 weken wordt de karakteristieke lamellaire structuur van het cerebellum zichtbaar. Uiteindelijk zal het cerebellum het dak vormen van de vierde ventrikel, craniaal van de plexus chorioïdeus en het foramen van Magendie. Het craniodorsale deel van het cerebellum zal later worden bedekt door de hemisferen van de grote hersenen en hiervan worden gescheiden door een instulping van de dura mater : het tentorium cerebelli. Uit de grondplaat vormt zich, door aanzienlijke groei van de marginale laag (witte stof), de pons.

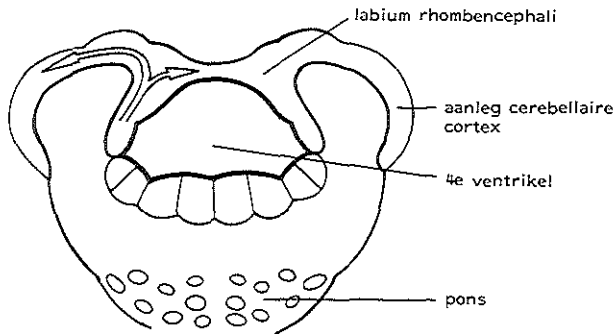


Fig. 2.6. Schema van het embryonale metencephalon, dwarsdoorsnede

2.3. Mesencephalon.

Daar de zijwanden van het mesencephalon niet naar buiten draaien, blijft hier de oorspronkelijke structuur met vleugel- en grondplaten duidelijker herkenbaar. Uit de vleugelplaten ontstaan de colliculi superiores en inferiores, tesamen de corpora quadrigemina. De grondplaten, met name de marginale laag, breiden zich enorm uit en hierdoor ontstaan de pedunculi cerebrales (fig. 2.7.). De holte van het mesencephalon is wijd in de embryonale periode. Door groei van de wanden wordt deze holte van de 10e tot de 18e week geleidelijk nauwer en zo ontstaat de aquaductus Sylvii, de verbinding tussen 3e en 4e ventrikel.

fig. 2.7.

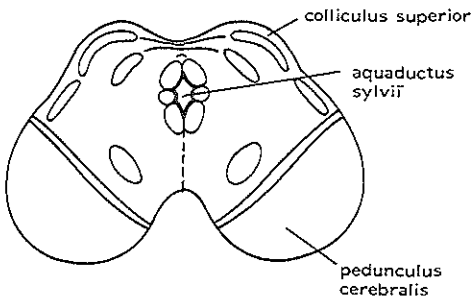


Fig. 2.7. Schema van het embryonale mesencephalon, dwarsdoorsnede

fig. 2.8.

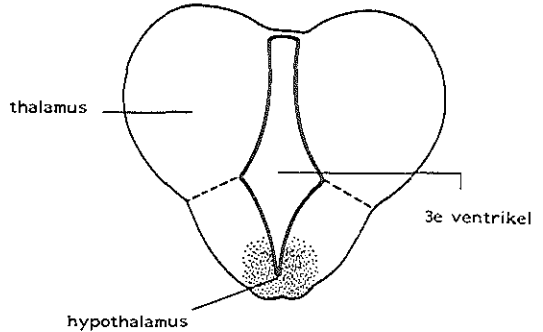


Fig. 2.8. Schema van het embryonale diencephalon, dwarsdoorsnede

2.4. Diencephalon.

De ontwikkeling van de voorste twee hersenblaasjes wordt gekenmerkt door enorme groei van de vleugelplaten en relatieve regressie van de grondplaten.

De holte van de neurale buis op het niveau van het diencephalon wordt de derde ventrikel. De dakplaat wordt hier erg dun en zal, evenals de dakplaat van het myelencephalon, gaan bestaan uit één laag ependymcellen bekleed met vaatrijk mesenchym. Door instulping van deze dakplaat ontstaat, eveneens vanaf de 7e week, de plexus chorioïdeus van de derde ventrikel. De laterale wanden en bodem van het diencephalon worden gevormd uit de vleugelplaten. Deze worden aanzienlijk dikker en vormen aan de dorsale zijde de thalamus en aan de ventrale zijde de hypothalamus (fig. 2.8.). Met name door de groei van de thalamus wordt de derde ventrikel steeds nauwer en krijgt vanaf de 37e dag geleidelijk zijn definitieve vorm. De rechter en linker thalamus helft gaan uitstulpen in de derde ventrikel en vergroeien in de mediaanlijn met elkaar : de massa intermedia. Deze is aangelegd als de foetus + 18 weken oud is.

2.5. Telencephalon.

Ten gevolge van de sterke groei van het telencephalon zal dit het diencephalon reeds bedekken in de tiende week. Bij de volwassene worden ook het mesencephalon en een deel van het metencephalon door het telen-

cephalon bedekt. De laterale en longitudinale groei van dit hersenblaasje zullen apart worden besproken.

Laterale groei van het telencephalon.

Het telencephalon krijgt twee laterale uitstulpingen waaruit de hemisferen van de grote hersenen, vanaf het begin van de 5e week, zullen worden gevormd. De hemisferen groeien tegelijkertijd in laterale, longitudinale en dorsale richting. De lumina van de laterale uitstulpingen zijn de laterale ventrikels die via de dan nog zeer wijde foramina van Monro in verbinding staan met de derde ventrikel (fig. 2.9.). De

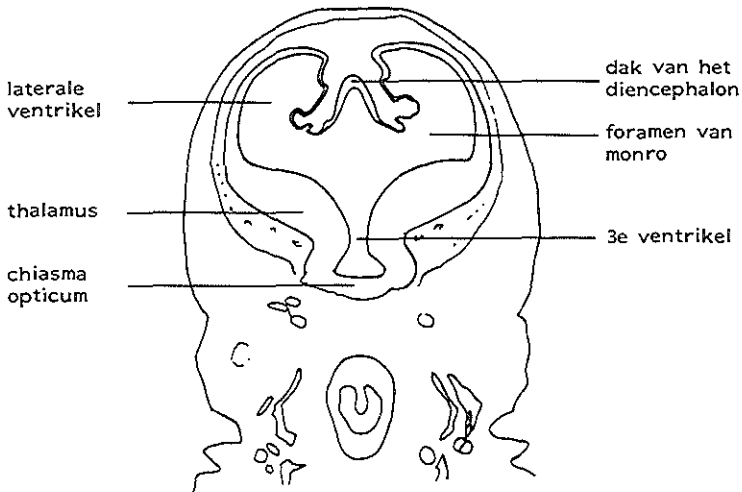


Fig. 2.9. Embryo van 50 dagen; frontale doorsnede door de hersenen t.h.v. het chiasma opticum.

cortex cerebri ontstaat uit de wand van de hemisferen, het pallium. De bodem van het telencephalon wordt dikker en vormt de voorloper van het corpus striatum. Deze structuur gaat uitpuilen in het lumen van de laterale ventrikel en in de bodem van het foramen van Monro. Bij het ongeveer 45 dagen oude embryo vernauwen de interventrikulaire foramina zich tot hun uiteindelijke, ovale vorm. De wanden van de hemisferen worden, daar waar zij in verbinding staan met het dak van het diencephalon, erg dun en bestaan tenslotte nog uit één laag ependymcellen bekleed met pia mater. Uit deze twee lagen worden de plexus chorioidei van de laterale ventrikels gevormd. Ze ontwikkelen zich enkele dagen

later dan die van de derde en vierde ventrikel. Vanuit het mediale oppervlak van de hemisferen puilen deze plexus uit in de laterale ventrikels (fig. 2.10.). Het corpus striatum, in de bodem van het telencephalon, splitst zich in een ventrolateraal deel, de nucleus lenti-

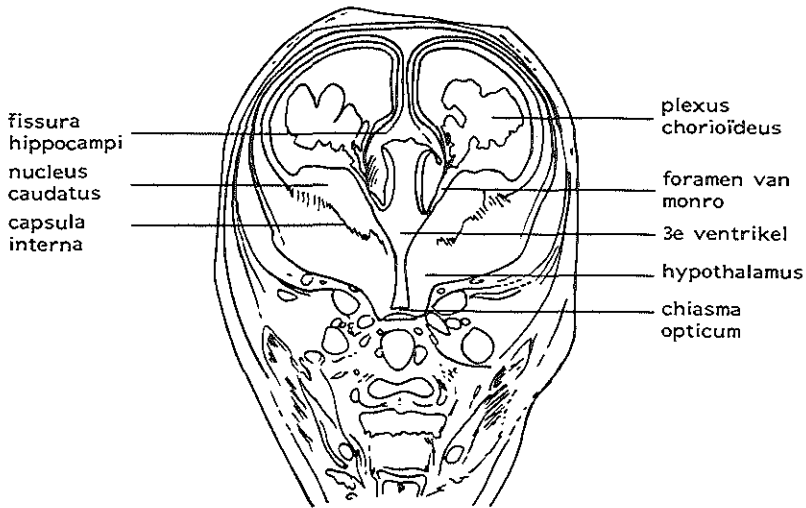


Fig. 2.10. Foetus van 65 dagen; frontale doorsnede door de hersenen t.h.v. het chiasma opticum

formis, en een dorsomediaal deel, de nucleus caudatus. Tussen deze kernen in lopen de vezelbundels van de capsula interna. Door steeds verdere uitbreiding van de hemisfeer komt het mediale deel ervan in aanraking met het laterale oppervlak van het diencephalon waarmee het vergroeit in de 10e week van de ontwikkeling. Het gevolg hiervan is dat de nucleus caudatus en de thalamus direct tegen elkaar aan komen te liggen (fig. 2.11.).

Longitudinale groei van het telencephalon.

De longitudinale groei van de hemisfeer leidt tot een hoefijzervorm zodat craniaal de lobus frontalis ontstaat en caudaal hiervan de lobus parietalis en lobus occipitalis. Het achterste deel groeit tenslotte weer naar voren en vormt zo de lobus temporalis (fig. 2.12.). De opening in de aldus ontstane hoefijzer heet de fossa lateralis. Door de groei van de hersenen wordt deze fossa uiteindelijk een dunne spleet,

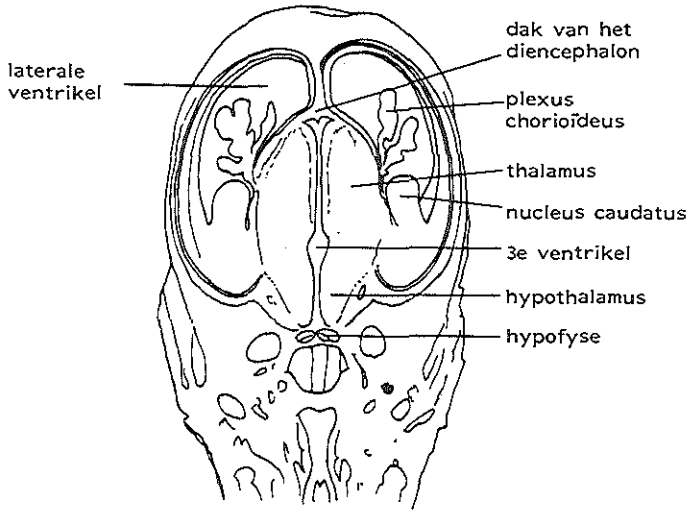


Fig. 2.11. Foetus van 65 dagen; frontale doorsnede door de hersenen t.h.v. de hypofyse (dorsaal van fig. 2.1.10.)

de fissura lateralis of fissura Sylviï. Het deel van het pallium juist lateraal van de nucleus lentiformis (later o.a. putamen genoemd) blijft achter in ontwikkeling. Dit gebied, de insula genoemd, ligt op de bodem van de fossa lateralis en zal pas ten tijde van de geboorte geheel overdekt zijn door de lobi frontalis, parietalis en temporalis.

Ten gevolge van de groei in longitudinale richting krijgen ook de laterale ventrikels een hoefijzer vorm (fig. 2.12.). Volgens Day (1959) is deze vorm al vanaf de 12e week te onderscheiden. In de lobus frontalis bevindt zich dan de voorhoorn van de laterale ventrikel, in de lobus parietalis het corpus ventriculi en in de lobus temporalis de temporale hoorn. Pas rond de 18e week onderscheidt zich in de lobus occipitalis de achterhoorn. Het gedeelte waar het corpus, de achterhoorn en de temporale hoorn samen komen wordt het trigonum genoemd.

Op de bodem van de laterale ventrikel groeit de nucleus caudatus mee in hoefijzervorm; de nucleus lentiformis groeit slechts gering in voor-achterwaartse richting.

Terwijl er aanvankelijk een fysiologische hydrocephalus bestaat worden de laterale ventrikels relatief smaller in de loop van de foetale ontwikkeling door toename van het hersenweefsel en het doorgankelijk worden

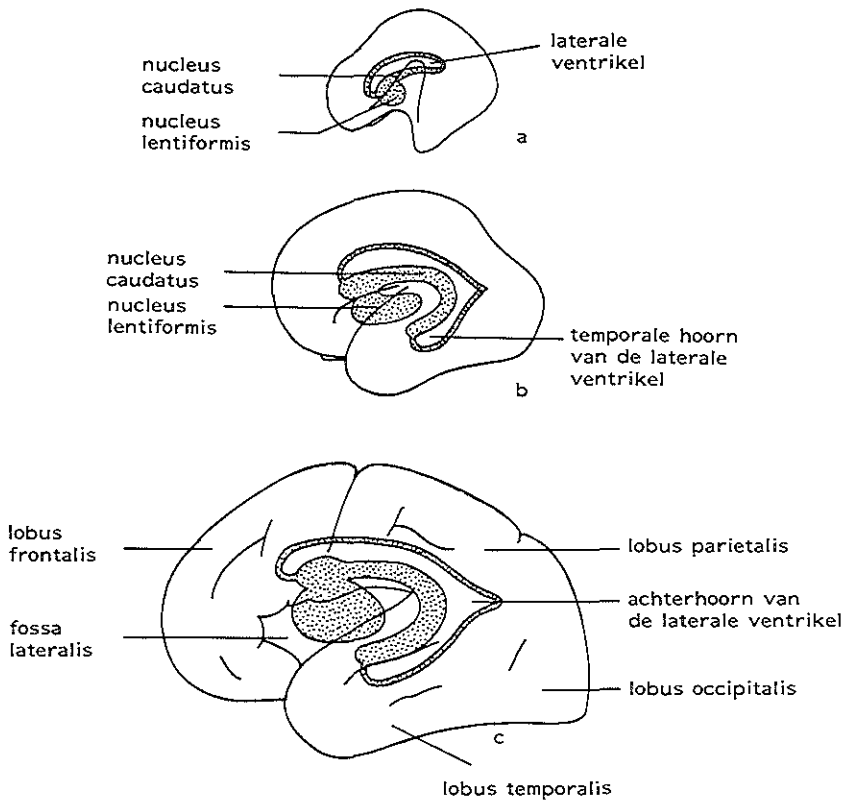


Fig. 2.12. Ontwikkeling van de foetale laterale ventrikels in de 4e (a), 6e (b) en 8e (c) zwangerschapsmaand, lateraal aspect

van de foramina van Luschka. Dit zal aan de hand van anatomische coupes en echoscopische beelden in hoofdstuk 4 worden gedemonstreerd. De laterale ventrikels krijgen hun definitieve vorm en structuur tussen de 5e en 6e maand (Rebollo 1956). Over hun absolute grootte in de diverse stadia van de ontwikkeling is weinig bekend. Uit studies van afgietsels van foetale hersenventrikels concludeerde Woollam (1952) dat de lengte van de laterale ventrikel bij een zes maanden oude foetus de helft is van die bij de volwassene doch dat de breedte van de voorhoorn slechts enkele millimeters verschilt. Day (1959) deed met deze methode metingen bij foeten van 12 tot 38 weken. De achterhoorn blijkt zich

t.o.v. de voorhoorn en temporale hoorn pas laat te ontwikkelen, zoals reeds eerder werd besproken. De groeisnelheid van alle drie hoornen van de laterale ventriekels blijkt bij ongeveer 20 weken aanzienlijk af te buigen. De lengte van de laterale ventrikel en de lengte van de schedel ontwikkelen zich tot de 18e week evenredig. Hierna blijft de lengtetoe name van de ventrikel achter t.o.v. die van de schedel. De breedte van de foetale laterale hersenventriekels is niet bekend uit studies van afgietsels. Last en Tompsett (1953) bepaalden deze weliswaar bij volwassenen doch van de vijf door hen onderzochte foetale hersenen worden geen getallen gemeld. De ventrikel-hemisfeer ratio zoals die later door ons zal worden gebruikt bij echoscopische metingen bedroeg in hun onderzoek bij volwassenen hersenen gemiddeld 0,26. Dit komt overeen met CT-scan bevindingen in latere jaren.

De commissuren.

Tussen de linker en rechter hemisfeer ontstaan een aantal bruggen : de commissuren. Zij worden gevormd in de lamina terminalis, het mediane gedeelte van het telencephalon dat is ontstaan uit de versmelting van de twee laterale hersenblaasjes. De lamina terminalis strekt zich uit van het chiasma opticum tot aan het dak van het diencephalon (fig. 2.13). De commissura anterior is de eerst gevormde en meest caudale ver-

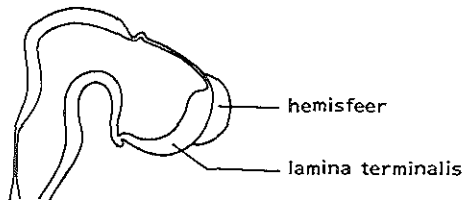


Fig. 2.13. De lamina terminalis bij een embryo van 36 dagen, sagittale doorsnede door de hersenen

bindingsbrug. Juist craniaal en dorsaal daarvan wordt in de derde maand de commissura hippocampi of fornix commissuur gevormd. Deze structuur verbindt beide hippocampi en fornices. De hippocampus strekt zich uit over de bodem van de temporale hoorn van de laterale ventrikel en vormt, de bocht volgend die de ventrikel maakt, vervolgens de fornix die ven-

traal eindigt in het corpus mamillare. De fornix maakt dus deel uit van het dak en de mediale wand van het corpus en de voorhoorn van de laterale ventrikel. Later treedt er sterke regressie op van de hippocampus en wel wanneer de belangrijkste commissuur, het corpus callosum, volledig is gevormd.

De eerste aanleg van het corpus callosum ontstaat craniaal en ventraal van de fornix in de lamina terminalis en is al zichtbaar in de 10e week. Het corpus callosum groeit eerst naar voren, dan, over de fornix heen, naar achteren waar het een dikke plaat vormt boven het dak van het diencephalon. Bij 24 weken zijn duidelijk een ventraal en dorsaal deel te herkennen resp. het genu en splenium van het corpus callosum. Ten gevolge van de groei in voor en opwaartse richting wordt de lamina terminalis sterk uitgerekt en plaatselijk zeer dun. Op deze wijze wordt het septum pellucidum gevormd (fig. 2.14.). In deze membraan ontstaat

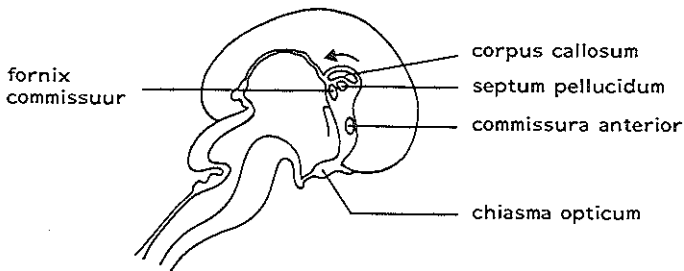


Fig. 2.14. Aanleg van de commissuren in de lamina terminalis bij een foetus van 100 dagen, sagittale doorsnede door de hersenen

een holte die het cavum septi pellucidi wordt genoemd. Bij alle prematuur geboren kinderen en bij 97% van de \bar{a} terme geboren kinderen is dit cavum septi pellucidi aanwezig. Het oblitereert doorgaans tijdens de eerste maanden na de geboorte (Shaw en Alvord 1969). Het cavum septi pellucidi is mogelijk, zoals later zal blijken, een belangrijk oriëntatiepunt in de echoscopie. De omvang van deze structuur varieert nogal in de loop van het foetale leven. Het kan zich in het begin zelfs uitstrekken over de gehele lengte van het septum pellucidum (Bruyn 1977).

2.6. De hersenvliezen.

De meningen zijn membranen tussen het bot (van de schedel of wervelkolom) en het centrale zenuwstelsel. De pia mater en arachnoïdea vormen samen de leptomeningen. Zij worden gevormd uit het ectomesenchym van de neurale lijsten. De pia mater ligt direct over het zenuwweefsel heen; de arachnoïdea omgeeft de bloedvaten. De dura mater is afkomstig van het mesenchym en ontwikkelt zich ná de leptomeningen (fig. 2.15.). De falx cerebri is de scheidingswand tussen de beide hemisferen en bestaat uit dura mater. De falx bezit aan de onderzijde een concave rand die bij de volwassene net niet reikt tot aan het corpus callosum. Aan de achterzijde is deze verbonden met het tentorium cerebelli.

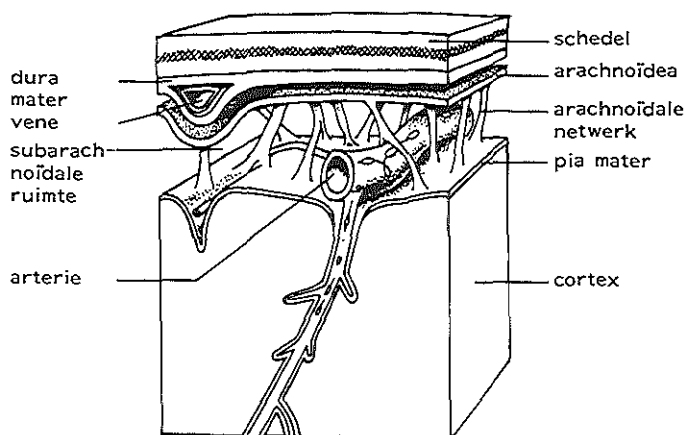


Fig. 2.15. Schema van de meningen

2.7. Vascularisatie.

Reeds vanaf + 3 weken ontwikkelt zich de vascularisatie van de hersenen. Het prosencephalon wordt van bloed voorzien door de beide arteriae carotes, aftakkingen van de aorta dorsalis. De vascularisatie van het mesencephalon en rhombencephalon geschiedt door de a. basilaris, die uit het samensmelten van de aa. vertebrales ontstaat. De a. basilaris komt in verbinding te staan met de aa. carotes internae waardoor de circulus van Willis wordt gevormd als het embryo $7\frac{1}{2}$ à 8 weken oud

is. De a. cerebri anterior is een tak van de a. carotis interna. Zij loopt direct boven het corpus callosum en vertakt zich over de mediale zijde van de lobi frontalis en parietalis. De a. cerebri media is in feite de voortzetting van de a. carotis interna en loopt in de fissura Sylviï, dus juist lateraal van de insula. Deze arterie vertakt zich vervolgens over het laterale oppervlak van de lobi parietales en temporales. Vanuit de circulus van Willis takt de a. cerebri posterior af die over het mediale oppervlak van de lobus occipitalis verloopt. Al het veneuze bloed van de hersenen verzamelt zich in de sinus durae matris. De sinus sagittalis superior en inferior lopen in longitudinale richting in resp. boven en onderrand van de falx cerebri. Door de sinus rektus worden ze met elkaar verbonden. De beide sinus transversari verzamelen het meeste bloed uit de schedelholte. Zij ontspringen uit het confluens sinuum, daar waar de sinus sagittalis superior en sinus rektus samenvloeien. Het veneuze bloed stroomt via de sinus transversarius in de sinus sigmoidei en verlaat vervolgens via de venae jugulares internae de schedel.

Hoofdstuk 3

EPIDEMIOLOGIE EN OORZAKEN VAN CONGENITALE HYDROCEPHALIE.

3.1. Epidemiologie.

De frequentie van congenitale hydrocephalie, zonder spina bifida, ligt tussen 0,17 (Neel, 1958) en 1,0 (Coffey en Jessop, 1955) per 1000 geboorten. Tabel 3.1. geeft een literatuuroverzicht van waarnemingen in verschillende populaties waarbij steeds de doodgeboren kinderen werden meegerekend, in de Verenigde Staten en Japan vanaf de 20e zwangerschapsweek en in Europa vanaf de 28e week.

Warkany et al (1981) geven een frequentie van 0,11 tot 3,5 per 1000 geboorten doch zij maakten geen onderscheid tussen hydrocephalus met en zonder spina bifida. Ook Elwood (1976) maakt dit onderscheid niet en vindt een hogere frequentie.

De frequentieverschillen in de diverse studies kunnen op de volgende oorzaken berusten :

- Verschillen in de methoden van registratie van (dood) geboren, afwijkende kinderen. Een groot aantal onderzoeken betreft alleen kinderen die in een ziekenhuis of verloskundige kliniek werden geboren. Dit kan leiden tot een schijnbaar hoger percentage congenitale afwijkingen omdat bij elders (thuis) geboren en het percentage aangeboren afwijkingen mogelijk geringer is.
- Verschillen in type registratiesystemen en bronnen van informatie om tot een zo hoog mogelijk opsporingspercentage te komen (Newcombe 1969, Nevin et al 1978).
- Verschillen in lengte van de postnatale follow-up periode, van belang i.v.m. eventueel later in het eerste levensjaar optredende verschijnselen van congenitale hydrocephalus (Chung en Myrianthopoulos 1975). In bijna de helft van de studies betreft het slechts waarnemingen bij de geboorte.
- Verschillen tussen bevolkingen en sociaal economische verschillen tussen bevolkingsgroepen. Neel (1958), die in Japan de laagste frequentie vond, gebruikte een follow-up periode van \pm 10 maanden ter-

wijl Coffey en Jessop (1955) in Dublin alleen de bij de geboorte manifeste afwijkingen registreerden. Het zesvoudige verschil tussen deze onderzoeken hangt mogelijk samen met een hogere frequentie van neuraalbuis afwijkingen in Groot-Brittannië en Ierland (7 à 8 per 1000 geboorten, Laurence et al 1968). Voor een deel van de gevallen van geïsoleerde hydrocephalie zou er binnen dezelfde familie een relatie zijn met neuraalbuis defecten als spina bifida (met/zonder hydrocephalie) en anencephalie. Dit blijkt o.a. uit het verhoogde risico (+ 2%) op een kind met een neuraalbuis defect na de voorgaande geboorte van een kind met hydrocephalie (Lorber 1983, 1984). Risico's op neuraalbuis defecten in Groot-Brittannië zouden samen kunnen hangen met een lage socioeconomische status en een deficiente voeding (foliumzuur deficiëntie) van de moeders (Smithells et al 1980). Een verband tussen een lagere sociaal-economische status van de ouders en risico op hydrocephalie werd eveneens gevonden in de studies van Edwards (1958), Stevenson (1966) en Stein en medewerkers (1981).

Veranderingen in de tijd zijn o.a. waargenomen in Engeland en Wales waar de frequentie van anencephalie, spina bifida en hydrocephalie van 1974 tot 1981 daalde van 3,8 tot 1,9 per 1000 geboorten, deels toe te schrijven aan de zwangerschapsonderbrekingen na prenatale diagnostiek. De frequentie van congenitale hydrocephalie daalde van 0,48 tot 0,26 in die periode (Lorber 1983). Nederlandse cijfers over de frequentie van congenitale hydrocephalie ontbreken omdat ons land geen registratie van aangeboren afwijkingen kent.

MacMahon et al (1953) en Alter (1962) vonden congenitale hydrocephalie vaker bij negers dan bij blanken terwijl voor spina bifida en anencephalie juist het omgekeerde gold. De leeftijd van de moeder bleek in twee studies een rol te spelen (MacMahon et al 1953, Hay 1971) en de pariteit slechts in één (Haynes et al 1974).

De geslachtsverdeling van congenitale hydrocephalie toont i.t.t. die van spina bifida een hogere frequentie bij jongens (62% in een recente studie van Lorber, 1984). MacMahon et al (1953), Alter (1962), Stevenson et al (1966) en Stein et al (1981) vonden een vergelijkbare ver-

Tabel 3.1. Frequenties van congenitale hydrocephalie (zonder spina bifida) per 1000 geboorten (inclusief doodgeborenen).

Plaats en periode van het onderzoek	Aard van het onderzoek	Auteur	Frequentie/ 1000 geboorten	Tijdstip diagnose/ Follow up periode*	Risico factoren
Rhode Island 1936 - 1952	retrospectief	Mac Mahon et al 1953	0,90	ante of direct postpartum	behorend tot niet blanke ras; moeder > 35 jaar
Dublin 1953 - 1954	prospectief	Coffey en Jessop 1955	1,0	ante of direct postpartum	niet gevonden
Hiroshima, Nagasaki 1948-1954	prospectief	Neel 1958	0,17	8 à 10 mnd	niet vermeld
Charleston S.C. 1946 - 1955	retrospectief	Alter 1962	0,96	onderzoeks- periode	behorend tot negroïde ras
24 centra in 16 landen 1961-1964	prospectief	Stevenson WHO Bull. 1966	0,60	ante of direct postpartum	lagere sociale status (voor alle NTD)
Zweden 1964, 1965	prospectief	Källén en Winberg 1968	0,19	ante of direct postpartum	niet vermeld
Iowa 1963	retrospectief	Hay 1971	0,7	1 jaar	moeder > 35 jaar
Verenigde Staten periode ?	prospectief	Myrianthopoulos en Chung 1974	0,5	1 jaar	niet gevonden

Rochester, Minnesota 1935 - 1971	retrospectief	Haynes et al 1974	0,8	onderzoeks- periode	primigravida (voor alle NTD)
Noord-Ierland 1969 - 1973	retrospectief	Elwood 1976	2,1 (+ spina bifida)	neonatale periode	geboorte in januari, februari of maart
Brooklyn 1968 - 1976	retrospectief	Stein et al 1981	0,5	ante of direct postpartum	lagere sociale status
Belfast 1974 - 1977	retrospectief	Adams et al 1982	0,74	onderzoeks- periode	niet vermeld

* Follow up periode: postnatale periode waarin de diagnose congenitale hydrocephalie kon worden gesteld.

deling. Deze hogere incidentie bij jongens zou kunnen samenhangen met geslachtsgebonden erfelijke factoren, zoals X-linked hydrocephalie (Bickers en Adams 1949, Edwards et al 1961). Haynes et al (1974) constateerden als enigen een hogere frequentie bij meisjes (62,5 %).

Samenvattend kan worden gesteld dat congenitale hydrocephalie voorkomt bij ± 1 op de 2000 geboorten met een lichte voorkeur voor jongens. Mogelijke risicofactoren zijn een lage socioeconomische status, gevorderde leeftijd van de moeder en het voorkomen van neuraal buis defecten bij eerst- en tweedegraads bloedverwanten.

3.2. Oorzaken van congenitale hydrocephalie.

De oorzaak van congenitale hydrocephalie is helaas meestal onbekend hoewel in de afgelopen jaren de inzichten in de heterogeniteit van etiologische factoren is toegenomen. Een preciese diagnose is van belang niet alleen voor de prognose maar ook m.b.t. het herhalingsrisico. Mede gebaseerd op Warkany et al (1981) wordt de volgende indeling naar oorzaak gebruikt : de genetisch bepaalde hydrocephalie, hydrocephalie als onderdeel van een chromosomale afwijking, hydrocephalie ten gevolge van exogene factoren en hydrocephalie t.g.v. een ruimte-innemend proces.

Bij de genetische en chromosomaal bepaalde hydrocephalie is de afwijking meestal toe te schrijven aan een ontwikkelingsstoornis van het centrale zenuwstelsel in de embryonale en vroeg foetale periode. Exogene factoren en ruimte-innemende processen kunnen echter ook in een later stadium een tot dan toe normale ontwikkeling verstoren.

3.2.1. Genetisch bepaalde hydrocephalie. (tabel 3.2.a.).

a. Geïsoleerde hydrocephalie.

Van de erfelijke vormen van hydrocephalie is de x-gebonden vorm de meest bekende, hoewel deze slechts 2% betreft van alle gevallen van geïsoleerde congenitale hydrocephalie (Gilly et al 1971). Daar de aandoening meestal gepaard gaat met mentale retardatie, spasticiteit en soms een flexie deformatie van de duimen zou beter van een syndroom gesproken kunnen worden hoewel de meeste auteurs de aandoening rekenen tot de groep geïsoleerde hydrocephalie. Terwijl aanvankelijk werd aangenomen dat een aquaductstenose de primaire en specifieke laesie was (Bickers en Adams 1949), is uit recente studies gebleken dat deze afwijking niet altijd aanwezig is (Landrieu et al 1979, Renier et al 1982, van Egmond-Linden et al 1983). Uit pathologisch-anatomisch onderzoek van kinderen met hydrocephalie (zonder spina bifida) o.b.v. uiteenlopende oorzaken is gebleken dat aquaductvernaauwing secundair kan optreden t.g.v. druk op het dak van het mesencephalon en de aquaductus Sylvii of door axiale compressie bij obstructie t.h.v. de vierde ventrikel (Shellshear en Emery 1975). Ook uit dierexperimenteel onderzoek

Tabel 3.2.a. Genetisch bepaalde hydrocephalie.

Aandoening	Erfelijk patroon	Herhalingskans	Auteurs
<u>Geïsoleerde hydrocephalie</u>			
- x-linked hydrocephalie	x-gebonden	50% voor zoons	Bickers en Adams 1949 Edwards et al 1961 Gilly et al 1971 Holmes et al 1973 Faivre et al 1976
- x-linked hydrocephalie met agenesie v.h. cerebellum	x-gebonden	50% voor zoons	Riccardi en Marcus 1978 Renier et al 1983
- geïsoleerde hydrocephalie mogelijk obv aquaductstenose	autosomaal recessief	25%	Mehne 1961, Abdul Karim et al 1964, Warken 1971
- geïsoleerde hydrocephalie mogelijk obv aquaductstenose	multifactorieel	5%	Stevenson en Davison 1976 Habib 1981
- hydrocephalie + neuraalbuis afwijking	multifactorieel	2 - 5%	Kleyer et al 1978 Yen en MacMahon 1968
<u>Syndromale hydrocephalie</u>			
- Warburg syndroom (HARD + E syndroom)	autosomaal recessief	25%	Chemke et al 1975 Warburg 1978 Pagon et al 1978, 1983 Winter en Garner 1981 Aymé en Matteï 1983 Whitley et al 1983
- hydrolethalus syndroom	autosomaal recessief	25%	Salonen et al 1981 Hartikainen-Sorri et al 1983

- Dandy-Walker syndroom (anomalie van het cerebellum + hydrocephalie)	sporadisch 20% autosomaal recessief event. autosomaal dominant of x-gebonden	nihil 25% 50% 50% voor zoons	Benda 1954 d'Agostino et al 1963 Gardner et al 1975 Laurence 1983 Nova 1979
- holoprosencephalie	sporadisch soms autosomaal recessief of autosomaal dominant	6% 25% 50%	De Myer 1977 Cohen 1982 Saunders et al 1984
- VACTERL-associatie met hydrocephalie (vertebrale, anale, cardiovasculaire, tracheo- oesophagale, renale en ledemaat- afwijkingen)	? autosomaal recessief	25% indien autosomaal recessief	Briard et al 1984

is bekend dat aquaductstenose kan ontstaan ten gevolge van een communicerende hydrocephalus (Masters 1977). Gezien de frequent gevonden corticale afwijkingen (Edwards et al 1961, Holmes et al 1973, Viseskul et al 1975, Jansen 1975) veronderstelt men dat het verantwoordelijk gen op het x-chromosoom zorgt voor een ontwikkelingsstoornis van de cerebrale cortex en van de extraventriculaire afvoerwegen van de liquor (Renier et al 1982).

De mogelijkheid van x-linked hydrocephalie met cerebellaire agenesie werd verondersteld door Riccardi en Marcus (1978) in een gezin van drie zoons waarvan twee een congenitale hydrocephalus vertoonden; een oudoom van de moeder leed eveneens aan hydrocephalie. Bij één van de zoons werd een agenesie van het cerebellum, afwezigheid van de foramina van Luschka en Magendie, verwijding van alle ventrikels en de aquaductus Sylvii en een zeer dunne cortex gevonden. Verondersteld werd dat de primaire afwijking de cerebellaire agenesie is met secundair de afwezigheid van de foramina in de vierde ventrikel zoals beschreven bij een Dandy-Walker anomalie (Hart et al 1972). Obductiegegevens van de twee andere patienten uit deze familie ontbreken.

Een x-gebonden erfelijkheidspatroon werd eveneens verondersteld in een familie waarbij cerebellaire hypoplasie, communicerende hydrocephalie en mentale retardatie voorkwam bij twee broers en een oom van moeders zijde (Renier et al 1983).

Een autosomaal recessieve vorm van geïsoleerde hydrocephalie is beschreven in families met zowel aangedane zoons als dochters van soms consanguine ouders (Mehne 1961, Warkany 1971, Abdul-Karim et al 1964). Aquaductstenose werd hierbij in een aantal gevallen gevonden (Mehne 1961, Warkany 1971).

Een sterke reductie van het hersenweefsel, bij een min of meer normale schedelomvang, wordt wel hydranencephalie genoemd (Halsey et al 1977). Dit suggereert ten onrechte de primaire afwezigheid van de hersenmantel. Het betreft hier in feite een ver gevorderd stadium van hydro-

cephalie (Ford 1966) of porencephalie (Schwechheimer en Schmitt 1983) waarbij het cerebrum tot een minimum gereduceerd is, bij een vrijwel normale schedelomvang. Sommigen onderscheiden deze afwijking van hydrocephalie (Halsey et al 1977) en schrijven de er aan ten grondslag liggende destructie van hersenweefsel toe aan een exogene (intrauteriene hypoxie of infectie) of genetische factor (Fowler et al 1972, Martin et al 1977, Harper en Hockey 1983).

Multifactorieel erfelijk bepaalde vormen van hydrocephalie, eventueel in combinatie met een aquaductstenose, worden verondersteld (Stevenson en Davison 1976, Habib 1981) waarbij het herhalingsrisico aanzienlijk lager ligt dan bij de autosomaal of geslachtsgebonden recessieve vormen. Spina bifida, een aandoening die frequent met hydrocephalie gepaard gaat (Lorber 1961), heeft een multifactoriele oorzaak en is slechts ten dele genetisch bepaald. Bij het gecombineerd voorkomen van deze afwijkingen wordt veelal een Arnold-Chiari malformatie gevonden (caudaalwaartse verplaatsing van het cerebellum en de medulla oblongata in de cervicale wervelkolom). De pathogenese van de Arnold-Chiari malformatie is niet precies bekend. Gardner et al (1975) en Bell et al (1980) geven goede overzichten van de verschillende theorieën hierover.

Een aantal studies tonen een mogelijk etiologische relatie tussen hydrocephalie en neuraalbuis defecten. Een verhoogd risico op een kind met een neuraalbuis afwijking (spina bifida/encephalocoele) werd gevonden na voorafgaande geboorte van een kind met congenitale hydrocephalie, variërend van 1,6 tot 2,4% (Smithells et al 1968, Lorber en De 1970, Cohen et al 1979).

Lorber (1984) beschrijft 270 index patienten met geïsoleerde hydrocephalie. Negen (1,99%) van de in totaal 453 broers en zusters hadden een neuraalbuis afwijking, een tienvoudig verhoogd risico t.o.v. het populatie-risico.

b. Hydrocephalie als onderdeel van een syndroom of geassocieerd met andere congenitale afwijkingen.

Naast geïsoleerde congenitale hydrocephalie zijn er een aantal syndromen waarbij hydrocephalie (of ventrikelverwijding) optreedt, terwijl er tevens een aantal erfelijke stofwisselingsziekten met hydrocephalie gepaard kunnen gaan.

Warburg syndroom.

In 1971 beschreef Warburg een combinatie van aangeboren afwijkingen : hydrocephalie, microphthalmie en congenitale retinaloslating, met mogelijk een genetische oorzaak. Uit de literatuur verzamelde zij 15 patienten met deze combinatie, waaronder één patient met consanguine ouders hetgeen een autosomaal-recessief erfelijkheidspatroon suggereerde (Warburg 1978).

Onafhankelijk hiervan beschreven anderen enkele families met een autosomaal-recessief syndroom gekenmerkt door hydrocephalie, agyrie, oogafwijkingen (o.a. retinadysplasie, congenitaal cataract, coloboma van de chorioïdea), hypoplasie van het cerebellum en in een aantal gevallen een occipitale encephalocèle (Chemke et al 1975, Pagon et al 1978, Winter en Garner 1981, Aymé en Matteï 1983). De hydrocephalus werd wisselend verklaard door het voorkomen van een aquaductstenose (Pagon et al 1978), een Arnold-Chiari malformatie (Winter en Garner 1981) of een Dandy-Walker anomalie (Chemke et al 1975, Aymé en Matteï 1983). Dit syndroom kreeg aanvankelijk het eponym HARD + E (hydrocephalie, agyrie, retinadysplasie + encephalocèle) doch gezien de grote variatie in hersen- en oogafwijkingen werd later de naam "Warburg syndroom" voorgesteld (Pagon et al 1983, Whitley et al 1983). Een constant verschijnsel is de wanordelijke opbouw van de cerebrale cortex (t.g.v. een stoornis in de migratie van neuronen bij het 40 to 60 dagen oude embryo) zodat voor het stellen van de diagnose postmortaal hersenonderzoek of een hersenbiopsie noodzakelijk geacht wordt (Whitley et al 1983). Tabel 3.2.b. geeft een overzicht van de verschillende hersen- en oogafwijkingen die bij dit syndroom zijn beschreven. Prenatale diagnostiek, in de vorm van tweede trimester echoscopie van de foetale ventrikels, wordt mogelijk geacht (Bordarier et al 1984). Daarnaast zal bij een encephalocèle het alfafoetoproteïne gehalte in het vruchtwater verhoogd kunnen zijn.

Tabel 3.2.b. Afwijkingen beschreven bij het Warburg (HARD \pm E) syndroom.

hersenaafwijkingen

- hydrocephalus of verwijding van het ventrikelsysteem
- agyrie of pachygyrie
- ontwikkelingsstoornis van het cerebellum
- occipitale encephalocèle
- ontwikkelingsstoornis van de hersenstam

oogafwijkingen

- microphthalmie
- corneatroebeling
- cataract
- coloboma van de chorioïdea
- retinadysplasie met loslating
- hypoplasie nervus opticus

Hydrolethalus syndroom.

Dit is een combinatie van extreme hydrocephalie en afwijkende intracraniale anatomie (mid-line defect, separatie van de grote hemisferen, directe verbinding tussen de laterale ventrikels en subarachnoïdale ruimte) met hypoplasie van de mandibula, polydactylie en afwijkingen aan het hart en de ademhalingsorganen. De zwangerschap wordt altijd gecompliceerd door een hydramnion; de kinderen overlijden steeds vóór of vlak na de geboorte. Dit syndroom werd beschreven in Finland bij 28 jongens en meisje uit 18 verschillende families (Salonen et al 1981). Een autosomaal recessief overervingspatroon werd waarschijnlijk door het ontbreken van een chromosoomafwijking en het vinden van consanguiniteit (één ouderpaar) of afkomst van de ouders uit hetzelfde dorp. De preciese oorzaak van de hydrocephalus blijkt niet uit obductiegegevens. Prenatale diagnostiek m.b.v. echografie werd in zeven zwangerschappen met succes verricht (Hartikainen- Sorri et al 1983).

Dandy-Walker syndroom.

Dit syndroom wordt gekenmerkt door een hydrocephalus, cysteuze verwijding van de vierde ventrikel, agenesie of hypoplasie van de vermis cerebelli en verwijding van de achterste schedelgroeve (Brown 1977). Over de pathogenese zijn diverse theorieën ontwikkeld (Dandy en Blackfan 1971, Taggart en Walker 1942, Benda 1954, Brodal en Hauglie-Hanssen 1959, Hart et al 1972, Gardner et al 1975, Schmitt 1983). De primaire afwijking is vermoedelijk een persisterende area membranacea anterior (in het dak van de vierde ventrikel) m.a.g. verstoring van de fusie van de labia rhombencephali en agenesie of hypoplasie van de vermis (Hart et al 1972, Brown 1977). Vroeger meende men dat de afwezigheid of afsluiting van de foramina van Luschka en Magendie de oorzaak was maar deze is waarschijnlijk secundair omdat de foramina ook volledig open kunnen zijn. Het syndroom gaat vaak gepaard met afwijkingen van de cerebellaire hemisferen (hypoplasie, anomalie van de folia, heterotopie) en een agenesie van het corpus callosum (Hart et al 1972, Gardner et al 1975).

De verwijding van de laterale ventrikels die bijna altijd aanwezig is

wordt verklaard door een combinatie van overproductie van liquor (pre-chorioïdale liquor uit de persisterende membrana anterior) en verminderde uitstroom uit de vierde ventrikel t.g.v. membraneuze obstructie van de foramina (Hart et al 1972). De ventrikelverwijding kan echter ook primair deel uit maken van de ontwikkelingsstoornis (Schmidt 1983). Het Dandy Walker syndroom is in \pm 20% van de gevallen genetisch bepaald (Gardner et al 1975). Autosomaal recessief erfelijke vormen zijn beschreven door Benda (1954) en d'Agostino (1963). De meerderheid van de gevallen is echter sporadisch en mogelijk polygeen bepaald (Laurence 1983) met uiteraard veel geringere herhalingsrisico's.

Als Joubert-syndroom is beschreven een autosomaal-recessief erfelijke combinatie van agenesie van de vermis cerebelli, cysteuze verwijding van de vierde ventrikel, aanvallen van hyperventilatie, abnormale oogbewegingen, ataxie en psychomotore retardatie (Joubert et al 1969, Boltshauser en Isler 1977). Een doorlopende handlijn, macroglossie en grove gelaatstrekken zijn eveneens bij dit syndroom beschreven, doch verwijding van de laterale ventrikels is zeldzaam (Mau en Eilers 1983).

Door Nova (1979) werd een familie beschreven met wijnvlekken en een mega cisterna magna bij de grootmoeder, moeder en drie zonen. Twee van de zoons hadden een ernstige congenitale hydrocephalie en agenesie van het cerebellum. Hoewel de auteur concludeerde dat dit neuro-cutane syndroom autosomaal dominant erfelijk is zou het ook hier om een x-gebonden afwijking kunnen gaan.

Holoprosencephalie.

Holoprosencephalie (Arhinencephalie) is een ontwikkelingsstoornis van de embryonale voorhersenen waarbij geen of onvoldoende splitsing optreedt van het prosencephalon in het sagittale vlak (in linker en rechter hemisfeer), in het transversale vlak (in telen- en diencephalon) en in het horizontale vlak (in bulbi olfactorii en oogblaasjes). De aangezichtsafwijkingen, gekenmerkt door een midline defect, worden verdeeld in vijf categorieën, hoewel ze in feite een continuum vormen : cyclopie (één orbita), ethmocephalie (2 gescheiden orbita's met hier-

tussen een slurf), cebocephalie (hypotelorisme met een slurf-achtige neus met één neusgat), mediane lip-spleet en bilaterale lip-spleet. De hersenafwijkingen bestaan voornamelijk uit afwezigheid van de interhemisfere fissuur en een monoventrikel, terwijl ook afwijkingen aan de hersenstam en het cerebellum kunnen voorkomen. Over het algemeen komen de ernst van de aangezichts en hersenafwijkingen met elkaar overeen (De Myer 1977). De meeste patienten vertonen microcephalie doch hydrocephalie kan ook voorkomen t.g.v. vochtophoping in de monoventrikel bij een te kleine of normaal grote schedel. De oorzaak van holoprosencephalie is heterogeen. Meestal is de aandoening sporadisch en blijft de oorzaak onbekend.

Van de chromosomale afwijkingen die met holoprosencephalie gepaard kunnen gaan is trisomie 13 de bekendste (Cohen 1982), andere worden vermeld in 3.2.2. Holoprosencephalie kan familiair voorkomen (De Myer 1977, Saunders et al 1984) en autosomaal-recessieve en autosomaal-dominante vormen zijn verondersteld (Khan et al 1970, Godeano et al 1973, Dallaire et al 1971) met grote variatie in fenotype binnen één familie. Van de autosomaal-recessieve syndromen die met holoprosencephalie gepaard kunnen gaan is dat van Meckel-Gruber het meest bekende. Een genetische oorzaak wordt ook verondersteld bij holoprosencephalie in combinatie met een aantal andere afwijkingen (hypopituitarisme, campomele dysplasie, syndroom van Perrin, encephalocoele). Cohen (1982) geeft een duidelijk overzicht van de chromosomale en genetische oorzaken. Geringe dysmorfie van het aangezicht berust meestal op een genetische oorzaak terwijl ernstige dysmorfie is toe te schrijven aan een chromosomale afwijking of het syndroom van Meckel (indien ook andere congenitale afwijkingen aanwezig zijn), of sporadisch (zonder andere congenitale afwijkingen).

Bij maternale diabetes is er een kans van $\pm 1\%$ op een kind met holoprosencephalie (Barr et al 1983). Evenals bij het caudale regressie syndroom dat bij kinderen van diabetische moeders kan voorkomen ligt de kritieke periode tussen de 5e en 20e postovulatoire dag. In een studie van 656 zwangeren met diabetes was de frequentie van holoprosencephalie 0,94 % en 0,26 % voor resp. type I diabetes mellitus en diabetes gra-

vidarum, bij een populatie frequentie van 0,006 % (Vadheim en Emanuel 1984).

Hydrocephalie bij overige genetisch bepaalde syndromen.

Bij een aantal autosomaal-recessief erfelijke syndromen kan hydrocephalie in wisselende frequentie voorkomen :

Fukyama's cerebromusculaire dystrofie (Fukyama et al 1960, Krijgsman et al 1980), het syndroom van Meckel-Gruber (Opitz en Howe 1969, van Dam en ter Haar 1982, Pettersen 1984, Salonen 1984) en osteopetrosis, alsmede bij het syndroom van Hurler, de ziekte van Tay-Sachs (Warkany 1971) en een aantal andere erfelijke stofwisselingsziekten (Fowler et al 1975, Becker en Beck 1983). Hydrocephalus is bij deze syndromen niet het hoofdsymptoom en ontstaat bovendien vaak na de geboorte.

Recent is het verband tussen de VACTERL associatie (vertebrale, anale, cardiovasculaire, tracheo-oesophagale, renale en ledemaat-afwijkingen) en hydrocephalie beschreven, mogelijk berustend op een autosomaal recessief erfelijkheidspatroon met variabele manifestatie (Briard et al 1984).

Bij een aantal autosomaal dominant erfelijke syndromen kan soms (meestal postnataal) hydrocephalie ontstaan: tubereuze sclerose, neurofibromatosis van von Recklinghausen en achondroplasia (Warkany et al 1981).

3.2.2. Hydrocephalie bij chromosomale afwijkingen.

Congenitale hydrocephalie treedt zelden op t.g.v. chromosomale afwijkingen en is in die gevallen altijd geassocieerd met andere malformaties. Uit literatuurgegevens concludeerde Schinzel (1984) dat congenitale hydrocephalie voorkomt bij ten minste 10% van de volgende chromosomale afwijkingen : dup (1) (q25 → qter), dup (3) (q25 → qter), del (4) (pter → p16.1), dup (5p), trisomie 8 mozaïek, dup (9p), trisomie 9 mozaïek. Bij trisomie 18 komt zelden, als secundair verschijnsel van een lumbale meningocele, een hydrocephalus voor (Warkany et al 1966). Incidenteel wordt congenitale hydrocephalie gezien bij trisomie 21 (Lorber en Bassi 1965, Chervenak et al 1983). Op oudere leeftijd kan hierbij een hydrocephalus ex vacuo optreden t.g.v. cerebrale atrofie.

De relatie tussen trisomie 13 en holoprosencephalie werd reeds besproken (2.3.3.1). Voorts werd holoprosencephalie gezien bij een aantal andere chromosomale afwijkingen: dup (1) (q32 → qter), dup (11) (q21 → qter), del (18p) en triploïdie (Schinzel 1984).

3.2.3. Hydrocephalie t.g.v. exogene factoren.

Intrauteriene infecties.

Virale infecties.

Een intrauteriene cytomegalie infectie leidt meestal tot microcephalie, naast chorioretinitis, hepatosplenomegalie en andere afwijkingen. De laterale ventrikels kunnen daarbij verwijd zijn t.g.v. hersenatrofie (Haymaker et al 1954, Allen en Riley 1958). In een later stadium, eventueel na de geboorte, kan obstructie van de aquaductus Sylvii optreden door beschadiging van de ependymbekleding (Guyton et al 1957), doch Masters (1977) veronderstelde dat de hydrocephalus ontstaat door afsluiting van de extraventrikulaire afvoerwegen en dat de, niet altijd aanwezige, aquaductvernaauwing secundair is. Een obstructieve hydrocephalus kan in enkele gevallen ook ontstaan door periventrikulaire calcificaties in het gebied van de vierde ventrikel (Hanshaw 1976). Congenitale hydrocephalie is in incidentele gevallen beschreven bij een intrauteriene rubella infectie (Elizan 1969, Masters 1977). Van een aantal andere virussen zijn er eventuele risico's bekend uit dierexperimenten. Bij hamsters kan een intrauteriene infectie met het bof-virus (Johnson 1975), het reo-virus (Nielsen en Baringer 1972) en het mazelen-virus (Haspel en Rapp 1975) congenitale hydrocephalie veroorzaken. Bij rhesus apen kan dit ontstaan t.g.v. een intrauteriene infectie met het influenza A virus (Krous en Altshuler 1977). De pathogenese is niet bekend hoewel aquaductstenose als mogelijke oorzaak wordt gezien.

Parasitaire infecties.

Congenitale toxoplasmose leidt bij veel van de aangedane kinderen tot een afwijkende schedelomtrek : 22% heeft een hydrocephalie en 21% een

microcephalie (Feldman 1958). Eichenwald (1959) vond percentages van resp. 14 en 7 bij 152 patientjes met congenitale toxoplasmose met een follow up van vijf jaar. De hydrocephalus kan verklaard worden door afsluiting van de aquaductus Sylvii t.g.v. de ependymitis of door destructie van hersenweefsel t.g.v. periventriculaire vasculitis met necrose (Remington en Desmots 1976).

Hydrocephalus bij deze infectie wordt vaak pas na de geboorte manifest (Remington en Desmots 1976, Wilson et al 1980). Prenataal ontstane hydrocephalie, hydranencephalie en necrose van de hersenstam werd beschreven door Altshuler (1973).

Andere infecties.

Incidenteel is congenitale hydrocephalie t.g.v. een stafylococce meningitis (Crosby et al 1951) en een schimmelinfectie in utero (Burry 1957) beschreven.

Toxische stoffen.

De destijds als abortivum toegepaste foliumzuurantagonist 4-aminopteroylglutaminezuur leidde bij 9 van 12 patienten tot foetale dood binnen 14 dagen na toediening (Thiersch 1952). Drie kinderen, geboren na deze behandeling, toonden een hydrocephalus, meningoencephalocèle en een cheilopalatoschizis.

Uit een aantal dierexperimenten is gebleken dat sommige stoffen congenitale hydrocephalie kunnen veroorzaken : cytosinearabinoside bij muizen (Kasubuchi et al 1977), zink-deficientie bij ratten (Adeloye en Warkany 1976). De pathogenese is niet precies bekend; waarschijnlijk is beschadiging van het ependym van de ventrikels de primaire oorzaak en de frequent gevonden aquaductstenose secundair.

Röntgenbestraling van zwangere ratten (200 rad van dag 11 tot 14) veroorzaakte bij alle nakomelingen congenitale hydrocephalie (Takeuchi en Murakami 1979) waarschijnlijk eveneens t.g.v. destructie van de cellen die de ventrikels bekleeden m.a.g. compensatoire ophoping van liquor cerebrospinalis.

3.2.4. Hydrocephalie t.g.v. een ruimte innemend proces (tumoren, vasculaire malformaties, bloedingen).

Hydrocephalie, meestal postnataal beginnend, kan op een aantal ruimte-innemende processen berusten vooral indien deze dicht bij de midline gelocaliseerd zijn.

Een arachnoïdale cyste kan congenitaal zijn of verworven, bijvoorbeeld t.g.v. een trauma. Men onderscheidt zo primaire en secundaire vormen (Oliver 1958). Bij 18 van 27 patienten concludeerde Lewis (1962) dat de cyste congenitaal was gezien het ontbreken van trauma of infectie in de anamnese. Slechts 2 patienten presenteerden zich met een hydrocephalus.

De hydrocephalie ontwikkelt zich meestal in de eerste levensmaanden (Anderson en Landing 1966, Gilles en Rockett 1971) en is het gevolg van een compressie van de aquaductus Sylvii en eventueel andere delen van het ventrikelsysteem (Lewis 1962). Een prenataal ontstane hydrocephalie o.b.v. een arachnoïdale cyste is nog niet beschreven, hoewel bij geen van de patienten in de vroege postnatale periode onderzoek van het ventrikelsysteem werd verricht.

Een intracraniale tumor is een zeldzame oorzaak van congenitale hydrocephalie (Solitare en Krigman 1964). Negen van 26 kinderen met een hersentumor toonden bij de geboorte een hydrocephalus als eerste teken (3 teratomen, 2 astrocytomen, een medulloblastoom, een glioblastoom, een sarcoom en een papilloom van de plexus chorioïdeus). Bij 25 andere patientjes hadden 16 een te groot caput bij de geboorte, deels door de tumor zelf, deels door de secundair ontstane hydrocephalus (Greenhouse en Neuburger 1960).

Een papilloom van de plexus chorioïdeus als oorzaak van een congenitale hydrocephalus werd eveneens beschreven door Matson en Crofton (1960) en door Welch et al (1983). Bij de laatste patient was bij prenataal echografisch onderzoek een verwijding van de laterale ventrikels gezien, terwijl postpartum beiderzijds een vergrote plexus chorioïdeus werd waargenomen. De hydrocephalus bij deze aandoening berust zowel op de

overproductie van liquor als op de afvloedbelemmering door de tumor zelf.

Congenitale vasculaire malformaties, zoals arterio-veneuze shunts, bevinden zich in het gebied van de glandula pinealis waarbij de veneuze kant draineert in de grote vene van Galenus (French en Peyton 1954). Wegens hun localisatie in de mediaanlijn en obstructie van de aquaductus Sylvii kan een snel ontwikkelende hydrocephalie bij zuigelingen optreden. Bij neonaten zullen arterio-veneuze shunts zich veelal openbaren door ernstige decompensatio cordis (Montaya et al 1971, Moodie et al 1983). De hydrocephalie is soms van het communicerende type waarvan de pathogenese onbekend is (Warkany et al 1981).

Hydrocephalus en porencephale cysten zijn bij de premature neonat vaak het gevolg van cerebroventrikulaire bloedingen. Bij 40% van de premature geboren kinderen (\leq 35 weken) werd een dergelijke bloeding aangetoond bij CTscan onderzoek (Papile et al 1978, Ahmann et al 1980). Men onderscheidt hierbij de subependymale, intraventriculaire en parenchym bloedingen. Bij de eerste twee vormen treden bloedingen op in de lamina germinativa rondom de ventrikels, waarbij de bloeding soms imponeert als een in de ventrikel uitpuilende blaas (subependymale bloeding) en soms doorbreekt in de ventrikel (intraventriculaire bloeding). Ze ontstaan vooral in de eerste 48 uur na de geboorte, soms al binnen 15 minuten (Bejar et al 1980) en zijn vaak progressief.

Het optreden van deze bloedingen bij prematuren (soms ook bij \bar{a} terme geboren kinderen, Lacey en Terplan 1982, Scher et al 1982) wordt verklaard door : de zeer uitgebreide vascularisatie van de basale ganglia en lamina germinativa, bij de foetus van 24 tot 32 weken (Hambleton en Wigglesworth 1976), de dunne vaatwand van de capillairen in de lamina germinativa, en het ontbreken van de autoregulatie van de hersencirculatie bij zieke neonaten met bijvoorbeeld ademhalingsproblemen of tensiewisselingen (Lou 1980, Wigglesworth en Pape, 1980). De bloedingen gaan niet altijd met klinische verschijnselen gepaard. Wel treedt bij minstens de helft van deze kinderen, binnen één dag tot enkele weken

na de bloeding, ventrikelverwijding op, al of niet gepaard gaande met verschijnselen van verhoogde intracranieële druk en extreme groei van de schedel.

De mate van de hydrocephalus hangt af van de ernst van de bloeding (Volpe 1979, Ahman et al 1980). De ventrikelverwijding c.q. hydrocephalus wordt veroorzaakt door obliteratedieve arachnoïditis in de achterste schedelgroeve en soms door obstructie binnen het ventrikelsysteem (Larroche 1972). Hill et al (1984) veronderstelden dat de arachnoïdale villi verstoep kunnen raken door in de liquor circulerende partikeltjes (wrsch. fibrine en fibrinogeen) die zij ook echoscopisch konden waarnemen in verwijde ventrikels. Dit zou het optreden verklaren van hydrocephalus bij een niet-geobstrueerd ventrikelsysteem vóór zich een arachnoïditis heeft kunnen ontwikkelen.

De parenchym bloedingen veranderen na verloop van enkele weken bijna allemaal in porencephale cysten (Bejar et al 1980), t.g.v. resorptie van het hemorrhagisch materiaal.

Ten gevolge van een verminderde doorbloeding kan periventrikulaire hemorrhagische infarcering van witte stof optreden (periventrikulaire leucomalacie, Levene et al 1983). Deze vindt voornamelijk plaats in het distale stroomgebied van de arteriae cerebri media en anterior en lijkt niet uit te gaan van de lamina germinativa (Hill et al 1982a). Barth et al (1980) constateerden het t.g.v. asfyxie gezamenlijk voorkomen van subependymale of intraventrikulaire bloedingen en periventrikulaire leucomalacie bij preterm geboren kinderen. Ook deze post-asfyctische infarcten veranderen in de loop der tijd in porencephale cysten en bevinden zich fronto- en dorsolateraal van de zij-ventrikels. Zowel de post-hemorrhagische hydrocephalie als porencephalie zijn met moderne niet-invasieve technieken (CT scan en echoscopie) goed vast te stellen en te vervolgen (Bejar et al 1980, Johnson et al 1979, Horbar et al 1980, Camfield et al 1981, Allen et al 1982, Baerts 1984).

Gezien de hoge frequentie van ventrikelverwijding c.q. hydrocephalus is het wenselijk bij alle prematuren kort na de geboorte echoscopie (of CT onderzoek) van de schedel te verrichten voor het vastleggen van de uitgangssituatie. Niet alleen is dit van belang voor het kind zelf

maar ook voor de ouders indien zich bij een later optredende hydrocephalus de vraag voordoet of het om een genetische dan wel verworven vorm van hydrocephalie gaat.

3.2.5. Frequentieverdeling van de verschillende oorzaken van hydrocephalie.

Gezien de grote heterogeniteit van oorzaken (genetisch en niet-genetisch) en momenten van ontstaan (pre-, peri- en postnataal) is het niet vreemd dat er slechts weinig goede gegevens zijn over de individuele bijdragen van de verschillende oorzaken in het totaal van congenitale hydrocephalie. De ontwikkeling op het gebied van niet-invasieve diagnostiek bij perinatale beschadigingen (zie 3.2.4.) zal in de toekomst de nauwkeurigheid van de diagnose congenitale hydrocephalie (en ook de mogelijkheid tot het correct berekenen van het herhalingsrisico) sterk verbeteren. Veranderingen in frequenties van intrauteriene infecties en seculaire veranderingen in het voorkomen van neuraalbuis defecten (Lorber 1983) tonen dat men al deze cijfers moet bezien in het epidemiologisch patroon van de betreffende tijd.

Lorber en Bassi (1965) analyseerden 67 kinderen jonger dan 3 maanden met een hydrocephalus, zonder spina bifida of peri- of postnatale beschadiging. 51 (76%) van hen hadden een geïsoleerde hydrocephalus en 16 (24%) hadden ook andere afwijkingen. In de eerste groep was er bij 14 kinderen (27%) een positieve familie anamnese (broer, zus, neef of oom met hydrocephalie, microcephalie, spina bifida of anencephalie). Zij concludeerden dat bij een groot deel van de gevallen van geïsoleerde hydrocephalie een genetische factor de oorzaak is. Bij één patient werd een chromosoomafwijking (trisomie 21) gevonden (1,4%). In de tweede groep (mèt andere afwijkingen) waren vier kinderen (6%) met congenitale toxoplasmose; bij de overige twaalf bleef de oorzaak onbekend.

Bij 89 kinderen met congenitale hydrocephalie (zonder spina bifida en peri- of postnatale beschadiging) telden Adams et al (1982) drie patienten (3,3%) met een autosomaal recessief of dominant syndroom, twee (2,2%) met een intrauteriene infectie, twee met "hydranencephalie" en

vier gemacereerde foeten zonder verdere gegevens over de familie-anamnese. Van de overige 78 kinderen had 1,89% een broer of zus met congenitale hydrocephalie zodat een genetische achtergrond werd verondersteld.

In een serie van 205 patienten met congenitale hydrocephalie zonder duidelijk aanwijsbare oorzaak vond Burton (1979) de volgende verdeling: aquaductstenose bij 88, het Dandy-Walker syndroom bij 26, een communicerende hydrocephalus bij 77 en andere afwijkingen bij 14 patienten. Kinderen met een intrauteriene infectie, intracraniële tumor, bekend syndroom, hydranencephalie of multipele congenitale afwijkingen werden buiten gesloten, helaas zonder vermelding van de verschillende aantallen.

Een betere indruk over de frequentieverdeling krijgt men uit een analyse van 101 patienten (Bay et al 1979) met congenitale hydrocephalus (eveneens met uitsluiten van spina bifida en perinatale beschadigingen). Gevonden werd : aquaductstenose (met of zonder andere afwijkingen) 20 (19%), Dandy-Walker anomalie 5 (4,9%), multipele congenitale afwijkingen 24 (23%), combinaties met oog- en hartafwijkingen 7 (6,9%), bekende syndromen 7 (6,9%), intracraniële tumoren 4 (3,9%), intrauteriene infectie 3(2,9%), obstructieve hydrocephalus van onbekende origine 21 (20%) en communicerende hydrocephalus van onbekende origine 10 (9,8%). Ondanks de duidelijke verschillen in frequentie van de diverse oorzaken van congenitale hydrocephalie stemmen een aantal bevindingen in deze vier series overeen. Een exogene factor werd bij 6, 2,2 en 3 % van de gevallen gevonden door Lorber en Bassi (1965), Adams et al (1982) en Bay et al (1979). Burton (1979) , Bay et al (1979) vinden in onderling vergelijkbare groepen een Dandy-Walker malformatie bij 8,9 en 13% en een aquaductsstenose bij resp. 35,7 en 43%. De betekenis van deze laatste bevinding is discutabel daar een aquaductsstenose niet altijd de oorzakelijke factor blijkt te zijn (3.2.1.).

Hoofdstuk 4

NORMALE INTRACRANIELE ANATOMIE IN HET TWEEDE TRIMESTER VAN DE ZWANGERSCHAP.

4.1. Inleiding.

Kennis van de normale intracraniele anatomie bij de foetus is vereist om pathologische situaties te kunnen herkennen.

Anatomische preparaten van normale hersenen worden voor de volwassene in atlassen getoond (Matsui en Hirano 1978, Maat et al 1981) doch deze zijn niet beschikbaar voor de foetale periode. In de literatuur over echoscopische studies van de foetale intracraniele anatomie wordt slechts incidenteel een vergelijking gemaakt met een anatomisch preparaat, meestal afkomstig van volwassen hersenen (Kossoff en Garrett 1972, Jeanty et al 1981, Hadlock et al 1981, McGahan et al 1983). De grote veranderingen van het foetale ventrikelsysteem in het tweede trimester (zie 2.1.) laten echter geen vergelijking met de volwassen anatomie toe.

In dit hoofdstuk worden echoscopische beelden vergeleken met anatomische coupes van foetale hersenen bij een overeenkomstige zwangerschapsduur. Op deze wijze kunnen anatomische herkenningspunten gevonden worden die bij de bestudering van het ventrikelsysteem van belang zijn.

4.2. Samenstelling van het materiaal voor het vergelijkend onderzoek.4.2.1. Echoscopie.

De echoscopische beelden werden gemaakt met een linear array real-time scanner (Hitachi, frequentie 3 MHz, snelheid 1540 m/sec) en een mechanische sector scanner (Diasonics CV 400, frequentie 3 MHz, snelheid 1540 m/sec). In drie normale zwangerschappen (resp. 18, 24 en 25 weken) werden met één van beide scanners een aantal horizontale scans gemaakt. Het uitgangspunt hierbij is het vlak bepaald door de distantia biparietalis en de distantia fronto-occipitalis. Dit vlak wordt echoscopisch als volgt verkregen. Eerst wordt een longitudinale scan gemaakt

om de foetale wervelkolom te localiseren. Daardoor kan globaal de hoek worden bepaald die het caput maakt met de verticale as. Vervolgens wordt een transversale scan gemaakt door het caput met de transducer gekanteld volgens deze hoek. Op de aldus verkregen horizontale doorsnede zal de mid-line zichtbaar zijn. De grootste diameter van het foetale caput loodrecht op de mid-line is de distantia biparietalis (Campbell 1968). Meestal zal in een dergelijke doorsnede (door de DBP) in het sagittale vlak de distantia suboccipitobregmatica worden afgebeeld ten gevolge van flexie van het foetale caput. Wanneer de transducer enigszins wordt geroteerd om de verticale as, waarbij de richting van de rotatie wordt bepaald door de positie van de foetale wervelkolom, verkrijgt men een doorsnede die zowel de distantia biparietalis als de grootste fronto-occipitale diameter (DFO) bevat. Het caput is op deze doorsnede ovaal van vorm, terwijl in de mediaanlijn, op een derde afstand van het synciput, de bovenrand van een echo-arme, rechthoekige structuur zichtbaar is : fig. 4.3 (Campbell en Thoms 1977). De andere doorsneden in deze studie zijn vlakken evenwijdig aan dat bepaald door DBP en DFO. De foto's van de echoscopische beelden zijn zo afgedrukt dat de schedels van beide foeten even groot zijn. De intracraniele anatomie is bij de foetus het beste te bestuderen in horizontale scans. Een voorwaarde hierbij is dat de foetus zich presenteert met het occiput links of rechts in de uterus.

4.2.2. Anatomie.

De anatomische preparaten zijn gemaakt van twee immatuur geboren foeten (t.g.v. cervixinsufficiëntie) van 17 resp. 24 weken. Na fixatie in formaline werden de foeten gedecapiteerd en beide capita ingevroren. De hiervan vervaardigde preparaten (W. Reijchard, Anatomisch laboratorium van de Rijksuniversiteit te Leiden) zijn horizontale doorsneden die een hoek van 20° maken met de "Deutsche Horizontale", een vlak loodrecht op de lengte-as door de lijn tussen de onderrand van de orbita en bovenrand van de porus acusticus externus (fig. 4.1). De onderzijde van iedere coupe werd gefotografeerd zodanig dat beide capita even groot lijken.

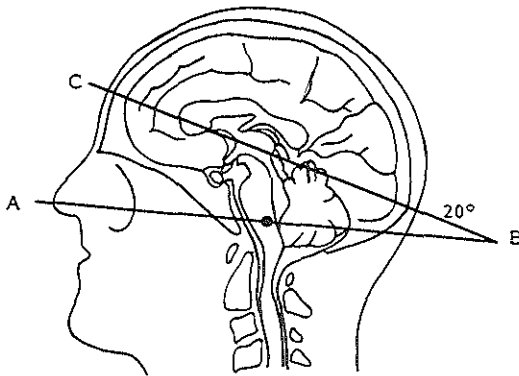


Fig. 4.1. AB - "Deutsche Horizontale"
 CB - vlak dat de richting aangeeft volgens welke de
 anatomische coupes zijn gesneden

T.g.v. de fixatie is aanzienlijke krimp van de preparaten opgetreden. Het verrichten van metingen is derhalve niet mogelijk. Wel geven de preparaten een goed beeld van de localisatie van diverse intracraniele structuren en de onderlinge verhoudingen.

4.3. Vergelijking tussen echoscopische beelden en anatomische coupes. (van craniaal naar caudaal).

Doorsnede I (fig. 4.2).

Hier zijn de laterale begrenzingen van de corpora van de laterale ventrikels zichtbaar, met hierbinnen de echorijke plexus chorioidei. De mid-line wordt op dit niveau gevormd door de falx cerebri en interhemisfere fissuur.

Doorsnede II (fig. 4.3).

Dit is de doorsnede door de DBP, DFO en boverand van de rechthoekige structuur in de mediaanlijn op 1/3 afstand van het synciput. Deze structuur is bij de foetus van 17 weken een deel van het corpus callosum; bij de foetus van 24 weken waarschijnlijk het cavum septi pellucidi (zie 4.4.). De voorhoorns, achterhoorns en trigona (met plexus chorioideus) van de laterale ventrikels beelden zich aan weerszijden

van de mid-line af. Op dit niveau wordt de ventrikel-hemisfeer ratio bepaald (zie 5.3).

De mid-line wordt gevormd door de falx cerebri, interhemisfere fissuur en het septum pellucidum. In de mediaanlijn bevinden zich tevens de sinus sagittalis superior en inferior. Ventraal van het corpus callosum zijn echoscopisch de pulsaties van de aa. cerebri anteriores zichtbaar.

Het caput van de nucleus caudatus, direct lateraal van de rechthoekige structuur, is echoscopisch moeilijk te herkennen.

Doorsnede III (fig. 4.4).

Dit is een doorsnede door de thalamus, die echo-arm is. De thalamushelften worden gescheiden door de derde ventrikel, echografisch weergegeven door een rechte lijn. Ventraal van de derde ventrikel bevinden zich de septale kernen (deel van de lamina terminalis tussen het corpus callosum en de commissura anterior, en onderdeel van het limbische systeem) of de fornix. De rechthoekige, echo-arme structuur is hier nog juist herkenbaar maar de mediaanlijn wordt niet onderbroken. Van de laterale ventrikels zijn nog de voorhoorns en de trigona met plexus chorioïdeus zichtbaar. Lateraal vormt zich beiderzijds de fissura Sylviï die de insula begrenst en waarin men de pulsaties van de a. cerebri media kan waarnemen.

Doorsnede IV (fig. 4.5).

Deze doorsnede, door het mesencephalon, toont de pedunculi cerebri en colliculi superiores. Tesaamen vormen deze structuren een hartvormige figuur die met de "punt" naar dorsaal wijst en waarbij men aan de ventrale zijde de pulsaties van de a. basilaris ziet. In de mediaanlijn ziet men tevens het caudale deel van de derde ventrikel en de aqueductus Sylviï. De colliculi superiores worden aan de dorsale zijde omgeven door de cisterna superior. Van de laterale ventrikels zijn op dit niveau de temporale hoorns zichtbaar.

Soms is in een doorsnede tussen III en IV in, direct mediaal van het trigonum van de laterale ventrikel en lateraal van de cisterna superior, beiderzijds een echo-arme, ronde structuur zichtbaar, de hippocampus

(Young 1980, McGahan et al 1983). Deze structuren dienen niet voor intracerebrale cysten te worden aangezien.

Doorsnede V (fig. 4.6).

Op dit niveau zijn in de mediaanlijn het chiasma opticum, de hypothalamus, het caudale deel van de aqueductus Sylvii of begin van de vierde ventrikel, de vermis cerebelli en de sinus occipitalis te zien. De hersenstam wordt ook hier nog gevormd door de pedunculi cerebri en corpora quadrigemina. De pons bevindt zich op een iets lager niveau. Ventraal beelden de orbita's zich af, lateraal nog de temporale hoorns van de laterale ventrikels.

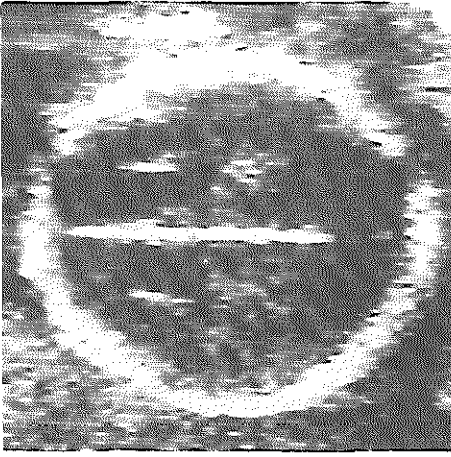
In de fossa posterior is een gedeelte van de cerebellaire hemisferen zichtbaar. Deze zijn echter beter te bestuderen wanneer men de transducer iets draait, in een vlak door de lijn suboccipito-bregmatica (fig. 4.7).

Fig. 4.2. t/m Doorsneden door de foetale schedel

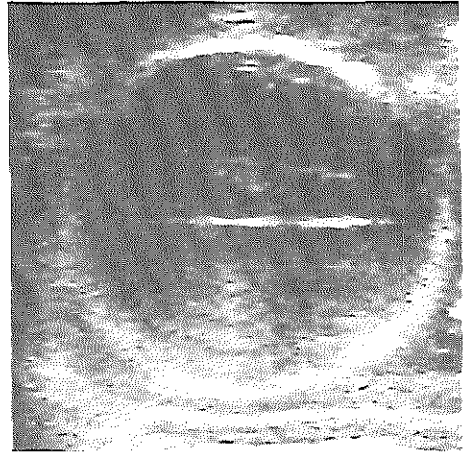
4.7. Normaal echoscopisch beeld bij een foetus van 18 weken (a, linear array scanner) en 24 weken (b, linear array scanner; d, mechanical sector scanner), schets van de echoscopische beelden (c), anatomische beelden bij 17 weken (e) en 24 weken (f).

Verklaring der tekens

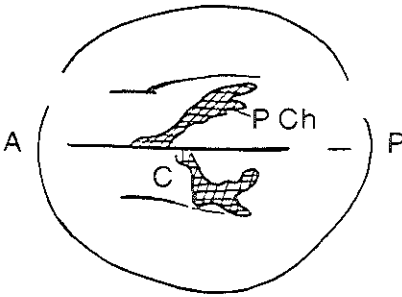
A	anterior	FS	fissura Sylvii
P	posterior	PC	pedunculus cerebri
PCh	plexus chorioideus	CS	colliculus superior
C	corpus van de laterale ventrikel	AS	aqueductus Sylvii
LVH	laterale wand van de voorhoorn van de laterale ventrikel	Hp	hippocampus
MAH	mediale wand van de achterhoorn	TH	temporale hoorn van de laterale ventrikel
CC/CSP	corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi	Ht	hypothalamus
SSS	sinus sagittalis superior	SO	sinus occipitalis
NC	nucleus caudatus	V	vermis cerebelli
Th	thalamus	4e V	4e ventrikel
3e V	3e ventrikel	CH	cerebellaire hemisfeer
SK	septale kernen		



a



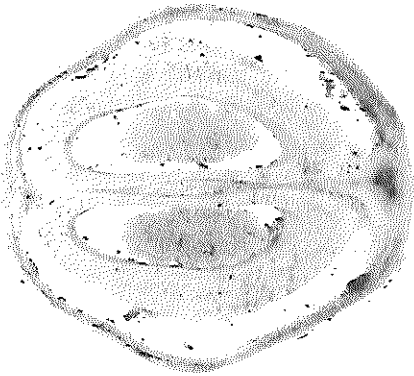
b



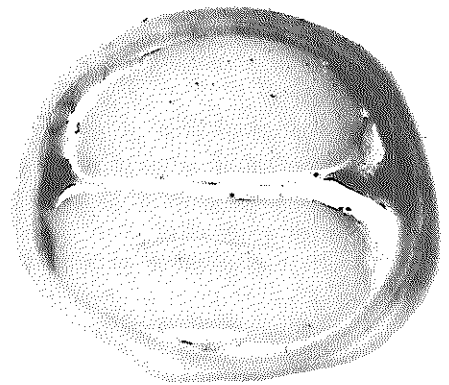
c



d

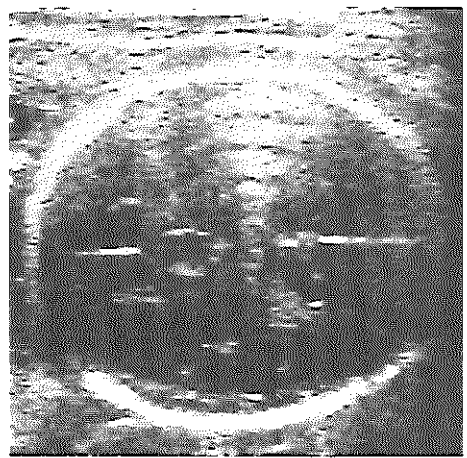
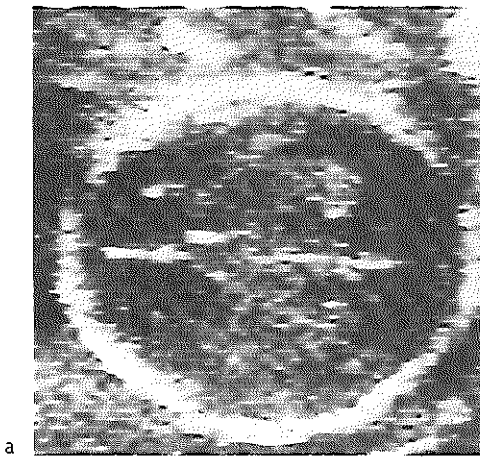


e



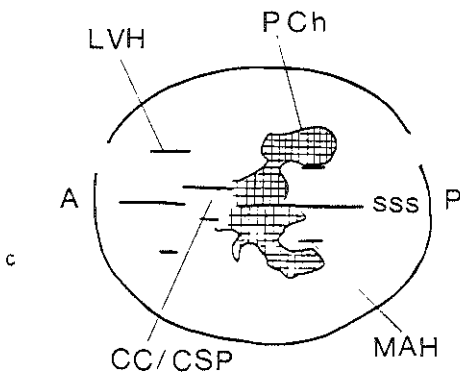
f

Fig. 4.2. Horizontale doorsnede door de foetale schedel t.h.v. de corpora van de laterale ventrikels (doorsnede I)

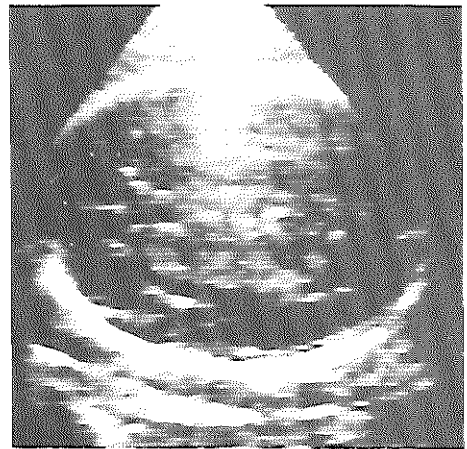


a

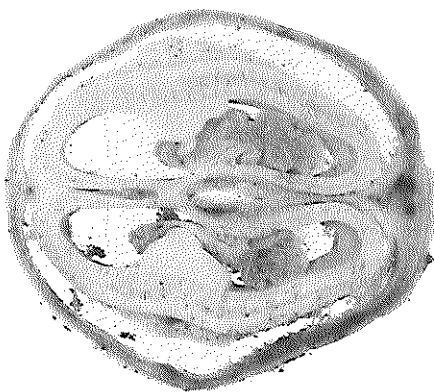
b



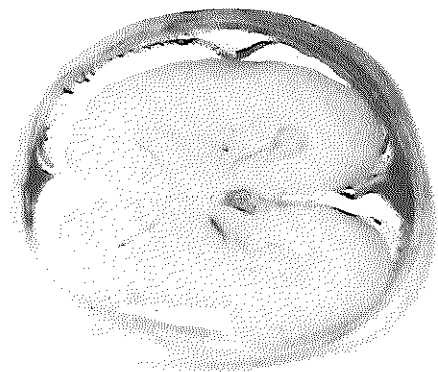
c



d

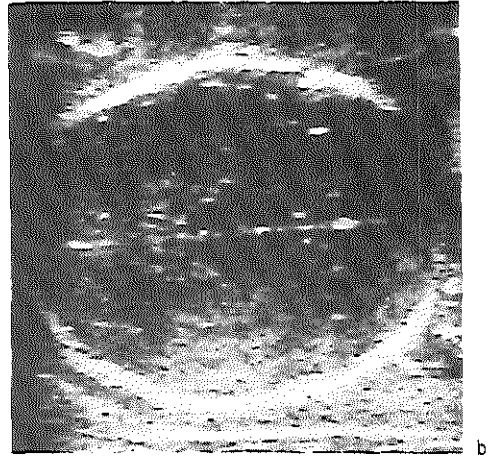
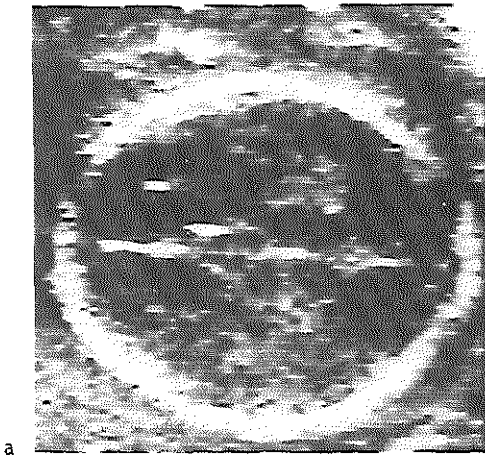


e



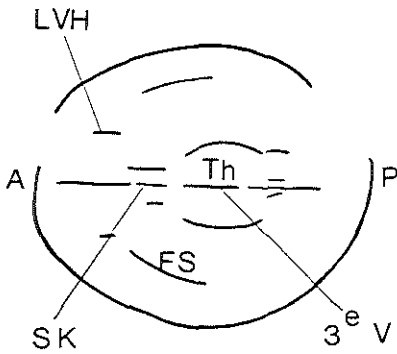
f

Fig. 4.3. Horizontale doorsnede door de foetale schedel t.h.v. het corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi (doorsnede II)

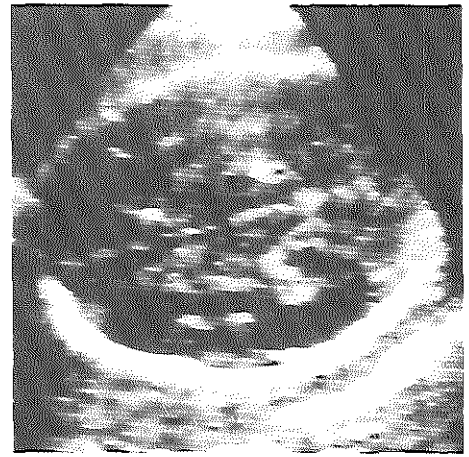


a

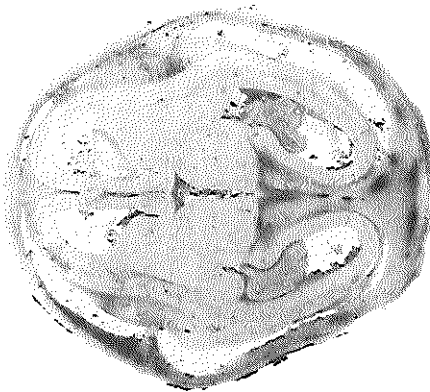
b



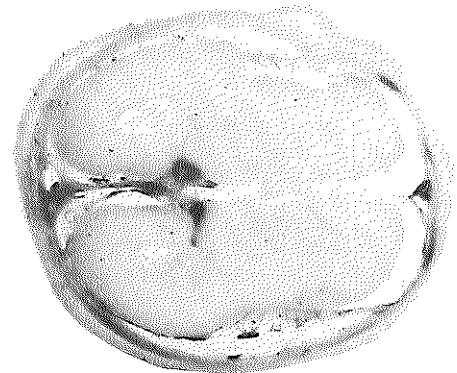
c



d



e



f

Fig. 4.4. Horizontale doorsnede door de foetale schedel t.h.v. de thalamus (doorsnede III)

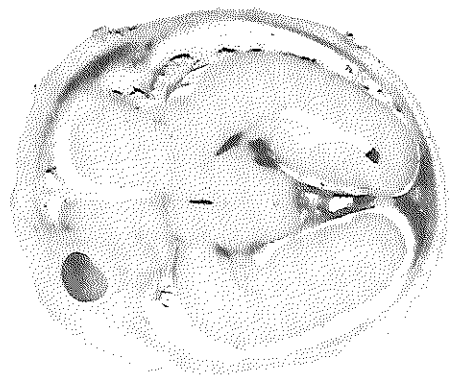
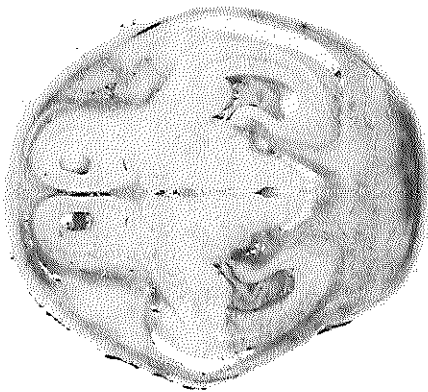
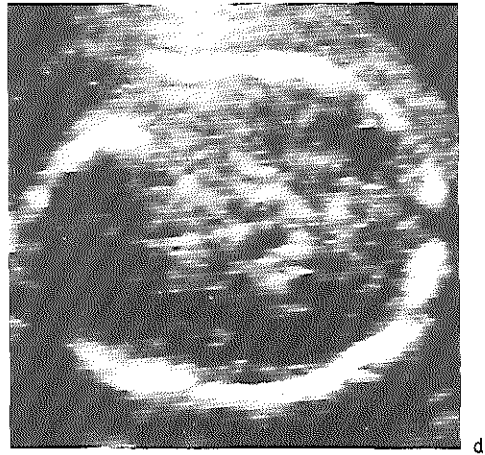
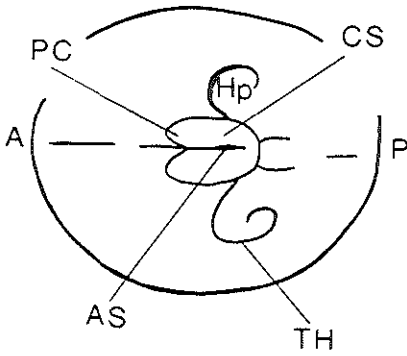
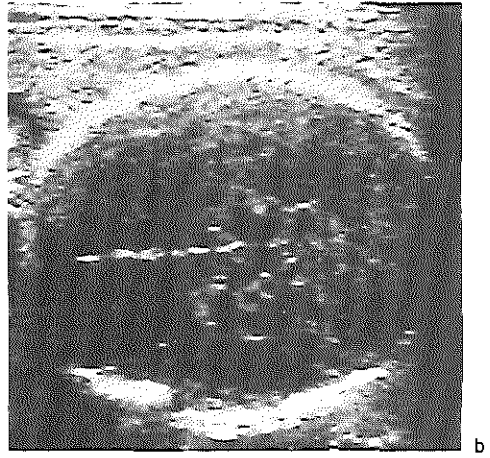
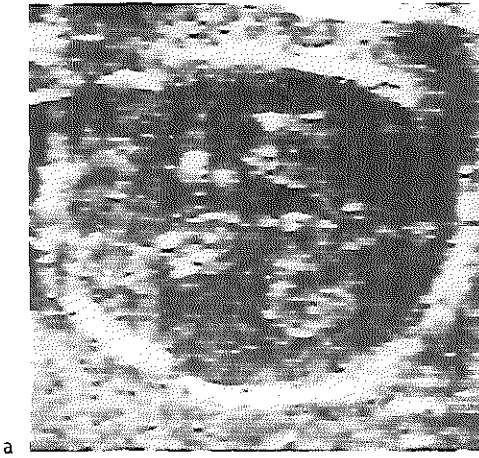


Fig. 4.5. Horizontale doorsnede door de foetale schedel t.h.v. de hersenstam (doorsnede IV)

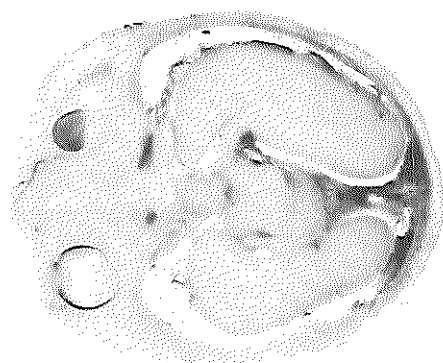
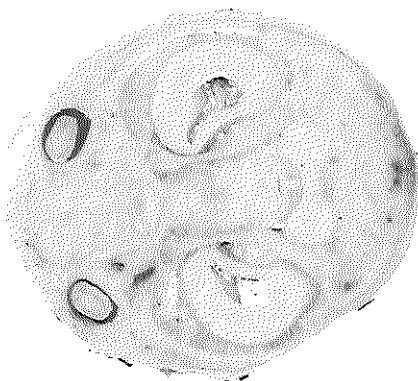
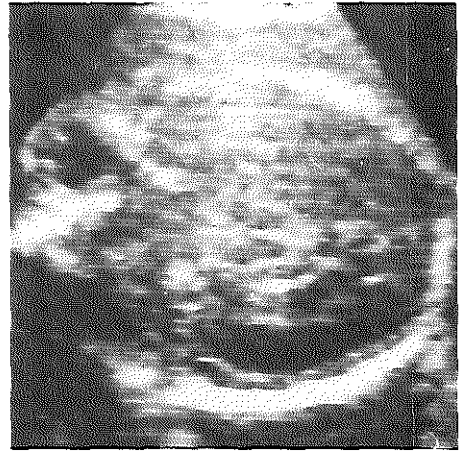
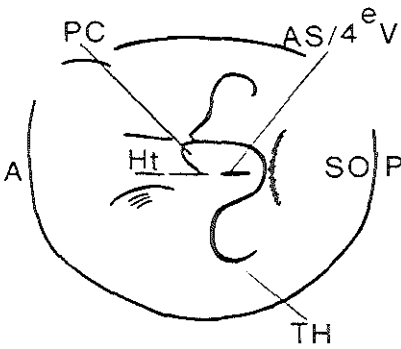
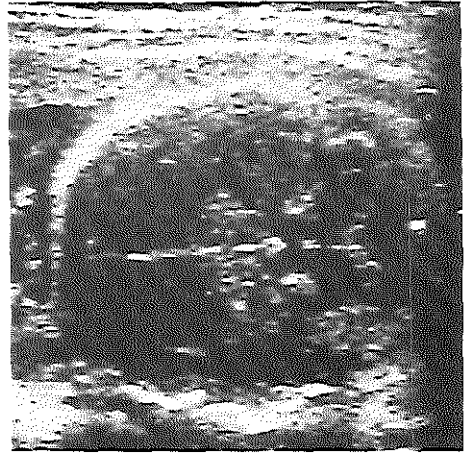
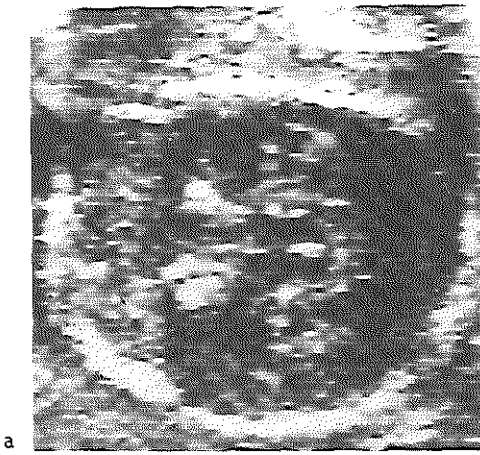
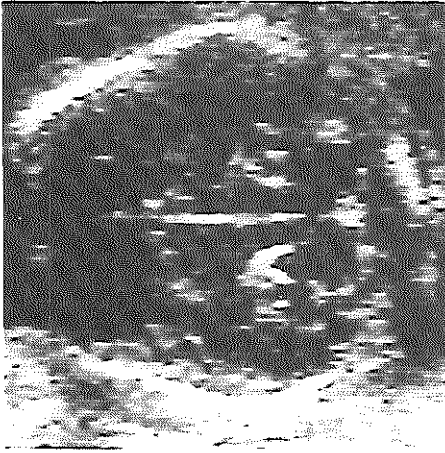
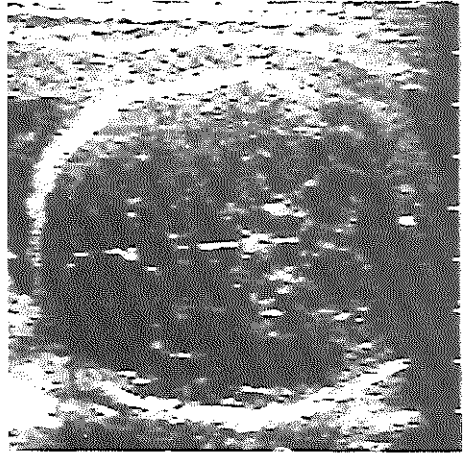


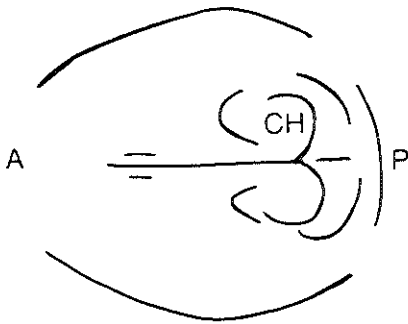
Fig. 4.6. Horizontale doorsnede door de foetale schedel t.h.v. de hersenstam, caudaal van fig. 4.5. (doorsnede V)



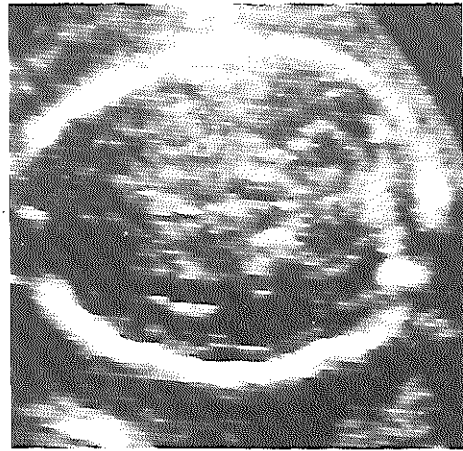
a



b



c



d

Fig. 4.7. Doorsnede door de foetale schedel t.h.v. het cerebellum

4.4. Bespreking.

Uit de echoscopische beelden en anatomische preparaten blijkt duidelijk de verandering die de hersenventrikels, met name de laterale ventrikels, in het tweede trimester ondergaan. Bij 12 weken nemen de laterale ventrikels de schedel bijna geheel in beslag en zijn de echo-rijke plexus chorioidei al zichtbaar. Bij 15 weken vult de plexus het corpus van de laterale ventrikel in dwarse richting helemaal op, niet in voor-achterwaartse richting (Fiske en Filly 1982). De achterhoorns hebben zich dan nog niet gevormd; deze onderscheiden zich pas in de 18e week.

Door de sterke groei van het hersenweefsel in het tweede trimester worden de laterale ventrikels in enkele weken spleetvormig.

Tussen 25 weken en à terme treden er nauwelijks meer veranderingen op in het ventrikelsysteem.

Echoscopisch is van de voorhoorn en het corpus van de laterale ventrikel uitsluitend de laterale begrenzing zichtbaar, de mediale begrenzing ligt te dicht tegen de mid-line aan om deze hiervan te kunnen onderscheiden.

Op het niveau van de corpora van de laterale ventrikels (doorsnede I) zijn door een aantal onderzoekers ventrikelmetingen verricht (zie 5.5.). Deze worden door ons verricht t.h.v. de plexus-arme voorhoorns waarbij de rechthoekige, echo-arme structuur als oriëntatiepunt dient voor bepalen van het juiste niveau (doorsnede II, fig. 4.3).

De rechthoekige structuur is vanaf \pm 15 weken zichtbaar en bevindt zich steeds op \bar{e} enderde afstand van het synciput in de voor-achterwaartse diameter. Aanvankelijk werd deze structuur de derde ventrikel genoemd (Campbell 1976, 1979, Denkhaus en Winsberg 1979). De derde ventrikel is echter smaller en ligt meer naar caudaal en dorsaal. Later werd, zonder dat hiervoor duidelijk bewijs werd geleverd, aangenomen dat de structuur het cavum septi pellucidi is (Johnson et al 1980, Farrugia en Babcock 1981, Campbell en Pearce 1983a, Case et al 1983). Het septum pellucidum vormt de scheidingswand tussen de voorhoorns en corpora van de laterale ventrikels. Deze dunne membraan ontstaat doordat plaatselijk de lamina terminalis sterk wordt uitgerekt tijdens de groei van het corpus callosum (zie 2.1.5.3.). De holte die in het septum aanwezig

is, het cavum septi pellucidi, ontstaat rond de 13e, 14e week post-ovulatoir (Hochstetter 1919). De precieze afmetingen van het cavum tijdens het foetale leven zijn onvoldoende bekend. Waarschijnlijk bereikt het zijn maximale afmetingen wanneer het corpus callosum zijn definitieve vorm heeft gekregen (\pm 24 weken). Uit studies van foeten van 6 maanden tot à terme is gebleken dat het lumen van het cavum in deze periode iets smaller wordt doch dat de dikte van de wanden (de bladen van het septum pellucidum) toeneemt, zodanig dat de gehele structuur min of meer dezelfde breedte behoudt (Larroche en Baudey 1961). Obliteratie van het cavum septi pellucidi, en het hiermee verbonden, dorsaal gelegen cavum Vergae, vindt plaats aan het einde van de zwangerschap en tijdens de eerste maanden na de geboorte en begint dorsaal. De cava staan niet in verbinding met het ventrikelsysteem en zijn niet bekleed met ependym (Bruyn 1977).

Ons inziens stelt de rechthoekige, echo-arme structuur, ter plaatse waarvan de mid-line onderbroken is (fig. 4.3), niet het cavum septi pellucidi voor bij de foetus in het begin van het tweede trimester, daar het c.s.p. dan net ontstaat. Uit bestudering van het anatomisch preparaat kan geconcludeerd worden dat de rechthoekige structuur een deel van het corpus callosum (rostrum) is, dat aan beide kanten wordt begrensd door de voorhoorn c.q. corpus van de laterale ventrikel. Deze opvatting is in overeenstemming met die van Hadlock et al (1981) en Fiske en Filly (1982). Door de homogene samenstelling van het corpus callosum kan dit als een echo-arme structuur worden afgebeeld. Bij de foetus van 17 weken amenorrhoe (15 weken ontwikkeling) werd in ons onderzoek nog geen cavum septi pellucidi gevonden. Of de rechthoekige, echo-arme structuur in de mid-line bij de foetus in de tweede helft van de graviditeit en bij de neonatus wél het c.s.p. voorstelt dient bewezen te worden. Anatomische preparaten van hersenen van foeten vanaf 6 maanden en van neonaten maken dit wel aannemelijk (Larroche en Baudey 1961). Een vraag blijft echter waarom de rechthoekige structuur een zo constante lengte heeft gedurende het foetale leven terwijl bekend is dat het c.s.p. (en het cavum Vergae) zich kan uitstrekken onder de gehele lengte van het corpus callosum. Bovendien neemt volgens echoscopische metingen de breedte van de rechthoekige structuur (met

de nog foutieve benaming derde ventrikel) in de loop van de graviditeit toe van 4,2 bij 16 weken tot 6,7 mm bij 28 weken en 8,2 mm bij 40 weken (Denkhaus en Winsberg 1979). Dit is niet in overeenstemming met de anatomische bevindingen van Larroche en Baudey (1961). Ondanks het feit dat over de aard van de rechthoekige, echo-arme structuur geen overeenstemming bestaat, dient het bij echoscopie als een gemakkelijk te visualiseren, constant aanwezig orientatiepunt, op welk niveau de voorhoorns van de laterale ventrikels het breedst zijn.

Hoofdstuk 5

DE FOETALE VENTRIKEL-HEMISFEER RATIO, SCHEDELOMTREK EN BUIKONTREK IN HET TWEDE TRIMESTER VAN DE NORMALE ZWANGERSCHAP.

5.1. Inleiding.

Vroeger werd de diagnose congenitale hydrocephalie door meting van de biparietale diameter pas in het derde trimester gesteld (hoofdstuk 1) omdat meestal eerst dan een excessieve toename van de DBP waarneembaar wordt (Donald en Brown 1961, Kratochwil et al 1973, Santos-Ramos en Duenhoelter 1975, Rose 1976).

Reed (1972) vermeldde echter al dat naast DBP metingen de afwezigheid van de mid-line en een afwijkende structuur van het ventrikelsysteem prognostisch belangrijk zijn.

Later bestudeerden ook anderen de intracraniele anatomie hetgeen mogelijk werd door verbetering van de echo-apparatuur. Campbell (1979) gaf als eerste duidelijke criteria voor een pathologische verwijding van het ventrikelsysteem. Hij stelde een nomogram samen van de verhouding tussen de ventrikelwijdte en hemisfeerdikte op verschillende tijdstippen van de foetale ontwikkeling. Daar bij hydrocephalie de sterke toename van de DBP en schedelomvang voorafgegaan wordt door de uitzetting van het ventrikelsysteem zal meting van de ventrikels het tijdstip waarop de diagnose congenitale hydrocephalie kan worden gesteld vervroegen. De verhouding tussen de breedte van de ventrikel (V) en de hemisfeer (H) geeft hierbij ook meer informatie over de nog resterende hoeveelheid hersenweefsel dan de absolute breedte van de ventrikel. Ook andere auteurs stelden nomogrammen samen (Denkhaus en Winsberg 1979, Johnson et al 1980, Dunne en Johnson 1979, Hadlock et al 1981, Jeanty et al 1981). Daar deze onderling nogal verschillen en er verschillen tussen de populaties kunnen zijn was het noodzakelijk een eigen V/H ratio curve samen te stellen. Deze zou voor Nederland en met name onze eigen kliniek bruikbaar zijn. In dit hoofdstuk wordt deze curve vergeleken met die van andere auteurs. Eveneens werd een nomogram van de schedelomtrek samengesteld om de relatie tussen ver-

wijding van het ventrikelsysteem en de schedelomvang te kunnen bestuderen. Een nomogram voor de foetale buikotrek moest bovendien samengesteld worden om te kunnen differentieren tussen macrocephalie, bij een normale omvang van het lichaam, en macrosomie. Beide curven, die op het tweede trimester van de zwangerschap betrekking hebben, worden in dit hoofdstuk vergeleken met die van andere auteurs.

5.2. Samenstelling van de onderzochte groep.

Voor het vervaardigen van de nomogrammen van de foetale ventrikelhemisfeer ratio, schedelotrek en buikotrek werden 240 zwangeren eenmalig gescand tussen 16 en 29 weken. Dit transversale onderzoek werd verricht op de afdeling Verloskunde en Gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Dijkzigt te Rotterdam in de periode van 1 februari 1980 tot 1 januari 1981. De criteria waaraan de zwangeren moesten voldoen zijn vermeld in tabel 5.1.

Tabel 5.1. Criteria waaraan zwangeren moeten voldoen bij het samenstellen van de nomogrammen.

-
- een zekere datum van de laatste menstruatie
 - een tevoren regelmatige cyclus
 - bevestiging van de berekende zwangerschapsduur op basis van een echoscopische meting van de distantia biparietalis vóór de 16e week
 - geen zwangerschapspathologie zoals diabetes mellitus of hypertensie
 - geen neuraalbuis defect in de obstetrische voorgeschiedenis of in de familie
 - geboorte van een levend en normaal kind, met een geboortegewicht tussen de 10e en 90e percentiel, gecorrigeerd op pariteit en geslacht (Kloosterman 1970)
-

De indeling in zwangerschapsweken geschiedde als volgt: alle zwangeren met een amenorrhoe van 16 tot 166/7 week werden ingedeeld bij de groep van 16 weken, etc. Per zwangerschapsweek werden 13 tot 25 vrouwen echoscopisch onderzocht.

De beelden werden aanvankelijk vervaardigd met een compound B scan met gray scale (Diasonograph, EMJ, frequentie 3 mHz, snelheid 1600 m/sec). Later werd tevens een linear array real-time scanner gebruikt (Toshiba, frequentie 3 mHz, snelheid 1540 m/sec).

5.3. Ventrikel-hemisfeer ratio.

5.3.1. Uitvoering van de meting.

Op de in 4.2.1. beschreven wijze wordt het vlak gezocht dat bepaald wordt door DBP, DFO (= distantia fronto-occipitale) en de bovengrens van de rechthoekige, echo-arme structuur in de mediaanlijn op eënderde van het synciput (het corpus callosum c.q. het cavum septi pellucidi). In dit vlak beelden zich de voorhoorns en achterhoorns van de laterale ventrikels af en wordt de ventrikel-hemisfeer ratio als volgt bepaald: na fixatie van het echoscopisch beeld m.b.v. een freeze frame wordt hiervan een foto gemaakt (Polaroid Instant System). Vanaf de foto wordt met een lineaal de afstand gemeten tussen het midden van de mid-line en de binnenzijde van de laterale begrenzing van de voorhoorn, die zich afbeeldt als een dunne, korte lijn evenwijdig aan de mid-line (fig. 5.1.). De mediale begrenzing van de voorhoorn ligt dicht tegen de mid-line aan en is hierdoor moeilijk \bar{a} vue te brengen, zeker in het tweede trimester. Derhalve wordt de mid-line zelf als mediale begrenzing van de voorhoorn beschouwd.

Voor het bepalen van de breedte van de hemisfeer wordt vanaf dezelfde foto de maximale afstand gemeten tussen het midden van de mid-line en de binnenzijde van de schedel, loodrecht op de mid-line. Door de ventrikelbreedte te delen door de hemisfeerbreedte wordt de ventrikel-hemisfeer ratio (V/H ratio) verkregen. Steeds worden die ventrikel en schedelhelft gemeten die het verst van de transducer verwijderd zijn. Hierdoor wordt zoveel mogelijk rekening gehouden met het principe om van "leading edge" tot "leading edge" te meten. Het leek ons echter

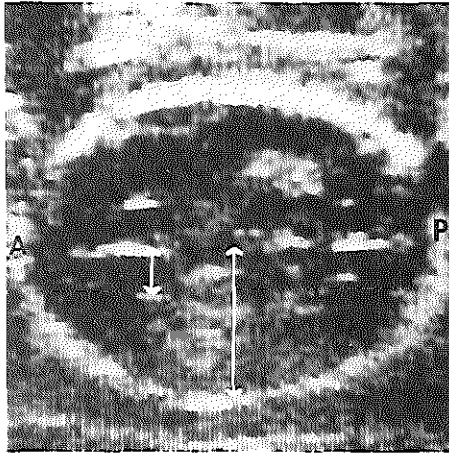


Fig. 5.1. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij 20 weken t.h.v. het corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi (doorsnede II in 4.3., linear array scanner)
 A anterior
 P posterior
 korte pijl: breedte van de voorhoorn van de laterale ventrikel
 lange pijl: breedte van de hemisfeer

niet juist om, in navolging van dit principe, te meten vanaf de eerste echo van de mid-line daar dan de gehele dikte van de mid-line zou worden meeberekend. Gemeten werd dus steeds vanaf het midden van de mid-line die door optimale gainsetting zo dun mogelijk moest worden afgebeeld (fig. 5.1.).

5.3.2. Resultaten van de metingen.

Bij 230 van de zwangeren kon de foetale ventrikel-hemisfeer ratio worden bepaald. Bij 10 zwangeren (4,3%) lukte de meting niet vanwege een ongunstige ligging van de foetus.

Van de 230 meetwaarden werd een scatterdiagram gemaakt. Hieruit bleek dat de spreiding bij 16 weken het grootst is en geleidelijk afneemt tot 28 weken. Dit betekende dat het betrouwbaarheids gebied niet voor elke zwangerschapsduur gelijk is. Door een log-transformatie toe te passen verdwenen de verschillen in spreiding. De kromming, die in het oorspronkelijke scatterdiagram zichtbaar was, bleef na de log-transformatie bestaan.

Het bleek nu dat de logaritmische functie van het kwadratisch model:

$$\log x = 2,405 - 0,273xy + 0,00496xy^2 ,$$

het verband tussen de variabelen goed beschrijft. Hierin is x de ventrikel-hemisfeer ratio en y het aantal zwangerschapsweken. Het 95% betrouwbaarheids gebied ($\pm 2x$ standaarddeviatie) is voor deze functie $\pm 0,194$.

De na terugtransformatie verkregen waarden staan vermeld in tabel 5.2. en worden in figuur 5.2. grafisch weergegeven. Van de 230 V/H ratio waarden vielen er 9 (4%) buiten het betrouwbaarheids gebied; deze waarden zijn gelijkmatig verdeeld over het aantal zwangerschapsweken.

Tabel 5.2. Ventrikel-hemisfeer ratio, bepaald in 230 zwangerschappen.

Zwangerschaps- duur in weken	Gemiddelde V/H ratio	Betrouwbaarheids ondergrens	Betrouwbaarheids bovengrens
16	0,50	0,41	0,61
17	0,45	0,37	0,54
18	0,41	0,33	0,49
19	0,37	0,31	0,45
20	0,34	0,28	0,42
21	0,32	0,26	0,39
22	0,30	0,25	0,37
23	0,29	0,24	0,35
24	0,28	0,23	0,33
25	0,27	0,22	0,32
26	0,26	0,22	0,32
27	0,26	0,21	0,31
28	0,26	0,21	0,31

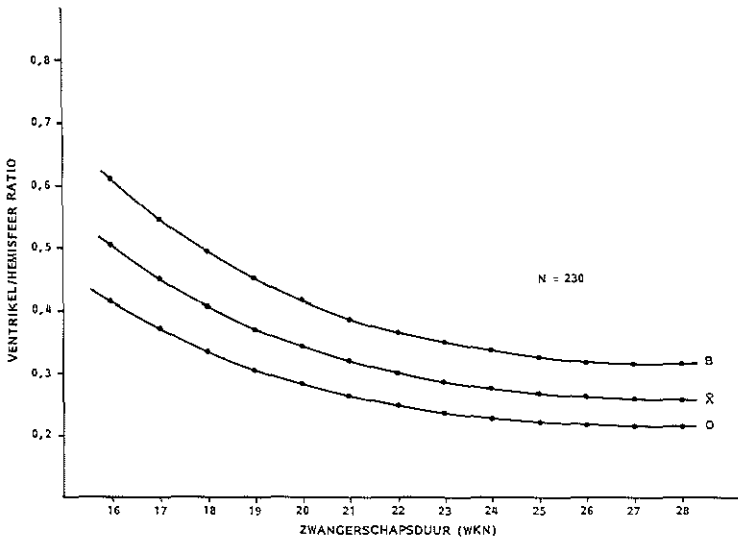


Fig. 5.2. Foetale ventrikel-hemisfeer ratiocurve in het tweede trimester van de normale zwangerschap
 \bar{x} gemiddelde
 B betrouwbaarheids bovengrens
 O betrouwbaarheids ondergrens

5.3.3. Bespreking.

De V/H ratio neemt in de loop van het tweede trimester af van 0,50 bij 16 weken tot 0,26 bij 26 t/m 28 weken. De curve verloopt minder steil naarmate de zwangerschap vordert en vertoont vanaf 26 weken een constant verloop.

Het betrouwbaarheids interval neemt eveneens af in de loop van deze periode en wel van 0,20 bij 16 weken tot 0,10 vanaf 24 weken. Gezien de grote spreiding bij 16 weken en het feit dat een V/H ratio van 0,6 nog als normaal moet worden beschouwd bij deze amenorrhoe leek het ons niet zinvol zwangerschappen jonger dan 16 weken in de V/H ratio curve te betrekken.

Uitbreiding van de curve na 28 weken leek niet noodzakelijk gezien de constante V/H ratio vanaf 26 weken.

De laatste jaren zijn een zestal artikelen verschenen waarin nomogrammen van de verhouding tussen ventrikelbreedte en hemisfeerbreedte werden gepubliceerd (tabel 5.3.).

De eerste ventrikel-hemisfeer ratio curve werd samengesteld door Campbell (1979). In tegenstelling tot de andere auteurs meet hij de breedte van de voorhoorn ten opzichte van de breedte van de hemisfeer, in het vlak bepaald door DBP, DFO en corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi, overeenkomstig onze methode. Zoals blijkt uit fig. 5.3. zijn er slechts twee overeenkomsten met onze curve : een afname van de V/H ratio in de loop van het tweede trimester tot een constant niveau,

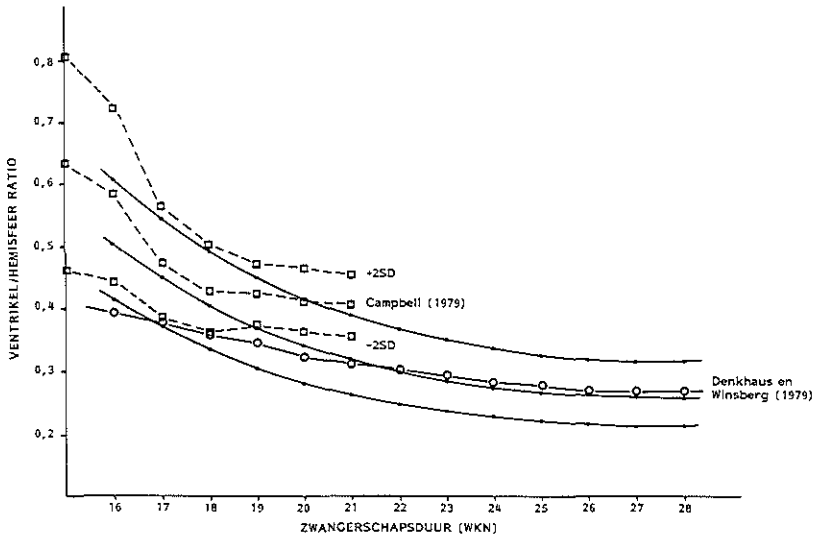


Fig. 5.3. Foetale ventrikel-hemisfeer ratiocurve uit het eigen onderzoek weergegeven t.o.v. vergelijkbare studies

en een grotere spreiding aan het begin dan aan het eind van de curve. Het gemiddelde in Campbell's curve ligt voor iedere zwangerschapsweek hoger dan in onze curve, evenals de onderste en bovenste betrouwbaarheids grens. Dit verschil zou op twee manieren verklaard kunnen worden. Ten eerste verschilt mogelijk de samenstelling van de zwangerschapsweken. Indien Campbell bijvoorbeeld tot 17 weken alle zwangeren rekende met een amenorrhoe van 16¹ tot en met 17⁰ weken zal zijn V/H ratio bij 17 weken moeten worden vergeleken met die van 16 weken uit onze curve. Voor het begin van de curve zijn de waarden dan inderdaad beter in overeenstemming, doch niet meer bij een zwangerschapsduur van meer dan 19 weken. Campbell vindt een vrijwel constante ratio van 0,44 vanaf 18 weken.

Tabel 5.3. Overzicht studies foetale ventrikel-hemisfeer ratiometing in het tweede en/of derde trimester.

Auteur	Ratio	Meetniveau	Periode zwangerschap in weken	Aantal meetwaarden	Apparatuur	Methode	Ratio bij 16 en 28 weken
Campbell 1979	voorhoorn/hemisfeer	vlak bepaald door DBP, DFO en c.c.* / c.s.p.**	14 t/m 21	102	compound B scan	niet vermeld	0,58 - 0,44
Denkhaus en Winsberg 1979	voorhoorns/DBP	vlak bepaald door DBP en c.c.* / c.s.p.**	13 t/m 40	178	compound B scan	niet vermeld	0,39 - 0,27
Dunne en Johnson 1979	corpus/hemisfeer	lat. begrenzing v.h. corpus is lijn evenwijdig aan de midline	20 t/m 40	niet vermeld	compound B scan	midden midline —> eerste echo van resp. lat. grens van ventrikel en binnenzijde van de schedel	-0,32
Johnson et al 1980	corpus/hemisfeer	idem, in het vereiste vlak moet de hemisfeer het breedst zijn	15 t/m 40	196	compound B scan en LART scan***	idem	0,57 - 0,31
Hadlock et al 1981	corpus/hemisfeer	idem	27 t/m 40	112	LART scan***	midden midline —> buitenste echo lat. grens v.d. ventrikel en binnenste echo v.d. schedel (distale schedelhelft)	0,37

Jeanty et al 1981	corpus/ hemisfeer	idem	15 t/m 38	200	LART scan***	midden midline —> eerste echo resp. lat. grens v.d. ventrikel en binnenzijde schedel (distale schedel- helft)	0,60 - 0,32
dit proef- schrift	voorhoorn/ hemisfeer	vlak bepaald door DBP, DFO en c.c.*/c.s.p.**	16 t/m 28	230	compound B scan en LART scan***	midden midline —> eerste echo van resp. lat. grens v.d. ventrikel en binnenzijde schedel (distale schedel- helft)	0,50 - 0,26

* c.c. = corpus callosum

** c.s.p. = cavum septi pellucidi

*** LART = linear array real-time scan

Een tweede verklaring ligt mogelijk in de methode van meten. Campbell beschrijft niet in welke schedelhelft werd gemeten en of werd uitgegaan van de buitenste of binnenste echo van de laterale begrenzing van de voorhoorn. Aangenomen mag worden dat ook hij zoveel mogelijk heeft gemeten van "leading edge" tot "leading edge". In feite bestaat er dus geen bevredigende verklaring voor het verschil in ventrikel-hemisfeer ratio's uit Campbell's onderzoek en dat van ons. Uit de waarden die Campbell vond bij 14 en 15 weken (V/H ratio's resp. 0,71 en 0,63) blijkt duidelijk dat in deze periode nog geen onderscheid gemaakt kan worden tussen een fysiologische situatie en een pathologisch verwijd ventrikelsysteem.

Denkhaus en Winsberg (1979) hebben eveneens de voorhoorns van de laterale ventrikels gemeten (tabel 5.3.). Zij relateerden de breedte van beide voorhoorns tesamen aan de distantia biparietalis. De metingen zijn verricht op het niveau van het corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi waarvan de auteurs toen nog meenden dat deze structuur de derde ventrikel was. In fig. 5.3. zijn de gemiddelde waarden uit hun studie weergegeven per zwangerschapsweek voor zover ze in onze onderzoeksperiode vallen, omgerekend m.b.v. de DBP curve van Campbell en Newman (1971).

De biventrikulaire/DBP ratio vertoont tussen de 16 en 28 weken een minder opvallende afname (van 0,39 naar 0,27) dan onze V/H ratio. De biventrikulaire/DBP ratio is namelijk bij 16 t/m 18 weken veel kleiner dan de V/H ratio. Dit verschil is waarschijnlijk toe te schrijven aan de meetmethode. De noemer in de breuk is in de studie van Denkhaus en Winsberg immers de distantia biparietalis en deze afstand is groter dan twee maal de hemisfeer breedte. De schedeldikte, die het verschil uitmaakt tussen deze afstanden, speelt mogelijk vanaf de 21e week een minder belangrijke rol, daar beide curven dan vrijwel gelijk lopen. Ook Denkhaus en Winsberg (1979) zagen geen daling meer van de ratio na 26 weken.

Door dezelfde auteurs werden eveneens de temporale hoorns gemeten, waarbij de bitemporale breedte werd gerelateerd aan de DBP. Deze ratio vertoonde een geleidelijke daling van 0,58 bij 15 weken tot 0,43 à terme. Zij beschouwden echter het meten van de voorhoorns als de meest

betrouwbare procedure daar deze structuren het best te visualiseren zijn.

In een viertal studies werd de ventrikelbreedte gemeten ter plaatse van het corpus, waar de laterale ventrikel het breedst is (Dunne en Johnson 1979, Johnson et al 1980, Hadlock et al 1981, Jeanty et al 1981). Het meet-niveau werd in alle studies bepaald door de waarneming van twee lijnen evenwijdig aan de mid-line, craniaal van het corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi en distantia biparietalis: de laterale begrenzingen van de corpora der laterale ventrikels. Alleen Johnson et al (1980) stelden terecht dat gemeten moet worden op het niveau waar de hemisfeer het breedst is, daar de corpora op meerdere horizontale doorsneden zichtbaar zijn.

De verschillen tussen de normaalwaarden van de ventrikel/hemisfeer ratio's uit deze vier publicaties moeten worden toegeschreven aan de meetmethoden en wijze van presentatie van de resultaten (zie tabel 5.3). Hadlock et al (1981) beschouwden als ventrikelbreedte de afstand tussen het midden van de mid-line en de buitenste echo van de laterale begrenzing van de ventrikel i.t.t. alle andere onderzoekers. Zij gaven hiervoor de volgende verklaring: bij de normale foetus vertegenwoordigt de echorijke lijn t.p.v. de laterale begrenzing van het corpus in feite de gehele breedte van de ventrikel. De ruimte tussen deze lijn en de mid-line wordt voornamelijk ingenomen door de gyrus cinguli en/of het corpus callosum. Indien gemeten wordt tot en met de buitenste echo zal dus zeker de breedte van de ventrikel in de berekening worden meegenomen. Gezien onze bevindingen bij het bestuderen van de normale anatomie van de foetale hersenen (fig. 4.3) gaat deze redenering niet op voor het begin van het tweede trimester van de zwangerschap. Aan het eind van het tweede trimester zijn de voorhoorns weliswaar aanzienlijk versmald (fig. 4.9) maar meenden wij dezelfde meettechniek te moeten hanteren. Hadlock en medewerkers verrichtten hun onderzoek uitsluitend in het derde trimester. Zij vonden een constante ventrikel-hemisfeer ratio van 0,37 van 27 tot 40 weken. Zoals te verwachten is in de studies van Johnson et al (1980) en Jeanty et al (1981) de V/H ratio voor iedere zwangerschapsweek groter dan die van ons. De geleidelijke afname van resp. 0,56 en 0,72 bij 15 weken naar 0,29 en 0,30 bij 29 weken is in overeenstemming met onze bevindingen.

De uitkomsten van de metingen van Dunne en Johnson (1979) laten zich moeilijk vergelijken met die uit andere studies daar zij vier groepen, van ieder vijf zwangerschapsweken, samenstelden en per groep de gemiddelde V/H ratio bepaalden. Deze nam slechts af van 0,32 tot 0,29 in de periode van 20 tot 40 weken.

Naar onze ervaring is de rechthoekige, echo-arme structuur (het corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi, zie 4.4.) een uitstekend echoscopisch orientatiepunt. Op dit niveau zijn in het tweede trimester altijd de voorhoorns van de laterale ventrikels zichtbaar en wordt ook de distantia biparietalis gemeten (Campbell en Thoms 1977). Ter plaatste van het corpus is de laterale ventrikel het breedst doch bij gebrek aan een duidelijk orientatiepunt is het vlak waarin moet worden gemeten niet exact te bepalen.

Ongeacht de plaats binnen de laterale ventrikel waar de ventrikel-hemisfeer ratio wordt gemeten is van belang dat iedere onderzoeker zijn methode standaardiseert en de ventrikelbreedte steeds op hetzelfde horizontale niveau meet als de hemisfeerbreedte.

5.3.4. Conclusie.

De breedte van de foetale laterale hersenventrikel neemt, in verhouding tot de breedte van de hemisfeer, in de loop van de graviditeit af. Dit uit zich in een afname van de ventrikel-hemisfeer ratio. Tot nu toe zijn een zestal publicaties verschenen over de ventrikel-hemisfeer ratio, waarbij in twee artikelen de voorhoorn en in vier artikelen het corpus van de laterale ventrikel werd gemeten. Naar onze ervaring is de voorhoorn het best echoscopisch te visualiseren in het tweede trimester, waarbij de rechthoekige, echo-arme structuur op eënderde afstand van het synciput in de mediaanlijn als orientatiepunt dient. Hiermee ligt het niveau waarop de ratio wordt berekend vast.

Onze curve (230 metingen) laat een afname zien van de ventrikel-hemisfeer ratio van 0,50 bij 16 weken tot 0,26 bij 26 weken en een constant verloop hierna tot 28 weken. Gezien de ervaringen van anderen is het bepalen van de ratio vóór de 16e week niet zinvol daar het ventrikelsysteem dan zelfs onder normale omstandigheden erg wijd is. Uit-

breiding van de curve na de 28e week zal nagenoeg geen verdere daling van de ratio geven.

Gelet op de verschillen tussen ventrikel-hemisfeer ratio's bij dezelfde zwangerschapsduur in de verschillende studies is het noodzakelijk dat iedere onderzoeker zijn eigen meetmethode nauwkeurig beschrijft en standaardiseert.

5.4. Schedelomtrek.

5.4.1. Uitvoering van de meting.

Op de in 4.2.1. beschreven wijze wordt de horizontale doorsnede gezocht die zowel de distantia biparietalis als de grootste fronto-occipitale diameter bevat. Na fixatie van het beeld wordt hiervan een Polaroid foto gemaakt (fig. 5.1.). Vervolgens wordt met een curvimeter de omtrek van de schedel bepaald door het meten van de buitenste schedelcontour en vermenigvuldigen met een tevoren bepaalde omrekeningsfactor.

5.4.2. Resultaten van de metingen.

Een totaal van 230 schedelomtrek metingen werd verkregen. De meting mislukte bij dezelfde 10 zwangeren als de ventrikelmeting, hetgeen begrijpelijk is gezien de gevolgde procedure. Van de 230 meetwaarden werd een scatterdiagram gemaakt. Ook hieruit bleek dat de spreiding niet voor iedere zwangerschapsweek gelijk is zodat, evenals voor de V/H ratio-waarden, een log-transformatie werd toegepast. Wederom werd een geringe afbuiging van de getransformeerde waarden waargenomen, zij het minder uitgesproken dan voor de getransformeerde V/H ratio-waarden.

De functie : $\log x = 3,28 + 0,125xy - 0,001516xy^2,$

bleek het verband tussen de variabelen goed te beschrijven.

Hierin is x de schedelomtrek in mm en y het aantal zwangerschapsweken.

Het 95% betrouwbaarheids gebied voor deze functie is $\pm 0,112$. De na terugtransformatie verkregen waarden staan vermeld in tabel 5.4 en worden in fig. 5.4. grafisch weergegeven.

Tabel 5.4. Schedelomtrek, bepaald in 230 zwangerschappen.

Zwangerschaps- duur in weken	Gemiddelde schedelomtrek	Betrouwbaarheids ondergrens	Betrouwbaarheids bovengrens
16	133 mm	119 mm	149 mm
17	144	129	160
18	154	138	172
19	165	148	185
20	177	158	197
21	188	168	210
22	200	179	223
23	211	189	236
24	223	200	249
25	235	210	262
26	246	220	275
27	257	230	287
28	268	240	299

5.4.3. Bespreking.

De schedelomtrek neemt van 16 t/m 28 weken vrijwel lineair toe van 133 tot 268 mm. Het betrouwbaarheids interval is aan het begin van de curve twee maal zo klein als aan het einde, resp. 30 en 59 mm. Dit is te verwachten op grond van de toenemende individuele verschillen in foetale groeisnelheid, bij het vorderen van de graviditeit, en uit zich ook in de DBP curve (Campbell en Newman 1971).

Sinds de introductie door Donald en Brown (1961) dient de distantia biparietalis als maat voor de foetale grootte. De DBP meting bleek bruikbaar voor zowel het bepalen van de zwangerschapsduur, als het controleren van de foetale groei (Campbell en Dewhurst 1971, Hameeteman 1973, Sabbagha 1978). Voor beide doeleinden is echter ook aandacht besteed aan andere schedelmaten. Garrett en Robinson (1971) gebruikten

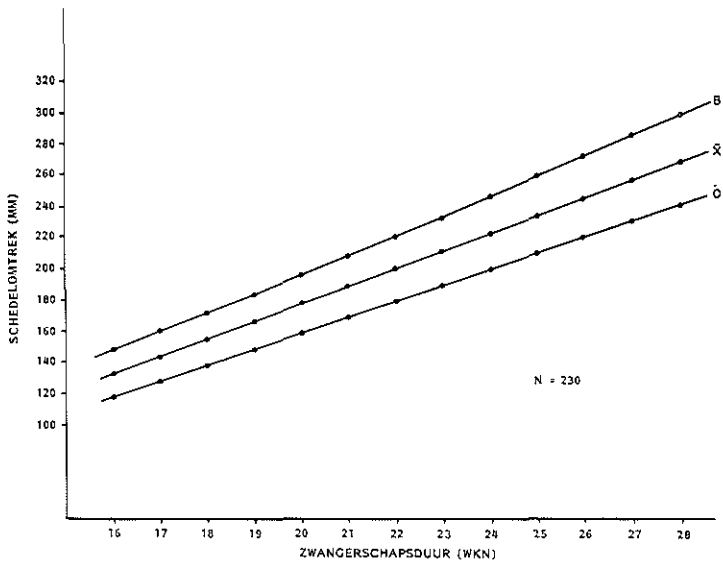


Fig. 5.4. Foetale schedelomtrekcurve in het tweede trimester van de normale zwangerschap
 \bar{x} gemiddelde
 B betrouwbaarheids bovengrens
 o betrouwbaarheids ondergrens

de distantia fronto-occipitale in combinatie met de DBP voor termijnbepaling vóór de 28e week. Na de 28e week werd hiervoor het hersenoppervlak gemeten van een doorsnede bepaald door de distantia suboccipito-bregmatica en de DBP. In het eerste geval vertoont de schedel de ellipsvorm zoals ook bij onze waarnemingen, in het tweede geval een circulaire vorm. De auteurs relateerden hun echoscopische metingen verricht bij immatuur en prematuur geboren kinderen (Scammon en Calkins 1929).

Anderen hebben nadien ook de DFO en/of het hersenoppervlak gemeten voor bepaling van de foetale groei (Schillinger et al 1975, Wittmann et al 1979, Martinez en Barton 1980).

In tabel 5.5. worden een aantal transversale studies vermeld waarin groeicurven van de foetale schedelomtrek in het tweede en derde trimester werden gemaakt (Hansmann 1976, Campbell 1976, Hadlock et al 1982a, Deter et al 1982a, 1983). Hansmann (1976) mat de schedelomtrek

Tabel 5.5. Overzicht studies foetale schedelomtrekmeting in het tweede en derde trimester.

Auteur	Niveau waarop SO wordt gemeten	Periode zwangerschap in weken	Aantal meetwaarden	Apparatuur	Meetinstrumenten	SO bij 16 en 28 weken in mm
Hansmann 1976	doorsnede door DBP en DFO	15 t/m 42	1560	compound B scan	polaroïd foto + curvimeter	124 - 267
Campbell 1976	doorsnede door DBP, DFO, c.c.* en c.s.p.**	14 t/m 40	411	compound B scan	polaroïd foto + curvimeter	124 - 266
Hadlock et al 1982a	idem	15 t/m 41	400	LART scan***	polaroïd foto of hard copy + curvimeter, light pen	122 - 271
Deter et al 1982a, 1983	doorsnede door c.c.* / c.s.p.** , aan achterzijde moet de falx cerebri zichtbaar zijn; ovale vorm	12 t/m 40	252	LART scan***	polaroïd foto + curvimeter	125 - 269
dit proef-schrift	doorsnede door DBP en DFO met afbeelding v. c.c.* / c.s.p.**	16 t/m 28	230	compound B scan en LART scan***	polaroïd foto + curvimeter	133 - 268

* c.c. = corpus callosum

** c.s.p. = cavum septi pellucidi

*** LART = linear array real-time transducer

in een vlak bepaald door DBP en DF0. Zoals eerder besproken (hoofdstuk 4 en 5.3.1.) is op een dergelijke doorsnede steeds het corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi te zien. Deze structuur wordt juist in de andere drie studies, en door ons, als referentiepunt genoemd, zij het door Campbell (1976) nog met de foutieve benaming : derde ventrikel. Het vlak waarin Deter et al (1983) de schedelomtrek meten (door corpus callosum c.q. cavum septi pellucidi en aan de achterzijde de falx cerebri, ovale vorm van de schedel is vereist) is in feite hetzelfde als dat bepaald door DBP en DF0. In alle studies uit tabel 5.5. is de schedelomtrek dus op hetzelfde niveau gemeten als in ons onderzoek. Tussen de gemiddelden uit de diverse studies bestaat dan ook een gering verschil van maximaal 10 mm. In figuur 5.5. worden de vier curven (gemiddelde waarden) met die uit ons onderzoek vergeleken, voor de periode van 16 tot en met 28 weken.

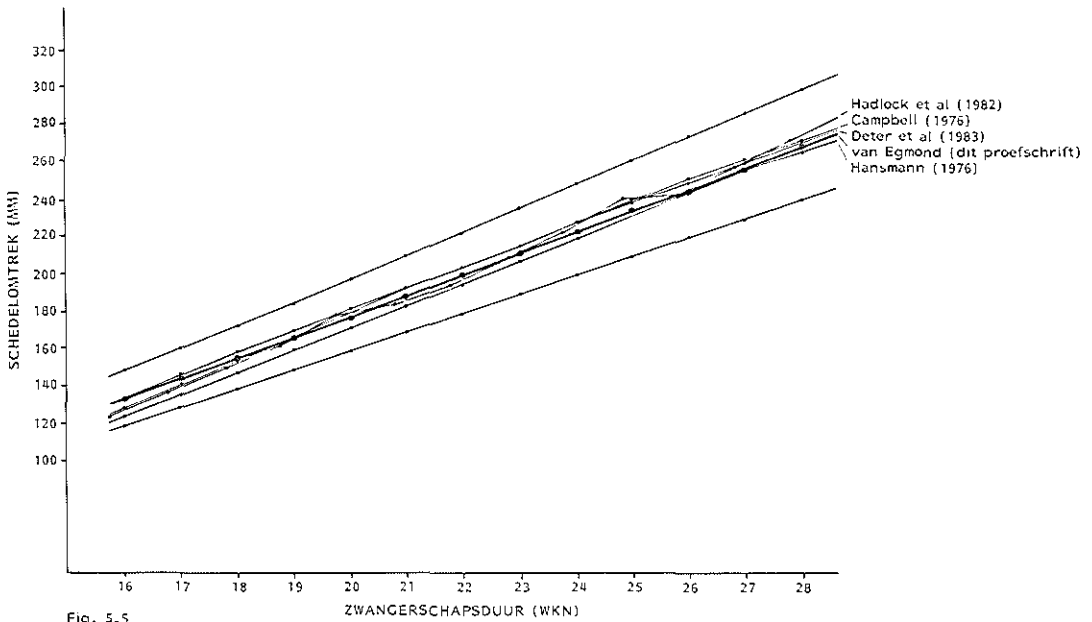


Fig. 5.5

Fig. 5.5. Foetale schedelomtrekcurve uit het eigen onderzoek weergegeven t.o.v. vergelijkbare studies

Deter et al (1982b) bestudeerden de reproduceerbaarheid van de schedelomtrek meting. Intra-observer variaties werden niet waargenomen. Onder optimale omstandigheden was de inter-observer variatie 1,2%. De verschillen tussen de nomogrammen uit de diverse studies kunnen worden toegeschreven aan verschillen in gebruikte apparatuur en meetinstrumenten.

5.4.4. Conclusie.

Als maat voor de foetale schedelgroei werd in dit onderzoek de schedelomtrek gekozen. Deze is eenvoudig te meten met een grote mate van betrouwbaarheid. Bovendien wordt ook postpartum de schedelomtrek gebruikt als parameter bij de detectie van hydrocephalie.

Echoscopisch wordt de schedelomtrek gemeten op het niveau van de distantia biparietalis en fronto-occipitalis, waarop zich altijd de rechthoekige, echo-arme structuur afbeeldt in de mediaanlijn. Daar in een viertal andere studies de schedelomtrek op hetzelfde niveau werd gemeten zijn de verschillen tussen de nomogrammen gering.

5.5. Buikomtrek.

5.5.1. Uitvoering van de meting.

Met behulp van een longitudinale scan wordt de lengteligging van de foetus bepaald. Dit kan nauwkeurig geschieden door het afbeelden van de wervelkolom of de aorta descendens over enige lengte. De hoek tussen de transducer en de vertikale as wordt nu bepaald. Met de transducer gekanteld volgens deze hoek wordt dan een transversale scan gemaakt, loodrecht op de lengte-as, door de bovenbuik van de foetus, op het niveau waar de vena umbilicalis onder de lever verdwijnt.

Na de introductie van deze methode (Campbell en Wilkin, 1975) is duidelijk geworden dat de vena umbilicalis in meerdere doorsneden door de bovenbuik zichtbaar is.

De vena umbilicalis maakt een hoek van 40° met de lichaams-as. Indien dit vat zich over de volle lengte afbeeldt is de doorsnede ovaal van vorm en dus niet loodrecht op de lengte-as gemaakt (figuur 5.6.). Men spreekt dan van het salami-effect (Hansmann 1976). Indien alleen de

fig. 5.6.

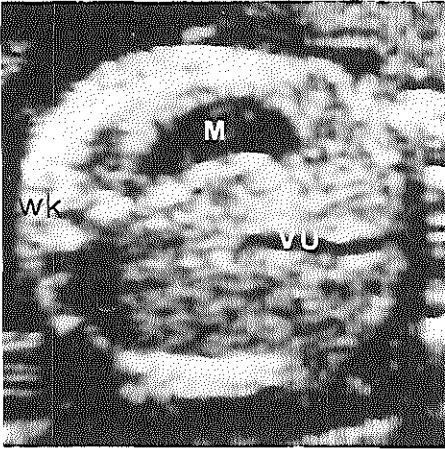


Fig. 5.6. Scheve doorsnede door de foetale buik bij 20 weken waarop de vena umbilicalis te lang wordt afgebeeld: "salami-effect" (linear array scanner)

fig. 5.7.

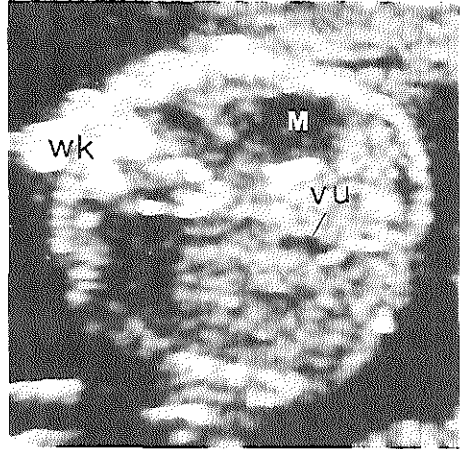


Fig. 5.7. Juiste dwarsdoorsnede door de foetale buik bij 20 weken t.h.v. de vena umbilicalis (linear array scanner)
 vu vena umbilicalis
 wk wervelkolom
 m maag

inmonding van de vena umbilicalis in de voorste buikwand zichtbaar is, is de doorsnede wel rond en loodrecht op de lengte-as doch te ver caudaal en dus te klein.

Voor een juiste meting van de foetale buikomtrek hebben wij derhalve enige voorwaarden toegevoegd aan de methode van Campbell en Wilkin (1975) die gedeeltelijk ook te vinden zijn in de publicaties van Hansmann (1976), Stoutenbeek (1978) en Garrett (1979) :

- de doorsnede van de foetale buik moet zo circulair mogelijk zijn
- in de mid-line moet zich de vena umbilicalis afbeelden zodat de doorsnede symmetrisch is
- de vena umbilicalis moet zich afbeelden over een zo kort mogelijke afstand en moet zo dorsaal mogelijk in de doorsnede gelocaliseerd zijn.

Op een dergelijke doorsnede bevindt zich de overgang van de vena umbilicalis in de recessus umbilicalis of ductus venosus en is de foetale buikomvang het grootst (Kugener en Hansmann 1976).

Het op bovenstaande wijze verkregen beeld wordt gefixeerd met behulp van een freeze frame waarna een Polaroid foto vervaardigd wordt (fig. 5.7.). Met een curvimeter wordt de buitenste contour van de buikomtrek gemeten en vermenigvuldigd met een tevoren bepaalde omrekeningsfactor. I.t.t. de ervaringen van Campbell en Wilkin (1975) en Stoutenbeek (1982) konden wij vanaf een zwangerschapsduur van 18 weken de vena umbilicalis altijd visualiseren tenzij de foetus een speciale positie innam (zie 5.5.2.). Bij foeten van 16 en 17 weken was de vena umbilicalis soms nog onvoldoende zichtbaar. In die gevallen werd gezocht naar de grootste buikdoorsnede loodrecht op de lengte-as, waarop veelal de foetale maag zich afbeeldde (Campbell en Wilkin 1975).

5.5.2. Resultaten van de metingen.

In totaal kon bij 204 zwangeren de foetale buikomtrek nauwkeurig worden gemeten. Bij 36 zwangeren (15%) mislukte de meting wegens een afwijkende ligging van de foetus, bijvoorbeeld te sterke kromming of ventrale positie van de wervelkolom zodat de vena umbilicalis niet kon worden waargenomen.

Van de 204 meetwaarden werd een scatterdiagram gemaakt. Wederom werd gekozen voor een logaritmische functie van een kwadratisch model om het verband tussen de variabelen te beschrijven :

$$\log x = 3,08 - 0,124xy - 0,00134xy^2,$$

waarin x de buikomtrek is in mm en y het aantal zwangerschapsweken. Het 95% betrouwbaarheids gebied voor deze functie is $\pm 0,13$. De na terugtransformatie verkregen waarden staan vermeld in tabel 5.6. en worden in fig. 5.8 grafisch weergegeven.

5.5.3. Bespreking.

De buikomtrek neemt van 16 t/m 28 weken vrijwel lineair toe van 112 tot 245 mm. Het betrouwbaarheids interval is ook bij deze curve aan het begin veel kleiner dan aan het eind resp. 29 en 64 mm.

Foetale abdominometrie wordt voornamelijk gebruikt bij de detectie van foetale groeivertraging en voor het voorspellen van het geboortegewicht. Er is daarom vooral aandacht besteed aan de foetale buikomtrek in het derde trimester (Schillinger et al 1975, Warsof et al 1977, Meire 1980,

Tabel 5.6. Buikomtrek, bepaald in 204 zwangerschappen.

Zwangerschaps- duur in weken	Gemiddelde buikomtrek	Betrouwbaarheids ondergrens	Betrouwbaarheids bovengrens
16	112 mm	99 mm	128 mm
17	122	107	138
18	131	115	149
19	141	124	161
20	152	133	173
21	163	143	186
22	174	153	198
23	186	163	211
24	197	173	225
25	209	184	238
26	221	194	252
27	233	205	265
28	245	215	279

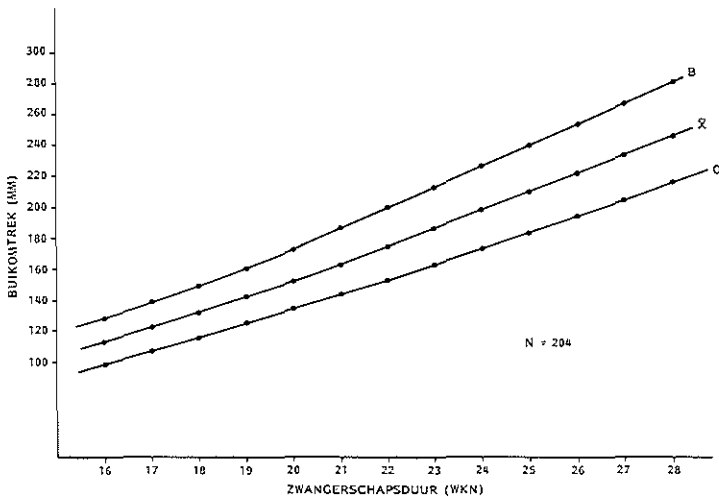


Fig. 5.8. Foetale buikomtrekcurve in het tweede trimester van de normale zwangerschap
 \bar{x} gemiddelde
 B betrouwbaarheids bovengrens
 O betrouwbaarheids ondergrens

Stoutenbeek 1982, Chervenak et al 1983b). In een aantal van deze studies wordt de buikomtrek niet gerelateerd aan de zwangerschapsduur maar aan het geboortegewicht zoals ook in de oorspronkelijke publicatie van Campbell en Wilkin (1975).

Het samenstellen van een nomogram voor de groei van de foetale buikomtrek had in ons onderzoek een ander uitgangspunt, namelijk het vergelijken van de groei van de schedel met die van de romp in de periode waarin diagnostiek van congenitale hydrocephalie bij voorkeur plaatsvindt. Tamura en Sabbagha (1980) wezen als enigen ook op deze toepassing van de buikomtrek metingen. Slechts in twee studies werd de mogelijkheid genoemd om d.m.v. het meten van de foetale romp (buikoppervlak c.q. omtrek) de graviditeitsduur te bepalen (Garrett en Robinson 1971, Hadlock et al 1982b). Het meetvlak in de eerste studie werd echter zeer onnauwkeurig aangeduid. Op de tweede studie komen wij straks terug. Gezien de eenvoudiger en betrouwbaardere DBP meting is het begrijpelijk dat de buikomtrek meting voor dit doel verder niet meer is gebruikt.

In tabel 5.7. worden een zestal, voornamelijk transversale, studies vermeld waarin nomogrammen van de foetale buikomtrek werden gemaakt (Hansmann 1976, Campbell 1976, Meire 1980, Tamura en Sabbagha 1980, Hadlock et al 1982b, Deter et al 1982a, 1983). In figuur 5.9. worden de zes curven (gemiddelde waarden) met die uit ons onderzoek vergeleken, voor de periode van 16 tot en met 28 weken. Hieruit blijkt dat de curve van Campbell (1976) vrijwel gelijk loopt aan die van ons, ondanks de aanvulling op zijn meet-methode (de vena umbilicalis moet zo dorsaal mogelijk worden afgebeeld). Tamura en Sabbagha (1980) maten voortdurend een iets grotere buikomtrek. Hun beschrijving van het niveau waarop is gemeten laat de mogelijkheid bestaan de vena umbilicalis over een te lange afstand af te beelden m.a.g. een te grote doorsnede (zie 5.5.1.). De niveau's waarop Hadlock et al (1982b) en Deter et al (1983) maten zijn identiek. De voortzetting van de vena umbilicalis in de ductus venosus bevindt zich namelijk op 1/3 afstand van de voor-achterwaartse diameter (Kugener en Hansmann 1976). Uit de beschrijving in 5.5.1. blijkt de buikomtrek in ons onderzoek op hetzelfde niveau te zijn gemeten. De geringe verschillen tussen de drie nomogrammen kunnen

Tabel 5.7. Overzicht studies foetale buikontrekmeting in het tweede en derde trimester.

Auteur	Niveau waarop B0 wordt gemeten (steeds op lengte as)	Periode zwangerschap in weken	Aantal meetwaarden	Apparatuur	Meetinstrumenten	B0 bij 16 en 28 weken in mm
Hansmann 1976	v. umbilicalis zo kort en zo dorsaal mogelijk afgebeeld	14 t/m 42	839	compound B scan	polaroïd foto + curvimeter	98 - 211
Campbell 1976	punt waar v. umbilicalis in de lever verdwijnt	14 t/m 40	447	compound B scan	polaroïd foto + curvimeter	103 - 240
Meire 1980	doorsnede die het grootste oppervlak van de lever bevat	14 t/m 40	> 400	compound B scan	hard copy + curvimeter	110 - 252
Tamura en Sabbagha 1980	doorsnede net onder het hart t.h.v. de lever en de v. umbilicalis	18 t/m 42	536	compound B scan	light pen	- 253
Hadlock et al 1982b	doorsnede t.h.v. overgang v. umbilicalis in ductus venosus	15 t/m 41	400	LART scan*	polaroïd foto of hard copy + curvimeter, light pen	105-- 247
Deter et al 1982a, 1983	v. umbilicalis moet gelocaliseerd zijn op 1/3 v.d. anterior-posterior diameter	12 t/m 40	252	LART scan*	polaroïd foto + curvimeter, light pen	98 - 236
dit proefschrift	- doorsnede waarop de v. umbilicalis zo kort mogelijk en zo dorsaal mogelijk is afgebeeld - doorsnede moet rond en symmetrisch zijn	16 t/m 28	204	compound B scan LART scan*	polaroïd foto + curvimeter	112 - 245

* LART = linear array real-time scan

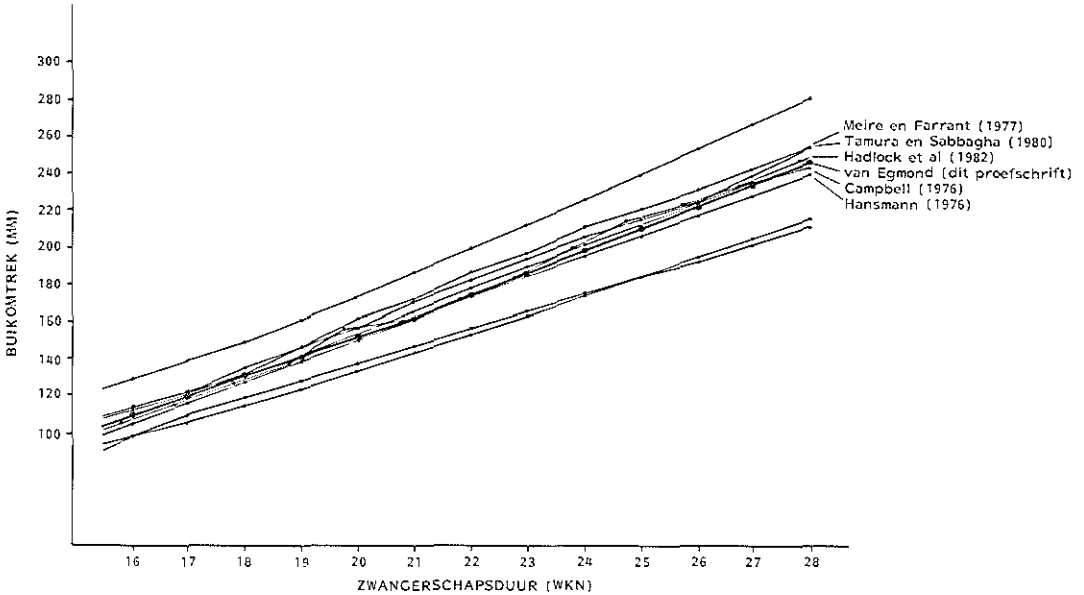


Fig. 5.9. Foetale buikontrekcurve uit het eigen onderzoek weergegeven t.o.v. vergelijkbare studies

worden verklaard door het verschil in gebruikte apparatuur en de inter-observer variatie van 2,4% waargenomen door Deter et al (1982b) bij onderzoek naar de reproduceerbaarheid van de buikontrek meting. Opvallend is het verschil tussen de curven van Hansmann (1976) en die van de andere auteurs. Hoewel hij zijn methode thoracometrie noemde mat Hansmann in feite de grootste buikomvang. Hij beschouwde het foetale lichaam als twee tegen elkaar geplaatste kegels met ertussen een smalle cyclinder op welk niveau zich de lever bevindt en de omtrek het grootst is. Een doorsnede op dit niveau moest de vena umbilicalis zo kort mogelijk afbeelden en wel ter plaatse van de overgang in de ductus venosus. Hieruit blijkt duidelijk dat de meetwijze van Hansmann (1976) geheel in overeenstemming is met die van Hadlock et al (1982b), Deter et al (1983) en die van ons. Voor het grote verschil tussen de gemiddelde waarden per zwangerschapsweek in Hansmann's studie en de andere drie kan geen bevredigende verklaring worden gevonden, ook niet wanneer men de onderzochte populaties of gebruikte apparatuur beschouwt.

Meire (1980) gebruikte als enige niet de vena umbilicalis als referentiepunt. Hij mat de buikomtrek, loodrecht op de lengte-as, op het niveau waarop de lever zich maximaal afbeeldt. Dit niveau ligt hoger dan het niveau waarop de vena umbilicalis in de ductus venosus overgaat. De gemiddelde waarden liggen vrijwel steeds iets hoger dan in onze studie; een verklaring hiervoor is niet te vinden daar ook hier verondersteld mag worden dat beide onderzoekspopulaties vergelijkbaar zijn.

Chinn et al (1982) en Chervenak et al (1983b) menen dat het vat dat door ons en de andere auteurs van tabel 5.7. de vena umbilicalis wordt genoemd in werkelijkheid de linker vena porta is. Zij kwamen tot deze conclusie na herbestudering van de foetale anatomie in het gebied van de lever. Daar waar de, volgens hen, linker vena porta overgaat in de ductus venosus mondt ook de rechter vena porta in. In overeenstemming met de meeste studies uit tabel 5.7. adviseren de auteurs om de buikomtrek op dit niveau te meten.

5.5.4. Conclusie.

De buikomtrek van de foetus dient als maat voor de groei van de romp. Deze maat is, naast de schedelomtrek, van belang bij de diagnostiek van hydrocephalie om te kunnen differentiëren tussen macrocephalie en macrosomie.

Als referentiepunt wordt in de echoscopische abdominometrie bijna altijd de vena umbilicalis gebruikt. Volgens onze ervaring is dit vat meestal zichtbaar bij een zwangerschapsduur van 16 weken en altijd vanaf 18 weken, tenzij de foetus met de rug tegen de ventrale zijde van de uterus ligt.

Daar de vena umbilicalis op meerdere dwarsdoorsneden door de foetale romp zichtbaar is werd gezocht naar de doorsnede die aan de volgende eisen voldoet : zo rond en symmetrisch mogelijk, waarbij de vena umbilicalis afgebeeld wordt in de mediaanlijn, zo dorsaal mogelijk en over een korte afstand.

In deze doorsnede bevindt zich de overgang van de vena umbilicalis in de ductus venosus die in een aantal studies als referentiepunt voor het bepalen van het juiste meetniveau dient. In het tweede trimester

is deze vaatvertakking echter moeilijk echoscopisch te visualiseren. De verschillen tussen de diverse nomogrammen van de foetale buikontrek in het tweede trimester zijn gering hetgeen verwacht mag worden gezien de overeenkomsten tussen de meetniveaus. De enige uitzondering hierop is de curve van Hansmann (1976) voor wiens lage gemiddelde buikontrek waarden geen goede verklaring is te geven.

Hoofdstuk 6

DIAGNOSTIEK, PROGNOSE EN BELEID BIJ FOETALE HYDROCEPHALIE.

6.1. Inleiding.

Hydrocephalie in utero is slechts te diagnostiseren door het vaststellen van abnormale groei van de schedel of verwijding van de ventrikels.

Daar de ventrikel-hemisfeer ratio goed meetbaar is en de normale waarden bekend zijn in het tweede trimester (zie 5.3.) is ventrikelverwijding in deze periode reeds aantoonbaar bij een nog normale schedelomvang. Dit zal worden gedemonstreerd in negen zwangerschappen zonder verhoogd risico.

Hierbij doet zich onmiddellijk de vraag voor wat de consequenties zijn van een dergelijke bevinding. Het beleid bij ventrikulomegalie (d.w.z. V/H ratio boven de betrouwbaarheids bovengrens van het nomogram) wordt bepaald door de prognose. Deze is afhankelijk van het moment van ontstaan, de progressie, de oorzaak (ook met oog op bijkomende intra- of extracraniele afwijkingen) en kwaliteit en kwantiteit van het resterende hersenweefsel.

6.2. Zwangerschappen met abnormale foetale V/H ratio's.

Bij negen zwangeren, met een onbelaste anamnese t.a.v. neuraalbuis defecten of hydrocephalie, werden bij echoscopisch onderzoek in het tweede trimester V/H ratio's gevonden boven de betrouwbaarheids bovengrens van het nomogram. Bij zeven vrouwen werd dit tijdens routine echoscopisch onderzoek ontdekt, bij twee vrouwen tijdens gericht onderzoek i.v.m. congenitale afwijkingen bij een vorig kind (osteogenesis imperfecta, syndroom van Potter, tabel 6).

Het echoscopisch onderzoek werd verricht met een Compound B scanner (Diasonograph EMJ, frequentie 3 MHz, snelheid 1600 m/sec), een real-time linear array scanner (Toshiba, frequentie 3 MHz, snelheid 1540 m/sec) en een real-time sector scanner (Diasonics, frequentie 3 MHz, snelheid 1540 m/sec).

Naast de V/H ratio (fig. 6.1.) werden tevens de schedelomtrek (fig. 6.2.) en buikomtrek (fig. 6.3.) van iedere foetus gemeten.

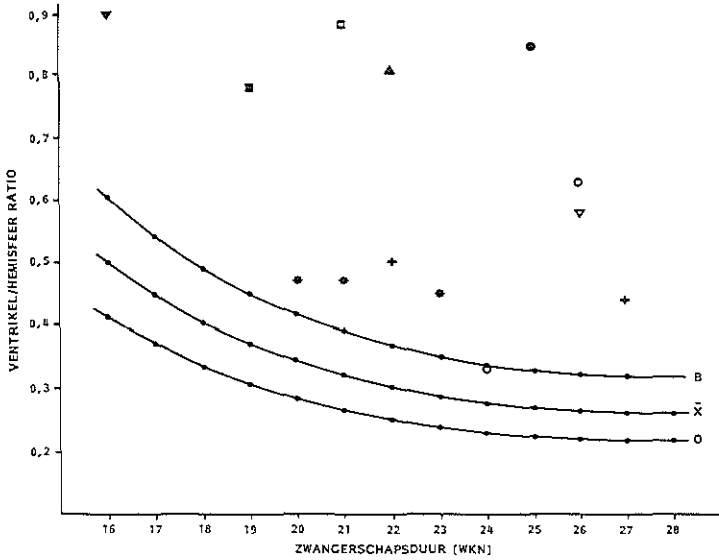


Fig. 6.1. Afwijkende ventrikel-hemisfeer ratio's in negentien zwangerschappen zonder verhoogd risico (voor verklaring der tekens zie tabel 6.)

\bar{X} gemiddelde

B betrouwbaarheids bovengrens

O betrouwbaarheids ondergrens

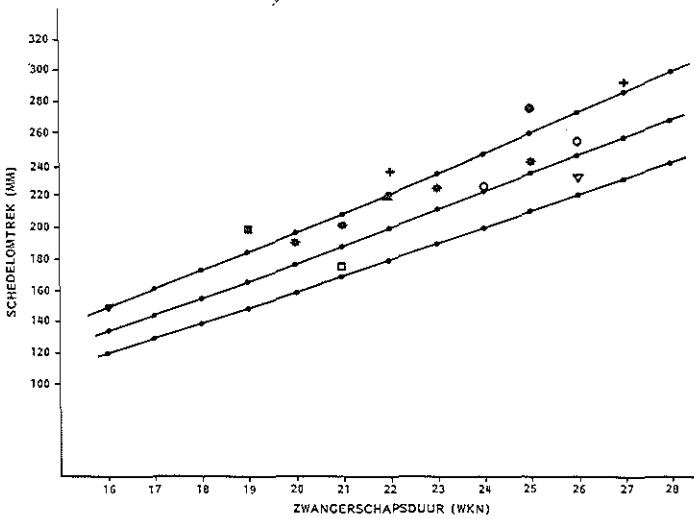


Fig. 6.2. De foetale schedelomtrek in de negentien zwangerschappen met een afwijkende foetale ventrikel-hemisfeer ratio

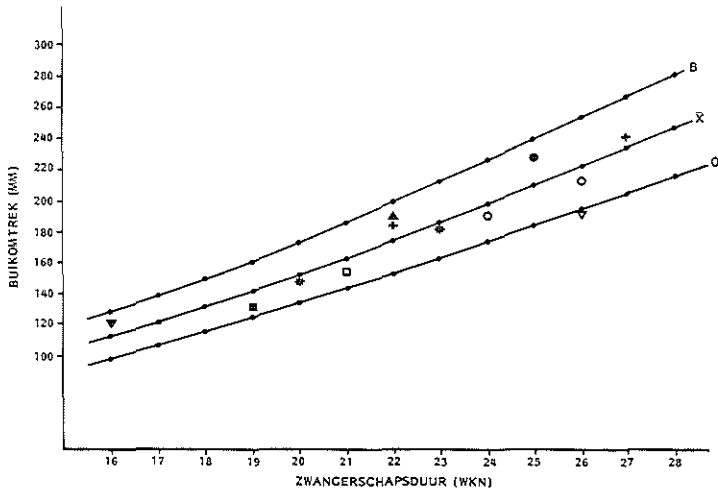


Fig. 6.3. De foetale buikomtrek in de negen zwangerschappen met een afwijkende foetale ventrikel-hemisfeer ratio

6.2.1. Echoscopische bevindingen (tabel 6).

De foeten van patienten A (fig. 6.4.), B,C (fig. 6.5.) en D vertoonden zeer sterke ventrikelverwijding (V/H ratio $\geq 0,80$) bij een éénmaal verrichte meting. De normale intracraniele anatomie was hierdoor moeilijk te herkennen. Tevens werd bij deze vier foeten een spina bifida waargenomen. De diagnostiek hiervan wordt beschreven door Campbell en Pearce (1983a). Bij patiente E waren aanvankelijk alleen de achterhoorns van de foetale laterale ventrikels verwijd (fig. 6.6.a.). De V/H ratio van de voorhoorns lag bij 24 weken net onder de betrouwbaarheids bovengrens (0,33) doch was twee weken later sterk toegenomen (0,63) (fig. 6.6.b.). Andere intra- of extracraniele afwijkingen werden niet waargenomen.

Bij de foetus van patiente F werd, naast sterk verwijde ventrikels (V/H ratio 0,78) een lege achterste schedelgroeve gezien (fig. 6.7.). De vermis cerebelli en de cerebellaire hemisferen ontbraken; mede op basis van literatuurgegevens (Hatjis et al 1981, Newman et al 1982, Kirkinen et al 1982) werd de diagnose Dandy-Walker anomalie overwogen. Bij patiente G werd een verwijd ventrikelsysteem gezien en tevens twee centraal gelocaliseerde intracerebrale cysten (fig. 6.8.). Het

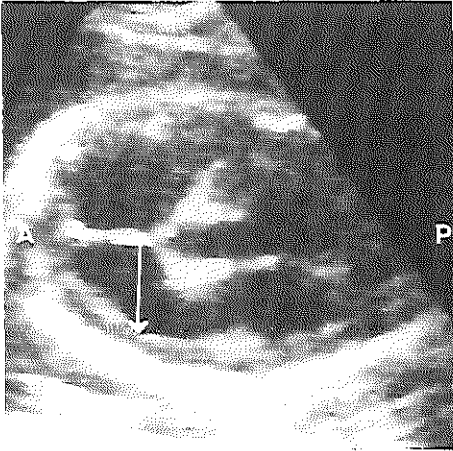


fig. 6.4.

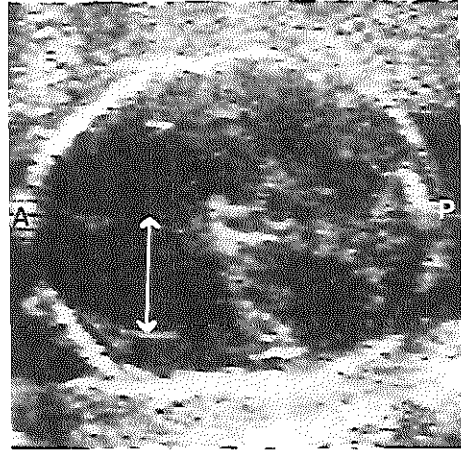


fig. 6.5.

Fig. 6.4. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij 25 weken bij patiente A (mechanical sector scanner)

Fig. 6.5. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij 22 weken bij patiente C

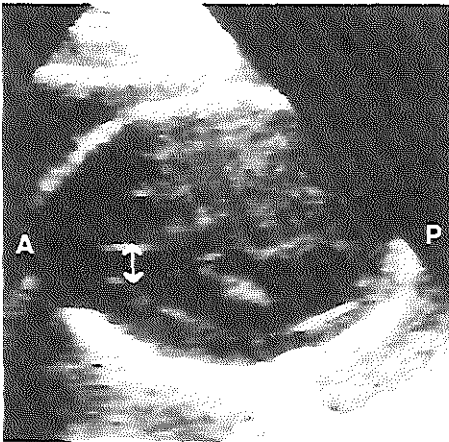


fig.6.6.a

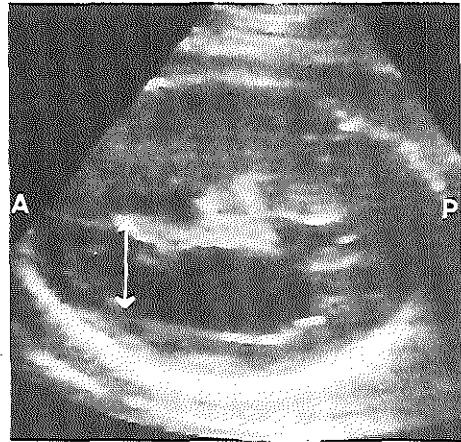


fig. 6.6.b

Fig. 6.6. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij patiente E (mechanical sector scanner)

a. 24 weken; verwijding corpus en achterhoorn, V/H ratio voorhoorn 0,33

b. 26 weken; verwijding van de gehele laterale ventrikel, V/H ratio 0,63

De pijlen geven de breedte van de voorhoorn van de laterale ventrikel weer

A anterior

P posterior

fig. 6.7.

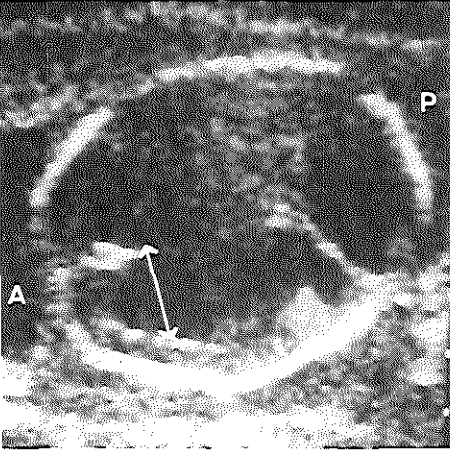


Fig. 6.7. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij 19 weken bij patiente F (linear array scanner). Naast de ventrikelverwijding is de afwezigheid van het cerebellum duidelijk zichtbaar (PA: Dandy-Walker anomalie)

fig. 6.8.

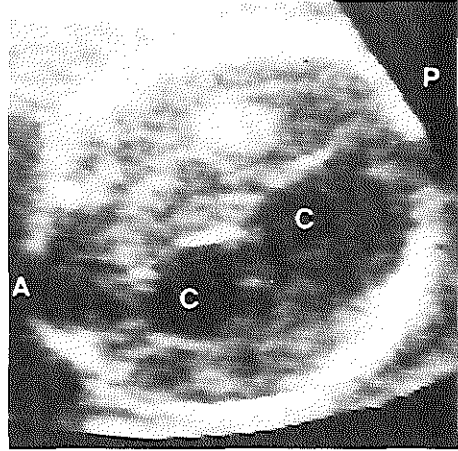


Fig. 6.8. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij 20 weken bij patiente G (PA: agenesie van het corpus callosum)
C intracerebrale cyste

was niet mogelijk na 23 weken nog de V/H ratio te bepalen. In de loop van de zwangerschap namen de cysten in omvang toe en leken met elkaar in verbinding te komen. Gedacht werd aan een destructief proces, als porencephalie, waarbij verlies van hersenweefsel optreedt zonder verhoogde intracraniele druk en toename van de schedelomvang.

De foetus van patiente H toonde voornamelijk een extreme verwijding van de achterhoorns; de V/H ratio van de voorhoorns was bij 26⁵ weken 0,58. Geen andere afwijkingen werden gezien.

Patiente I had een gemelli graviditeit waarvan één foetus ventrikelverwijding vertoonde (fig. 6.9.) en de andere normale V/H ratio's had. De zwangerschap werd echoscopisch vervolgd tot 35 weken. Bij 31 weken was de V/H ratio van het aangedane kind 0,50, hierna kon deze niet meer worden gemeten. Steeds was de ventrikelverwijding meer uitge-

Tabel 6. Diagnostiek van hydrocephalie als incidentele bevinding bij 9 zwangerschappen in het tweede trimester.

Patiënte	Leeftijd	Reden echoscopie	Zw.duur (weken)	V/H ratio (fig.6.1)	S0 (mm) (fig.6.2)	B0 (mm) (fig.6.3)
A (●)	21	routine	25	0,84	275	227
B (□)	31	routine	21 ⁴	0,88	174	155
C (▲)	28	osteogenesis imperfecta 1e kind	22 ²	0,80	218	188
D (▼)	35	syndroom van Potter vg. kind	16 ³	0,92	150	120
E (○)	26	routine	24 ⁶ 26 ³	0,33 0,66	226 252	190 212
F (■)	28	routine	19	0,78	200	131
G (✱)	33	routine	20 21 23 25	0,47 0,47 0,45 n.t.m.*	190 200 225 242	150 - 183 -
H (▽)	28	routine	26 ⁵	0,58	231	195
I (+)	35	routine gemelliggraviditeit	22 ⁶ I II 27 ⁵ I II 31 I II	0,50 0,30 0,44 0,27 0,50 0,25	236 210 290 -	183 197 246 -
(...)		tekens gebruikt in fig. 6.1 t/m 6.3.			340	292
		n.t.m.* = niet te meten			-	-
		S0 = schedelomtrek	36 I	n.t.m.	n.t.m.	-
		B0 = buikomtrek	II	0,25	-	-

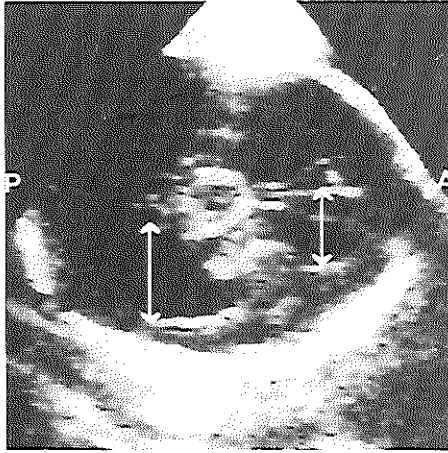


Fig. 6.9. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij 31 weken bij patiente I. De pijlen geven de breedte van de voorhoorn en achterhoorn van de laterale ventrikel weer.

sproken in de achterhoorns dan in de voorhoorns. De maximale dikte van de hersenschors verminderde van 13 mm bij 27 en 31 weken tot 8 mm bij 35 weken. Bij 39 weken werd door de behandelend gynaecoloog wegens niet vorderen van de baring (na transvaginale punctie van de hydrocephalus) een sectio caesarea verricht waarbij een hydrocephaal meisje werd geboren, dat direct postpartum overleed, en een gezonde zoon. Er werd geen obductie verricht.

De mid-line bleef bij de onderzochte foeten over het algemeen wel zichtbaar en vertoonde soms een verdubbeling. Bij foetale bewegingen werd steeds een fladderen van de mid-line gezien. Deze verschijnselen kunnen worden verklaard door een abnormale hoeveelheid vocht in cerebro. Uit fig. 6.2. blijkt dat vijf foeten een normale schedelomtrek hadden voor de duur van de zwangerschap. Bij de andere vier lag deze net boven de betrouwbaarheids bovengrens tijdens ons onderzoek (A, D, F en I) terwijl eerder in de zwangerschap door de verwijzende specialisten normale DBP's werden gemeten.

6.2.2. Bespreking.

De grote waarde van ventrikelmetingen bij de prenatale diagnostiek van

hydrocephalie is recent in een aantal centra aangetoond. De grootste serie (Campbell en Pearce 1983a) betreft 34 foeten waarbij vóór de 24e week de diagnose werd gesteld op grond van een afwijkende ventrikel-voorhoorn-hemisfeer ratio (Campbell 1979). Een ratio van 0,5 of meer bij 18 weken of later wordt door deze auteurs als pathologisch beschouwd. De schedelomtrekken worden echter niet vermeld.

Chervenak et al (1983a) stelden bij 30 foeten de diagnose hydrocephalie doch slechts in acht gevallen in het tweede trimester. De V/H ratio (gemeten t.h.v. het corpus van de laterale ventrikel) was steeds groter dan 0,60 (curven van Johnson et al 1980 en Jeanty et al 1981). Normale of zelfs te kleine schedelomtrekken werden gevonden bij zes van de acht foeten waarbij de diagnose in het tweede trimester werd gesteld (Chervenak et al 1983a) en bij drie hydrocephale foeten (V/H ratio > 0,5) jonger dan 24 weken (Hobbins en Venus 1979).

Ook in onze serie van negen patienten was de V/H ratio sterk afwijkend bij een nog normale of licht vergrote schedel. Voor vroegdiagnostiek van foetale hydrocephalie is de schedelomtrek dus geen bruikbare parameter.

Naast het criterium van de ventrikel-hemisfeer ratio, gemeten t.h.v. de voorhoorns of de corpora van de laterale ventrikels, worden er een aantal andere criteria in de literatuur genoemd voor de diagnose foetale hydrocephalie zoals meting van de occipitale hoorns van de laterale ventrikels, verplaatsing van de mediale begrenzing van de ventrikels richting mid-line, de grootte van de plexus chorioidei t.o.v. de ventrikels, en het fladderen van de mid-line.

Bij een zich ontwikkelende hydrocephalus kunnen de occipitale hoorns van de laterale ventrikels verwijd zijn bij nog normale voorhoorns (Fiske en Filly 1982, Campbell et al 1982b). Dit was ook duidelijk waarneembaar bij één patiente uit onze groep. Een nomogram voor de breedte van de "posterior horns" (Campbell en Pearce 1983b) is in feite gebaseerd op metingen van het trigonum van de laterale ventrikel (met plexus chorioideus) i.p.v. de plexus-arme achterhoorn.

Na verwijding van de achterhoorns zou verplaatsing optreden van de me-

diale begrenzing van de laterale ventrikel richting mid-line (Fiske et al 1981). Dit fenomeen werd waargenomen bij prematuur geboren zuigelingen en slechts éénmaal in utero, bij een foetus van 34 weken. Naar onze ervaring is in het tweede trimester de mediale begrenzing van zowel de voorhoorn als het corpus van de laterale ventrikel niet goed te visualiseren (hoofdstuk 4).

De grootte van de plexus chorioïdeï van de laterale ventrikels wordt door sommigen als informatief gezien bij de diagnostiek van hydrocephalie (Fiske en Filly 1982). Bij 12 weken is de plexus chorioïdeus al zichtbaar in het corpus; hij vult deze geheel op tot \pm 24 weken. Zolang men dit waarneemt zou er geen sprake zijn van hydrocephalie. Aan het eind van het tweede trimester is het echter een minder betrouwbaar diagnosticum.

Chinn et al (1983) en Case et al (1983) wijzen op de mogelijkheid van een vals positieve diagnose indien het echo-arme zenuwweefsel, dat de echo-rijke plexus chorioïdeus omgeeft, verkeerd wordt geïnterpreteerd. Doordat het corpus aanvankelijk bijna geheel wordt gevuld door de plexus, is de laterale begrenzing soms moeilijk te zien. Het omgevende echo-arme weefsel zou dan ten onrechte als abnormale vochtophoping kunnen worden beschouwd. Tevens wordt gewezen op het slinken van de plexus chorioïdeï bij hydrocephalie t.g.v. verhoogde intracraniele druk. Geadviseerd wordt om de laterale begrenzing van het corpus op te zoeken vanuit de plexus-arme voorhoorn. Ons inziens is het direct meten van de voorhoorn een eenvoudige en betrouwbare methode om ventrikelverwijding in het tweede trimester op te sporen, waarmee fout-positieve diagnoses kunnen worden vermeden.

Het fladderen van de mid-line is een ander, belangrijk criterium, dat wij bij alle negen foeten konden waarnemen. Het werd ook vastgesteld bij alle 27 hydrocephale foeten van 12 tot 42 weken in een retrospectieve studie (Nelson et al 1984). Bij afwezigheid van spontane foetale bewegingen kon men het fenomeen waarnemen na het uitoefenen van lichte druk op de buik van de zwangere. Nelson et al (1984) zagen het fladderen van de mid-line zelfs éénmaal in het begin van het tweede trimester,

vóór er een afwijkende V/H ratio werd vastgesteld; bij 201 controle-zwangerschappen werd dit nimmer waargenomen.

Het beleid bij de negen zwangerschappen zal na een literatuuroverzicht over de prognose van foetale hydrocephalie worden besproken.

6.3. De prognose van foetale hydrocephalie, een literatuuroverzicht.

Kennis over het natuurlijk beloop van foetale hydrocephalie is onontbeerlijk, mede i.v.m. de recente pogingen tot intrauteriene behandeling. Terwijl bij het stellen van de diagnose in het tweede trimester de zwangerschap meestal werd afgebroken, zijn er acht gevallen beschreven waarin werd afgewacht (Hobbins en Venus 1979, Jeanty et al 1981, Williamson et al 1984, Harrison et al 1984, Pretorius et al 1985). Steeds werd daarbij de ventrikelverwijding gevolgd door extreme groei van de schedel en overleed het kind intrauterien of durante partu. Bij ten minste vier gevallen waren er tevens andere congenitale afwijkingen. Een stabiele, geringe ventrikulomegalie, vanaf het einde van het tweede trimester tot à terme, zonder andere congenitale afwijkingen, werd beschreven bij drie foeten die zich na de geboorte normaal ontwikkelden, waarvan één na een drainage operatie (Harrison et al 1984).

Uit drie studies is het resultaat bekend van resp. 37 (Chervenak et al 1984c), 27 (Williamson et al 1984) en 30 foeten met hydrocephalie (Pretorius et al 1985) waarbij de diagnose later in de zwangerschap werd gesteld. Zesenzestig van de totaal 94 kinderen (70%) overleden intrauterien, durante partu of gedurende de eerste 28 dagen. Het aantal bijkomende congenitale afwijkingen, al of niet prenataal gediagnostiseerd, was hoog ($\geq 70\%$). Van de 25 kinderen die ouder werden dan 1 jaar ondergingen de meesten een operatieve ingreep ter correctie van de progressieve hydrocephalus kort na de geboorte en ontwikkelden slechts vijf zich geestelijk en lichamelijk normaal. Met name de kinderen met agenesieën (b.v. van het corpus callosum of cerebellum) waren sterk geretardeerd (Raimondi en Soare 1974, McCullough en Balzer-Martin 1982) evenals die waarbij de hydrocephalus werd veroorzaakt door een intrauteriene infectie (Shurtleff et al 1973).

Een over het algemeen goede prognose wordt gezien bij operatief be-

handelde kinderen met geïsoleerde congenitale hydrocephalie: 70% à 80% heeft bij follow-up onderzoek een normale intelligentie (Lorber en Zachary 1968, Young et al 1973, Shurtleff et al 1973, McCullough en Balzer-Martin 1982). De snelheid van ontstaan en de duur van de ventrikelverwijding beïnvloeden de prognose ongunstig (Lorber en Zachary 1968, Selker et al 1971, Mealy et al 1973). Een relatie tussen de preoperatieve dikte van de hersenmantel (cortex + onderliggende witte stof) en latere intelligentie lijkt niet te bestaan (Yashon et al 1965, Lorber 1971, Raimondi en Soare 1974, Dennis et al 1981, Jansen et al 1982) hoewel sommigen wel een relatie vinden met de totale, nog aanwezige hoeveelheid hersenweefsel ("brain mass") (Shurtleff et al 1973, McCullough en Balzer-Martin 1982). Het aantal complicaties dat bij shunt-operaties kan optreden is hoog (de Lange 1977) en gaat gepaard met een aanzienlijke morbiditeit (Mealy 1973).

6.4. Intrauteriene behandeling.

Wegens de slechte prognose van progressieve foetale hydrocephalie zijn recent methoden ontwikkeld voor intrauteriene drainage. Percutane puncties (zes!) bij een foetus met hydrocephalie en andere afwijkingen werden voor het eerst door Birnholz en Frigoletto (1981) verricht. Vervolgens werden methoden gezocht voor continue drainage in utero. Michejda en Hodgen (1981) ontwikkelden een schroef met een ventiel-catheter, die bij hysterotomie (in het derde trimester) in de schedel van hydrocephale foeten van rhesus apen werd ingebracht. Hiermee werd continue drainage gegarandeerd van liquor, vanuit de voorhoorn van de laterale ventrikel naar het vruchtwater bij een intracraniele druk hoger dan 60 mm H₂O. Bij normale foeten bedroeg de intracraniele druk maximaal 45 mm H₂O; bij de hydrocephale foeten vaak meer dan 100 mm H₂O. De behandelde apen ontwikkelden zich na de geboorte normaal i.t.t. de niet behandelde die kort na de geboorte overleden.

Harrison et al (1984) bestudeerden de reversibiliteit van de hersenbeschadiging die bij hydrocephalie optreedt, na continue ventrikel-drainage bij foeten van schapen en rhesus apen (hydrocephalus geïnduceerd door inspuiten van kaolin in de cisterna magna).

Een progressieve ventrikulomegalie leidt tot afplatting van ependym-

cellen, onderbreking van de ventrikelbekleding en instromen van liquor in de periventrikulaire ruimte. Dit leidt tot destructie en demyelinisatie, met een astrocytaire reactie (verschijnen van astrocyten en microgliacellen). De ventrikels kunnen uitzetten zonder duidelijk celverlies, wijzend op een enorme elasticiteit van de cortex. Na het ontlasten van de hydrocephalus is het herstel van hersenfunctie dus grotendeels afhankelijk van de voorafgaande demyelinisatie en niet van het celverlies. Het verlies van axonen is echter relevant op iedere leeftijd maar vooral bij de foetus en pasgeborene waarbij zich nog cellen delen en er een schaarste bestaat aan myeline (Rubin et al 1972, 1976, Epstein 1974).

Verbetering van het histologisch beeld na continue ventrikeldrainage werd bij de proefdieren aangetoond. De behandelde hydrocephale dieren toonden t.o.v. de gezonde controles enige afname van de cortex-dikte en vermindering van gemyeliniseerde vezels in de subcorticale witte stof. Er werd geen duidelijk verlies van neuronen gezien. Bij deze proefdieren ontstond de hydrocephalus echter eerst laat in het tweede trimester. Mogelijk is de schade bij vroeger in de zwangerschap beginnende hydrocephalie groter en irreversibel. Glick en medewerkers (1984) vonden in eenzelfde proefopstelling wel verbetering van het anatomisch doch niet van het histopathologisch beeld en bovendien een scala van complicaties (infecties, bloedingen) bij de dieren die een shunt-operatie ondergingen.

Bij de mens is tot nu toe bij ongeveer dertig hydrocephale foeten (met wisselende etiologie) een intrauteriene drainage verricht, voornamelijk in de Verenigde Staten (Bannister 1984). Drie gevallen werden uitvoerig beschreven (Clewel et al 1982, Frigoletto et al 1982, Depp et al 1983). De drainage werd gestart bij resp. 24, 26½ en 30 weken en functioneerde resp. 8, 1½ en 5 weken. Aanvankelijk werd steeds een afname van de ventrikel-hemisfeer ratio gezien. De oorzaak van de hydrocephalus was resp. x-linked hydrocephalie, een Dandy-Walker anomalie, en mogelijk holoprosencephalie. De laatste twee afwijkingen werden ook prenataal vastgesteld. Geen van de kinderen ontwikkelden zich na ventrikulo-peritoneale drainage postpartum normaal.

De ventrikulo-amniotische drainage bij hydrocephalie in utero bevindt

zich nu nog in een experimenteel stadium. De thans bekende resultaten rechtvaardigen zeker geen algemene toepassing. Tijdens de laatste bijeenkomst van de "Fetal Medicine and Surgery Society" (juni 1985 te Jaspers, Canada) bleek ook dat men met toenemende terughoudendheid tegenover deze ingreep staat. Men zou intrauteriene drainage hoogstens kunnen overwegen indien sprake is van een progressieve ventrikelverwijding vóór de mogelijkheid van een partus arte prematurus met operatie postpartum (eind tweede, begin derde trimester), de ouders afzien van zwangerschapsonderbreking en er geen andere congenitale afwijkingen zijn. Dit laatste is echter bijzonder moeilijk vast te stellen. Hoewel de ventrikelverwijding na drainage reversibel is, is niet bekend in hoeverre dit ook geldt voor de beschadiging van het hersenweefsel bij de humane foetus. Tenslotte dienen de eventuele complicaties die bij foetus én zwangere kunnen optreden t.g.v. deze ingreep (infectie, bloedingen) niet te worden onderschat.

6.5. Het beleid bij foetale hydrocephalie.

Bij het ontbreken van ventrikulomegalie (V/H ratio > betrouwbaarheids bovengrens) dient onderzoek te worden verricht naar andere congenitale afwijkingen teneinde inzicht te krijgen in de etiologie en een zo juist mogelijke uitspraak te kunnen doen over de prognose: nauwkeurige bestudering van de intracraniele anatomie m.b.v. echoscopie (eventueel CT scan) en van extracraniele structuren, vruchtwateronderzoek voor bepaling van het AFP gehalte en foetale karyogram, infectieonderzoek. Bij een snel progressieve ventrikelverwijding vóór de 24e week, gebleken na herhaalde metingen, of een éénmaal gemeten V/H ratio \geq gemiddelde + 3x bovenste betrouwbaarheids gebied voor de betreffende zwangerschapsduur, is de prognose dermate ernstig dat ouders dienovereenkomstig ingelicht moeten worden. De mogelijkheid tot afbreken van de zwangerschap zal daarbij ter sprake komen en lijkt, als de ouders dit verzoeken, gerechtvaardigd. Dit wordt ondersteund vanuit neurochirurgische (Cochrane en Myles 1982) en pediatrie (Donn 1982). Het (relatief) vroege tijdstip waarop de diagnose wordt gesteld is hierbij een belangrijk voordeel. Is de ventrikelverwijding in het tweede trimester stabiel, met een V/H ratio < gemiddelde + 3x bovenste betrouwbaarheids

gebied, dient het beleid mede te worden bepaald door de ernst van de bijkomende afwijkingen. Bij een geringe, stabiele ventrikulomegalie in het tweede trimester, zonder verdere intra- en extracraniele afwijkingen, is een afwachtende houding gerechtvaardigd. Er is dan zeker geen indicatie voor intrauteriene drainage (Venes 1983, Harrison et al 1984). Indien de hydrocephalus wordt ontdekt in het derde trimester kan de progressie van de ventrikelverwijding samen met de ernst van de bijkomende congenitale afwijkingen bepalend zijn voor het beleid. Wanneer er sprake lijkt te zijn van een geïsoleerde hydrocephalie, hetgeen moeilijk met zekerheid is vast te stellen, en de schedel niet extreem vergroot is, is een sectio caesarea, na L/S ratio bepaling, aangewezen (Donn 1982, Vintzileos et al 1983). De schorsdikte mag hierbij geen rol spelen. Bij een foetus met multipiele congenitale afwijkingen en/of een extreem grote schedel verdient een vaginale partus met een ontlastende punctie de voorkeur.

Acht van de negen in 6.2. besproken zwangerschappen, behoudens de gemelli graviditeit (I) werden op verzoek van de ouders getermineerd. De diagnose hydrocephalie werd in deze gevallen bij pathologisch-anatomisch onderzoek steeds bevestigd. Bij één foetus werd een geïsoleerde hydrocephalus e.c.i. gevonden (E). In vier gevallen was er een combinatie van hydrocephalie en een neuraalbuis defect (A t/m D). Als oorzaak voor de hydrocephalus bij de overige drie foeten werden resp. gevonden: een Dandy-Walker malformatie (F), partiële agenesie van het corpus callosum (G, de cysten werden gevormd door een uitbochtiging van de lamina chorioïdea en pia-arachnoïdea boven het geopende dak van de derde ventrikel) en een ontwikkelingsstoornis van de cortex en het ventrikelsysteem o.b.v. waarschijnlijk exogene factoren (H).

6.6. Conclusie.

Verwijding van de laterale ventrikels bij een normale schedelomvang is in ons eigen onderzoek en volgens de literatuur een betrouwbaar criterium voor diagnostiek van hydrocephalie in het tweede trimester. Een eenvoudige en betrouwbare parameter hierbij is de ventrikel-hemisfeer ratio, d.w.z. de verhouding tussen de breedte van de voorhoorn

van de laterale ventrikel en de breedte van de hemisfeer. Deze methode vermijdt de problemen, in de literatuur vermeld, die kunnen ontstaan bij meting van het corpus van de laterale ventrikel.

Op grond van een in het tweede trimester vastgestelde:

- snel progressieve toename van de V/H ratio boven de betrouwbaarheids bovengrens, bij herhaalde metingen, of,
- een V/H ratio \geq gemiddelde + 3x bovenste betrouwbaarheids gebied voor de betreffende zwangerschapsduur, bij één onderzoek, of,
- ventrikelverwijding (betrouwbaarheids bovengrens < V/H ratio < gemiddelde + 3x bovenste betrouwbaarheids gebied) in combinatie met andere intra- of extracraniele afwijkingen, is de prognose slecht en kan de ouders worden voorgesteld de zwangerschap te termineren.

Het beleid bij een geringe, stabiele ventrikelverwijding in het tweede trimester, of ventrikelverwijding in het derde trimester dient te worden geïndividualiseerd. Belangrijk daarbij is de aan- of afwezigheid van andere afwijkingen.

De in de literatuur vermelde resultaten van intrauteriene drainage bij foetale hydrocephalie tonen dat deze behandeling slechts in enkele, geselecteerde gevallen toegepast zou kunnen worden. Het uitsluiten van geassocieerde hersenafwijkingen, die de prognose beïnvloeden, is vrijwel niet met zekerheid mogelijk. Technisch bevindt de ingreep zich vooralsnog in een experimenteel stadium.

Hoofdstuk 7

CLASSIFICATIE VAN ZWANGEREN MET EEN VOORAFGAAND KIND MET CONGENITALE HYDROCEPHALIE.

7.1. Inleiding.

Na de geboorte van een kind met congenitale hydrocephalie is de vraag van de ouders over de kans op herhaling bij een volgend kind pas te beantwoorden als zo goed mogelijk de oorzaak is vastgesteld (hoofdstuk 3.2.). Het herhalingsrisico zal nihil zijn wanneer het een virale infectie in de zwangerschap betrof, en 25% (1:4) als het om een autosomaal recessief syndroom ging. Bij geïsoleerde congenitale hydrocephalie, d.w.z. zonder andere aangeboren afwijkingen, met uitsluiting van prenatale infecties of een perinatale beschadiging, vond Burton (1979) in een serie van 205 patienten een overall herhalingsrisico van 1,4%. Indien echter de hydrocephalus berustte op een aquaductstenose was het herhalingsrisico 6% en voor broers van de indexpatient zelfs 12%. Vergelijkbare cijfers (een overall herhalingskans van 2,1% en na een aquaductstenose 5,7%) worden gevonden door Bay et al (1979) in een kleinere serie. Daar aquaductstenose ook een gevolg van hydrocephalie kan zijn (Shellshear en Emery 1975) is de waarde van het onderscheid maken in hydrocephalie met of zonder aquaductstenose betrekkelijk. Er is dus tenminste een tien-voudig verhoogd risico t.o.v. het gemiddelde risico van 0,5 per 1000 geboorten in een normale populatie (hoofdstuk 3.1.). Daarnaast is er na de geboorte van een kind met een geïsoleerde congenitale hydrocephalie eveneens een verhoogd risico op een open neuraalbuis defect van $\pm 2\%$ (zie 3.2.1., Lorber 1983,1984). In de volgende zwangerschappen van deze ouders is er dan ook een indicatie voor prenataal echoscopisch onderzoek en voor amniocentese voor bepaling van het alfafoetoproteïne gehalte (Lorber 1984).

De mogelijkheid tot prenatale echoscopische bepaling van de ventrikel-hemisfeer ratio was de aanleiding tot een prospectief onderzoek bij zwangeren met een verhoogd risico op congenitale hydrocephalie bij hun

kind. Dit risico zal aan de hand van beschikbare gegevens over het voorafgaande kind en de familieanamnese worden bepaald.

7.2. Selectie van de high-risk zwangeren.

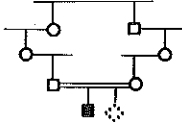

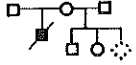





In de periode van 1 juli 1980 tot 1 juli 1982 meldden zich 42 zwangeren op de polikliniek prenatale diagnostiek die eerder een kind met een congenitale hydrocephalie kregen. Dit kind wordt hierna de indexpatient genoemd. Voor de definitie van congenitale hydrocephalie wordt verwezen naar hoofdstuk 1. Tot de onderzoeksgroep werden dus ook die vrouwen toegelaten wier kind tijdens de eerste twaalf maanden een hydrocephalus ontwikkelde zonder een peri- of postnatale beschadiging als oorzaak. Tevoren waren uitgesloten gevallen van hydrocephalie veroorzaakt door een intrauteriene infectie of intracerebrale tumor (hierbij is er vrijwel geen herhalingsrisico) en gevallen van hydrocephalie in combinatie met spina bifida of als onderdeel van een chromosomale afwijking. In beide laatste gevallen werd primair amniocentese aangeboden. Bij de geselecteerde 42 zwangeren hadden de indexpatienten dus een congenitale hydrocephalus, al of niet met andere aangeboren afwijkingen gepaard gaande, en niet berustend op een chromosomale afwijking of exogene factor. Voorafgaand waren 13 echtparen (31%) gezien voor erfelijkheidsadvies in een klinisch-genetisch centrum. De overige 29 echtparen (69%) werden direct verwezen naar de polikliniek prenatale diagnostiek door de behandelend gynaecoloog, meestal met de vraag om vruchtwateronderzoek (27 echtparen), twee keer met een gerichte vraag om foetale ventrikelmeting. Bij het eerste bezoek op de polikliniek prenatale diagnostiek spraken de echtparen meestal ook met een arts van de afdeling Klinische Genetica.

7.3. Gegevens van de high-risk zwangeren en indexpatienten.


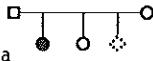




Van de 42 zwangeren en hun in totaal 44 kinderen met congenitale hydrocephalie (indexpatienten) werden alle aanwezige of beschikbare gegevens verzameld waaruit de oorzaak van de hydrocephalus zou kunnen worden bepaald en vervolgens het herhalingsrisico globaal kon worden berekend (tabel 7).


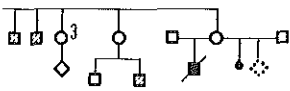


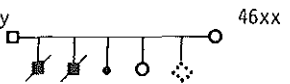
Tabel 7. Gegevens high-risk zwangeren en index-patienten.


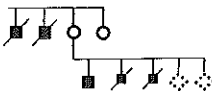


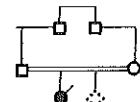
Zwangere	Anamnese	Index-patient	Diagnose	Herhalingskans (geschat)
1	■ ❖	♂ 2680 gr(ät); 3 mndn postpartum hydrocephalus CT scan: forse hydrocephalus t/m derde ventrikel, waarschijnlijk aquaductstenose infectieschema: negatief; chrom. onderzoek: 46xy	geïsoleerde hydrocephalie	5%
2	● ● ❖ cong. hartafw.	♀ 3250 gr(ät); 3 wkn postpartum hydrocephalus obductie: subependymale necrose met oude bloedingen en vaatwoekering in het gebied van sella media, lokale hydrocephalie infectieschema: negatief	geïsoleerde hydrocephalie	nihil tot 2%
3	■ ❖	♂ 3780 gr(ät); hydrocephalus, SO 47cm; obductie: sterk verwijde ventrikels(cortex 1mm), waarschijnlijk aquaductstenose infectieschema: negatief	geïsoleerde hydrocephalie	5%
4	■ ❖ toxoplasmose moeder: negatief	♂ 1990 gr(34 wkn); hydrocephalus, craniotomie durante partu obductie: hydrocephalus	geïsoleerde hydrocephalie	5%
5	● ○ ❖ toxoplasmose 1:256 direct postpartum, enkele wkn later 1:32	♀ (37 wkn); hydrocephalus, craniotomie dur. partu obductie: hydrocephalus, geen aanw. voor congenitale toxoplasmose	geïsoleerde hydrocephalie	2%


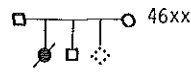
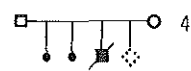



6		♂3000 gr(ät), SO 36cm; 5 wkn postpartum hydrocephalus CT scan: hydrocephalus, vnl. van occipitale hoornen, geen aanwijzingen voor bloedingen infectieschema: negatief	geïsoleerde hydrocephalie 5-25%
7	 toxoplasmose: negatief	♂3500 gr(ät), DBP 13cm; hydrocephalus obductie: verwijding vnl. occipitale hoornen en derde ventrikel, aquaduct vernauwd	geïsoleerde hydrocephalie 5%
8		♂(ät) hydrocephalus	geïsoleerde hydrocephalie 5%
9		♀(36 wkn) DBP 11,5cm; hydrocephalus	geïsoleerde hydrocephalie 2%
10		♂2490 gr(ät), DBP 14cm; hydrocephalus obductie: hydrocephalus	geïsoleerde hydrocephalie 5%
11	 in gravid.: febris e.c.i. vruchtwater: E.Coli toxoplasmose: negatief	♀3580 gr(ät); hydrocephalus obductie: hydrocephalus, zeer dunne cortex, cerebellum en hersenstam aanwezig liquor kweken foetus: negatief	geïsoleerde hydrocephalie 2%
12		♂4000 gr(ät); hydrocephalus obductie: hydrocephalus, purulente meningitis t.g.v. draininfectie	geïsoleerde hydrocephalie 5%
13	 ongeval	♂(ät) hydrocephalus	geïsoleerde hydrocephalie 5%

14		♂3750 gr(ät), klinisch geen asfyxie; 3 mndn postpartum hydrocephalus ventrikulografie: aquaductafsluiting toxoplasmose: negatief	geïsoleerde hydrocephalie 5%
15		♂3250 gr(ät); 3 mndn postpartum hydrocephalus CT scan en ventrikulografie: aquaductstenose infectieschema: negatief	geïsoleerde hydrocephalie 5%
16		♀3850 gr(ät); 4 dgn. postpartum hydrocephalus, SO 39,5 cm CT scan: wijde ventrikels o.b.v. aquaductstenose	geïsoleerde hydrocephalie 2%
17		♂2500 gr(34 wkn), SO 33cm; hydrocephalus obductie: hydrocephalus t.g.v. obstructie t.h.v. de basale cisternen, geen tekenen van infectie	geïsoleerde hydrocephalie 5%
18		♀(36 wkn), SO 50cm; hydrocephalus CT scan: max. verwijd ventrikelsysteem, hersenstam aanwezig, nagenoeg hydranencephalie	geïsoleerde hydrocephalie 2%
19		♀(ät), klinisch geen asfyxie; 4 wkn postpartum hydrocephalus. PEG: hydranencephalie infectieschema: negatief	geïsoleerde hydrocephalie 2%
20		♀1880 gr(36 wkn); 2 mndn postpartum hydrocephalus ventrikulografie: hydranencephalie obductie: hydranencephalie, aplasie 3e optische neuron, retinopathie, kleine bijniere toxoplasmose: negatief	geïsoleerde hydrocephalie 2%

21		♂3300 gr(ät); methylmalonzuuracedemie, macrocephalie CT scan: wijde ventrikels, subdurale hygromen	hydrocephalie bij bekende 25% voor methyl- stofwisselingsziekte malonacidemie onbekend voor hydrocephalie
22	spina bifida occulta 	♀3510 gr(ät); 2 mndn postpartum hydrocephalus PEG: communicerende hydrocephalus	hydrocephalie en neuraal- 5% buisafw. bij eerste graads familie lid
23		♀3525 gr(ät), SO 45cm; hydrocephalus, anusatresie CT scan: hydrocephalus t/m derde ventrikel, waar- schijnlijk aquaductstenose infectieschema: negatief	hydrocephalie met anus- 2-10% atresie; retrospectief: VACTERL-associatie met hydrocephalie
24	46xy  46xx	♂3500 gr(ät); hydrocephalus, anusatresie, agenesie rechter nier, laaggeïmplanteerde oren, megacolon, obductie: hydrocephalus internus en externus	hydrocephalie met anus- 5-10% atresie; retrospectief: VACTERL-associatie met hydrocephalie
25	46xy  46xx inf. schema: neg.	♂5060 gr(ät); hydrocephalus, anusatresie, hydro- ureter en hydronefrose links obductie: hydrocephalus internus, nauwe aquaductus Sylvii	hydrocephalie met anus- 5-10% atresie; retrospectief: VACTERL-associatie met hydrocephalie
26		♀2660 gr(36½ wkn); hydrocephalus, hoefijzernier obductie: hydrocephalus int. en ext., defect ten- torium cerebelli	hydrocephalie met hoef- 2-10% ijzernier; retrospectief: mogelijke VACTERL-asso- ciatie met hydrocephalie

27		♂ 2300 gr(35 wkn); hydrocephalus, hoefijzernier obductie: sterke verwijding beide laterale en derde ventrikel	hydrocephalie met hoefijzernier; retrospectief: mogelijke VACTERL-associatie met hydrocephalie	5-10%
28		♂ 3260 gr(ät), SO 45,5cm, hydrocephalus CT scan: cortex <0,5cm, aplasie vermis cerebelli, misvormde achterste schedelgroeve, wijde vierde ventrikel, beeld van Dandy-Walker anomalie obductie: mogelijk oud hemorrhagisch of ontstekingsproces als oorzaak afsluiting vierde ventrikel; primaire hypoplasie van het cerebellum niet uitgesloten	hydrocephalie met aanlegstoornis van het cerebellum	5-25% voor hydrocephalie 12,5% voor microcephalie
29		♀ 3690 gr(ät), SO 45cm; hydrocephalus obductie: hydrocephalus int., aanlegstoornis mesencephalon en telencephalon; aquaductus Sylvii en cerebellum afwezig	hydrocephalie met aanlegstoornis van het cerebellum	2-25%
30		♀ 3630 gr(ät); 4 dgn postpartum hydrocephalus, SO 39cm CT scan: verwijding beide laterale en derde ventrikel, vierde ventrikel in directe verbinding met cisterna magna, hypoplasie cerebellum; beeld v. Dandy-Walker anomalie	hydrocephalie met aanlegstoornis van het cerebellum	2-25%
31		a) ♂ 3000 gr(ät); hydrocephalus obductie: hydrocephalus int. en ext. b) ♂ 3300 gr(ät); hydrocephalus obductie: arhinencephalie, monoventrikel, afwezige falx cerebri, microgyrie infectieschema: negatief	holoprosencephalie	10-15%

- 32  $\text{♂}1585 \text{ gr}(32 \text{ wkn});$ hydrocephalus, cheilopalatoschizis, holoprosencephalie $\pm 6\%$
 uitwendige neus niet gevormd, kleine longen, agenesie van de nieren
 obductie: hydrocephalus
- 33  $\text{♂}4100 \text{ gr}(37 \text{ wkn}),$ SO 50cm; hydrocephalus x-gebonden hydrocephalie voor 50%
 CT scan: zeer wijde ventrikels, minimale schorsdikte, geen aanwijzingen voor aquaductstenose
- 34  a) $\text{♀} \pm 3000 \text{ gr}(\hat{a}t),$ SO 32cm; microphthalmie rechts, Warburg syndroom 25%
 hypertonie en convulsies, later hypotonie
 obductie: agyrie, wanordelijke opbouw van de cerebrale cortex, retinadysplasie e.a. oogafwijkingen, hydrocephalus internus, aanlegstoornis cerebellum
 infectieschema: negatief; chrom. onderzoek 46xx
 b) $\text{♀} 3280 \text{ gr}(\hat{a}t),$ SO 37,5cm; hydrocephalus, microphthalmie rechts
 obductie: idem (geen microscopie van de ogen)
 infectieschema: negatief; chrom.onderzoek: 46xx
- 35  aangeboren doofheid linker oor
 gestoorde GTT postpartum
 infectieschema: neg. $\text{♀} 3300 \text{ gr}(\hat{a}t),$ SO 48cm; hydrocephalus, agenesie van de onderkaak, misvormde en laag geïmplanteerde oren, hoog VSD hydrocephalie mogelijk o.b.v. een syndromale oorzaak 5-10%
 obductie: hydrocephalus, links geen duidelijke gehoorgang
 chrom.onderzoek: 46xx
- 36  $\text{♀}(24 \text{ of } 28 \text{ wkn});$ hydrocephalus, microphthalmie, hypertelorisme, palatumspleet, arthrogryposis hydrocephalie mogelijk o.b.v. een syndromale oorzaak 5-25%

		<p>multiplex congenita obductie: hydrocephalus internus</p>		
37	 infectieschema: neg.	<p>♀ 720 gr(26 wkn); hydrocephalus, klompvoeten, omphalocele</p>	hydrocephalie met M.C.A.	5%
38	<p>46xy</p>  <p>46xx</p>	<p>♀ 2040 gr(ät); hydrocephalus, klompvoeten, mongolide lidspleet, microphthalmie rechts, ontbrekende 5e phalanx alle extremiteiten</p>	hydrocephalie met M.C.A.	5%
39	<p>46xy</p>  <p>46xx</p>	<p>♂ 2875 gr(37 wkn); hydrocephalus, gedrongen bouw, korte nek, laag geïmplanteerde oren, weke delen oedeem, verwijde pyela, afgesloten ureteren, vrouwelijke inwendige genitalia obductie: hydrocephalus internus</p>	hydrocephalie met M.C.A.	5%
40		<p>♂ 3530 gr(ät), SO 46cm; hydrocephalus, cheilopalatoschizis obductie: hydrocephalus, aquaductafsluiting chrom. onderzoek: 46xy</p>	hydrocephalie met M.C.A.	5%
41		<p>♂ 1500 gr(36 wkn); hydrocephalus, misvormde rechter hand</p>	hydrocephalie met M.C.A.	5%
42	 infectieschema: neg.	<p>♂ (25 wkn); hydrocephalus, korte extremiteiten, afwijkingen aan de voeten, handen, neus en ogen obductie: hydrocephalus internus en externus</p>	hydrocephalie met M.C.A.	5%

Verklaring van de tekens:

■ ●	♂, ♀, hydrocephalie
□ ○	♂, ♀, gezond
▧	selectieve abortus
•	spontane abortus
◊	bestaande graviditeit
▣	♂, syndroom van Paine
SO	schedelontrek
MCA	multipele congenitale afwijkingen

7.3.1. Maternale leeftijd, rangorde van de indexpatient.

De leeftijd van de moeder ten tijde van de geboorte van de indexpatient varieerde van 16 tot 34 jaar, met een gemiddelde van 25,0 jaar. Dit is in overeenstemming met het gemiddelde van 24,6 jaar bij de 56 patienten van Bay et al (1979). Alleen Mac Mahon et al (1953) en Hay (1971) vonden een verhoogd risico met het vorderen van de leeftijd, met name boven de 35 jaar (zie 3.1.). Het geringe aantal van onze groep laat echter geen verstrekkende conclusies toe daar zij schattenderwijs slechts 3% vormen van de moeders die tussen 1966 en 1981 (de periode waarin de indexpatienten werden geboren) een kind met congenitale hydrocephalie kregen. Dezelfde beperking geldt voor de rangorde: bij 36 van 42 zwangeren (86%) was de indexpatient de eerstgeborene. Hoewel ook Haynes et al (1974) en Stevenson en Davison (1976) een hoger risico vonden bij primigravidae, is voorstelbaar dat bij een aangedaan eerste kind eerder onderzoek in een volgende zwangerschap wordt gevraagd.

7.3.2. Anamnese.

a) Algemeen

Alle 42 zwangeren waren gezond; zij leden niet aan diabetes mellitus of andere chronische ziekten en gebruikten geen medicijnen.

b) Familie

Bij twee zwangeren (28 en 33) waren er familieleden aangedaan, naast de voorafgaande eigen kinderen. Patiente 28 heeft twee broers en neefje (zoon van een zuster) met het syndroom van Paine. Dit is een x-gebonden recessief erfelijke aandoening gekenmerkt door microcephalie, mentale retardatie en spastische diplegie. Patiente 33 had twee broers die leden aan hydrocephalie (waarvan één tevens een spina bifida had). Beide families worden later in dit hoofdstuk uitvoerig besproken. Consanguiniteit bestond bij twee zwangeren (6 en 36).

c) Verloop van de graviditeit waaruit de indexpatient is voortgekomen.

Drie vrouwen gebruikten antibiotica, voor een urineweginfectie (1 en 13) en voor een pneumonie (25). Patiente 1 gebruikte tevens een antimeticum in het begin van de graviditeit. Patiente 37 kreeg

een kuur norethisteron voorgeschreven doch bleek na het uitblijven van een onttrekkingsbloeding reeds zwanger te zijn. Voor zover bekend lijken geen van deze medicamenten een relatie te hebben met het ontstaan van een hydrocephalie. Patiente 11 had perioden van koorts e.c.i. in de laatste weken van de graviditeit, zonder medicamenteuze behandeling. Hoewel later E.Coli werd gekweekt uit het vruchtwater was de liquor van het kind steriel en werden geen aanwijzingen gevonden voor een congenitale infectie.

Alle andere zwangerschappen verliepen zonder problemen.

7.3.3. Geslacht van de indexpatienten.

Er waren 19 meisjes en 25 jongens in het totaal van 44 indexpatienten. Een wat hogere frequentie bij jongens wordt in een aantal andere series (3.1.) eveneens gevonden.

7.3.4. Leeftijd indexpatient op het tijdstip dat de diagnose hydrocephalie werd gesteld.

Bij 28 (64%) indexpatienten werd de diagnose ante partum (in alle gevallen na 28 weken) of durante partu gesteld. Vier maal (9%) was er sprake van een intrauteriene vruchtdood waarbij pas na de geboorte de hydrocephalus werd vastgesteld.

Bij 12 (27%) indexpatienten werd de diagnose gesteld tussen de 4e dag en 3e maand postpartum. Anamnesticch zou bij 2 patienten (14 en 32) het hoofd vanaf het begin te groot geweest zijn, doch schedelomtrekken werden niet gemeten.

Speciale aandacht verdient het verloop van de partus en de eerste dagen na de geboorte om eventuele perinatale oorzaken te onderscheiden.

Bij 10 van deze 13 indexpatienten waren daarin geen bijzonderheden. Twee indexpatienten (14 en 19) loosden intrauterien meconium en werden na een langdurige uitdrijvingsperiode met behulp van fundusexpressie en episiotomie geboren, doch zonder klinische tekenen van asfyxie. Eén indexpatient (15) werd na een niet vorderende uitdrijving per sectio caesarea geboren, met eveneens een goede Apgar score.

Direct postpartum hebben vier indexpatienten problemen gehad (20,21,

34a en b), die echter niet de oorzaak van de hydrocephalie hebben kunnen zijn gezien de gestelde diagnoses (hydranencephalie, methylmalonacidemie, HARD + E syndroom).

7.3.5. Bevindingen bij röntgenonderzoek en obductie van de indexpatienten.

36 kinderen (82%) werden dood geboren of overleden enige tijd na de geboorte. Bij 9 (25%) hiervan werd géén hersenobductie verricht. Vier maal was vóór het overlijden wel röntgenonderzoek of transilluminatie gedaan waarbij werden vastgesteld een hydranencephalie (18 en 19), aanwijzingen voor een Dandy-Walker anomalie (30) en een verwijd ventrikelsysteem met subdurale hygromen (21). Van de overige vijf indexpatienten die geen obductie ondergingen werd evenmin röntgenonderzoek verricht. Allen toonden een sterk vergrote schedel bij de geboorte, drie zonder andere uitwendige afwijkingen (8,9 en 13), één met een misvormde rechter hand (41) en één met multipele congenitale afwijkingen (38). Bij 27 van de overleden indexpatienten (75%) werd obductie verricht waarvan de bevindingen in tabel 7 staan vermeld.

7.3.6. Aanvullende gegevens over de indexpatienten.

a) Onderzoek naar intra-uteriene infecties werd na de partus bij 24 (58%) moeders en/of indexpatienten gedaan. Een congenitale toxoplasmose infectie kon op grond van serologisch onderzoek in 23 van de 24 gevallen worden uitgesloten. Bij één moeder (5) was de toxoplasmose titer na de partus 1:256, enkele weken later 1:32. Bij obductie van het kind werden echter geen aanwijzingen gevonden voor een congenitale toxoplasmose infectie. Onderzoek naar een intrauteriene cytomegalie infectie werd bij 18 van de 24 moeders verricht, steeds met negatief resultaat. Eén moeder (17) had een positieve rubella titer: 1:64, en IgM 0,16 g/l. Bij de indexpatient werd een afsluiting van de basale cisternen gevonden die mogelijk een infectie als oorzaak kan hebben. Het hersenweefsel vertoonde echter microscopisch geen tekenen van een infectie.

b) Chromosomen onderzoek werd in 11 van de 42 gezinnen verricht.

Slechts vijf maal (12%) werd een karyogram van de indexpatient vervaardigd (1, 34a en b, 35 en 40), zes maal van beide ouders en twee maal alleen van de moeder. Steeds werd een normaal chromosomen patroon gevonden.

7.4. Classificatie van congenitale hydrocephalie bij de indexpatienten.

Hoewel de beschikbaarheid van diagnostische gegevens van de indexpatienten (25% van de overledenen werd niet geobduceerd, uitwendige foto's waren vrijwel nooit aanwezig, infectie-onderzoek bij 58%, chromosomenonderzoek van de indexpatienten slechts bij 12% en röntgen-onderzoek in minder dan de helft van de niet-geobducteerde kinderen) niet optimaal was, is geprobeerd de indexpatienten naar vermoede oorzaak of associaties van aangeboren afwijkingen in te delen. Daarbij is tevens het herhalingsrisico aangegeven gebaseerd op de vermoedelijke genetische ontstaanswijze (tabel 7).

Uit de verkregen gegevens leek namelijk voldoende duidelijk dat een perinatale of exogene oorzaak uitgesloten dan wel onwaarschijnlijk was, zodat dus in principe voor alle indexpatienten geldt dat hun afwijking op een erfelijke oorzaak kan berusten.

Gekozen werd voor een indeling in de volgende categorieën:

- A. geïsoleerde hydrocephalie (indexpatienten 1 t/m 20)
- B. hydrocephalie met een bekende stofwisselingsziekte (indexpatient 21)
- C. hydrocephalie en een neuraalbuisafwijking bij een eerste graads familielid (indexpatient 22).
- D. hydrocephalie met multipele congenitale afwijkingen (indexpatienten 23 t/m 42).

A. Geïsoleerde hydrocephalie (1 t/m 20)

De indexpatienten 1 t/m 17 hadden, voor zover bekend, een geïsoleerde hydrocephalus, d.w.z. zonder andere intra- of extracraniële afwijkingen (3.2.1.). Dit was ook het geval bij indexpatient 31a die echter op grond van de andere afwijkingen in de familie in categorie D4 (zie blz. werd ingedeeld. Bij zes indexpatienten was er sprake van een aqua-

ductstenose (1,3,7, 14, 15 en 16). Het vinden van een aquaductstenose heeft mogelijk enige classificerende betekenis. Er wordt echter aan getwijfeld of dit een primair dan wel secundair proces is bij geïsoleerde hydrocephalie (Masters 1977, McMillan en Williams 1977, Nugent et al 1979). Een moeizaam verlopende partus zou bij indexpatient 14 verantwoordelijk geweest kunnen zijn voor het ontstaan van de hydrocephalus met secundair de aquaductstenose; er werden echter bij dit kind geen aanwijzingen gevonden voor een intracraniale bloeding van enige omvang. Bij de indexpatienten 6, 10 en 11 gaf röntgenologisch onderzoek of obductie geen aanwijzingen voor de oorzaak van de hydrocephalus. Op grond van de obductiebevindingen zou bij indexpatient 2 aan een perinatale beschadiging gedacht kunnen worden hoewel de zwangerschap en partus ongestoord verliepen. De oorzaak van de afsluiting t.h.v. de basale cisternen bij indexpatient 17 was niet duidelijk. Bij de overige zes indexpatienten is het niet zeker of de hydrocephalus toch niet met andere intracerebrale afwijkingen gepaard ging gezien de ernstige beschadiging van de hersenen na craniotomie durante partu (4 en 5) en een uitgebreide purulente meningitis (12) of het ontbreken van röntgenonderzoek en obductiegegevens (8,9 en 13). Het herhalingsrisico voor de categorie geïsoleerde hydrocephalie stelden wij op 2% indien de indexpatient een meisje was en 5% indien de indexpatient een jongen was. In de literatuur wordt voor geïsoleerde hydrocephalie een herhalingsrisico opgegeven variërend van 1,4 tot 2,9% (Smithells et al 1968, Lorber en De 1970, Burton 1979, Bay et al 1979, Adams et al 1982). Hoewel in deze studies het herhalingsrisico voor geïsoleerde hydrocephalie met aquaductstenose hoger lag (5,7 à 6%) hebben wij, om eerder genoemde redenen, deze groep niet onderscheiden van de indexpatienten met geïsoleerde hydrocephalie zonder aquaductstenose. Het herhalingsrisico na een mannelijke indexpatient ligt ruim twee maal zo hoog dan na een vrouwelijke indexpatient (Burton 1979, Howard et al, 1981, Adams et al 1982) hetgeen zowel geldt voor hydrocephalie met als zonder aquaductstenose.

In de categorie geïsoleerde hydrocephalie bevindt zich één indexpatient (6) waarvan de ouders consanguïen zijn; hier is met een mogelijk auto-

somaal recessief erfelijkheidspatroon rekening te houden. Het herhalingsrisico varieert in dit geval van 5 tot 25%.

De diagnose hydranencephalie werd bij drie indexpatienten gesteld bij resp. CT scanning en pneumencephalografie (indexpatienten 18 en 19) en bij obductie (indexpatient 20). Zoals besproken in hoofdstuk 3 betreft het hier een zodanige verwijding van de ventrikels dat de hersenmantel extreem dun is geworden. De oorzaak kan, evenals bij geïsoleerde hydrocephalie, verworven of genetisch bepaald zijn. Een specifieke diagnose kon bij geen van de drie indexpatienten worden gesteld. Vanwege het ontbreken van gegevens over de microscopische structuur van de cortex zijn er onvoldoende argumenten om aan te nemen dat indexpatient 20 aan het Warburg syndroom leed.

Voor de indexpatienten 18 t/m 20, met een maximaal verwijd ventrikelsysteem zonder andere afwijkingen, geldt hetzelfde herhalingsrisico als voor geïsoleerde hydrocephalie: 2 á 5%.

B. Hydrocephalie bij een bekende stofwisselingsziekte (21)

Indexpatient 21 had een geringe hydrocephalus, gepaard gaande met subdurale hygromen, bij een methylmalonacidemie. Hydrocephalie is beschreven als complicatie bij deze en andere stofwisselingsziekten (Becker en Beck 1983, Fowler et al 1975). De hydrocephalus wordt enerzijds verklaard door een storing in de liquor circulatie ten gevolge van accumulatie van afbraakprodukten in de leptomeningen en anderzijds door beschadiging van het hersenweefsel t.g.v. de stofwisselingsstoornis zelf. In het laatste geval ontstaan (sub)corticale necrose en subependymale bloedingen die niet te onderscheiden zijn van de gevolgen van perinatale asfyxie.

Het herhalingsrisico voor methylmalonacidemie is 25% (autosomaal recessief). Prenatale diagnostiek van deze stofwisselingsziekte is mogelijk. De kans op hydrocephalie bij deze aandoening is gering.

C. Hydrocephalie en een neuraalbuis defect (NBD) bij eerste graads familielid (22)

De vader van indexpatient 22 heeft een spina bifida occulta. Over het verhoogde risico (+ 2%) op hydrocephalie bij een eerste graads familielid met een NBD werd reeds gesproken (3.2.1. en 7.1.). Het risico op hydrocephalie in deze familie moet, na de geboorte van de indexpatient, gesteld worden op 5%.

D. Hydrocephalie met multipele congenitale afwijkingen (23 t/m 42)

1) Hydrocephalie met een anusatresie (23, 24 en 25)

Drie indexpatienten hadden een anusatresie : 23, 24 (in combinatie met laaggeïmplanteerde oren, megacolon en agenesie van de rechter nier) en 25 (in combinatie met een hydroureter- en nefrose links). Retrospectief betreft het hier mogelijk de recent beschreven combinatie van de VACTERL-associatie (vertebrale, anale, cardiovasculaire tracheo-oesophageale, renale en ledemaatafwijkingen) met hydrocephalie (Briard et al 1984), waarvoor een autosomaal recessief overervingspatroon zou kunnen bestaan in sommige families (zie 3.2.1.). Destijds werd nog overwogen dat de afwijkingen (hydrocephalie en anusatresie) verschillende manifestaties zouden kunnen zijn van een "mid-line defect" (Opitz en Gilbert 1982).

Het herhalingsrisico werd destijds empirisch geschat tussen 2 en 10%, hetgeen ook met de recentere literatuurgegevens in overeenstemming lijkt.

2) Hydrocephalie met een hoefijzernier (26 en 27)

Twee indexpatienten (26 en 27) hadden een hoefijzernier. In de literatuur zijn over deze combinatie van afwijkingen weinig gegevens bekend zodat aanvankelijk aan een ontwikkelingsstoornis van de "mid-line" als gemeenschappelijke oorzaak gedacht werd (Opitz en Gilbert 1982), met een empirisch geschat herhalingsrisico van maximaal 10%. Ook hier is reclassificatie mogelijk als een VACTERL-associatie met hydrocephalie (Briard et al 1984).

3) Hydrocephalie met een aanlegstoornis van het cerebellum (28,29 en 30)

Bij indexpatient 29 was het cerebellum afwezig evenals de aqueductus

Sylvii en bestond er een aanlegstoornis van het telen- en mesencephalon. Bij indexpatienten 30 en 28 liet de CT scan het beeld van een Dandy-Walker anomalie zien. In het eerste geval werd helaas geen obductie verricht; in het tweede geval vermeldt het obductieverslag dat een aanlegstoornis van het cerebellum niet is uitgesloten. Op grond van de familie-anamnese zou de moeder van indexpatient 28 draagster kunnen zijn van het syndroom van Paine (zie 7.3.2.b). Hierbij komt hypoplasie van het cerebellum voor (Paine 1960, Oka en Mandai 1968), zodat mogelijk een relatie bestaat tussen de cerebrale afwijkingen bij indexpatient 28 en het syndroom van Paine. Hoewel dit in de literatuur niet werd beschreven zou wisselende expressie van dit syndroom verondersteld kunnen worden m.a.g. hydrocephalie i.p.v. microcephalie. In dit geval moet men met een herhalingskans van 50% voor iedere zoon rekening houden. Indien de indexpatient niet aan het syndroom van Paine leed, heeft een zoon van deze moeder in ieder geval een kans van 25% op microcephalie, mentale retardatie en spastische diplegie. Herhalingsrisico's van het Dandy-Walker syndroom en aanlegstoornissen van het cerebellum (agenesie, hypoplasie) in combinatie met hydrocephalie zijn sterk afhankelijk van de oorzaak (zie 3.2.1.) en kunnen variëren van enkele tot 25%.

4) Hydrocephalie met een bekende syndromale oorzaak (31 t/m 34)

I. Holoprosencephalie (31a en b, 32)

Deze ontwikkelingsstoornis van de frontale hersenen en schedel en het aangezicht is etiologisch en genetisch heterogeen (3.2.1.). De erfelijke vormen tonen bovendien variabiliteit binnen één familie (De Myer 1977, Cohen 1982). Bij indexpatient 32 zijn de beschreven afwijkingen suggestief voor holoprosencephalie. De oorzaak is in dit geval niet aan te geven daar in de familie holoprosencephalie niet voorkomt. Het geboortegewicht van het kind dat na de indexpatient is geboren (4750 gr > P97,7) doet maternale (zwangerschaps) diabetes vermoeden. Een GTT werd helaas niet verricht. Trisomie 13 zou ook een oorzaak kunnen zijn doch chromosomenonderzoek werd evenmin verricht. Het herhalingsrisico bij een sporadisch geval van holoprosencephalie is $\pm 6\%$ (Cohen 1982). Bij indexpatient 31a werd uitsluitend een hydrocephalus gevonden doch

obductie bij zijn broer (31b) toonde holoprosencephalie aan. Een recessief erfelijke vorm van hydrocephalie/holoprosencephalie is derhalve in deze familie mogelijk met een herhalingsrisico van 25%. Het zou echter ook om een multifactoriële aandoening kunnen gaan met een herhalingskans van 8 à 10% na beide indexpatienten. Neemt men zowel de autosomaal recessieve als de multifactoriële erfelijkheid in overweging dan bedraagt het risico op hydrocephalie 10 à 15%.

II. X-gebonden hydrocephalie (33)

De familie-anamnese van indexpatient 33 (twee aangedane ooms van maternale zijde waarvan één tevens een spina bifida had) wijst op X-linked hydrocephalie en veronderstelt draagsterschap van de moeder van de indexpatient. Hij vertoont de bij dit syndroom beschreven mentale retardatie en flexie deformatie van de duimen. Een aquaductstenose kon niet worden aangetoond. Daar het herhalingsrisico voor een mannelijke foetus 50% bedraagt koos het echtpaar in de tweede en derde graviditeit voor afbreking van de zwangerschap na geslachtsbepaling d.m.v. vruchtwateronderzoek. De in dit proefschrift beschreven methode van echoscopische ventrikelmeting stond toen nog niet tot onze beschikking.

III. Warburg of HARD + E syndroom (34a en 34b)

De afwijkingen beschreven bij indexpatienten 34a en 34b passen bij het Warburg syndroom (zie 3.2.1.). De diagnose werd gesteld door B.G.A. ter Haar, kinderarts-geneticus, hoofd werkgroep erfelijkheidsadviezen Sint Radboudziekenhuis, Nijmegen. Bij microscopisch onderzoek van de hersenen vond men de bij dit syndroom passende wanordelijke opbouw van de cortex. Het syndroom is autosomaal recessief erfelijk en heeft dus een herhalingskans van 25%.

5) Hydrocephalie met mogelijke syndromale oorzaak (35 en 36)

Een deel van de afwijkingen bij indexpatient 35 zouden kunnen passen bij het hydrolethalus syndroom, namelijk de agenesie van de onderkaak en het VSD. De zwangerschap werd voor zover bekend echter niet gecompliceerd door een hydramnion dat een obligaat kenmerk van de syndroom zou zijn (Salonen et al 1981). Bij de moeder bestaat een aangeboren binnenoordoortheid links zodat ook aan het Treacher Collins syndroom en het Pierre Robin syndroom gedacht zou kunnen worden. Van 39 patienten

met het Pierre Robin syndroom kwam hydrocephalie voor bij één patient en oorafwijkingen bij 11 patienten (Smith en Stowe 1961). De glossop-tosis en palatoschizis die bij dit syndroom passen vertoonde de index-patient echter niet. Het Pierre Robin syndroom kan sporadisch optreden of genetisch bepaald zijn. Het herhalingsrisico wordt bij deze patiente geschat op 5 à 10%.

Indexpatient 36 toonde microphthalmie, suggestief voor het Warburg syndroom (autosomaal-recessief). Obductiegegevens van de ogen ontbreken echter. De arthrogryposis multiplex congenita kan worden verklaard door langdurige immobiliteit in utero (Fowler et al 1972). Hypertelorieme en palatoschizis zijn overigens geen expliciete kenmerken van het Warburg syndroom (Warburg 1978). Het herhalingsrisico kan in deze familie, met consanguine ouders, 25% zijn.

6) Hydrocephalie met andere (multipele) congenitale afwijkingen (37 t/m 42)

De indexpatienten 37 t/m 42 hadden afwijkingen die, met de ons ter beschikking staande gegevens, niet nader te rubriceren zijn. Deels zou het om genetisch bepaalde afwijkingen kunnen gaan (autosomaal recessief of eventueel geslachtsgebonden erfelijk), deels om multifactorieel erfelijke of niet-erfelijke aandoeningen. De herhalingskans voor deze groep werd schattenderwijs dan ook op 5% gesteld.

7.5. Bespreking.

In dit hoofdstuk is getracht een geselecteerde groep van 42 high-risk zwangeren te classificeren naar de oorzaak of aard van de hydrocephalie bij een vorig kind (of kinderen). Met de beschikbare gegevens kon bij geen van deze kinderen (de indexpatienten) een chromosomale of infectieuze oorzaak worden aangetoond.

Voor zeker 41 zwangeren zou de oorzaak van de hydrocephalus bij de indexpatient (mede) erfelijk bepaald kunnen zijn.

Bij drie indexpatienten zou gezien de bevindingen bij hersenobductie wel aan een perinatale beschadiging gedacht kunnen worden.

Bij indexpatient 2, geboren na een ongecompliceerde graviditeit en partus, werd subependymale necrose met oude bloedingen gevonden. Een

verklaring voor een eventuele cerebroventrikulaire bloeding is dus niet duidelijk hoewel deze wel beschreven zijn bij à terme kinderen die zonder problemen werden geboren (Hill en Morgan, 1984). Ondanks het feit dat de moeder van deze indexpatient wellicht niet in de high-risk groep hoort, werd de derde zwangerschap toch echoscopisch gecontroleerd, temeer daar in de tweede zwangerschap een kind met een aangeboren hartafwijking werd geboren.

Indexpatient 17 vertoonde bij obductie een obstructie t.h.v. de basale cisternen, zonder aanwijzingen voor infecties. Een perinatale bloeding bij dit prematuur geboren kind lijkt uitgesloten daar reeds 6 weken voor de partus m.b.v. echografie een veel te grote schedel werd geconstateerd.

Bij indexpatient 28 zag men bij obductie tekenen van een bloeding of ontsteking, hoewel de mogelijkheid van een primaire aanlegstoornis van het cerebellum niet was uitgesloten.

Indexpatient 21 leed aan methylmalonacidemie. De hydrocephalus is bij deze patient secundair aan de stofwisselingsziekte (zie 3.2.1.). Bij deze zwangere was enzymbepaling in de gekweekte vruchtwatercellen de primaire methode van prenatale diagnostiek, en werd ventrikelmeting slechts ter geruststelling gedaan daar de kans op geïsoleerde hydrocephalie waarschijnlijk gering is.

Het risico op een kind met hydrocephalie bij de high-risk zwangeren varieerde van 2 tot 25%, t.o.v. het populatierisico van 0,05%. Bij patiente 33 bestaat zelfs een risico van 50% voor iedere zoon. Met name in de categorie "bekende syndromale oorzaak" zijn de herhalingskansen het hoogst.

Een nauwkeuriger risicobepaling was wellicht mogelijk geweest in een aantal gevallen, indien meer informatie beschikbaar geweest was over chromosoompatroon, onderzoek naar mogelijke infecties, maternale diabetes en vooral over obductie, met gegevens niet alleen over de hersenen, maar ook een uitvoerige beschrijving en foto's van uitwendige vormafwijkingen en röntgenfoto's van het skelet.

Het verloop van 43 zwangerschappen van de 42 high-risk zwangeren worden in hoofdstuk 8 besproken.

Hoofdstuk 8

ECHOSCOPISCH ONDERZOEK BIJ DE HIGH-RISK ZWANGEREN.

8.1. Inleiding.

De echoscopische bepaling van de ventrikel-hemisfeer ratio bij de foetus is essentieel voor ouders met een verhoogd risico op een kind met congenitale hydrocephalie. In geval van ventrikelverwijding dient nauwkeurig te worden gekeken naar andere intracraniele afwijkingen die prognostisch mede van belang zijn. Het voordeel de diagnose hydrocephalie vroeg in de zwangerschap te stellen (begin tweede trimester), kwam reeds ter sprake (hoofdstuk 6).

Voor de meeste ouders zal het prenatale onderzoek neerkomen op het vaststellen van een normale ontwikkeling van het venkelsysteem. Meerdere metingen zijn hiervoor noodzakelijk omdat het moment van ontstaan van ventrikelverwijding varieert en vooraf niet bekend is. In een prospectief onderzoek bij 42 zwangeren met een verhoogd risico (hoofdstuk 7) werden ventrikel-hemisfeer ratio's gemeten in het tweede trimester en de betrouwbaarheid en gevoeligheid van deze bepaling beschouwd.

8.2. Uitvoering van het onderzoek.

Bij 42 high-risk zwangeren (met 43 zwangerschappen en 44 foeten) werd echoscopie verricht i.v.m. een verhoogd risico op hydrocephalie of een met hydrocephalie gepaard gaand syndroom (hoofdstuk 7). Eén zwangere had een gemelli graviditeit (patiente 14 tabel 7 en 8) en van één patiente werden twee achtereenvolgende zwangerschappen onderzocht (patiente 33).

Zevenendertig patienten bezochten het spreekuur voor prenatale diagnostiek in het eerste trimester van de zwangerschap. Tijdens dit bezoek vond een gesprek plaats met een arts van de afdeling klinische genetica en werd echoscopisch de graviditeitsduur bepaald. Bij deze patienten werd in de 16e of 17e week amniocentese verricht voor bepaling van het α -foetoproteïne in het vruchtwater (zie 3.2.1.). Tevens

werd een foetaal karyogram vervaardigd voor geslachtsbepaling i.v.m. een x-gebonden afwijking (patiente 33) of ter uitsluiting van chromosomale afwijkingen (bij een aantal patienten op indicatie i.v.m. multipelere congenitale afwijkingen bij een vorig kind; bij de overige patienten om de kans op de geboorte van een kind met afwijkingen zo klein mogelijk te maken).

Bij patiente 21 werd primair enzymonderzoek in gekweekte vruchtwatercellen gedaan i.v.m. de herhalingskans van methylmalonacidemie.

Bij vijf patienten werd geen amniocentese verricht daar zij door de behandelend gynaecoloog (patienten 17 en 27) of de adviserend klinisch-geneticus (patienten 16 en 34) uitsluitend voor foetale ventrikelmetingen werden verwezen, terwijl één patiente (28) na genetic counseling zelf van de punctie afzag.

Het echoscopisch onderzoek werd verricht met een compound B scanner (Diasonograph, EMJ, frequentie 3 MHz, snelheid 1600 m/sec) en een real-time linear array scanner (Toshiba, frequentie 3 MHz, snelheid 1540 m/sec).

Voorafgaand aan het onderzoek werd met de patienten (en hun echtgenoten) besproken dat diagnostiek van vroeg in de zwangerschap (16e - 22e week) optredende hydrocephalie m.b.v. echoscopie mogelijk is, maar dat het moment van ontstaan van de ventrikelverwijding kan variëren zodat gedurende het tweede trimester het onderzoek een aantal malen herhaald moet worden.

Het eerste onderzoek werd verricht tussen 16 en 21 weken. De foetale distantia biparietalis, V/H ratio, schedelomtrek en buikomtrek werden gemeten volgens de in hoofdstuk 5 beschreven methoden. De meetresultaten werden afgelezen op de in hoofdstuk 5 getoonde grafieken.

Het onderzoek werd in principe vier-wekelijks herhaald. Bij een afwijkende V/H ratio of onmogelijkheid deze te meten i.v.m. de foetale ligging vond herhaling eerder plaats.

Achtendertig zwangerschappen werden gecontroleerd tot 27 weken of later. Twee patienten kwamen bij resp. 21 en 22 weken voor het laatst. De reden hiervoor was bij de eerste patiente de grote afstand, terwijl de tweede patiente geen consequenties wilde verbinden aan eventuele af-

wijkingen vastgesteld na deze periode.

Drie zwangerschappen werden getermineerd i.v.m. een abnormale V/H ratio (zie 8.6).

Per zwangerschap werden 2 tot 6 onderzoeken gedaan met een gemiddelde van 4, in totaal 174 onderzoeken.

Naast het verrichten van eerder genoemde metingen werden andere intra- en extracraniele foetale structuren onderzocht, vooral als deze betrokken waren bij complexe misvormingen van een voorafgaand kind in het gezin (indexpatient).

8.3. Resultaten van de metingen.

De resultaten van de metingen van de V/H ratio, schedelomtrek en buikomtrek worden weergegeven in de figuren 8.1. t/m 8.3, voor zover ze werden verricht tussen 16 en 29 weken. Veertig foeten hadden bij ieder onderzoek een V/H ratio onder de betrouwbaarheids bovengrens voor de betreffende zwangerschapsduur. Bij één foetus lag de V/H ratio (0,46) bij 19 weken net hierboven. Echter bij 22 en 26 weken was de ratio resp. 0,35 en 0,31 zodat er van ventrikelverwijding geen sprake was. Bij deze 41 foeten werden geen andere intra-of extracraniele afwijkingen gezien die bij de betreffende indexpatienten aanwezig waren of beschreven zijn bij het syndroom waar de indexpatient aan leed. Alle ventrikelmetingen (bij 30 patienten) die na 29 weken zijn verricht toonden waarden van 0,31 of lager.

Bij drie foeten (van patienten 31, 33 en 34) werden bij herhaling abnormale VH ratio's gevonden (zie 8.6.).

De groei van de foetale schedel- en buikomtrek bij patiente 28 (met risico voor x-linked microcephalie bij de foetus) wordt getoond in fig. 8.4 en 8.5.

8.4. Uitkomsten van de zwangerschappen met normale foetale V/H ratio's.

Aan alle behandelend gynaecologen of huisartsen werd gevraagd na de partus de volgende gegevens te verstrekken :

datum van de partus

verloop van de zwangerschap en partus

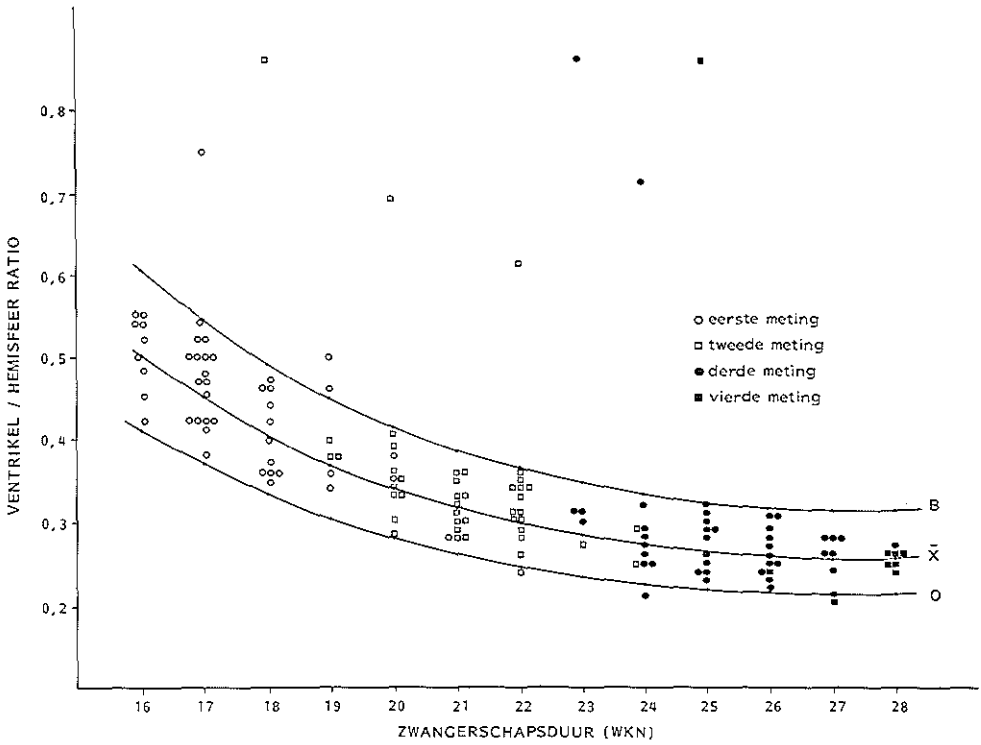


Fig. 8.1. De foetale ventrikel-hemisfeer ratio's in het tweede trimester in 43 high-risk zwangerschappen
 \bar{x} gemiddelde
 B betrouwbaarheids bovengrens
 O betrouwbaarheids ondergrens

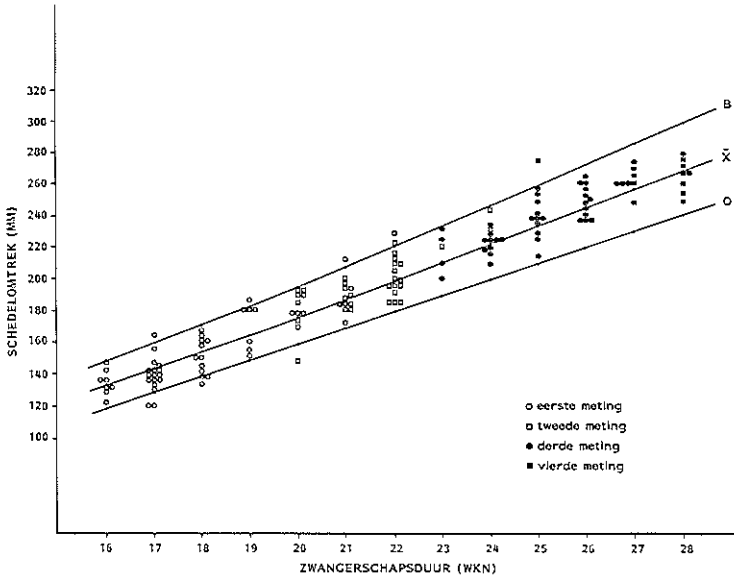


Fig. 8.2. De foetale schedelomtrek in het tweede trimester in 43 high-risk zwangerschappen

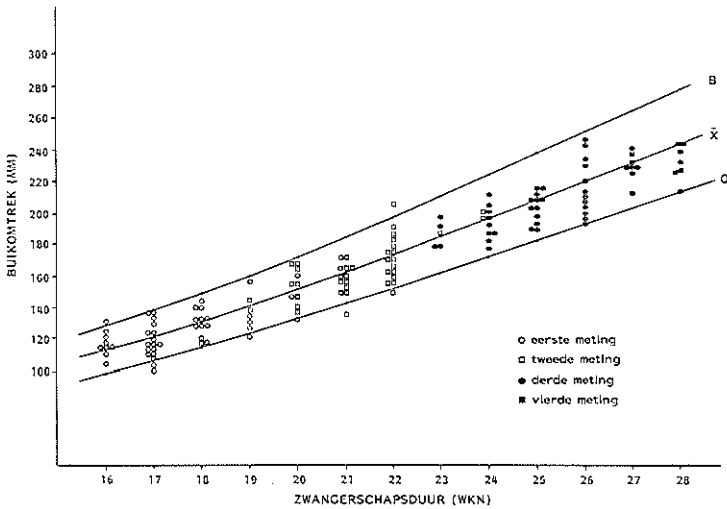


Fig. 8.3. De foetale buikomtrek in het tweede trimester in 43 high-risk zwangerschappen

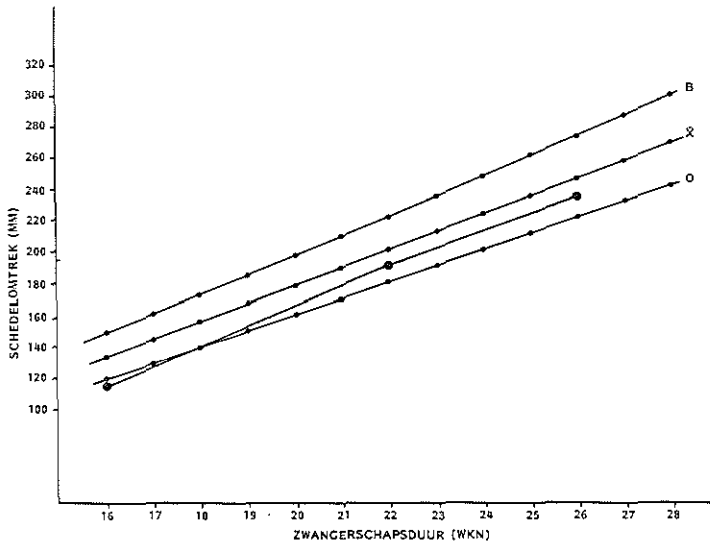


Fig. 8.4. Groei van de schedelomtrek in het tweede trimester van de foetus van patiente 28 (verhoogd risico voor x-linked microcephalie)

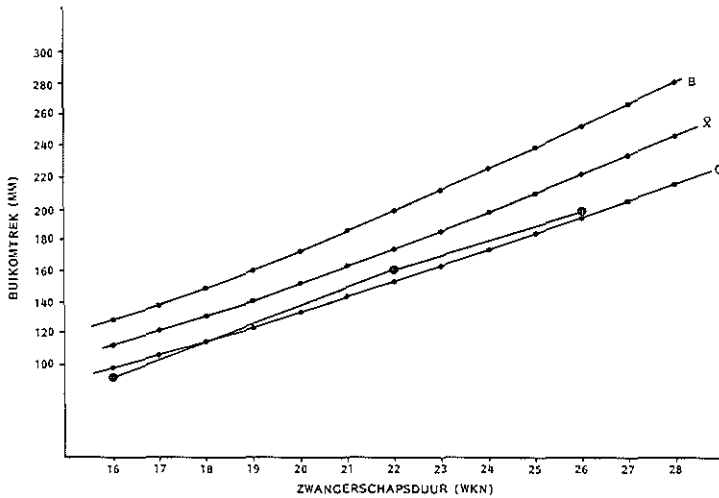


Fig. 8.5. Groei van de buikomtrek in het tweede trimester van de foetus van patiente 28

Apgar score na 1 en 5 minuten

geslacht van het kind

gewicht, lengte en schedelomtrek bij de geboorte

bijzonderheden bij lichamelijk onderzoek van het kind.

Tabel 8 vermeldt de zwangerschapsduur bij de partus, het geslacht, het verloop van de partus, de Apgar score, het geboortegewicht in percentielen (Kloosterman 1970) en de schedelomtrek (Nellhaus 1968).

Veertig kinderen werden levend geboren zonder tekenen van hydrocephalie. Het eerste kind van de gemelli graviditeit (patiente 14) overleed intra-uterien, waarschijnlijk t.g.v. placentaire insufficiëntie. Bij obductie was er een diafragma defect; intracranieel werden geen afwijkingen gevonden. Achtendertig zwangerschappen eindigden à terme (37-42 weken). Bij patiente 33 werd bij 36⁵ weken i.v.m. gebroken vliezen een primaire sectio caesarea verricht wegens een groot litteken in utero. De gemelli graviditeit eindigde bij 34² weken.

Alle zwangerschappen verliepen ongestoord m.u.v. een opname kort voor de partus i.v.m. hypertensie (RR 150/100 mmHg, patiente 13), en orale behandeling met isoxsuprine wegens een contractiele uterus en een diabetesdiët i.v.m. een gestoorde GTT (patiente 35). Achtentwintig kinderen werden vlot langs vaginale weg in hoofdligging geboren. Vijf maal vond een vaginale kunstverlossing plaats i.v.m. een niet vorderende uitdrijving, één kind werd per partiele stuitextractie geboren. Vijf keer werd een sectio caesarea verricht : 4 primair, één secundair wegens niet vorderen van de baring.

Er werden 19 jongens en 22 meisjes (waarvan één intrauterien overleden) geboren.

Alle levend geboren kinderen hadden na 5 minuten een Apgarscore van 7 of meer, hoewel de precieze score bij drie patienten niet bekend was. Vierendertig van de 41 kinderen hadden een geboortegewicht tussen de 10e en 90e percentiel volgens Kloosterman (1970). Drie kinderen en de intrauterien overleden foetus hadden geboortegewichten onder de 10e percentiel; drie kinderen hadden geboortegewichten boven de 90e percentiel.

Bij zesentwintig kinderen werd bij de geboorte een normale schedelomtrek

Tabel 8. Uitkomsten van 43 high-risk zwangerschappen.

Zwangere	Amen. bij partus (wkn)	Verloop partus*	Geslacht	Apgar score na 1' en 5'	Geboorte gewicht in percentielen ^v	Schedelontrek ^o bij de geboorte
1	40		M	9/10	P 10-90	norm.
2	38		V	8/10	P 10-90	norm.
3	39	prim. S.C.	M	10/10	< P 10	-
4	40 ⁵		V	9/10	P 10-90	-
5	41 ⁴		V	9/10	P 10-90	norm.
6	41 ²		V	9/10	P 10-90	norm.
7	41		M	9/10	P 10-90	norm.
8	40 ²		V	8/9	P 10-90	norm.
9	39 ¹		M	9/-	< P 10	-
10	39 ⁶	prim. S.C.	M	8/9	P 10-90	norm.
11	41 ²		V	9/10	P 10-90	norm.
12	40 ⁵		V	10/10	P 10-90	norm.
13	39 ²		M	9/10	> P 90	norm.
14	34 ²		V	I.U.V.D.	< P 10	n.v.t.
			M	8/10	P 10-90	norm.
15	39 ⁴	prim. S.C.	M	9/10	P 10-90	norm.
16	39 ⁵		V	6/8	P 10-90	norm.
17	40		M	10/10	P 10-90	norm.
18	40		M	9/10	P 10-90	norm.
19	39 ³		V	goed	P 10-90	norm.
20	42	V.E.	V	9/10	P 10-90	norm.
21	40 ⁶		V	7/9	P 10-90	norm.
22	38 ²		M	9/9	P 10-90	norm.
23	40		V	9/10	P 10-90	norm.

24	39 ⁶		V	9/10	P 10-90	norm.
25	40 ⁶		M	9/10	> P 90	norm.
26	40 ⁵		M	9/10	P 10-90	norm.
27	39 ⁶	V.E.	V	10/10	P 10-90	norm.
28	41	V.E.	M	5/7	P 10-90	norm.
29	40 ¹		V	9/10	P 10-90	norm.
30	42	V.E.	M	7/8	P 10-90	norm.
31	zwsch.geterm.		V	-	P 10-90	↑
32	40 ⁴		M	goed	> P 90	norm.
33	4e grav. 36 ⁵	prim. S.C.	M	goed	P 10-90	norm.
	5e grav.zwsch. geterm.		M	-	P 10-90	norm.
34	zwsch.geterm.		V	-	P 10-90	norm.
35	40 ¹		V	9/-	P 10-90	norm.
36	38 ⁴		M	6/8	P 10-90	norm.
37	39 ⁴		V	8/10	P 10-90	norm.
38	39 ³		V	9/10	P 10-90	-
39	37 ⁵		V	9/-	P 10-90	norm.
40	38	F.E.	V	9/9	P 10-90	-
41	40		V	7/9	< P 10	norm.
42	39 ⁵		M	7/9	P 10-90	norm.

* vlot, langs vaginale weg tenzij anders vermeld

y Kloosterman (1970)

o Nellhaus (1968)

↑ boven betrouwbaarheids bovengrens (hoofdstuk 5, fig. 5.4).

M kind van het manlijk geslacht

V kind van het vrouwelijk geslacht.

gemeten (gemiddelde ± 2 x standaarddeviatie, Nellhaus 1968), terwijl bij 6 kinderen deze niet bekend is doch volgens onderzoek door een kinderarts direct postpartum normaal zou zijn geweest. Bij 3 kinderen werd de schedelomtrek eerst na enkele weken gemeten en deze was in alle gevallen normaal voor de leeftijd. Bij 5 kinderen (12%) werd in de eerste weken na de geboorte geen enkele keer de schedelomtrek gemeten! De dochter van patiënte 16 was sterk hypotoon bij de geboorte en er was een cardiale soufflé. De hypotonie bleek te berusten op een nemaline myopathie, de soufflé op een coarctatio aortae en een ventrikelseptum defect. Het kind overleed op de leeftijd van zeven maanden t.g.v. de myopathie, waaraan bij later onderzoek ook de vader bleek te lijden. Bij hersenobductie werden geen afwijkingen gevonden. De zoon van patiënte 28 was asfyctisch bij de geboorte (AS 5 en 7 na 1 en 5 min.). Alle overige kinderen vertoonden bij lichamelijk onderzoek geen bijzonderheden.

8.5. Bespreking.

Bij 41 van de 44 foeten werden normale, afnemende V/H ratio's gevonden in het tweede trimester. Bovendien werden geen andere intracraniele of extracraniele afwijkingen waargenomen die bij de betreffende indexpatienten aanwezig waren of beschreven zijn bij het syndroom waar de indexpatient aan leed.

Eën van de moeders van een indexpatient met cerebellaire agenesie (patiënte 28) had eveneens een verhoogd risico op een kind met x-linked microcephalie (hoofdstuk 7). De diagnose microcephalie kan, i.v.m. het ontbreken van structurele afwijkingen, slechts gesteld worden door het achterblijven van de groei van de schedel t.o.v. de rest van het lichaam (Karp et al 1974, Garrett et al 1975, Kurtz et al 1980, Campbell et al 1982b). Chervenak et al (1984a) stellen dat een schedelomtrek-buikomtrek ratio vier standaarddeviaties onder het gemiddelde bewijzend is voor microcephalie. De groei van de foetale schedel- en buikomtrek bij patiënte 28 (fig. 8.4 en 8.5) sluit microcephalie uit, hoewel ook deze afwijking zich soms pas in het derde trimester, of zelfs na de geboorte, kan openbaren (Warkany et al 1981). Twee extra-

craniale afwijkingen werden intrauterien niet waargenomen: de hernia diafragmatica bij het eerste kind van patiente 14 en het ventrikelseptum defect bij het kind van patiente 16. Daar deze afwijkingen niet bij de respectievelijke indexpatienten voorkwamen is er ook niet gericht en bij herhaling naar gekeken.

Geen van de 41 kinderen met normale intrauteriene V/H ratio's vertoonde na de geboorte tekenen van hydrocephalie (vergroete schedelomtrek, gespannen fontanel, fenomeen van de ondergaande zon, zie hoofdstuk 9). De voorlopige conclusie zou dus kunnen luiden dat bij deze kinderen de V/H ratio in de zwangerschap correct werd gemeten en dat na de laatste meting geen hydrocephalie is ontstaan. Echoscopische ventrikelmetingen van de onderzochte kinderen konden niet routinematig in de neonatale periode worden verricht. Daar verwijding van het ventrikelsysteem soms pas na de het tweede trimester optreedt (Chervenak et al 1983a, Jörgensen et al 1983), met abnormale groei van de schedel eventueel pas na de geboorte, is in een na-onderzoek van deze kinderen getracht vals negatieve resultaten uit te sluiten (hoofdstuk 9).

8.6. Zwangerschappen met abnormale foetale V/H ratio's.

Bij drie van de 43 zwangerschappen (patienten 31, 33 en 34) werden afwijkende foetale V/H ratio's gevonden (fig. 8.1 en 8.6, fig. 8.7 en 8.8 geven resp. de V/H ratio, de schedel- en buikomtrek van deze foeten weer). Bespreking hiervan zal afzonderlijk geschieden.

8.6.1. Echoscopische bevindingen bij patiente 31.

Gezien de obductiebevindingen bij de eerste twee kinderen (indexpatienten 31a en 31b, hoofdstuk 7) had patiente een risico van 10 à 15% op een kind met holoprosencephalie/hydrocephalie.

Bij amniocentese (17½ weken) werd een normaal karyogram (46XX) gevonden; het α -foetoproteïne in het vruchtwater was normaal. Eveneens bij 17 weken werd de eerste ventrikelmeting verricht : V/H ratio 0,47, dit is net boven het gemiddelde voor deze zwangerschapsduur. Een duidelijke mid-line kon worden waargenomen (fig. 8.9a). Bij 20⁵ weken was de ratio

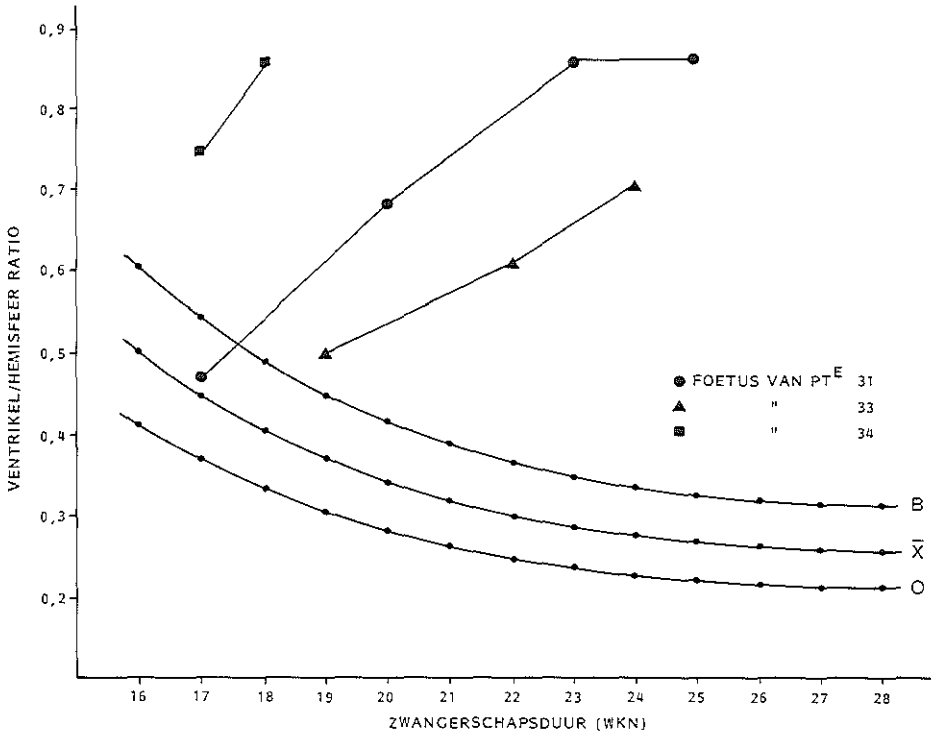


Fig. 8.6. De foetale ventrikel-hemisfeer ratio in de high-risk zwangerschappen

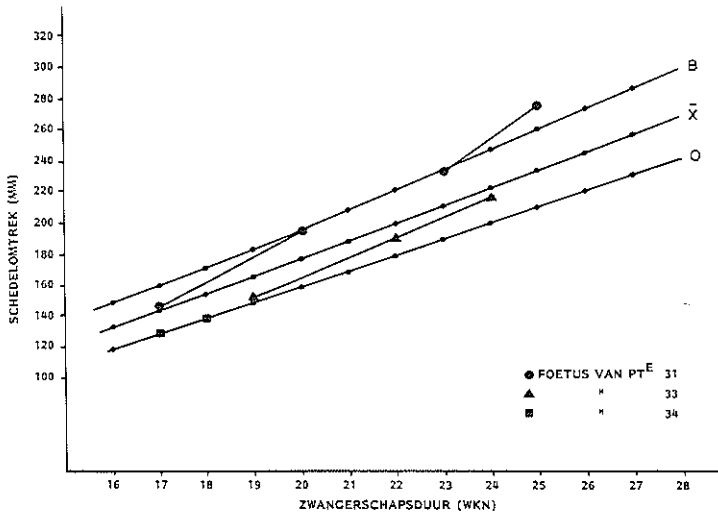


Fig. 8.7. De foetale schedelomtrek in drie high-risk zwangerschappen met een afwijkende foetale ventrikel-hemisfeer ratio

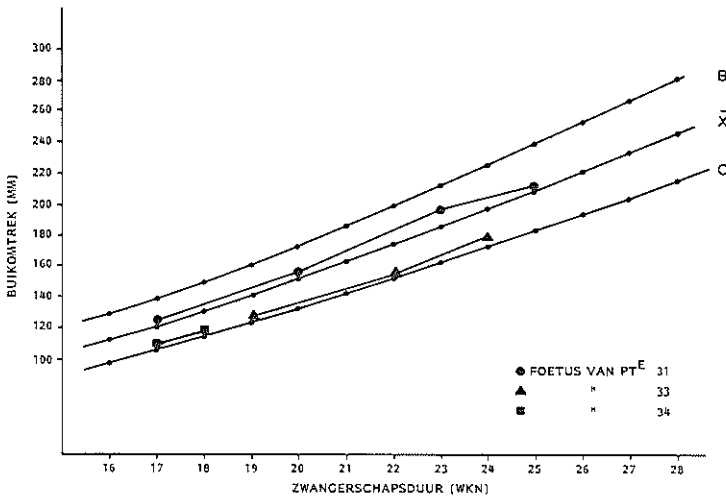


Fig. 8.8. De foetale buikomtrek in drie high-risk zwangerschappen met een afwijkende foetale ventrikel-hemisfeer ratio

0,69 (fig. 8.9b) terwijl ook de schedelomtrek sterk was toegenomen. Aan de hand van de in hoofdstuk 6 genoemde criteria kon na deze tweede meting de diagnose hydrocephalie al gesteld worden. In de drie hierop volgende weken nam de V/H ratio toe tot 0,86 (fig. 8.9c). De mid-line was nog maar gedeeltelijk zichtbaar. In overleg met het echtpaar werd het onderzoek tenslotte bij 25 weken herhaald. Hoewel de V/H ratio hetzelfde was gebleven, was de mid-line nu vrijwel afwezig en de schedelomtrek extreem toegenomen. Beide orbita's konden worden waargenomen.

8.6.2. Obductiebevindingen.

De zwangerschap werd, op verzoek van de ouders, bij 25⁴ weken getermineerd m.b.v. 40 mg prostaglandine F2 α intra-amniotisch en 30 uur later met syntocinon (20 mE/min) intraveneus. Er werd een vrouwelijke foetus van 860 gram geboren met een schedelomtrek van 26 cm (> P90). Het aanzicht vertoonde geen afwijkingen. De schedel bevatte 130 cc liquor. Bij obductie werden de volgende bijzonderheden gevonden :

- hydrocephalus
- reductie van het pallium(schors) tot een dikte van 3 tot 8 mm
- sterk hypoplastisch, mogelijk atrofisch, corpus callosum en commissura anterior
- afwezig septum interventrikulare
- extreme vernauwing van de aqueductus Sylvii (microscopisch twee minuscule lumina)
- normale vierde ventrikel
- diencephalon, mesencephalon, basale ganglia, nuclei amygdalae en hippocampi zonder afwijkingen
- haarden van heterotope microgyrie in het cerebellum
(Prof. Dr.S. Stefanko, afd. neuropathologie E.U.R.).

8.6.3. Bespreking.

De monoventrikel en de hypoplasie van het corpus callosum en commissura anterior passen bij holoprosencephalie. De mid-line defecten zouden echter ook secundair aan de hydrocephalus kunnen zijn gezien de duidelijke

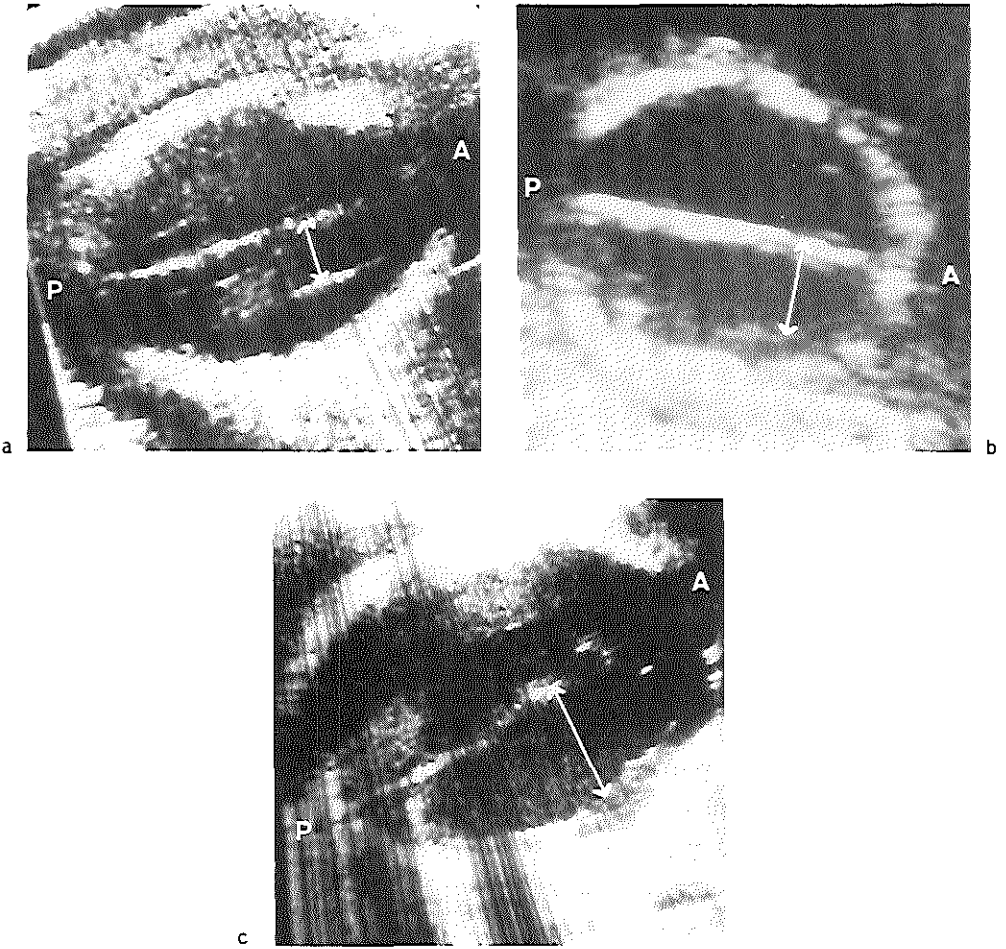


Fig. 8.9. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij patiënte 31, at risk voor holoprosencephalie (compound B scanner)

a 17 weken, V/H ratio 0,47

b 20 weken, V/H ratio 0,69

c 23 weken, V/H ratio 0,86

De pijlen geven de breedte van de voorhoorn van de laterale ventrikel weer.

A anterior

P posterior

lijk aanwezige mid-line bij 17 weken. In dit geval zou de aquaductstenose als primaire oorzaak kunnen worden beschouwd. Echter op grond van overeenkomstige bevindingen bij het tweede kind uit dit gezin (indexpatient 31b) behoren de hersenafwijkingen vrijwel zeker tot de groep van holoprosencephalie. Deze is heteroog naar wijze van overerving en manifestie binnen één gezin (3.2.1.). Na de geboorte van 2 jongens en één meisje met holoprosencephalie/hydrocephalie in het gezin van patiente 31 staat een autosomaal recessieve overervingswijze vast. Het herhalingsrisico bij een volgende zwangerschap is dan 25%. Holoprosencephalie kan ingedeeld worden in een alobaire, semilobaire of lobaire vorm, afhankelijk van de mate van fusie van de cerebrale hemisferen. Bij de alobaire vorm, de ernstigste, zijn de falx cerebri en de interhemisfere fissuur afwezig. Er is een monoventrikel en een rudimentair corpus callosum. Bij de semilobaire en lobaire vorm zijn de hemisferen ten dele resp. volledig gescheiden.

Prenatale diagnostiek van holoprosencephalie is beschreven in het tweede, maar frequenter in het derde trimester. De diagnose werd steeds gesteld op grond van ventrikelverwijding bij afwezigheid van mid-line structuren (Hill et al 1982b, Hidalgo et al 1982, Mok en Douglas-Jones 1983). Soms werd tevens hypotelorisme of cyclopie prenataal vastgesteld (Blackwell et al 1982, Chervenak et al 1984b, Schinzel et al 1984). Zowel macro- als microcephalie werd bij deze foeten gezien. De afwezigheid van de mid-line echo, waarvoor t.h.v. de laterale ventriekels de falx cerebri en interhemisfere fissuur verantwoordelijk zijn, is niet pathognomonisch voor holoprosencephalie maar kan ook bij extreme hydrocephalie worden gevonden (Hidalgo et al 1982).

Hypotelorisme is nu in principe echoscopisch vast te stellen met gebruik van normaalcurven van de interoculaire en bioculaire afstand (Jeanty et al 1982, Mayden et al 1982). Bij de semilobaire en lobaire vorm van holoprosencephalie is echter niet altijd sprake van hypotelorisme. Bij cyclopie is de aanwezigheid van één centrale benige orbita zichtbaar (Blackwell et al 1982).

De aangezichtsafwijkingen die bij holoprosencephalie kunnen voorkomen zijn moeilijker te diagnostiseren dan de hersenafwijkingen. Schinzel et

al (1984) constateerden bij drie van de vier aangedane foeten een proboscis (slurfachtige structuur) op de plaats van de normale neus-aanleg. Prenatale echografische diagnostiek van eveneens bij holoprosencephalie voorkomende lipspleten werd beschreven door Salvoldelli et al (1982).

8.6.4. Bevindingen bij patiente 33.

Deze patiente is draagster van x-linked hydrocephalie (hoofdstuk 7) zodat de kans voor iedere zoon op congenitale hydrocephalie 50% is. De echoscopische bevindingen in en het verloop van de vierde en vijfde zwangerschap werden gepubliceerd (bijlage 1). De V/H ratio's bij de mannelijke foetus in de vierde zwangerschap waren normaal en bij 36⁵ weken werd een gezonde zoon geboren (zie ook tabel 8). In de vijfde zwangerschap werden bij een mannelijke foetus afwijkende V/H ratio's gevonden (fig. 8.6. en fig. 8.10a t/m c). Na zwangerschapsonderbreking bij 24 weken werd de diagnose hydrocephalie pathologisch-anatomisch bevestigd.

De zesde zwangerschap van patiente, onderzocht na het afsluiten van deze serie, toonde bij de mannelijke foetus een normale ontwikkeling van de V/H ratio tussen 17 en 32 weken. Er werd bij 37 weken een gezonde zoon (3070 gram) geboren met een schedelomtrek van 33 cm.

De variabiliteit van het x-linked hydrocephalie syndroom (zie ook van Egmond-Linden et al 1983, bijlage 1) vooral wat betreft het tijdstip waarop de hydrocephalie ontstaat of merkbaar wordt, is een probleem dat bij het genetisch advies besproken moet worden. Er zijn daardoor beperkingen aan de voorspellende waarde van een normaal prenataal echoscopisch onderzoek bij deze aandoening. In de meeste gevallen is bij de geboorte al een ernstige hydrocephalus aanwezig (Needleman en Root 1963, Warren et al 1963, Shannon en Nadler 1968, Holmes et al 1973, Sjøvik et al 1977, Landrieu et al 1979, Habib 1979, Renier et al 1982) en overlijdt het kind intrauterien, tijdens de geboorte of kort er na. Soms is echter de schedelomtrek bij de geboorte (nagenoeg) normaal en blijkt deze op kinder- of adolescentenleeftijd slechts licht vergroot te zijn (Edwards 1961, Warren et al 1963, Jansen 1975). Bij

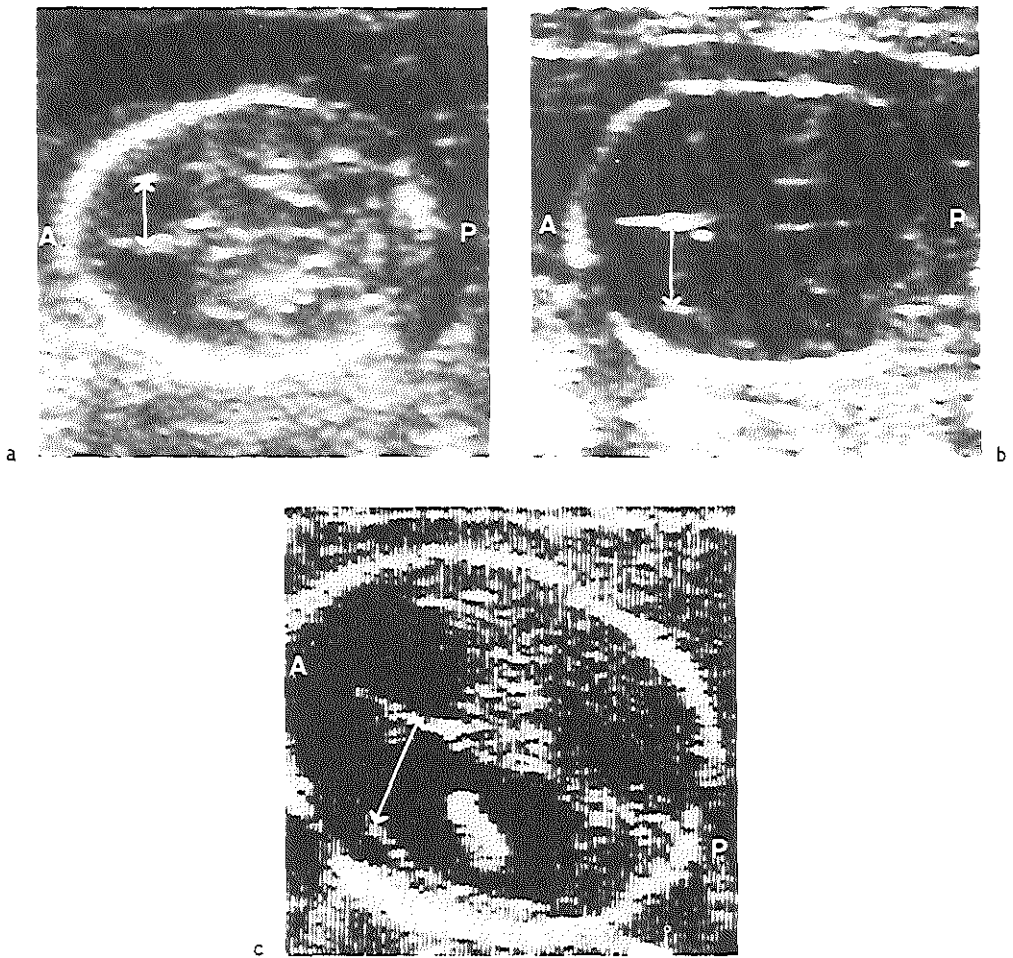


Fig. 8.10. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij patiënte 33, at risk voor x-linked hydrocephalie (linear array scanner)

a 19 weken, V/H ratio 0,50

b 22 weken, V/H ratio 0,61

c 24 weken, V/H ratio 0,68

deze patienten is er een spontane compensatie van de progressieve hydrocephalus opgetreden. De mentale retardatie en spasticiteit zijn hierbij veel ernstiger dan men zou verwachten op grond van de mate van ventrikelverwijding (Faivre et al 1976), hetgeen veeleer wijst op een ontwikkelingsstoornis van het cerebrum dan een aquaductstenose als primaire oorzaak (zie 3.2.1.). Voor intrauteriene drainage lijkt derhalve geen indicatie te zijn (Hecht en Grix 1982). Prenatale diagnostiek van x-linked hydrocephalie vóór de 24e week o.b.v. ventrikelverwijding bij een nog normale schedelomtrek werd drie maal beschreven (Hobbins en Venus 1979, Friedman en Santos-Ramos 1984). Bij de door Chervenak et al (1983a) beschreven foetus was de V/H ratio bij 20 en 24 weken normaal, terwijl bij 34 weken dit kind elders met een hydrocephalus werd geboren. Het moment van ontstaan van ventrikelverwijding is dus niet constant.

8.6.5. Echoscopische bevindingen bij patiente 34.

Bij deze patiente bestond een herhalingsrisico van 25% op een kind met het Warburg syndroom (hoofdstuk 7); er werd alleen echoscopie verricht. Bij 17⁵ weken was de V/H ratio 0,75 een week later 0,86 (fig. 8.11).

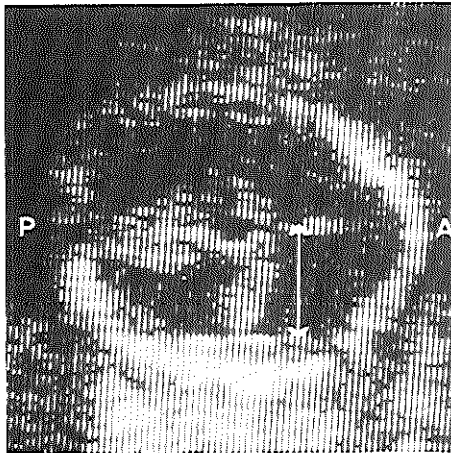


Fig. 8.11. Horizontale doorsnede door de foetale schedel bij patiente 34, at risk voor het Warburg syndroom bij 18 weken (linear array scanner). V/H ratio 0,86.

De mid-line werd beide keren slechts gedeeltelijk (vnl. frontaal) waargenomen. De schedelomtrek was klein voor de duur van de zwangerschap. Een encephalocèle kon niet worden waargenomen doch er bestond verdenking op een spina bifida. Op verzoek van het echtpaar werd door de behandelend gynaecoloog de zwangerschap getermineerd middels een sectio parva bij 19 weken.

8.6.6. Obductiebevindingen.

De vrouwelijke foetus toonde een cheiloschizis en een spina bifida.

Bij hersenobductie werden de volgende bijzonderheden gevonden :

- geen mediaanlijestructuren in het middendeel van de hersenen (zoals septum pellucidum en fornix)
- wel scheiding tussen de frontale en occipitale kwabben
- reductie van het corpus callosum tot een smalle verbinding tussen beide hemisferen
- wijde laterale en derde ventrikel, ruime aqueductus Sylvii, normale vierde ventrikel
- onregelmatige dichtheid en rangschikking van de primitieve ganglioncellen in de cortex van de grote hemisferen
- relatief kleine cerebellaire hemisferen, vermis aanwezig
- niet te localiseren n. olfactorius

(Prof.Dr. J.L. Slooff, instituut voor pathologische anatomie, R.K. Universiteit Nijmegen).

8.6.7. Bespreking.

Wegens het gedeeltelijk ontbreken van de mediaanlijestructuren, de lip-spleet en niet te localiseren n. olfactorius werd aanvankelijk de diagnose holoprosencephalie gesteld. Het defect in de mediaanlijn betreft bij holoprosencephalie echter vooral de frontaalkwabben.

De cerebrale cortex vertoonde een wanordelijke opbouw en er was een uitgesproken hydrocephalus t/m de derde ventrikel. Dit zijn typische kenmerken van het Warburg syndroom, waaraan ook de twee voorgaande kinderen uit dit gezin leden (indexpatienten 34a en 34b). Gyri en sulci hebben zich bij een zwangerschapsduur van 19 weken nog niet gevormd zodat agyrie, een ander kenmerk van het Warburg syndroom,

nog niet is te herkennen. Onderzoek van de ogen was evenmin mogelijk gezien de korte zwangerschapsduur.

Op grond van de microscopie van de cerebrale cortex, de hydrocephalie en de familie-anamnese is bij deze foetus de diagnose Warburg syndroom het meest waarschijnlijk. Het mid-line defect en het dunne corpus callosum zouden secundaire verschijnselen van de hydrocephalus kunnen zijn. De lipspleet, afwezige n. olfactorius en spina bifida zijn echter geen kenmerken van dit syndroom, hoewel een encephalocèle bij de helft van de patienten aanwezig kan zijn (3.2.1.).

Prenatale diagnostiek van dit syndroom werd nog niet beschreven hoewel gesuggereerd is dat de diagnose is te stellen aan de hand van ventrikelverwijding bij een high-risk foetus (Bordarier et al 1984). Bij de enige patient met dit syndroom waarbij prenataal echoscopie werd verricht, werd de hydrocephalus gemist (Aymé en Mattei 1983).

8.7. Bespreking van de 43 zwangerschappen met verhoogd risico op hydrocephalie en eventueel geassocieerde afwijkingen.

Bij 3 van de 43 high-risk zwangerschappen werd in het tweede trimester, steeds vóór 23 weken, een abnormale verwijding van het ventrikelsysteem gezien, bij een nog normale schedelomtrek. Het beleid in geval van ventrikelverwijding en eventueel bijkomende intracraniele afwijkingen zal bij zwangeren met een verhoogd risico sterk afhankelijk zijn van de ervaring met het voorafgaande kind. Bij de drie zwangeren uit dit onderzoek waren de indexpatienten t.g.v. de congenitale afwijking durante- of kort post-partum overleden (indexpatienten 31a en b, 34a en b) of ernstig geestelijk en lichamelijk gehandicapt (indexpatient 33). Vanwege de hoge herhalingsrisico's in de door ons gecontroleerde zwangerschappen mocht steeds verondersteld worden dat de foetus leed aan hetzelfde syndroom als de indexpatient(en) en de prognose slecht was. De ouders opteerden derhalve voor afbreken van de zwangerschap. De prenatale diagnose werd bij pathologisch-anatomisch onderzoek steeds bevestigd, hetgeen vals positieve resultaten uitsluit. Het percentage foeten met hydrocephalie in de totale high-risk groep (6,8%) is hoger dan in andere studies (Smithells et al 1968, Lorber en De 1970, Burton 1979, Bay et al 1979, Adams et al 1982). Dit komt

doordat onze groep indexpatienten heterogeen is en ook hydrocephalie t.g.v. een syndromale oorzaak of in combinatie met multipale congenitale afwijkingen bevat. In deze gevallen is het herhalingsrisico hoog (zie 7.4) en foetale hydrocephalie werd dan ook driemaal geconstateerd in de groep met een syndromale oorzaak. De zwangeren met lagere herhalingsrisico's kregen gezonde kinderen.

Bij de aanvang van ons onderzoek waren vergelijkbare prospectieve studies nog nauwelijks gerapporteerd. Hobbins en Venus (1979) stelden bij vier van de 20 high-risk zwangerschappen hydrocephalie vast in het tweede trimester. Inmiddels zijn echter twee grote series gepubliceerd. Campbell en Pearce (1983a) onderzochten van 1978 tot 1983 1473 patienten met een verhoogd risico op een kind met een cranio-spinale afwijking. Helaas wordt het percentage patienten met uitsluitend een risico voor hydrocephalie niet vermeld. Er werden 27 gevallen van geïsoleerde hydrocephalie, één geval van holoprosencephalie, drie gevallen van hydranencephalie en vier maal een Dandy-Walker anomalie gediagnostiseerd vóór de 26e week. Eén casus van geïsoleerde hydrocephalie werd gemist.

Chervenak et al (1983a) onderzochten 68 zwangeren die een voorafgaand kind met hydrocephalie kregen en stelden in één zwangerschap hydrocephalie vast. Niet vermeld is bij welke zwangerschapsduur dit geschiedde. Eén geval van x-linked hydrocephalie werd gemist omdat de V/H ratio eerst na de 24e week afwijkend werd. De auteurs wijzen op het belang van nauwkeurig echoscopisch onderzoek indien ventrikelverwijding wordt geconstateerd daar 26 van de in totaal 30 foeten met hydrocephalie ook andere afwijkingen (intra- en extracranieel) bleken te hebben die grotendeels eveneens intrauterien werden waargenomen. Slechts 4 foeten (13%) hadden een geïsoleerde hydrocephalus.

Hoofdstuk 9

NA-ONDERZOEK VAN 38 KINDEREN UIT DE HIGH-RISK GROEP MET EEN NORMALE V/H RATIO.

9.1. Inleiding.

Een normale schedelomtrek bij de geboorte sluit een verwijd ventrikelsysteem, als begin-symptoom van hydrocephalie, niet uit. Informatie over de hersenventrikels direct na de geboorte is, om twee redenen wenselijk : als controle op de metingen verricht tijdens de graviditeit en ter opsporing van ventrikelverwijding ontstaan na de laatste intrauteriene meting. Zoals vermeld in hoofdstuk 8 werden immers bij tien zwangeren geen metingen verricht in het derde trimester terwijl ventrikelverwijding in deze periode een enkele maal voor het eerst werd waargenomen, bij een normale V/H ratio in het tweede trimester (Chervenak et al 1983a, Jörgensen et al 1983). Daar het in de praktijk niet mogelijk was direct postpartum het ventrikelsysteem te onderzoeken (m.b.v. echoscopie of CT scan) werd een follow-up studie verricht. Het doel van de studie was het onderzoeken van de, prenataal echoscopisch gecontroleerde, kinderen op klinische verschijnselen van hydrocephalie enige tijd na de geboorte (9.2.), gevolgd door echoscopisch onderzoek van de schedel teneinde directe informatie over het ventrikelsysteem te krijgen (9.3.).

Van de 41 kinderen met een normale prenatale V/H ratio overleed één intrauterien (t.g.v. placentaire insufficiëntie) en één 7 maanden na de geboorte (t.g.v. nemaline myopathie). Bij obductie hadden deze kinderen een normaal ventrikelsysteem (hoofdstuk 8). Eén patiënte emigreerde kort na de bevalling zodat na-onderzoek bij het kind niet mogelijk was. Er kwamen dus 38 kinderen voor het onderzoek in aanmerking.

9.2. Onderzoek naar klinische verschijnselen van hydrocephalie.

De schedelgroei, het aspect van de schedel, de algemeen lichamelijke ontwikkeling en psychomotorische ontwikkeling werden bruikbare parameters geacht voor het onderzoek naar klinische verschijnselen van

hydrocephalie (Dr. M.C.B. Loonen, kinderneurologe AZD te Rotterdam, pers. mededeling).

Gewichtstoename en lengtegroei zijn belangrijke parameters voor de beoordeling van de algemene ontwikkeling van het kind in de eerste levensjaren. Controle van het gewicht is met name van belang vanwege de hoge correlatie met de schedelomtrek, zowel bij jongens als bij meisjes (Illingworth en Eid 1971).

Gegevens over de groei van de schedel, lengte en gewicht en de algemeen lichamelijke ontwikkeling werden retrospectief verkregen. Bovendien werd bij een huisbezoek de schedelomtrek, de lengte en het gewicht gemeten, onderzoek van de schedel verricht en de psychomotorische ontwikkeling beoordeeld.

9.2.1. Uitvoering van het onderzoek.

Van de 38 kinderen die voor het na-onderzoek in aanmerking kwamen werden gegevens opgevraagd bij de consultatiebureaus voor zuigelingen en kleuters, de huisarts of behandelend kinderarts betreffende de groei van de schedel, de lichaamslengte en het gewicht, en de algemeen lichamelijke ontwikkeling. Alle 38 kinderen werden tevens thuis éénmaal onderzocht in de periode van 1.10 t/m 31.12.1983 op een leeftijd tussen 2½ en 24 maanden. Tevoren werd hiervoor schriftelijk toestemming gevraagd aan de huisarts.

Bij het schedelonderzoek werd gelet op de vorm van de schedel, de grootte en spanning van de fontanel (in zittende houding), en de schedelnaden alsmede op de eventuele aanwezigheid van het fenomeen van "de ondergaande zon" en versterkte venetekening op het voorhoofd. De grootste schedelomtrek werd fronto-occipitaal gemeten, over de protuberantia occipitalis externa en de beide tubera frontalia. Tevens werden lengte en gewicht vastgesteld.

De eigen en retrospectief verkregen metingen werden beoordeeld, naar leeftijd en geslacht, aan de hand van de nomogrammen voor de schedelomtrek van Nellhaus (1968, bijlage 2) en de groeicurven van van Wieringen et al (1968). Voor het psychomotorisch onderzoek werd gebruik gemaakt van de "van Wiechenlijst" zoals deze is bewerkt door Schlesinger-

Was (1981). Steeds werden de punten getest die precies overeenkwamen met de leeftijd of die van de dichtsbijzijnde volgende leeftijdsgroep (bijlage 3). Bijvoorbeeld : bij een kind van tien maanden werden de punten behorende bij 12 maanden getest en niet die behorende bij 9 maanden, tenzij aan één of meer punten behorende bij 12 maanden niet werd voldaan. In zo'n geval werden de punten uit de voorafgaande groep getest.

9.2.2. Resultaten.

9.2.2.1. Groei van de schedel, lengte en gewicht.

Bij 23 kinderen (61%) werd na de geboorte regelmatig ten minste tweemaal de schedelomtrek gemeten. Bij drie kinderen (8%) werd dit slechts éénmaal gedaan tijdens de eerste drie maanden terwijl deze kinderen ten tijde van het naonderzoek ouder dan één jaar waren. Bij 12 kinderen (31%) werd de schedel uitsluitend bij het huisbezoek gemeten.

Vijfendertig kinderen bezochten regelmatig een consultatiebureau alwaar o.a. lengte en gewicht werden gemeten. Van de overige drie (8%) zijn deze gegevens niet bekend.

De retrospectief verkregen gegevens en eigen metingen worden tesamen besproken. Gezien het verband tussen de schedelomtrek (S0) en het lichaamsgewicht (9.2) worden deze parameters onderling vergeleken.

Bij 34 kinderen groeide de schedelomtrek binnen de normale grenzen (gemiddelde \pm 2 SD, Nellhaus 1968) met een gelijkmatige groeisnelheid. Bij de vier overige kinderen behoeft het verloop van de schedelgroei enige toelichting.

De dochter van patiënte 8 (tabel 7 en 8 in resp. hoofdstuk 7 en 8) had bij de geboorte een S0 van 35 cm en bij 3 maanden van 42 cm (+ 2 SD). Nadien bleef de schedel volgens deze lijn groeien. De gewichtstoename verliep tussen de P50 en P75 (van Wieringen et al 1968). De kinderen uit het eerste huwelijk hebben eveneens een S0 van + 2 SD; beide zijn gezond.

De S0 van de dochter van patiente 23 groeide van 34 cm bij geboorte (gem.) naar 45 en 45,5 cm bij resp. 4½ en 5½ maand ($> + 2$ SD). De eerstvolgende meting werd pas weer verricht bij het huisbezoek op de leeftijd van 23½ maand : 50,5 cm ($+ 2$ SD). Het gewicht groeide net onder de P90.

De dochter van patiente 27 had een S0 van 34,5 cm bij de geboorte (net boven het gemiddelde), hierna trad een geleidelijke stijging op tot $+ 2$ SD. Het gewicht groeide volgens de P25. Vermeld dient te worden dat de moeder een S0 van 59 cm ($> + 2$ SD) heeft.

De groei van de S0 bij de zoon van patiente 30 volgde vanaf de geboorte de lijn $+ 2$ SD. Bij het huisbezoek, op de leeftijd van 10½ maand, lag de S0 net onder deze lijn (48,5 cm). Het gewicht groeide volgens de P90.

Uit bovenstaande gegevens blijkt dat twee van de vier kinderen met een grote schedel ($\geq + 2$ SD) een evenredig hoog lichaamsgewicht hebben. Indien men de S0 van de twee andere kinderen beoordeelt in relatie tot het lichaamsgewicht, m.b.v. de curven van Illingworth en Eid (1971) is er evenmin discrepantie.

De groei van lengte en gewicht verliep bij 36 kinderen tussen de P3 en P97 (van Wieringen et al 1968). Bij twee kinderen verliepen lengtegroei en gewichtstoename gedurende het eerste jaar onder de P3, de schedelgroei net onder het gemiddelde. Ook bij deze kinderen is het hoofd niet abnormaal groot t.o.v. het gewicht (Illingworth en Eid 1971).

9.2.2.2. De algemeen lichamelijke ontwikkeling.

De dochter van patiente 12 leed aan dauwworm en asthmatische bronchitis waarvoor zij medicamenteuze therapie kreeg. Eén jongetje (zoon van patiente 7) had de eerste weken na de geboorte een versterkte dorsiflexie van de voeten die zich spontaan herstelde. Alle overige 36 kinderen waren gezond en maakten geen bijzondere ziektes door.

Bij het onderzoek van de schedel werd bij geen van de 38 kinderen een afwijking gevonden.

9.2.2.3. Het psychomotorisch onderzoek.

Bij 28 van de 38 kinderen (74%) konden alle testpunten die bij de betreffende leeftijd pasten, of die uit de hierop volgende groep, met "ja" worden beantwoord. Eén punt was bij vier kinderen negatief en kon bij vijf kinderen niet worden getest wegens gebrek aan coöperatie. Eén meisje van 6½ maand (dochter van patiënte 21) volbracht uit de groep behorend bij 6 maanden één, en uit de groep van 9 maanden twee punten niet.

9.2.3. Bespreking.

Gezien de voorgeschiedenis van alle moeders is het opvallend dat bij 15 kinderen (39%) op de consultatiebureaus de schedelomtrek nooit of slechts éénmaal werd gemeten terwijl bij twaalf van deze kinderen de groei van lengte en gewicht wel werd gecontroleerd. Van de vier kinderen met een grote schedel (+ 2 SD) werd één meisje na 5½ maand niet meer gecontroleerd omdat de moeder de bezoeken aan het consultatiebureau vergat; bij de andere drie kinderen werd regelmatig de schedelomtrek gemeten.

Schedelmetingen dienen tenminste verricht te worden op de leeftijd van 1, 3, 6, 9, 12, 18 en 24 maanden, en hierna jaarlijks (Gooskens 1983) voor het opsporen van macro- en microcephalie. Naast het relateren van de SO aan het lichaamsgewicht (en de lengte) is het ook van belang de schedelomtrek van de ouders en andere kinderen uit het gezin te meten gezien de positieve correlatie die hiertussen kan bestaan. Tevens dient rekening te worden gehouden met prematuritas daar bij gezonde prematuren de groeisnelheid van de schedelomtrek gedurende de eerste maanden het dubbele is van die bij het 3e terme geboren kind (Sher en Brown 1975). Dit was duidelijk waarneembaar bij het enige prematuur geboren kind (34 weken, patiënte 14) uit onze high-risk groep. Het onderzoeksschema van "van Wiechen" is gebaseerd op de 90e percentiel voor de betreffende leeftijden. D.w.z. dat 90% van de gezonde kinderen

alle testpunten, die bij die leeftijd horen, volbrengen (Schlesinger-Was 1981). Het psychomotorisch onderzoek dient uiteraard longitudinaal verricht te worden wil men een gestoorde ontwikkeling signaleren. Daar op de meeste consultatiebureaus, die de 38 kinderen bezochten, geen gebruik gemaakt werd van de "van Wiechenlijst" was de uitkomst van de bij het na-onderzoek getoetste punten de enige maatstaf voor de beoordeling van de psychomotorische ontwikkeling. Desondanks kunnen hieruit wel enige conclusies worden getrokken. Achtenentwintig kinderen hebben een normale psychomotoriek bij het na-onderzoek. Bij zes kinderen was één punt negatief doch zij waren $1\frac{1}{2}$ tot 3 maanden jonger dan de leeftijd genoemd bij de getoetste punten. De overige testresultaten (alle punten uit de voorafgaande leeftijdsgroep positief) toonden dat er geen psychomotorische achterstand was. Bij vier kinderen was één punt in de overeenkomstige (of voorafgaande) leeftijdsgroep negatief. Deze kinderen (11%) zouden kunnen behoren tot de traagste groep (15% of meer van de punten pas positief na de P90-leeftijd) doch het ontbreken van gegevens over het verdere verloop van de psychomotorische ontwikkeling vereist enig voorbehoud. Bovendien heeft ook bij een gezonde groep kinderen 10% een late ontwikkeling. Eén van deze vier kinderen (dochter van patiente 23) vertoonde een versterkte schedelgroei in de eerste vijf maanden (9.2.2.1); de groei van de S0 bij de overige drie vertoonde een normaal patroon.

9.2.4. Conclusie.

Op grond van de schedelomtrekmetingen gerelateerd aan gewicht en lengte, het aspect van de schedel bij lichamenlijk onderzoek, de algemene ontwikkeling en de psychomotoriek tesamen bestond bij geen van de 38 kinderen tijdens het na-onderzoek verdenking op hydrocephalie met verhoogde intracraniele druk. Het bestaan van ventrikelverwijding zonder verhoogde intracraniele druk kon echter met deze bevindingen niet worden uitgesloten. Indien spontane compensatie optreedt bij hydrocephalie gebeurt dit voornamelijk tussen 9 maanden en $2\frac{1}{2}$ jaar (Laurence en Coates 1962). Hierbij kan de schedelomtrek binnen normale grenzen blijven en de lichamenlijke en geestelijke ontwikkeling ongestoord zijn

(Lorber 1983). Rechtstreeks onderzoek van het ventrikelsysteem is daarom van belang.

9.3. Echo-encephalografisch onderzoek.

Echo-encephalografie bij zuigelingen en kinderen geeft, indien uitgevoerd door ervaren onderzoekers, betrouwbare informatie over het ventrikelsysteem en andere intracraniele structuren (Baerts 1984). De schedel van het kind vormt, zeker de eerste twee jaar, geen belemmering voor ultrageluid. Dit onderzoek kon echter destijds niet als routine-follow up bij alle kinderen van de high-risk patienten direct na de partus gedaan worden, mede i.v.m. de afstand. Tijdens huisbezoek, in het kader van het na-onderzoek, werd de ouders gevraagd zo mogelijk een echo-encephalografisch onderzoek van het kind te laten doen.

9.3.1. Uitvoering van het onderzoek.

Van de 38 ouderparen die gevraagd werden voor echo-encephalografie van het kind naar Rotterdam te komen, waren 27 hiertoe bereid. De kinderen varieerden in leeftijd ten tijde van het onderzoek van $3\frac{1}{2}$ tot 26 maanden. Het onderzoek werd verricht in het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam o.l.v. Dr.M. Meradji, kinderradioloog. Gebruik werd gemaakt van een Ausonics Octoson echograaf, een statische compound scanner met acht transducers die werken bij een frequente van 3 MHz. Dit niet-invasieve onderzoek is weinig belastend, hoewel bij sommige kinderen sedering met chlooralhydraat nodig was.

M.b.v. semi-axiale en coronaire scans werden de ventrikels en overige intra-craniele structuren bestudeerd. De semi-axiale scans zijn vergelijkbaar met de horizontale scans door de foetale schedel. Het ventrikelsysteem werd beoordeeld naar ventrikelgrootte, symmetrie en aspect van de zijventrikels. De V/H ratio werd bepaald volgens de methode van Sjögren (1968) in een vlak enkele centimeters boven de gehoorgang waar het corpus van de laterale ventrikel (cella media) het duidelijkst kan worden waargenomen. Een ratio van 0,33 of meer werd als pathologisch beschouwd.

9.3.2. Resultaten.

Bij 24 van de 27 onderzochte kinderen (88%) kon een volledig echo-encefalografisch onderzoek worden gedaan. Bij drie kinderen mislukte het onderzoek wegens onvoldoende immobilisatie ondanks sedatie met chlooralhydraat.

Drieëntwintig kinderen hadden een normale V/H ratio ($< 0,33$), een symmetrisch ventrikelsysteem en normale intra-craniele anatomie.

Een meisje van 26 maanden (dochter van patiente 41) vertoonde een geringe verwijding van de linker laterale ventrikel (V/H ratio 0,35), de rechter ventrikel was normaal (V/H ratio 0,30). De overige intra-craniele structuren leken normaal.

De laatste prenataal gemeten ratio bedroeg 0,26 (bij 32 weken) doch het betrof hier de voorhoorn i.p.v. het corpus zodat de pre- en postnatale ratio's niet kunnen worden vergeleken. N.a.v. de echoscopische bevinding werd het meisje onderzocht door een kinderneuroloog. Deze constateerde, behoudens een lichte achterstand in de spraak- en taalontwikkeling die nog wel binnen de normale variatiebreedte viel, geen afwijkingen.

9.3.3. Bespreking.

Door verschillende onderzoekers is bij zuigelingen en jonge kinderen de V/H ratio (ventrikelindex) gemeten (Sjögren 1968, Krijgsman 1970, Dill 1971, Johnson et al 1979 en Garrett et al 1980). De normaalwaarden verschillen enigszins omdat soms vanaf de buitenste echo's van ventrikels en schedel wordt gemeten en soms vanaf de binnenste echo's. Bovendien werd wisselend gebruik gemaakt van de A of B mode techniek en is de breedte van het corpus van de laterale ventrikel niet door iedere onderzoeker op hetzelfde punt gemeten. Een kritische beschouwing van de diverse meettechnieken en normaalwaarden, en een beschrijving van de in het Sophia kinderziekenhuis gevolgde methode wordt gegeven door Baerts (1984).

Een normale V/H ratio sloot ventrikelverwijding uit bij 23 van de 24 kinderen die éénmaal tussen 3½ en 26 maanden, een echo-encefalogra-

fisch onderzoek ondergingen. Gesteld kan worden dat bij deze kinderen de prenatale ventrikelmetingen correct zijn verricht. Twee van de vier kinderen met een grote schedel (+ 2 SD) behoorden tot deze groep. Eén kind had een geringe éénzijdige ventrikelverwijding zonder klinische betekenis. Of deze verwijding pre- of postnataal is ontstaan is niet te bepalen.

9.4. Conclusie.

Na-onderzoek (fysisch-diagnostisch en psycho-motorisch) van 38 kinderen van high-risk zwangeren gaf geen aanwijzing voor het bestaan van hydrocephalie. D.m.v. aanvullend echo-encephalografisch onderzoek kon ventrikelverwijding bij 24 van deze kinderen worden uitgesloten. Hieruit blijkt de betrouwbaarheid van de prenataal toegepaste diagnostische methode (geen vals negatieve resultaten). Bovendien is op deze wijze aangetoond dat na het tweede trimester van de zwangerschap geen progressieve (congenitale) hydrocephalie meer is ontstaan, hoewel dit onder voorbehoud geldt voor de twaalf kinderen die ten tijde van het na-onderzoek de leeftijd van één jaar nog niet bereikt hadden (zie definitie hoofdstuk 1.).

Zeven hadden een normale postnatale V/H ratio. Bij de overige vijf zou in theorie ventrikelverwijding kunnen bestaan, nog zonder klinische verschijnselen, als beginsymptoom van progressieve hydrocephalie. In de praktijk geldt dit in feite alleen voor het enige van de vijf kinderen dat jonger was dan zes maanden, hoewel dit drie weken voor de geboorte nog een normale V/H ratio had.

Het verdient aanbeveling om, als vervolg op de prenatale ventrikelmetingen, bij alle kinderen van high-risk zwangeren direct na de geboorte echo-encephalografisch onderzoek te laten verrichten in een daarvoor geoutilleerd centrum. Hiermee kan onderscheid worden gemaakt tussen congenitale en postnatale ventrikelverwijding, hetgeen mede van belang is bij de diagnostiek van bepaalde syndromen met variabele expressie.

Hoofdstuk 10

ONDERZOEK NAAR DE INVLOED VAN ECHOSCOPIE OP HET BELEVEN VAN DE ZWANGERSCHAP BIJ HIGH-RISK PATIENTEN, EEN RETROSPECTIEF ONDERZOEK.

10.1. Inleiding.

Over de psychologische gevolgen van vruchtwateronderzoek bij zwangeren met een verhoogd risico op een kind met aangeboren afwijkingen zijn een aantal publicaties verschenen (Robinson et al 1975, Finley et al, 1977, Beeson en Golbus 1979, Leschot en Verjaal 1982). Weinig is echter bekend over de rol van echoscopie bij prenatale diagnostiek. Campbell et al (1982a) toonden aan dat echoscopie, tussen 10 en 14 weken, de houding van de vrouwen t.a.v. zwangerschap en partus in gunstige zin beïnvloedt. Het betrof echter zwangeren die geen verhoogd risico hadden op een kind met congenitale afwijkingen.

I.t.t. de éénmalige amniocentese zijn voor detectie van aangeboren afwijkingen m.b.v. echoscopie vaak meerdere onderzoeken noodzakelijk, hetgeen zeker geldt voor de diagnostiek van congenitale hydrocephalie. Daar angstgevoelens toenemen kort voor de amniocentese en kort voor het vernemen van de resultaten (Beeson en Golbus 1979) zou men kunnen verwachten dat dit vóór ieder echo-onderzoek eveneens het geval is. Bovendien brengt het vinden van afwijkingen bij de foetus meer problemen met zich mee naarmate de zwangerschap verder is gevorderd. De beleving van de zwangerschap zou door deze factoren negatief kunnen worden beïnvloed.

Tijdens de onderzoeksperiode kregen wij de indruk dat de patienten zich juist gerustgesteld voelden door de herhaalde onderzoeken. Om een objectieve indruk te krijgen over de invloed van echoscopische diagnostiek in het tweede trimester werd een retrospectief onderzoek verricht, uitgaande van de volgende vraagstellingen :

1. Welke verwachtingen hadden de patienten vóór of in het begin van de graviditeit t.a.v. de uitkomst van de zwangerschap?
2. Wat waren de verwachtingen t.a.v. de prenatale diagnostiek?

3. Hoe werd het echoscopisch onderzoek ervaren en welke invloed had het op de beleving van de zwangerschap?
4. Welk besluit zou het echtpaar genomen hebben bij het vinden van afwijkingen bij de foetus?
5. Wat zijn de suggesties t.a.v. veranderingen of verbeteringen van het prenataal onderzoek?

10.2. Uitvoering van het onderzoek.

In samenwerking met Dr. J.J. Out, klinisch psycholoog (afd. Medische Psychologie, Erasmus Universiteit Rotterdam), werd een vragenlijst opgesteld (bijlage 4). Daar het echoscopisch onderzoek vaak lange tijd tevoren (maximaal 2 jaar) plaatsvond werd deze vragenlijst niet opgestuurd doch bij een huisbezoek door twee enqueteurs (medisch studenten), die niet bij het echografisch onderzoek betrokken waren, ingevuld. Na een introductie cursus gespreksvoering bezochten de enqueteurs de moeders, die hierover schriftelijk waren benaderd. De vragen werden gesteld tijdens een gesprek dat tevens, met toestemming van de moeders, op magneetband werd opgenomen voor eventuele correcties.

Alle veertig vrouwen waarbij in de zwangerschap een normale foetale V/H ratio was gemeten kwamen voor dit vraaggesprek in aanmerking. Bij vijf kon de vragenlijst niet worden ingevuld wegens verhuizing naar het buitenland (twee patienten) of een taalbarrière (drie patienten). Van de patiente wier dochter op de leeftijd van 7 maanden overleed t.g.v. een spierziekte was bekend dat zij bij de geboorte ernstige acceptatie problemen had zodat van het huisbezoek werd afgezien.

Drieëndertig van de 34 aangeschreven moeders namen deel aan de enquête. Eén moeder weigerde wegens persoonlijke omstandigheden. De gemiddelde duur van het vraaggesprek bedroeg \pm 30 minuten. Direct erna stelden de enqueteurs onderling hun overeenstemming vast over de verkregen antwoorden waarbij slechts een enkele maal de bandopname van het gesprek nodig bleek. De antwoorden op de 21 vragen zijn eveneens in de bijlage opgenomen. Bij de "open vragen" werden de antwoorden volledig door de enqueteurs genoteerd, daar het juist de bedoeling was de vrouwen in

eigen woorden hun bevindingen te laten weergeven (vragen 8, 9, 12, 13 en 21). Deze antwoorden zijn na interpretatie gereduceerd tot een aantal alternatieven die in de bijlage worden vermeld.

10.3. Bespreking van de enquête.

vraag 1 (naar informatie over de herhalingskans van hydrocephalie vóór de volgende zwangerschap):

Bij 3 van de 33 werd niet over het herhalingsrisico op hydrocephalie gesproken vóór het bezoek aan de polikliniek prenatale diagnostiek. Twee zwangeren, moeders van index-patienten die postpartum een hydrocephalus ontwikkelden, werden verwezen door de gynaecoloog. De derde zwangere (patiente 21, herhalingsrisico op hydrocephalie : nihil) besprak met een kinderarts-geneticus het herhalingsrisico op methylmalonacidemie (25%) en werd verwezen voor gecombineerd vruchtwateronderzoek (enzymbepaling in gekweekte cellen) en echoscopisch onderzoek ter aanvulling. Negen van de 33 patienten bezochten een klinisch-geneticus vóór de graviditeit (6) of in het begin van de graviditeit (3). Bij de overige 21 patienten werd meestal m.b.t. het herhalingsrisico op hydrocephalie slechts een enkele opmerking gemaakt.

vraag 2 (naar welke arts(en) de informatie had(den) gegeven):

Over de herhalingskans werd soms van meerdere artsen informatie verkregen (33 moeders kregen van 39 artsen informatie).

vraag 3 (over de herhalingskans die men zich uit de informatie herinnerde):

Van de 12 vrouwen met, volgens deze artsen, een verhoogd risico vernam de helft dit van een klinisch-geneticus, de andere helft van de huisarts of gynaecoloog. Drie patienten begrepen van een klinisch-geneticus dat er geen verhoogd risico was (in twee gevallen wees onze retrospectieve beoordeling van gegevens wel op een verhoogd risico).

Interessant is, gezien de algemene herhalingsrisico's van hydrocephalie (zie hoofdstuk 7), dat bijna de helft van de onderzochte groep uit de verstrekte informatie begrepen heeft dat er géén verhoogd risico is.

vraag 4 (naar de eigen interpretatie van een eventueel risico op herhaling):

Indien men de antwoorden van vraag 3 en 4 met elkaar vergelijkt blijkt dat 61% zelf meende een verhoogd risico te hebben terwijl dit volgens de deskundigen slechts voor 36% gold. Dit grote verschil is te verklaren door de diverse factoren die bijdragen tot de subjectieve interpretatie van risico's (Pearn 1973). Bovendien is bekend dat een deel van de informatie bij erfelijkheidsvoorlichting verloren gaat (Sorenson et al 1981, Leschot en Verjaal 1982), als de informatie niet in schriftelijke vorm aan de adviesvragers wordt bevestigd. Anderzijds meet vraag 4 de subjectieve beleving van een herhalingsrisico, die vaak een betere maat voor de ongerustheid is dan wat men zich van de "objectieve" informatie van een deskundige herinnert (vraag 3).

vraag 5 (naar het besluit tot prenatale diagnostiek vóór of tijdens de volgende zwangerschap):

Van de 21 vrouwen die vóór de graviditeit al besloten tot prenatale diagnostiek was dit bij 20 n.a.v. een gesprek over het herhalingsrisico op hydrocephalie. Bij één patiënte stond de vruchtwaterpunctie al vast (i.v.m. een verhoogd risico op methylmalonacidemie) doch werd er tevoren niet over de kans op hydrocephalie gesproken.

Bij 8 van de 12 vrouwen die het besluit in het begin van de zwangerschap namen was toch al vóór de zwangerschap het herhalingsrisico ter sprake gekomen.

Het grootste deel van de vrouwen heeft dus voldoende tijd gehad informatie over prenatale diagnostiek in te winnen en heeft waarschijnlijk geen overhaast besluit genomen.

vraag 6 (naar de verwachtingen over de prenataal-diagnostische verrichtingen):

Slechts één patiënte van de 33 werd uitsluitend verwezen voor echoscopie van de foetale hersenventrikels door de behandelend gynaecoloog. Alle overige patiënten verwachtten een vruchtwaterpunctie. Een patiënte zag zelf van de vruchtwaterpunctie af omdat zij het risico te groot

vond. Negen patienten wisten tevoren van het echoscopisch onderzoek van de ventrikels af.

vraag 7 (naar de verwachtingen over de mogelijkheden bij vruchtwateronderzoek afwijkingen te ontdekken):

Tien van de 32 patienten (31%) die voor een punctie werden verwezen meenden dat hiermee zonder meer een waterhoofd bij het kind zou kunnen worden aangetoond of uitgesloten. Hierbij was de voorlichting door de verwijzers dus onvolledig of door de patienten verkeerd geïnterpreteerd. Slechts 8 patienten (25%) begrepen dat de punctie werd gedaan om spina bifida uit te sluiten; een afwijking waarbij vaak hydrocephalie voorkomt en waarop soms een verhoogd risico bestaat na de geboorte van een kind met hydrocephalie.

Alle 33 vrouwen meenden bovendien dat het vruchtwateronderzoek nog andere afwijkingen bij het kind aan het licht kon brengen.

Bij tien patienten bestond er inderdaad een duidelijke indicatie voor de punctie, naast het verhoogde risico op spina bifida : multipele congenitale afwijkingen bij het eerste kind, x-linked hydrocephalie (geslachtsbepaling), risico op methylmalonacidemie en de moederlijke leeftijd. In totaal waren er 12 vrouwen (38%) die tevoren niet goed wisten waarom de punctie werd gedaan, 10 hadden een volledig verkeerd beeld hierover en de overige 10 (31%) noemden de juiste indicatie.

vraag 8 (naar de mogelijkheid en noodzaak van echo-onderzoek van de hersenkamers):

Negenentwintig patienten reageerden direct positief op het voorstel de foetale hersenventrikels echoscopisch te bekijken. Hierbij waren 20 vrouwen die tevoren niet van het onderzoek af wisten. Twee patienten waren teleurgesteld dat de vruchtwaterpunctie onvoldoende was voor het uitsluiten van hydrocephalie. Na uitleg reageerde één patiente toch positief, de andere wilde wel meedoen maar was niet duidelijk enthousiast.

Twee patienten reageerden neutraal op het voorstel, d.w.z. zij meenden dat het onderzoek voor minstens 50% in ons belang werd gedaan en dachten

er zelf weinig profijt van te hebben. Eén van deze patienten wist aan de studenten ook te vertellen dat in Nederland nog nooit is voorgekomen dat een moeder twee maal achtereen een kind met een waterhoofd krijgt!

vraag 9 (naar de noodzaak om het echo-onderzoek herhaald, met tussenpozen, uit te voeren):

De meeste patienten (24 van de 29) die positief reageerden op het eerste voorstel hadden geen enkel bezwaar tegen herhaling van het onderzoek. De afstand was steeds van ondergeschikt belang. Wel zei één patiente de herhaalde confrontatie met de vorige mislukte zwangerschap vervelend te vinden.

Van de overige vijf patienten, die aanvankelijk positief reageerden, hadden drie moeite met herhaling van het onderzoek omdat de onzekerheid bleef bestaan. Twee patienten vonden de afstand zeer bezwaarlijk; één patiente kwam dan ook na 21 weken niet meer vanuit Zuid-Limburg naar Rotterdam.

De twee patienten die in eerste instantie neutraal reageerden hadden geen bezwaar tegen herhaling van het onderzoek; evenmin de patiente die eerst na enige uitleg positief reageerde op het eerste voorstel. De andere patiente die aanvankelijk negatief reageerde vond herhalingen bezwaarlijk omdat iedere keer kon blijken dat er iets niet goed was met het kind. Dit is uiteraard een begrijpelijk dilemma dat door weinig andere moeders werd genoemd.

vraag 10 (naar de retrospectief beleefde angst aan het begin van de onderzochte zwangerschap):

Van de 33 patienten zijn er 22 (66%) aan het begin van de zwangerschap bang geweest dat het volgend kind weer een hydrocephalus zou hebben, terwijl slechts 36% uit de voorlichting begreep een verhoogd risico te hebben (vraag 3). Opvallend is dat één derde van de vrouwen achteraf zegt totaal geen angst te hebben gehad hierover.

De antwoorden komen goed overeen met die van vraag 4 wanneer men de hele groep beschouwt : 61% meent een verhoogd risico te hebben, 66% is in zekere mate bang geweest dat er opnieuw een kind met een hydroce-

phalus geboren zou worden.

Bij vier patienten blijkt er een discrepantie te bestaan tussen de beide antwoorden : 3 patienten hielden rekening met de geboorte van een afwijkend kind doch zouden geen angstgevoelens hebben gehad; één patiente was erg angstig geweest ondanks het feit dat volgens haarzelf en de betreffende gynaecoloog er geen verhoogd risico was. Dit is dezelfde patiente die negatief / neutraal resp. negatief reageerde op de vragen 8 en 9.

vraag 11 (naar de geruststelling, ervaren na afsluiting van het onderzoek):

Van de 22 patienten die in de zwangerschap bang waren geweest voor het ontstaan van een waterhoofd bij het kind waren er bij de afsluiting van het echo-onderzoek 14 geheel en 8 enigszins gerustgesteld. Het onderzoek heeft bij deze patienten dus een positief effect gehad. Daarnaast waren 7 van de 11 vrouwen die aan het begin van de zwangerschap niet bang waren voor herhaling van hydrocephalie toch wel gerustgesteld doch de bijdrage van het onderzoek hierin is moeilijk te bepalen (zie vraag 12). De andere vier vrouwen waren helemaal niet of enigszins gerustgesteld. De discrepantie tussen de antwoorden van deze patienten op vraag 10 en 11 is slechts in twee gevallen te verklaren omdat de betreffende index-patienten postpartum een hydrocephalus ontwikkelden. Samenvattend kan gesteld worden dat bij 32 van de 33 vrouwen het echo-onderzoek de angst voor een kind met hydrocephalie (gedeeltelijk) wegnam. Zoals bij iedere vorm van prenatale diagnostiek geldt hier ook dat veel ouders pas echt gerustgesteld zijn als ze een gezond kind in hun armen hebben.

vraag 12 (naar het idee van de beleving van de laatste zwangerschap als het echo-onderzoek niet mogelijk zou zijn geweest):

Dertig patienten (91%) zijn van mening dat de zwangerschap minder plezierig was geweest zonder het echo-onderzoek. Geen enkele patiente heeft de indruk dat de beleving van de zwangerschap door het echo-onderzoek in negatieve zin werd beïnvloed. Niet vermeld (maar ook niet

direct gevraagd) werd of de zwangerschap zonder vooruitzicht op echoscopische diagnostiek niet zou zijn ontstaan.

Bij vier patienten bestaat er een discrepantie tussen de antwoorden op vraag 10, 11 en 12 : 3 patienten menen dat het echo-onderzoek geen verschil maakte terwijl 2 in het begin van de zwangerschap wel bang waren voor hydrocephalie en ze zich alle 3 na afloop van de onderzoeken gerustgesteld voelden. Misschien dat bij deze vrouwen het geruststellend effect voornamelijk van het vruchtwateronderzoek uitging. De patiente die helemaal niet gerustgesteld was (vraag 11) en wiens eerste kind postpartum een hydrocephalus ontwikkelde zei toch door het prenatale onderzoek een minder angstige zwangerschap te hebben gehad. Er waren bovendien tien vrouwen die antwoordden zonder prenatale diagnostiek waarschijnlijk meer angst te hebben gehad tijdens de zwangerschap voor een kind met hydrocephalie terwijl ze op vraag 10 juist antwoordden hier niet bang voor te zijn geweest!

Aannemelijk is dat na de geboorte van een kind met afwijkingen altijd enige angst voor herhaling bestaat. Anderzijds zou het ook kunnen zijn dat deze patienten graag een positief oordeel wilden geven over het echo-onderzoek tegenover de enqueteurs.

De patiente die neutraal resp. negatief reageerde op de vragen 8 en 9 was in het begin van de zwangerschap wel erg angstig geweest, werd door het echo-onderzoek enigszins gerustgesteld en had zonder echo's een minder plezierige zwangerschap doorgemaakt.

vraag 13 (naar de ervaring van het herhaalde zien van echoscopische beelden van het kind tijdens de onderzoeken):

Slechts twee patienten (5%) vonden het beangstigend hun kind op de echo te zien omdat het (later) eventueel toch afwijkend zou kunnen zijn. Over het algemeen echter heeft men het achteraf als positief ervaren om beelden van het kind te zien, ondanks de mogelijkheid van afwijkingen.

vraag 14 (naar de eventuele beslissing, indien bij het eerste onderzoek een afwijking zou zijn vastgesteld):

Bij het bespreken van de antwoorden op deze vraag dient rekening te worden gehouden met de levensloop van de indexpatient. Vijfentwintig van de 27 moeders van overleden indexpatienten hadden voor afbreken van de zwangerschap gekozen; de overige twee konden de vraag niet beantwoorden. Ook de drie vrouwen wier kind nu t.g.v. de hydrocephalus ernstig gehandicapt is hadden voor abortus gekozen.

Drie indexpatienten hebben zich psychomotorisch en lichamenlijk nagenoeg normaal ontwikkeld na neurochirurgische behandeling. Deze moeders hadden niet voor abortus gekozen hoewel twee menen in geval van ernstiger afwijkingen dan bij het eerste kind (bijvoorbeeld tevens een spina bifida) wel zwangerschapsonderbreking te hebben gewild.

Het hoge percentage vrouwen (85%) dat voor abortus zou hebben gekozen is toe te schrijven aan de selectie van de patienten. Immers vrouwen die prenatale diagnostiek laten verrichten zullen over het algemeen consequenties hieraan willen verbinden. Het resultaat komt overeen met andere retrospectieve studies (Robinson et al 1975: 77%, Finley et al 1977: 75%). Uit het onderzoek van Leschot en Verjaal (1982) blijkt het percentage vrouwen dat vóór abortus zou kiezen (85%) bij pro- en retrospectief onderzoek niet te veranderen zodat de uitkomst van het prenatale onderzoek, in dit geval amniocentese, hierop niet van invloed is.

vraag 15 (over de betekenis van de zwangerschapsduur bij het besluit tot afbreken van de zwangerschap in geval van prenataal vastgestelde hydrocephalie):

Veertien vrouwen hadden ongeacht de zwangerschapsduur voor abortus gekozen (13 moeders van overleden indexpatienten, één moeder van een ernstig gehandicapte indexpatient). Eén van de moeders zegt hier nadrukkelijk bij de ernst van de afwijking een rol te willen laten spelen. Elf moeders hadden abortus slechts willen laten doen tot een bepaalde periode (vraag 16). Drie vrouwen konden geen antwoord geven op deze vraag.

vraag 16 (over de zwangerschapsduur waarbij men afbreken van de

zwangerschap i.v.m. hydrocephalie toelaatbaar acht):

De antwoorden op deze vraag samenvattend komt men tot de volgende conclusies: Vijf vrouwen vinden zwangerschapsonderbreking tot \pm 18 weken acceptabel, waarvan 2 ook wel na dit tijdstip indien de afwijking ernstig is. Vijf vrouwen vinden dat deze termijn rond de 27 weken moet liggen, doch één moeder meent ook nog wel later bij een ernstige afwijking. Eén moeder stelt 36 weken als uiterste grens hetgeen er in feite op neerkomt de zwangerschapsduur niet in de besluitvorming te betrekken.

vraag 17 (naar de betekenis van echo-onderzoek na de termijn waarop afbreken van de zwangerschap nog toelaatbaar werd geacht):

Deze vraag werd gesteld aan de tien vrouwen die abortus tot een bepaalde periode wilden en aan de vijf vrouwen die geen abortus wilden of hierop nu geen antwoord konden geven. In de meeste gevallen wilde men (voortzetting van) het onderzoek om voorbereid te kunnen zijn op de geboorte van een kind met hydrocephalus. Zoals reeds vermeld vonden twee van de drie vrouwen die in principe geen abortus wilden toch het onderzoek noodzakelijk omdat zij bij een eventuele ernstige afwijking wel tot zwangerschapsonderbreking zouden besluiten. Eén van deze twee vrouwen staakte verder onderzoek na de 22e week zodat mag worden aangenomen dat voor haar de acceptabele termijn van zwangerschapsafbreking rond deze periode ligt.

vraag 18 (naar de wens en reden het echo-onderzoek in een eventuele volgende zwangerschap opnieuw te laten doen):

Alle vrouwen willen bij een eventueel volgende zwangerschap weer echoscopisch onderzoek van de foetale schedel, hoewel twee vrouwen dit alleen "voor de wetenschap" zouden doen. Vijf vrouwen vinden de grote afstand een bezwaar, maar zouden het onderzoek in principe wel willen.

vraag 19 (naar de periode waarin men bij een eventuele volgende zwangerschap echo-onderzoek zou willen laten doen):

Alle vrouwen zouden het onderzoek in ieder geval tot en met het tweede

trimester laten doen zoals ook bij de laatste zwangerschap in principe het geval was. Het nut van regelmatige ventrikelmetingen hierna is dubieus hoewel soms de eerste verschijnselen van ventrikelverwijding pas in het derde trimester zijn waargenomen (Chervenak et al 1983a, Jörgensen et al 1983). De belangrijkste reden voor het onderzoek na de 28e week is geruststelling voor de ouders. Zes patienten zeiden met nadruk het onderzoek tot aan het einde van de zwangerschap te willen voortzetten. Slechts twee van de betreffende indexpatienten ontwikkelden postpartum een hydrocephalus.

vraag 20 (naar de verstrekte informatie tijdens het echo-onderzoek):
Drie patienten (8%) vonden dat tijdens het onderzoek onvoldoende werd uitgelegd, de overigen waren tevreden over de uitleg.

vraag 21 (naar hetgeen men gemist heeft bij het onderzoek of suggesties ter verbetering):

Zes patienten hadden een aanmerking op het onderzoek. Drie patienten vonden het een bezwaar dat destijds de wachtruimte voor punctie en echo recht tegenover de babykamer was. T.g.v. ruimtegebrek is dit helaas nog steeds het geval voor het echo-onderzoek maar binnenkort zal dit, evenals nu reeds de puncties, op de polikliniek kunnen plaatsvinden. Twee patienten hadden, voorafgaande aan de punctie-dag, waarop meestal ook de eerste echo werd gemaakt, meer informatie willen hebben over de gang van zaken bij het prenatale onderzoek, bijvoorbeeld in de vorm van een folder. Uiteraard moet er naar gestreefd worden de ouders zo volledig mogelijk te informeren. Doorgaans geschiedt dit tijdens het intake gesprek, enkele weken voorafgaande aan de punctie, op de polikliniek prenatale diagnostiek. Eén patiente vond het jammer dat tijdens het echo-onderzoek het geslacht van het kind niet werd verteld.

10.4. Conclusie.

De resultaten van dit na-onderzoek moeten met enige terughoudendheid worden beschouwd gezien de soms lange tijd (+ 2 jaar) tussen de onderzochte zwangerschap en het na-onderzoek. De antwoorden kunnen bovendien

beïnvloed worden door het feit dat alle ondervraagde vrouwen nu een gezond kind hebben. Het doel van de enquête was echter informatie te krijgen, retrospectief, over de algemene attitudes, verwachtingen en ervaringen zoals men deze na enige tijd beleeft of zich herinnert. Uit de verzamelde gegevens kan men een aantal conclusies trekken :

Er bestaat een aanzienlijk verschil tussen het "objectief vernomen" en "subjectief beleefde" herhalingsrisico : 36% van de moeders weet zich te herinneren dat een verhoogd herhalingsrisico opgegeven werd door een geraadpleegd medicus terwijl 61% zelf meende een verhoogd risico te hebben. Bij tenminste 31 van de 33 vrouwen (94%) berekenden wij een verhoogd risico (hoofdstuk 7). Hieruit blijkt de noodzaak de counseling vóóraf te verbeteren en schriftelijk te bevestigen.

Ook de voorlichting omtrent de indicatie voor vruchtwaterpunctie en echoscopie dient te worden verbeterd. Slechts 27% van de patienten verwachtten echoscopisch onderzoek van de foetale ventrikels; slechts 31% begreep waarom de punctie verricht werd.

Na uitleg werd de noodzaak van herhaling van het echoscopisch onderzoek over het algemeen goed begrepen en verwerkt.

Bij overwegingen t.a.v. eventuele abortus bij een afwijkende foetus speelt niet alleen de zwangerschapsduur een rol maar ook de ernst van de (bijkomende) afwijking en de eigen ervaring met een kind met hydrocephalie.

Bij bijna alle patienten hebben de, tevoren veelal niet verwachte, echo-onderzoeken van de foetale ventrikels geruststelling teweeg gebracht. De in de inleiding genoemde veronderstelling dat de steeds terugkomende angst voorafgaande aan ieder echo-onderzoek de beleving van de zwangerschap negatief zou beïnvloeden blijkt niet uit de enquête.

CONCLUSIES EN AANBEVELINGEN.

Uit het in hoofdstuk 4 t/m 10 beschreven onderzoek kunnen de volgende conclusies worden getrokken.

- 1e De breedte van de voorhoorn van de foetale laterale ventrikel dient echoscopisch te worden gemeten in het horizontale vlak bepaald door de distantia biparietalis (DBP) en distantia fronto-occipitalis, waarin in de midline, op éénderde afstand van het synciput, een rechthoekige, echo-arme structuur zichtbaar is met ter plaatse onderbreking van de midline.
- 2e Deze structuur, meestal geduid als het cavum septi pellucidi, zou gezien de localisatie, het moment waarop het in de zwangerschap voor het eerst echoscopisch zichtbaar is, en de hierna toenemende breedte tot à terme zeer wel een deel van het corpus callosum kunnen zijn.
- 3e Een goede maat voor de ventrikelgrootte is de breedte van de voorhoorn van de laterale ventrikel t.o.v. de breedte van de hemisfeer. De gemiddelde ventrikel-hemisfeer (V/H) ratio, echoscopisch gemeten, neemt, in het tweede trimester van de zwangerschap, af van 0,50 (betrouwbaarheids onder- en bovengrens resp. 0,41 en 0,61) bij 16 weken tot 0,26 (betrouwbaarheids onder- en bovengrens resp. 0,22 en 0,32) bij 26 weken en blijft hierna vrijwel constant.
- 4e Bij het vaststellen van foetale hydrocephalie (V/H ratio > betrouwbaarheids bovengrens) dient onderzoek te worden verricht naar de aan- of afwezigheid van andere congenitale afwijkingen mede op grond waarvan een uitspraak zou kunnen worden gedaan over de oorzaak van de hydrocephalie en de prognose.
- 5e Foetale hydrocephalie heeft een slechte prognose (en kan, indien de ouders dit wensen, leiden tot termineren van de zwangerschap), wanneer in het tweede trimester sprake is van

- een snel progressieve V/H ratio bij herhaalde metingen, of
- een V/H ratio > gemiddelde + 3x bovenste betrouwbaarheids gebied voor de betreffende zwangerschapsduur bij één onderzoek.

Hierbij geldt het fladderen van de mid-line bij foetale bewegingen als bijkomend diagnostisch en prognostisch criterium.

6e Bij een stabiele verwijding van de laterale ventrikels (betrouwbaarheids bovengrens < V/H ratio < gemiddelde + 3x bovenste betrouwbaarheids gebied) is de prognose mede afhankelijk van eventuele andere intra- en/of extracraniele afwijkingen. Indien, voor zover met zekerheid te bepalen, afwezig, kan in het tweede trimester worden afgewacht.

7e De ventrikulo-amniotische drainage van foetale hydrocephalie zou in theorie toegepast kunnen worden bij een progressieve, geïsoleerde ventrikelverwijding vóór de mogelijkheid van een partus arte prematurus met operatie postpartum. Echter gezien de resultaten tot nu toe is grote terughoudendheid geboden. Er is een grote kans op complicaties en het uit sluiten van andere congenitale afwijkingen is vrijwel niet met zekerheid mogelijk.

8e In enkele gevallen is verwijding van de achterhoorns en trigona van de laterale ventrikels een eerste teken van progressieve hydrocephalie waarbij de ventrikel-hemisfeer ratio van de voorhoorns eerst enkele weken later afwijkend wordt.

9e De grote variabiliteit in oorzaken van congenitale hydrocephalie maakt dat de herhalingskans varieert van nihil tot 25%. Genetic counseling is eerst mogelijk wanneer bekend zijn:
 geslacht van de indexpatient
 het (vermoederlijke) tijdstip waarop pre- of postnataal de ventrikelsverwijding is ontstaan
 bijkomende intra- en extracraniele afwijkinge met fotografische documentatie hiervan

röntgenologisch, echoscopisch en/of pathologisch-anatomisch onderzoek van de hersenen

chromosomenonderzoek met name indien er sprake was van multipele congenitale afwijkingen (eventueel chromosomenonderzoek van de ouders)

onderzoek naar congenitale infecties (toxoplasmose, cytomegalie, rubella)

verloop van de zwangerschap (medicijngebruik, röntgenbestraling)

verloop van de partus (amenorrhoe, eventuele kunstverlossing, Apgar score)

familieanamnese.

10e Bij zwangeren met een verhoogd risico op een kind met congenitale hydrocephalie (t.o.v. het populatierisico van 0,05%) bevelen wij het volgende beleid aan:

- amniocentese tussen de 16 en 17 weken voor bepaling van het α -foetoproteïne in het supernatant van het vruchtwater (geïndiceerd i.v.m. licht verhoogd risico van 2% op een kind met een open neuraalbuis defect) en voor chromosomenonderzoek (dit ter uitsluiting van een chromosoomafwijking na de voorafgaande geboorte van een kind met (een) ernstige handicap(s))

- echoscopisch meten van de foetale ventrikel-hemisfeer ratio van 16 tot (ten minste) 28 weken, met een frequentie van één maal per vier weken, tenzij de ratio boven de betrouwbaarheids bovengrens ligt

- echoscopisch onderzoek naar mogelijke andere intracraniële en extracraniële afwijkingen die behoren tot het eventuele syndroom waar de indexpatient aan leed.

11e Dit betekent dat het prenataal onderzoek bij high-risk zwangeren bij voorkeur plaats moet vinden in een prenataal diagnostisch centrum waar men over voldoende kennis beschikt van echoscopisch waarneembare, structurele afwijkingen bij de foetus en moderne echo-apparatuur beschikbaar is.

12e Retrospectief onderzoek naar de bij de high-risk zwangeren bestaande kennis omtrent herhalingsrisico's en indicaties voor prenataal onderzoek wijst op de noodzaak van betere erfelijkheidsvoorlichting met schriftelijke bevestiging van de verstrekte informatie.

Het echo-onderzoek bij high-risk patienten, op eerder genoemde wijze uitgevoerd, blijkt een geruststellend effect te hebben. De vermeende bezwaren tegen de vier-wekelijkse herhaling worden hierdoor grotendeels gecompenseerd.

SAMENVATTING.

Dit proefschrift bespreekt de diagnostiek van foetale hydrocephalie m.b.v. echoscopie door meting van verwijding van de hersenventrikels in het tweede trimester van de zwangerschap, die voorafgaat aan excessieve groei van de schedel.

In hoofdstuk 1 wordt de volgende definitie van congenitale hydrocephalie gegeven: ventrikelverwijding vóór de geboorte, of hydrocephalie die zich in de eerste twaalf maanden na de geboorte ontwikkelt o.b.v. een congenitale factor.

Hoewel de frequentie van congenitale hydrocephalie (zonder spina bifida) gering is t.o.v. het totaal van aangeboren afwijkingen, is er bij een volgende zwangerschap steeds een indicatie voor prenatale diagnostiek gezien het herhalingsrisico van 2 tot soms 25%.

De vraagstellingen van het onderzoek betreffen:

- het echoscopisch onderzoek van de normale foetale hersenen in het tweede trimester van de zwangerschap, in het bijzonder de laterale ventrikels,
- de genetic counseling bij een voorafgaand kind met congenitale hydrocephalie,
- diagnostiek van hydrocephalie in het tweede trimester, met gebruik van de normale waarden voor de ventrikelbreedte, in zwangerschappen zonder en met verhoogd risico,
- de prognose en het beleid bij foetale hydrocephalie,
- de psychologische gevolgen van herhaalde ventrikelmetingen voor zwangeren met een verhoogd risico.

De ontwikkeling van de embryonale hersenen uit de vijf hersenblaasjes en de vorming van het ventrikelsysteem in de foetale periode worden in hoofdstuk 2 besproken. De omvang van de hersenholtes neemt in de loop van het foetale leven af ten gevolge van groei van het hersenweefsel en het ontstaan van de foramina van Luschka in het dak van de vierde ventrikel.

Hoofdstuk 3 bespreekt de frequentie en etiologie van congenitale hydrocephalie. Volgens een literatuuroverzicht is de frequentie 1 op de 2000 geboorten, de hydrocephalus in combinatie met een neuraalbuis defect niet meegerekend.

De etiologie wordt ingedeeld in : genetische en chromosomale oorzaken, exogene factoren en ruimte innemende processen. Bij de genetische oorzaken zijn naast geïsoleerde hydrocephalie (meestal multifactorieel erfelijk, met een geringe kans op herhaling) een aantal syndromen bekend die geslachtsgebonden of autosomaal recessief erfelijk zijn en waarbij hydrocephalie een van de verschijnselen is.

In hoofdstuk 4 t/m 10 wordt het eigen onderzoek besproken.

Kennis van echoscopische beelden van normale foetale hersenen in het tweede trimester van de zwangerschap is essentieel als basis voor onderzoek van high-risk zwangerschappen. Horizontale scans van het foetale caput (bij 18 en 24 weken), evenwijdig aan het vlak bepaald door de distantia biparietalis (DBP) en de distantia fronto-occipitalis (DFO), worden vergeleken met anatomische coupes van foetale hersenen uit overeenkomstige perioden van de zwangerschap (hoofdstuk 4).

Het vlak door DBP en DFO is herkenbaar aan een echo-arme, rechthoekige structuur in de mediaanlijn, op éënderde afstand van het synciput. De identiteit van deze structuur, doorgaans vanaf \pm 15 weken amenorrhoe zichtbaar, is in de literatuur omstreden. Naar onze mening betreft het een deel van het corpus callosum.

De breedte van de voorhoorn van de laterale ventrikel, in dit onderzoek gekozen als maat voor het ventrikelsysteem, dient in het vlak door DBP en DFO te worden gemeten. Indien deze wordt gerelateerd aan de breedte van de hemisfeer spreekt men van de ventrikel-hemisfeer (V/H) ratio. In hoofdstuk 5 wordt de meetmethode van de V/H ratio besproken en een nomogram getoond, samengesteld uit metingen in 230 ongestoorde zwangerschappen van 16 t/m 28 weken.

De gemiddelde ratio neemt in deze periode af van 0,50 bij 16 tot 0,26

bij 26 weken en blijft hierna constant. Hoewel het verloop van het nomogram overeenkomt met die uit andere studies, waarbij eveneens de breedte van de voorhoorn of van het corpus van de laterale ventrikel werd gemeten, is er wel een duidelijk verschil tussen de absolute waarden van de V/H ratio's t.g.v. verschillen in de meetmethode. Tevens werden groeicurven samengesteld van de foetale schedelomtrek en buikomtrek in dezelfde periode, uit resp. 230 en 203 ongestoorde zwangerschappen. Hiermee is differentiatie mogelijk tussen foetale macrocephalie en macrosomie, in geval van abnormale groei van de schedel. In combinatie zijn de curven bovendien bruikbaar voor de diagnostiek van microcephalie in het tweede trimester van de zwangerschap.

In hoofdstuk 6 wordt de diagnostiek van foetale hydrocephalie d.m.v. de V/H ratio bepaling gedemonstreerd in negen zwangerschappen zonder verhoogd risico. De voordelen van het meten van de voorhoorn, i.p.v. het corpus van de laterale ventrikel als maat voor het ventrikelsysteem, worden besproken. Bij één foetus waren de achterhoorns verwijd bij een (nog) normale V/H ratio van de voorhoorns, een bevinding die ook in andere studies is beschreven. De schedelomtrekmetingen demonstreren de zeer beperkte waarde hiervan bij de vroege diagnostiek van foetale hydrocephalie. Bijkomende hersenafwijkingen werden gevonden bij twee van de negen foeten: een Dandy-Walker anomalie en een agenesie van het corpus callosum.

De prognose en het beleid na het stellen van de diagnose worden besproken, mede n.a.v. literatuurgegevens:

een snel progressieve ventrikelverwijding of een éénmaal gemeten V/H ratio \geq gemiddelde \times 3x bovenste betrouwbaarheids gebied voor de betreffende zwangerschapsduur, wijst op een zeer slechte prognose in het tweede trimester, waarbij de ouders zwangerschapsonderbreking kan worden aangeboden. In geval van een geringe, stabiele ventrikelverwijding in het tweede trimester, of ventrikelverwijding in het derde trimester hangt de prognose mede af van de aard en ernst van de eventueel bijkomende intra-of extracraniele afwijkingen, waarnaar m.b.v. echoscopie (eventueel CT scan) en vruchtwateronderzoek dient te worden

gezocht.

In een prospectief onderzoek bij 42 zwangeren die werden verwezen i.v.m. een voorafgaand kind (of kinderen) met congenitale hydrocephalie (indexpatiënten) wordt de betekenis van de foetale V/H ratio-meting getoetst.

Hoofdstuk 7 beschrijft de 44 indexpatiënten waarbij de hydrocephalie vrijwel zeker een geheel of gedeeltelijk genetische oorzaak had. De volgende indeling van de 42 zwangeren werd gemaakt, gebaseerd op de diagnose bij de indexpatiënten:

- geïsoleerde hydrocephalie (20 zwangeren), herhalingsrisico 2 tot 5%,
- hydrocephalie bij een bekende stofwisselingsziekte (1 zwangere), herhalingsrisico resp. licht verhoogd en 25%,
- hydrocephalie en een neuraabuis afwijking bij een eerstegraads familielid (1 zwangere), herhalingsrisico 5%,
- hydrocephalie en een anusatresie (3 zwangeren) of een hoefijzernier (2 zwangeren), recent als zodanig herkende combinaties, herhalingsrisico 2 tot 10%,
- hydrocephalie en een aanlegstoornis van het cerebellum (3 zwangeren), herhalingsrisico 2 tot 25%,
- hydrocephalie bij een bekend syndroom:
 - holoprosencephalie (2 zwangeren), herhalingsrisico 6 resp. 10 tot 15%,
 - x-linked hydrocephalie (1 zwangere), herhalingsrisico 50% voor een zoon,
 - Warburg syndroom (1 zwangere), herhalingsrisico 25%,
- hydrocephalie en multipеле congenitale afwijkingen, niet passend bij een bekend syndroom (8 zwangeren), herhalingsrisico 5%.

In hoofdstuk 8 wordt het echo-onderzoek in 43 zwangerschappen (waaronder één gemelligraviditeit) bij de 42 high-risk zwangeren beschreven. Zevendertig van hen ondergingen tevens amniocentese voor bepaling van het alfa-foetoproteïne gehalte en voor foetaal chromosoomonderzoek. Het echoscopisch onderzoek werd gedurende het tweede trimester éénmaal

per vier weken verricht, tenzij de V/H ratio afwijkend was. Bij ieder onderzoek werd de V/H ratio, de schedel- en buikomtrek gemeten. Tevens werd gekeken naar andere intra- en extracraniele afwijkingen, vooral indien deze deel uitmaakten van de combinatie van misvormingen waaraan de indexpatient leed. Eënenveertig van de 44 foeten hadden bij herhaling normale V/H ratio's. Volgens follow-up gegevens had geen van deze 41 kinderen klinische verschijnselen van hydrocephalie bij de geboorte, hoewel bij acht de schedelomtrek niet werd gemeten.

Bij drie foeten werd een progressieve ventrikelverwijding geconstateerd, steeds vóór de 23e week. Deze ziektegeschiedenissen worden uitvoerig besproken. Het betrof zwangeren met een verhoogd risico op resp. holoprosencephalie (10-15%), x-linked hydrocephalie (50% voor een zoon) en het Warburg syndroom (25%). De zwangerschappen werden op verzoek van de ouders getermineerd. Bij pathologisch-anatomisch onderzoek konden de diagnoses worden bevestigd.

Het herhalingsrisico gerekend over alle categorieën tesamen was 6,8% (3 van de 44 foeten). Dit lijkt hoger dan in vergelijkbare studies doch kan worden verklaard door de heterogene samenstelling van de groep van indexpatienten. In ons onderzoek traden de herhalingen op in de zwangerschappen met de grootste risico's.

Hoofdstuk 9 beschrijft een follow-up studie bij 38 van de 40 kinderen met een normale prenatale V/H ratio (één kind overleed intrauterien t.g.v. placenta insufficientie, één kind na zeven maanden t.g.v. een nemaline myopathie). Dit onderzoek werd enerzijds verricht als controle op de prenatale ventrikelmetingen en anderzijds ter opsporing van ná het tweede trimester ontstane hydrocephalie. De kinderen waren tijdens het na-onderzoek 2½ tot 24 maanden oud. Informatie over de algemene ontwikkeling en de groei (van de schedelomtrek, het lichaamsgewicht en de lengte) werd verstrekt door consultatiebureaus, huisartsen en/of kinderartsen. Opvallend was dat bij minstens éénderde van de kinderen nimmer een schedelomtrek was gemeten, ondanks de familieanamnese. Bij een huisbezoek werd de schedel onderzocht op bij hydrocephalie passende verschijnselen, de schedelomtrek, het lichaamsgewicht en de

lengte gemeten, en de psychomotoriek getest. Bij geen van de kinderen waren er symptomen van verhoogde intracraniele druk of afwijkingen van de schedelomtrek (gerelateerd aan leeftijd, geslacht en lichaamsgewicht). Teneinde ventrikelverwijding zonder intracraniele drukverhoging bij een normale schedelomvang uit te sluiten, werd echo-encefalografisch onderzoek verricht bij 27 kinderen waarvan de ouders toestemming verleenden. Driëntwintig kinderen hadden een normaal ventrikelsysteem, één kind toonde een geringe éénzijdige ventrikelverwijding zonder klinische betekenis en bij drie kinderen mislukte het onderzoek. Concluderend waren er in het onderzoek van 43 zwangerschappen met een verhoogd risico op congenitale hydrocephalie geen vals positieve en vals negatieve resultaten.

In tegenstelling tot de psychologische gevolgen van amniocentese is weinig bekend over de invloed van echoscopie bij high-risk zwangeren op het subjectief beleven van de zwangerschap.

In hoofdstuk 10 worden de resultaten besproken van een retrospectief onderzoek waarbij aan 33 moeders, destijds at risk voor een kind met congenitale hydrocephalie, een aantal vragen werden gesteld die betrekking hadden op:

- de verwachtingen t.a.v. de uitkomst van de zwangerschap (naar eigen opvatting en volgens de mening van deskundigen),
- de verwachtingen t.a.v. de prenatale diagnostiek,
- de ervaring van het echoscopisch onderzoek, met name de vier-wekelijkse herhaling,
- het eventueel genomen besluit indien bij echoscopie afwijkingen waren gevonden.

Er bleek een aanzienlijk verschil te bestaan tussen het "objectief vernomen" en "subjectief beleefde" herhalingsrisico, hetgeen de noodzaak van schriftelijk bevestiging bij erfelijkheidsvoorlichting benadrukt. Tevens bestond onvoldoende kennis over het prenataal diagnostisch onderzoek: te veel informatie werd verwacht uit het vruchtwateronderzoek en de mogelijkheid van echoscopie van de foetale ventrikels was doorgaans niet bekend. Achtentwintig vrouwen (85%) zouden voor abortus hebben

gekozen indien bij de foetus afwijkingen waren gevonden, veelal ongeacht de zwangerschapsduur. De eigen ervaring met een kind met hydrocephalie en de ernst van de (eventueel bijkomende) afwijking spelen hierbij een rol. Het echo-onderzoek werd door vrijwel alle moeders ervaren als geruststellend, waarbij de vier-wekelijkse herhaling geen bezwaar was. Eén moeder, waarbij de hydrocephalus bij de indexpatient zich eerst enkele weken na de geboorte openbaarde, was niet gerustgesteld door het prenatale onderzoek.

SUMMARY.

This thesis discussed the ultrasound diagnosis of fetal hydrocephaly by measuring widening of the cerebral ventricles in the second trimester of pregnancy, which precedes excessive growth of the skull.

In chapter 1 congenital hydrocephaly is defined as prenatal ventriculomegaly or hydrocephaly developing during the first year of life, based on a congenital factor.

Whereas the incidence of congenital hydrocephaly (without spina bifida) is low compared to all congenital malformations, there is always an indication for prenatal diagnosis in the following pregnancy because of the recurrence risk of 2 to sometimes 25%.

The questions in this study are focused on:

- the ultrasound examination of the normal fetal brain in the second trimester of pregnancy, with emphasis on the lateral ventricles,
- genetic counseling after the birth of a hydrocephalic child,
- diagnosis of hydrocephaly in the second trimester, using the nomogram for ventricular width, both in pregnancies at risk and not at risk,
- prognosis and management in fetal hydrocephaly,
- psychological consequences of repeated ventricular measurements for patients at risk.

The development of the embryonic brain from the five cerebral vesicles and the formation of the ventricular system during fetal life are discussed in chapter 2. The dimension of the ventricles decreases during fetal life by growth of the brain tissue and opening of the lateral apertures in the roof of the fourth ventricle.

Chapter 3 discussed the incidence and etiology of congenital hydrocephaly. According to the literature the incidence is 1 in 2000 births, excluding hydrocephaly in combination with spina bifida.

The etiology can be classified in: genetic and chromosomal disorders, environmental factors and space occupying disorders. The genetic

group consists of isolated hydrocephaly (mainly of multifactorial inheritance and therefore low recurrence risk) and some syndromes that are known to be x-linked or autosomal recessive traits, in which hydrocephaly is one of the malformations.

Chapters 4 to 10 are dedicated to our own study.

Knowledge of images of the normal fetal brain in the second trimester of pregnancy is essential as a base for studying high-risk pregnancies. Horizontal sections through the fetal head (at 18 and 24 weeks), parallel to the plane through the biparietal and fronto-occipital diameters (BPD and FOD respectively) were compared with anatomic sections of the fetal brain in corresponding periods of pregnancy (chapter 4). The plane including both the BPD and FOD is recognizable by a relatively echofree rectangular midline structure, at one-third of the distance from the synciput. The identity of this structure, normally visible from 15 weeks onwards, is disputed. In our opinion it is part of the corpus callosum.

The width of the anterior horn of the lateral ventricle, in our study chosen as a measure for the ventricular system, should be measured in the plane through BPD and FOD. Its relation to the width of the hemisphere is called the ventricular-hemisphere (V/H) ratio. In chapter 5 the method of measurement of the V/H ratio is discussed and a nomogram is presented, composed of 230 uncomplicated pregnancies of 16 to 28 weeks. The ratio decreases during this period from 0.50 at 16 weeks to 0.26 at 26 weeks after which there is no further decline. Although the slope of the nomogram corresponds to those of other studies, in which also the width of the anterior horn was measured or the width of the body of the lateral ventricle, there is a clear difference between the absolute figures of the V/H ratio's because of differences in measurement methods.

Nomograms of the fetal head circumference and abdominal circumference, composed of 230 and 204 uncomplicated pregnancies respectively, are also shown. They allow differentiation between macrocephaly and macro-

somia in case of abnormal skull growth. Moreover, in combination they can be used for diagnosis of fetal microcephaly in the second trimester.

In chapter 6 the diagnosis of fetal hydrocephaly is demonstrated in nine pregnancies not at risk. The advantages of measuring the width of the anterior horn, as a measure of the ventricular system, instead of the body of the lateral ventricle are discussed.

One fetus showed widening of the posterior horns and (still) normal anterior horns, a finding also described by others. The head circumference measurements demonstrated to be of little value in the early diagnosis of hydrocephaly.

Two fetuses showed other brain anomalies: a Dandy Walker malformation and agenesis of the corpus callosum.

The diagnosis of the abnormality is followed by a discussion of the prognosis and management, which is mainly based on data derived from the literature:

a rapidly progressive ventriculomegaly or a V/H ratio \geq mean + 3x the distance between mean and upper confidence limit, in the second trimester indicates a very poor prognosis and the parents can be offered pregnancy termination. In case of a stable, moderate ventriculomegaly in the second trimester or ventriculomegaly in the third trimester the prognosis is primarily determined by the type and severity of the associated intra- or extracranial malformations, which should be looked for by ultrasound (or CT scan) and amniocentesis.

In a prospective study of 42 pregnant patients, referred because of a previous child (or children) with congenital hydrocephaly (probands) the value of V/H ratio measurements is evaluated.

Chapter 7 describes 44 probands with almost certain complete or partial gene-determined hydrocephaly.

The following classification of these 42 pregnant patients was made, based on the diagnosis in the proband:

- isolated hydrocephaly (20 patients), recurrence risk 2 to 5%,
- hydrocephaly and an inborn error of metabolism (1 patient), recur-

- rence risk respectively slightly increased and 25%,
- hydrocephaly and a neural tube defect in a first grade relative (1 patient), recurrence risk 5%,
 - hydrocephaly and anal atresia (3 patients) or a horseshoe kidney (2 patients), recently recognized combinations, recurrence risk 2 to 10%,
 - hydrocephaly and cerebellar agenesis or hypoplasia (3 patients), recurrence risk 2 to 25%,
 - hydrocephaly in a recognized syndrome:
 - holoprosencephaly (2 patients), recurrence risk resp. 6 and 10 to 15%, x-linked hydrocephaly (1 patient), recurrence risk 50% for a son, Warburg syndrome (1 patient), recurrence risk 25%,
 - hydrocephaly and multiple congenital malformations not compatible with a specific syndrome (8 patients), recurrence risk 5%.

In chapter 8 the results of the ultrasound examination in 43 pregnancies (one twin pregnancy) of 42 patients at risk are presented, 37 of which also undergoing amniocentesis for measuring alpha-fetoprotein and fetal karyotyping. The ultrasound investigations were done during the second trimester at four week intervals, unless the V/H ratio was abnormal. Each time the V/H ratio and head and abdominal circumference was measured. A search for other malformations was made, especially when the proband had been affected by a combination of abnormalities or a specific syndrome.

Forty-one of the 44 fetuses repeatedly showed normal V/H ratios. According to the follow-up information none of these children showed signs of hydrocephaly at birth, although in eight the head circumference was not measured.

In three fetuses, a progressive widening of the ventricles was seen, each time starting before the 23rd week. The case histories are discussed in detail. The pregnant patients were at risk for holoprosencephaly (10-15%), x-linked hydrocephaly (50% for a son) and the Warburg syndrome (25%). At the request of the parents the pregnancies were terminated. The diagnoses were confirmed on post mortem examinations.

The recurrence risk in all categories was 6.8% (3 in 44 fetuses). This seems to be remarkably higher than in other studies but can be ascribed to the heterogeneity of the probands. In this study the recurrences only appeared in the pregnancies which were most at risk.

In chapter 9 a follow-up study of 38 out of 40 children with normal prenatal V/H ratios is described (one child died in utero due to placental insufficiency, another child at the age of 7 months due to a myopathy). The aim of the study was to verify the prenatal measurements of the V/H ratio and to detect hydrocephaly starting after the second trimester of pregnancy. The age of the children during this follow-up study varied from 2½ to 24 months. Inquiries were made about general development, growth of the skull, bodyweight and length at infant welfare centres, from general practitioners and/or pediatricians. Remarkably, at least one third of the children has had no head circumference measurements, despite the family history. During a home visit we examined the skull for hydrocephalic features, measured the head circumference, bodyweight and length, and the psychomotor status was tested. None of the children showed signs of raised intracranial pressure and all had a normal head circumference according to age, sex and bodyweight. In 27 children from couples who gave consent to the study, ultrasound examination was performed to exclude ventriculomegaly without raised intracranial pressure. Twenty-three children showed normal ventricles, one had a minor unilateral ventriculomegaly without clinical significance and in three children the examination failed. In conclusion, there were no false positive and no false negative results in the study of 43 pregnancies at risk for congenital hydrocephaly.

Unlike the psychological sequelae of amniocentesis little is known about the psychological influence of ultrasound in high-risk pregnancies.

In chapter 10 the results of a retrospective study are presented. A questionnaire was given to 33 mothers who were at risk for congenital

hydrocephaly in their last pregnancies. This covered:
the expectations towards the outcome of the pregnancy (their own ideas and opinions of experts),
the expectations towards prenatal diagnosis,
the experience of the ultrasound examination, with emphasis on the repetition every four weeks,
the decision taken in case of abnormal findings at ultrasound examination.

There turned out to be a remarkable discrepancy between the recurrence risk expected by the parents, and that predicted by the experts, which emphasizes the need for written confirmation in genetic counseling. There was also insufficient knowledge about the prenatal diagnosis: too much information was expected from amniocentesis whereas the possibility of ultrasound examination of the fetal ventricles was hardly known.

Twenty-eight patients (85%) would have opted for termination of pregnancy in the presence of fetal malformations, most of them thereby disregarding the duration of pregnancy. Their own experience with a hydrocephalic child and the severity of associated malformations played an important additional role in the ultimate decision making.

Nearly all mothers (32 out of 33) were reassured by the ultrasound examination and had no objections to the four weekly repetition. One mother was not reassured because the proband developed hydrocephaly several weeks postpartum.

BIJLAGEN

1 t/m 4

Bijlage 1.

PRENATAL DIAGNOSIS OF X-LINKED HYDROCEPHALY.

A. van Egmond-Linden*, J.W. Wladimiroff*, M.G.J. Jahoda*, M.F. Niermeijer**, E.S. Sachs** and S. Stefanko***.

* Department of Obstetrics and Gynaecology

** Department of Clinical Genetics

*** Department of Neuropathology, Erasmus University, Rotterdam, The Netherlands.

Prenatal Diagnosis, Vol. 3,245-248 (1983)

Summary.

A case of X-linked hydrocephaly is presented. Early second trimester evaluation of the size of the lateral cerebral ventricles resulted in one male fetus continuing further normal development and one male fetus being aborted because of progressive hydrocephaly. The affected fetus was characterized by cerebral ventricular dilation without aqueductal stenosis. This case history shows the feasibility of early monitoring of pregnancies at risk of X-linked hydrocephaly. In some cases, ventricular enlargement rather than aqueductal stenosis may be the primary lesion.

Key Words X-linked hydrocephaly Ultrasound Ventricle-hemisphere ratio Aqueductal stenosis

Introduction.

Up until recently prenatal sex determination followed by selective termination of pregnancy in case of a male fetus was the only procedure to avoid term delivery of an affected child in carriers of X-linked hydrocephaly. Nowadays a developing hydrocephaly can be diagnosed as early as 16 weeks of gestation on the basis of widening of the lateral ventricles with fetal head circumference and biparietal

diameter still being normal (Campbell 1977). Our recent experience in evaluating a carrier of X-linked hydrocephaly is the subject of this communication.

Case Report.

A healthy 25 year-old woman (Figure 1, II-2) was delivered by Caesarean section in her first pregnancy of a hydrocephalic male infant which subsequently became severely physically and mentally handicapped (Figure 1, III-1). Since it emerged from the family history that two brothers of the patient died at an early age as a result of congenital hydrocephaly, it was concluded that this was most likely a case of X-linked hydrocephaly. During both the second and third pregnancy prenatal karyotyping established the presence of a male fetus. Since there was a 50 per cent risk of each of these fetuses being affected and present ultrasound techniques were not available at that time, the parents opted for abortion. Post-mortem examination took place only in the first fetus, no abnormalities were found. During the fourth pregnancy, again a male fetus was diagnosed. Since at that time ultrasonic estimation of the ventricle-hemisphere ratios had become available, serial determinations of this ratio between 17 and 34 weeks were carried out (Figure 2). A healthy male infant weighing 2700 g was born at 37 weeks of gestation (Figure 1, II-4). During the fifth pregnancy prenatal karyotyping again demonstrated the presence of a male fetus. This time the ventricle-hemisphere ratio showed an abnormal pattern, indicating developing hydrocephaly (Figure 2). The parents opted for termination of this pregnancy. A male fetus of 650 g was born (Figure 1, III-5). the head circumference was 23 cm, which is well within the normal limits of the head circumference curve (Campbell 1979). At autopsy the only abnormality observed was a hydrocephaly of the lateral ventricles. The third ventricle, the aqueduct and fourth ventricle appeared to be normal. A stenosis of the aqueduct of Sylvius could not be established. The diameter of the cerebral mantle was reduced to 6 mm.

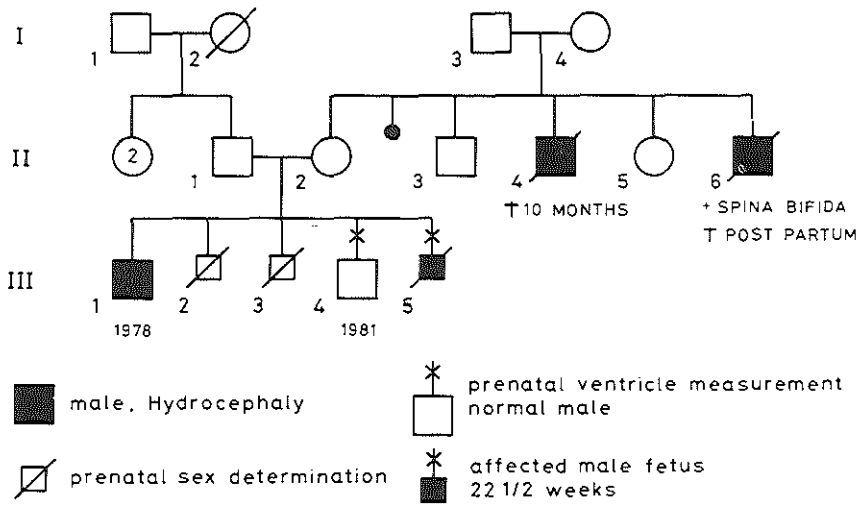


Fig. 1. Pedigree family W. X-linked hydrocephaly.

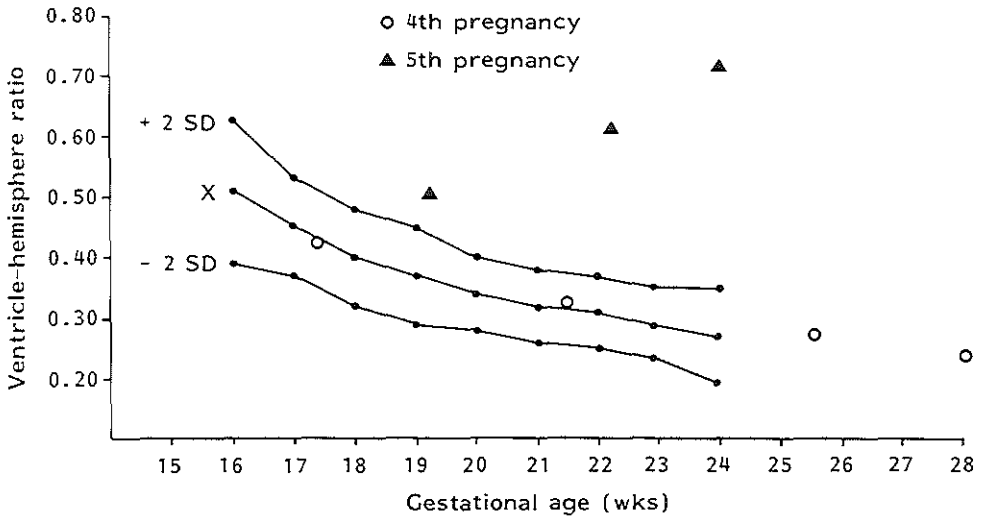


Fig. 2. Normal curve of ventricle-hemisphere ratio from 16 to 24 weeks gestation ($n = 153$, van Egmond et al., unpublished data). Fetal V/H ratios in the fourth and fifth pregnancy of the X-linked hydrocephaly carrier are indicated.

Discussion.

Bickers and Adams (1949) suggested a sex-linked recessive mode of inheritance in some case of congenital hydrocephaly associated with aqueductal stenosis. Subsequently, a number of families was reported with this condition (Shannon and Nadler 1968, Holmes et al 1973, Faivre et al 1976, Cassie and Boon 1977, Sjøvik et al 1977, Habib 1979). Observations both in animal experiments (Masters et al 1977) and in man (McMillan and Williams 1977) suggest that stenosis of the aqueduct may develop secondary to communicating hydrocephaly. Landrieu et al (1979) postulated that in human X-linked hydrocephaly, communicating hydrocephaly is the primary defect whereby aqueductal stenosis may be considered as a secondary phenomenon. The absence of aqueductal stenosis in our case would support this observation. Apart from hydrocephaly, congenital flexion-adduction deformities of the thumbs have been described (Warren et al 1963, Faivre et al 1976). This abnormality, however, may again be a secondary phenomenon of the primary lesion. Visekul et al (1975) described additional pathological findings in a case of X-linked hydrocephaly such as absence of the septum pellucidum and corpus callosum with malformation of the corpora quadrigemina and partial midline fusion of the fornices and thalami and fusion of thalamus with basal ganglia.

The incidence of congenital isolated hydrocephaly is approximately 1:1000 live births (Warkany et al 1981). The percentage of X-linked cases in affected males is not precisely established and varies between 2 per cent (Gilly et al 1971) and 25 per cent (Burton 1979). It is obvious that the latter diagnosis has important implications for female relatives of index cases. Particularly here, genetic counseling is indicated. Howard et al (1981) estimated recurrence risks in isolated cases of hydrocephaly resulting from aqueductal stenosis.

The potentials of prenatal ultrasonic diagnosis of ventricular enlargement should be available to all women at risk for X-linked hydrocephaly in their male offspring. Both the options and limitations of the procedure should be discussed. Emphasis should be placed upon the progressive departure of ventricular size from normal with the age of the

fetus (as was observed in the present case). Recognition may be difficult in scans performed at 16-18 weeks of gestation. At present, the gestational period at which X-linked hydrocephaly in affected male fetuses may become manifest, is not fully known. This implies that reservation should be made with respect to normal ultrasound findings of ventricular size in male fetuses at risk for X-linked hydrocephaly; several reports indicate that occasional X-linked hydrocephaly may develop even after birth (Jansen 1975).

The literature was searched for assumed female carriers of X-linked hydrocephaly showing either hydrocephaly or mental retardation. Such cases could not be found.

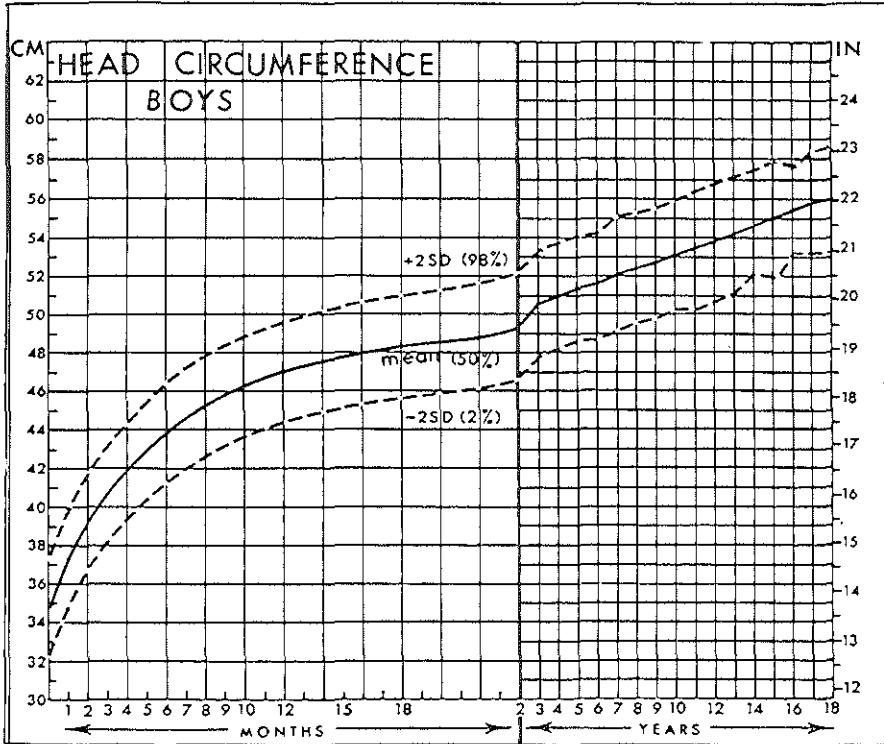
In conclusion, in women at risk for X-linked hydrocephaly, prenatal karyotyping followed by serial ultrasonic studies of cerebral ventricular size in case of a male fetus should lead to correct diagnosis of developing hydrocephaly in the second trimester of pregnancy. However, in some cases, ventricular enlargement may occur much later in pregnancy or even after delivery.

References.

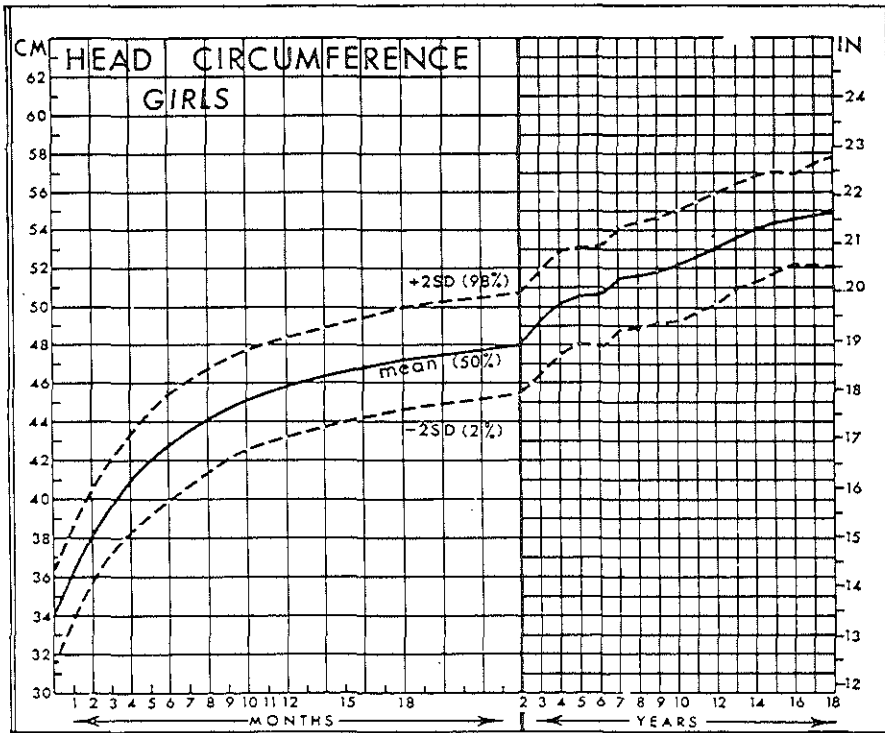
- Bickers, D.S., Adams, R.D. (1949). Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephaly, *Brain*, 72,246-262.
- Burton, B.K. (1979). Recurrence risks for congenital hydrocephalus, *Clin.Gen.*, 16,47-53.
- Campbell, S. (1977). Early prenatal diagnosis of neural tube defects by ultrasound, *Clin.Obstet.Gynecol.*, 20,351-359.
- Campbell, S. (1979). Diagnosis of fetal abnormalities by ultrasound. In: Milunsky, A. (Ed.). *Genetic Disorders and the Fetus*, New York: Plenum Press, 445-456.
- Cassie, R., Boon, A.R. (1977). Sex-linked hydrocephalus, *J.Med.Genet.*, 14,72-73.
- Faivre, J., Lemarec, B., Bretagne, J., Pecker, J. (1976). X-linked hydrocephalus, aqueductal stenosis, mental retardation and adduction-flexion deformities of the thumbs. Report of a family, *Child's Brain*, 1,226-233.

- Gilly, R., Cotton, J., Farouz, S., Noiret, A., Maclet, M. (1971). Hydrocéphalic congénitale et anomalie bilatérale des pouces: syndrome malformatif lié au chromosome 'X', *Pédiatrie*, 4,365-378.
- Habib, Z. (1979). Neonatal X-linked hydrocephalus. Findings in two affect brothers, *Hereditas*, 91,79-82.
- Holmes, L.B., Nash, A., Zurheim, G.M., Levin, M., Optitz, J.M. (1973). X-linked aqueductal stenosis: clinical and neuropathological findings in two families, *Pediatrics*, 51,697-704.
- Howard, F.M., Till, K., Carter, C.O. (1981). A family study of hydrocephalus resulting from aqueduct stenosis, *J.Med.Genet.* 18,252-255.
- Jansen, J. (1975). Sex-linked hydrocephalus, *Dev.Med.Child.Neurol.* 17,633-640.
- Landrieu, P., Nissane, J., Ferrière, G., Lyon, G. (1979). Aqueductal stenosis in X-linked hydrocephalus: a secondary phenomenon, *Dev.Med. Child Neurol*, 21,637-642.
- Masters, C., Alpers, M., Kakulas, B. (1977). Pathogenesis of resvirus type I hydrocephalus in mice, *Arch.Neurol.*, 34,18-28.
- McMillian, J.J., Williams, B. (1977). Aqueductal stenosis: case review and discussion, *J.Neurol.Neurosurg.Psychiat.*, 40,521-532.
- Shannon, M.W., Nadler, H.L. (1968). X-linked hydrocephalus. *J.Med.Genet.*, 5,326-328.
- Sjøvik, O., van der Hagen, C.B., Løken, A.C. (1977). X-linked aqueductal stenosis, *Clin.Genet.*, 11,416-420.
- Visekul, C., Gilbert, E.F., Opitz, J.M. (1975). X-linked hydrocephalus. Further observations, *Z.Kinderheilk*, 119,111-121.
- Warkany, J., Lemire, R.J., Cohen, M.M. (1981). *Mental retardation and Congenital Malformations of the Central Nervous System*, Chicago: Year Book Medical Publishers Inc., 48-82.
- Warren, M.C., Lu, A.T., Ziering, W.H. (1963). Sex-linked hydrocephalus with aqueductal stenosis, *J.Pediat.*, 63,1104-1110.

Bijlage 2.



Schedelomtrekcurve voor jongens (Nelhaus 1968)



Schedelomtrekcurve voor meisjes (Nelhaus 1968)

Bijlage bij hoofdstuk 10.Vragenlijst.

vraag 1:

Is er vóór of in het begin van de zwangerschap met U gesproken over de kans op een waterhoofd bij het (volgende) kind?

antwoord :

ja, er is over gesproken	30
neen	3

vraag 2:

Zo ja, met wie heeft U hierover gesproken?

antwoord:

gynaecooloog	18
huisarts	7
kinderarts	2
klin.geneticus	9
neurochirurg	2
kinderneuroloog	1

vraag 3:

Weet U nog welke herhalingskans werd opgegeven?

antwoord:

iets verhoogd t.o.v. populatie risico	11
niet verhoogd	15
50% voor een zoon	1
weet ik niet meer	3

vraag 4:

Wat was Uw eigen idee over het herhalingsrisico?

antwoord:

overeenkomstig de mening van de deskundigen
ik hield rekening met de mogelijkheid dat het

7 (5↑, 2↑)

kind weer een waterhoofd zou hebben	8
ik zag het somber in	10
ik zag het zeer optimistisch in	4
ik weet nu niet meer hoe ik er destijds over dacht	4

vraag 5:

Was het besluit om prenatale diagnostiek te laten verrichten al vóór de zwangerschap genomen of pas in de eerste maanden van de zwangerschap?

antwoord:

vóór de zwangerschap	21
in het begin van de zwangerschap	12

vraag 6:

Wat verwachtte U dat op de polikliniek prenatale diagnostiek zou gebeuren?

antwoord:

vruchtwaterpunctie	32
gesprek over het herhalingsrisico	22
echoscopisch onderzoek naar de hersenholtes van het kind	9

vraag 7:

Wat dacht U dat men bij het vruchtwateronderzoek kon ontdekken?

antwoord:

een waterhoofd bij de baby	10
een open ruggetje	8
andere afwijkingen	33

vraag 8:

Wat vond U van het voorstel om, na de punctie, met de echo de hersenkamers te bekijken?

samenvatting van de antwoorden:

positieve reactie	29
-------------------	----

negatieve reactie in eerste instantie	2,	na uitleg	positief	1
neutrale reactie	2		neutraal	1

vraag 9:

Wat vond U ervan dat het echo-onderzoek enkele malen herhaald moest worden met tussenpozen van 3 à 4 weken?

samenvatting van de antwoorden:

geen bezwaar	27
wel een bezwaar	6

vraag 10:

Als U terugdenkt aan het begin van de zwangerschap, weet U dan nog of U bang geweest bent dat het kind een waterhoofd zou hebben?

antwoord:

ik ben erg bang geweest	12
ik ben wel iets bang geweest	10
ik ben helemaal niet bang geweest	11

vraag 11:

Was U na afsluiting van het echo-onderzoek gerustgesteld?

antwoord:

helemaal niet, ik bleef even bang	(1)*
wel enigszins, maar niet helemaal	8 (3)
ik was helemaal gerustgesteld	14 (7)

* () antwoorden van vrouwen die bij vraag 12 zeiden niet bang te zijn geweest voor een waterhoofd bij het kind.

vraag 12:

Hoe zou de zwangerschap beleefd zijn als er geen prenataal onderzoek was verricht?

samenvatting van de antwoorden:

ik had dan veel meer angst gehad tijdens de zwangerschap	30
het had geen enkel verschil gemaakt	3

vraag 13:

Bij ieder echo-onderzoek zag U beelden van het kind; hoe heeft U dit ervaren?

samenvatting van de antwoorden:

positieve ervaring	21
negatieve ervaring	2
neutraal antwoord	6
geen mening	4

vraag 14:

Wanneer we nog even teruggaan naar het begin van de zwangerschap, weet U dan nog wat U besloten zou hebben als bij het eerste echo-onderzoek was gebleken dat het kind een waterhoofd had?

antwoord:

abortus	28
geen abortus	3
weet ik niet	2

vraag 15:

U zou bij het constateren van een waterhoofd de zwangerschap waarschijnlijk hebben laten afbreken. Had U dit besluit genomen ongeacht de duur van de zwangerschap?

antwoord:

ja	14
neen, abortus tot een bepaalde periode	11
vraag nu niet te beantwoorden	3

vraag 16:

Wat is de zwangerschapsduur waarbij U afbreken van de zwangerschap om deze reden nog net toelaatbaar vindt?

antwoord:

4 maanden, hierna afhankelijk van de ernst	2
tijdstip van het vruchtwateronderzoek en eerste echo	2
vóórdat het eerste leven gevoeld wordt	1

6 maanden	1
6 maanden, hierna afhankelijk van de ernst	1
6 maanden, hierna geen mening op dit moment	2
vóór levensvatbaarheid van het kind	1
7 à 8 maanden	1

vraag 17:

Acht U het zinvol nog echo's te laten maken als de termijn waarop U onderbreking nog toelaatbaar vindt al is verstreken, of indien U helemaal geen abortus wilt? Waarom?

antwoord:

om voorbereid te zijn op een kind met een waterhoofd	10
om andere afwijkingen te ontdekken	1
om de ernst van de afwijking te kunnen bepalen	3
voor "de wetenschap"	1

vraag 18:

Zou U in een volgende zwangerschap weer echoscopisch onderzoek van de schedel van het kind willen? Waarom?

antwoord:

ja, voor de geruststelling	26
Ja, idem, maar liever dichterbij huis	5
ja, voor "de wetenschap"	2
neen	-

vraag 19:

Tot wanneer zou U dit onderzoek in de volgende zwangerschap laten doen?

antwoord:

zolang de arts denkt dat het nodig is	13
tot aan de partus	6
net zo lang als de vorige keer	14

vraag 20:

Vond U dat tijdens het echo-onderzoek voldoende werd uitgelegd?

antwoord:

ja	30
neen	3
geen mening	-

vraag 21:

Wat heeft U gemist bij het echo-onderzoek? Vindt U dat er iets op een andere manier zou moeten gebeuren?

samenvatting van de antwoorden:

vermelden van het geslacht van de baby	1
uitleg over de precieze gang van zaken	2
locatie van de wachtkamer	3

LITERATUURLIJST.

- Abdul-Karim, R., Iliya, F., Iskandar, G. (1964). Consecutive hydrocephalus, report of 2 cases. *Obstet.Gynecol.* 24,376-378.
- Adams, C., Johnston, W.P., Nevin, N.C. (1982). Family study of congenital hydrocephalus. *Develop.Med.Child Neurol.* 24,493-498.
- Adeloye, A., Warkany, J. (1976). Experimental congenital hydrocephalus. *Child's Brain* 2, 325-360.
- Ahmann, P.A., Lazzara, A., Dykes, F.D., Brann, A.W., Schwartz, J.F. (1980). Intraventricular hemorrhage in the high-risk preterm infant : incidence and outcome. *Ann.Neurol.* 7,118-124.
- Allan, W.C., Holt, P.J., Sawyer, L.R., Tito, A.M., Kellogg Meade, S. (1982). Ventricular dilation after neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage. *Amer.J.Dis.Child.* 136,589-593.
- Allen, J.H., Riley, H.D. (1958). Generalized cytomegalic inclusion disease, with emphasis on roentgen diagnosis. *Radiology* 71,257-262.
- Alter, M. (1962). Anencephalus, hydrocephalus, and spina bifida, epidemiology with special reference to a survey in Charleston, S.C. *Arch. Neurol.* 7,57-68.
- Altshuler, G. (1973). Toxoplasmosis as a cause of hydranencephaly. *Amer.J.Dis.Child.* 125,251-252.
- Anderson, F.M., Landing, B.H. (1966). Cerebral arachnoid cysts in infants. *J.Pediatrics* 69,88-96.
- Aymé, S., Mattei, J.F. (1983). HARD (\pm E) syndrome: report of a sixth family with support for autosomal-recessive inheritance. *Amer.J.Med. Genet.* 14,759-766.
- Baerts, W. (1984). Intracraniële bloedingen bij preterm geboren, een echografische studie. *Ac.proefschrift, Rotterdam.*
- Bannister, C.M. (1984). Fetal neurosurgery - a new challenge on the horizon. *Develop.Med.Child Neurol.* 26,822-833.
- Barr, M., Hanson, J.W., Currey, K., Sharp, S. Toriello, H., Schmickel, R.D., Wilson, G.N. (1983). Holoprosencephaly in infants of diabetic mothers. *J.Pediatrics* 102,565-568.
- Barth, P.G., Stam, F.C., Oosterkamp, R.F., Bezemer, P.D., Koopman,

- P.A.R. (1980). On the relationship between germinal layer haemorrhage and telencephalic leucoencephalopathy in the preterm infant. *Neuropädiatrie* 11,17-26.
- Bay, C., Kerzin, L., Hall, B.D. (1979). Recurrence risk in hydrocephalus. *Birth defects, orig.art.series vol XV no5C*,95-105.
- Becker, K., Beck, M. (1983). Der Hydrocephalus bei genetischen Stoffwechselerkrankungen. In Voth, D., Gutjahr, P., Glees, P. (eds.) "Hydrocephalus im frühen Kindesalter", 89-93. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Beeson, D., Golbus, M.S. (1979). Anxiety engendered by amniocentesis. *Birth defects, orig.art.series vol XV no5C*,191-197.
- Bejar, R., Curbelo, V., Coen, R.W., Leopold, G., James, H., Gluck, L. (1980). Diagnosis and follow-up of intraventricular and intracerebral hemorrhages by ultrasound studies of infant's brain through the fontanelles and sutures. *Pediatrics* 66,661-673.
- Bell, J.E., Gordon, A., Maloney, A.F.J. (1980). The association of hydrocephalus and Arnold-Chiari malformation with spina bifida in the fetus. *Neuropath.appl.Neurobiol.* 6,29-39.
- Benda, C.E. (1954). The Dandy-Walker syndrome or the so-called atresia of the foramen Magendie. *J.Neuropath.Exp.Neurol.* 13,14-29.
- Bickers, D.S., Adams, R.D. (1949). Hereditary stenosis of the aqueduct of Sylvius as a cause of congenital hydrocephalus. *Brain* 72,246-262.
- Birnholtz, J.C., Frigoletto, F.D. (1981). Antenatal treatment of hydrocephalus. *New Eng.J.Med.* 304,1021-1023.
- Blackwell, D., Spinnato, J.A., Hirsch, G., Giles, H.R., Sackler, J. (1982). Antenatal ultrasound diagnosis of holoprosencephaly: a case report. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 143,848-849.
- Boltshauser, E., Isler, W. (1977). Joubert syndrome: episodic hyperpnea, abnormal eye movements, retardation and ataxia, associated with dysplasia of the cerebellar vermis. *Neuropädiatrie* 8,57-66.
- Bordarier, C., Aicardi, J., Goutieres, F. (1984). Congenital hydrocephalus and eye abnormalities with severe developmental brain defects: Warburg's syndrome. *Ann.Neurol.* 16,60-65.
- Briard, M.L., Le Merrer, M., Plauchu, H., Dodinval, P., Lambotte, C.,

- Moraine, C., Seriville, F. (1984). Association VACTERL et hydrocéphalie: une nouvelle entité familiale. *Ann.de Génétique* 27,220-223.
- Brock, D.J.H., Sutcliffe, R.G. (1972). Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* II, 197-199.
- Brodal, A., Hauglie-Hanssen, E. (1959). Congenital hydrocephalus with defective development of the cerebellar vermis (Dandy-Walker syndrome). *J.Neurol.Neurosurg.Psychiatr.* 22,99-108.
- Brown, J.R. (1977). The Dandy-Walker syndrome. In Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (eds.) "Handbook of clinical neurology", 30,623-646. North-Holland Publishing Company.
- Bruyn, G.W. (1977). Agenesis septi pellucidi, cavum septi pellucidi, cavum Vergae and cavum veli interpositi. In Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (eds.) "Handbook of clinical neurology", 30,299-366. North-Holland Publishing Company.
- Burton, B.K. (1979). Recurrence risks for congenital hydrocephalus. *Clin.Genetics* 16,47-53.
- Camfield, P.R., Camfield, C.S., Allen, A.C., Rees, E.P., Stinson, D.A., Urban, L.E. (1981). Progressive hydrocephalus in infants with birth weights less than 1,500 g. *Arch.Neurol.* 38,653-655.
- Campbell, S. (1968). An improved method of fetal cephalometry by ultrasound. *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth.* 75,568-576.
- Campbell, S., Dewhurst, C.J. (1971). Diagnosis of the small-for-dates fetus by serial ultrasonic cephalometry. *Lancet* II, 1002-1006.
- Campbell, S., Newman, G.B. (1971). Growth of the fetal biparietal diameter during normal pregnancy. *J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth.* 78,513-519.
- Campbell, S., Wilkin, D. (1975). Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Brit.J.Obstet.Gynecol.* 82,689-697.
- Campbell, S. (1976). Fetal growth. In Beard, R.W., Nathanielsz, P.W. (eds.) "Fetal physiology and medicine", 271-301. Saunders Comp.Ltd., Philadelphia.
- Campbell, S., Thoms, A. (1977). Ultrasound measurement of the fetal head to abdomen circumference ratio in the assessment of growth retar-

dation. *Brit.J.Obstet.Gynecol.* 84,165-174.

Campbell, S. (1979). Diagnosis of fetal abnormalities by ultrasound. In Milunsky, A. (ed.) "Genetic disorders and the fetus", 431-467. Plenum, New York.

Campbell, S., Reading, A.E., Cox, D.N., Sledmere, C.M., Mooney, R., Chudleigh, P., Beedle, J., Ruddick, H. (1982a). Ultrasound scanning in pregnancy: the short-term psychological effects of early real-time scans. *J.Psychosom.Obstet.Gynecol.* 1,57-61.

Campbell, S. Allan, L., Griffin, D., Little, D., Pearce, J.M., Chudleigh, P. (1982b). The early diagnosis of fetal structural abnormalities. In Lerski, R.A., Morley, P. (eds.) "Ultrasound '82, proceedings of the third meeting of the W.F.U.M.B., Brighton, England. 547-563. Pergamon Press, Oxford.

Campbell, S., Pearce, J.M. (1983a). Fetal structural anomalies diagnosed by ultrasound. *Clin.Obstet.Gynecol.* 10,475-506.

Campbell, S., Pearce, J.M. (1983b). Ultrasound visualisation of structural anomalies. *Brit.Med.Bull.* 39,322-331.

Case, K.J., Hirsch, J., Case, M.J. (1983). Simulation of significant pathology by normal hypoechoic white matter in cranial ultrasound. *J. Clin.Ultrasound* 11,281-285.

Chemke, J., Czernobilsky, B., Mundel, G., Barishak, Y.R. (1975). A familial syndrome of central nervous system and ocular malformations. *Clin.Genetics* 7,1-7.

Chervenak, F.A., Berkowitz, R.L., Romero, R., Tortora, M., Mayden, K., Duncan, C., Mahoney, M.J., Hobbins, J.C. (1983a). The diagnosis of fetal hydrocephalus. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 147,703-716.

Chervenak, F.A., Jeanty, P., Hobbins, J.C. (1983b). Current status of fetal age and growth assessment. *Clin.Obstet.Gynaecol.* 10,423-444.

Chervenak, F.A., Jeanty, P., Cantraine, F., Chitkara, U., Venus, J., Berkowitz, R.L., Hobbins, J.C. (1984a). The diagnosis of fetal microcephaly. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 149,512-517.

Chervenak, F.A., Isaacson, G., Mahoney, M.J., Tortora, M., Mesologites, T., Hobbins, J.C. (1984b). The obstetric significance of holoprosencephaly. *Obstet.Gynecol.* 63,115-121.

- Chervenak, F.A., Duncan, C., Ment, L.R., Hobbins, J.C., McClure, M., Scott, D., Berkowitz, R.L. (1984c). Outcome of ventriculomegaly. *Lancet* July, 179-181.
- Chinn, D.H., Filly, R.A., Callen, P.W. (1982). Ultrasonic evaluation of fetal umbilical and hepatic vascular anatomy. *Radiology* 144,153-157.
- Chinn, D.H., Callen, P.W., Filly, R.A. (1983). The lateral cerebral ventricle in early second trimester. *Radiology* 148,529-531.
- Chung, C.S., Myriantopoulos, N.C. (1975). Analysis of epidemiologic factors in congenital malformations. *Birth defects, orig.art.series* vol XI no10,1-22.
- Clewell, W.H., Johnson, M.L., Meier, P.R., Newkirk, J.B., Zide, S.L., Hendee, R.W., Bowes, W.A., Hecht, F., O'Keefe, D., Henry, G.P., Shikes, R.H. (1982). A surgical approach to the treatment of fetal hydrocephalus. *New Eng.J.Med.* 306,1320-1325.
- Cochrane, D.D., Myles, S.T. (1982). Management of intrauterine hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 57,590-596.
- Coffey, V.P., Jessop, W.J.E. (1955). Congenital abnormalities. *Irish J.Med.Science*, 344,30-48.
- Cohen, T., Stern, E., Rosenmann, A. (1979). Sib risk of neural tube defect: is prenatal diagnosis indicated in pregnancies following the birth of a hydrocephalic child? *J.Med.Genet.* 16,14-16.
- Cohen, M.M. (1982). An update on the holoprosencephalic disorders. *J.Pediatrics* 101,865-869.
- Crosby, R.M.N., Mosberg, W.H., Smith, G.W. (1951). Intrauterine meningitis as a cause of hydrocephalus. *J.Pediatrics* 39,94-101.
- D'Agostino, A.N., Kernohan, J.W., Brown, J.R. (1963). The Dandy-Walker syndrome. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 22,450-470.
- Dallaire, L., Fraser, F.C., Wiglesworth, F.W. (1971). Familial holoprosencephaly. *Birth defects, orig.art.series* vol VII no7,136-142.
- Dam, L.J. van, ter Haar, B.G.A. (1982). Het syndroom van Meckel. *Ned.T. Geneesk.* 126,2007-2011.
- Dandy, W.E., Blackfan, K.D. (1914). Internal hydrocephalus. An experimental clinical and pathological study. *Amer.J.Dis.Child.*, 8,406-482.

- Day, W.R. (1959). Casts of foetal lateral ventricles. *Brain* 82, 109-115.
- De Myer, W. (1977). Holoprosencephaly (Cyclopia-arhinencephaly). In Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (eds.) "Handbook of clinical neurology", 30, 431-478. North-Holland Publishing Company.
- Denkhaus, H., Winsberg, F. (1979). Ultrasonic measurement of the fetal ventricular system. *Radiology* 131,781-787.
- Dennis, M., Fitz, C.R., Netley, C.T., Sugar, J., Harwood-Nash, D.C.F., Hendrick, E.B., Hoffman, H.J., Humphreys, R.P. (1981). The intelligence of hydrocephalic children. *Arch.Neurol.* 38,607-615.
- Depp, R., Sabbagha, R.E., Brown, J.T., Tamura, R.K., Reedy, N.J. (1983). Fetal surgery for hydrocephalus: succesful in utero ventriculoamniotic shunt for Dandy-Walker syndrome. *Obstet.Gynecol.* 61,710-714.
- Deter, R.L., Harrist, R.B., Hadlock, F.P., Carpenter, R.J. (1982a). Fetal head and abdominal circumferences: II. A critical re-evaluation of the relationship to menstrual age. *J.Clin.Ultrasound* 10,365-372.
- Deter, R.L., Harrist, R.B., Hadlock, F.P., Carpenter, R.J. (1982b). Fetal head and abdominal circumferences: I. Evaluation of measurement errors. *J.Clin.Ultrasound* 10,357-363.
- Deter, R.L., Hadlock, F.P., Harrist, R.B. (1983). Evaluation of normal fetal growth and the detection of intrauterine growth retardation. In Callen, P.W. (ed.) "Ultrasonography in obstetrics and gynaecology", 113-140. Saunders Comp.Ltd., Philadelphia.
- Dill, R. (1971). Echoencephalografische Normalwerte des kindlichen Ventrikelsystems in den verschiedenen Altersgruppen. *Monatsschr.Kinderheilk.* 119,496-502.
- Donald, I.,9Brown, T.G. (1961). Demonstration of tissue interfaces within the body by ultrasonic echo sounding. *Brit.J.Radiol.* 34,539-546.
- Donn, S.M. (1982). Fetal hydrocephalus. A perinatal dilemma. *J. Reprod. Med.* 27,589-592.
- Dunne, M.G., Johnson, M.L. (1979). The ultrasonic demonstration of fetal abnormalities in utero. *J.Reprod.Med.* 23,195-206.
- Edwards, J.H. (1958). Congenital malformations of the central nervous system in Scotland. *Brit.J.Prev.Soc.Med.*, 12,115-130.

- Edwards, J.H. (1961). The syndrome of sex-linked hydrocephalus. *Arch. Dis.Child.* 36,486-493.
- Edwards, J.H., Norman, R.M., Roberts, J.M. (1961). Sex-linked hydrocephalus. report of a family with 15 affected members. *Arch.Dis.Child.* 36,481-485.
- Eichenwald, H.F. (1959). A study of congenital toxoplasmosis with particular emphasis on clinical manifestations, sequelae and therapy. In Siim, J.C. (ed.) "Human toxoplasmosis". Copenhagen.
- Elizan, T.S., Ajero-Froehlich, L., Fabiyi, A., Ley, A., Sever, J.L. (1969). Viral infection in pregnancy and congenital CNS malformations in man. *Arch.Neurol.* 20,115-119.
- Elwood, J.H. (1976). Major central nervous system malformations notified in Northern Ireland. *Develop.Med.Child Neurol.*, 18,512-520.
- Epstein, F., Rubin, R.C., Hochwald, G.M. (1974). Restoration of the cortical mantle in severe feline hydrocephalus: a new laboratory model. *Develop.Med.Child Neurol.* 16,supp. 32,49-53.
- Faivre, J., Lemarec, B., Bretagne, J., Pecker, J. (1976). X-linked hydrocephalus, with aqueductal stenosis, mental retardation, and adduction-flexion deformity of the thumbs. *Child's Brain* 2,226-233.
- Farruggia, S., Babcock, D.S. (1981). The cavum septi pellucidi: its appearance and incidence with cranial ultrasonography in infancy. *Radiology* 139,147-150.
- Feldman, H.A. (1958). Toxoplasmosis. *Pediatrics* 22,559-574.
- Finley, S.C., Varner, P.D., Vinson, P.C., Finley, W.H. (1977). Participants' reaction to amniocentesis and prenatal genetic studies. *J.Amer. Med.Assoc.* 238,2377-2379.
- Fiske, C.E., Filly, R.A., Callen, P.W. (1981). Sonographic measurement of lateral ventricular width in early ventricular dilation. *J.Clin. Ultrasound* 9,303-307.
- Fiske, C.E., Filly, R.A. (1982). Ultrasound evaluation of the normal and abnormal fetal neural axis. *Radiol.Clin.North America* 20,285-296.
- Ford, F.R. (1966). Hydranencephaly. In "Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence", 226-229. Springfield, Ill.,

C.C. Thomas.

- Fowler, M., Dow, R., White, T.A., Greer, C.H. (1972). Congenital hydrocephalus-hydroencephaly in five siblings, with autopsy studies: a new disease. *Develop.Med.Child Neurol.* 14,173-188.
- Fowler, G.W., Sukoff, M., Hamilton, A., Williams, J.P. (1975). Communicating hydrocephalus in children with genetic inborn errors of metabolism. *Child's Brain* 1,251-254.
- French, L.A., Peyton, W.T. (1954). Vascular malformations in the region of the great vein of Galen. *J.Neurosurg.* 11,488-498.
- Friedman, J.M., Santos-Ramos, R. (1984). Natural history of x-linked aqueductal stenosis in the second and third trimesters of pregnancy. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 150,104-106.
- Frigoletto, F.D., Birnholz, J.C., Greene, M.F. (1982). Antenatal treatment of hydrocephalus by ventriculoamniotic shunting. *J.Amer.Med.Assoc.* 248,2496-2498.
- Fukuyama, Y., Kawazura, M., Haruna, H. (1960). A peculiar form of congenital progressive muscular dystrophy. Report of fifteen cases. *Pediatrics Univ.Tokyo* 4,5-8.
- Gardner, E., O'Rahilly, R., Prolo, D. (1975). The Dandy-Walker and Arnold-Chiari malformations. *Arch.Neurol.* 32,393-407.
- Garrett, W.J., Robinson, D.E. (1971). Assessment of fetal size and growth rate by ultrasonic echoscopy. *Obstet.Gynecol.* 38,525-534.
- Garrett, W.J., Fisher, C.C., Kossoff, G. (1975). Hydrocephaly, microcephaly and anencephaly diagnosed in pregnancy by ultrasonic echography. *Med.J.Australia* 2,587-589.
- Garrett, W.J. (1979). Ultrasound in discerning normal fetal anatomy. *Clin.Diagn.Ultrasound* 3,57-68.
- Garrett, W.J., Kossoff, G., Warren, P.S. (1980). Cerebral ventricular size in children. *Radiology* 136,711-715.
- Gilles, F.H., Rockett, F.X. (1971). Infantile hydrocephalus: retrocerebellar "arachnoidal" cyst. *J.Pediatrics* 79,436-443.
- Gilly, R., Cotton, J., Farouz, S., Noiret, A., Maclet, M. (1971). Hydrocéphalie congénitale et anomalie bilatérale des pouces: syndrome malfor-

matif lié au chromosome "x". *Pediatric* 4,365-378.

Glick, P.L., Harrison, M.R., Halks-Miller, M., Adzick, N.S., Nakayama, D.K., Anderson, J.H., Nyland, T.G., Villa, R., Edwards, M.S.B. (1984). Correction of congenital hydrocephalus in utero II: efficacy of in utero shunting. *J.Ped.Surg.* 19,870-881.

Godeano, D., Winter, S.T., Dar, H. (1973). Familial holoprosencephaly with median cleft lip. *J.Génét.Hum.* 21,223-228.

Gooskens, R.H. (1983). De waarde van schedelmeting. In "Vroegtijdige herkenning van ontwikkelingsstoornissen", 49-59. Boerhave comm. P.A.O.G. Leiden.

Greenhouse, A.H., Neubuerger, K.T. (1960). Intracranial teratoma of the newborn. *Arch.Neurol.* 3,718-724.

Guyton, T.B., Ehrlich, F., Blanc, W.A., Becker, M.H. (1957). New observations in generalized cytomegalic-inclusion disease of the newborn. *New Eng.J.Med.* 257,803-807.

Habib, Z. (1979). Neonatal x-linked hydrocephalus. Findings in two affected brothers. *Hereditas* 91,79-82.

Habib, Z. (1981). Genetics and genetic counselling in neonatal hydrocephalus. *Obstet.Gynecol.Survey* 36,529-534.

Hadlock, F.P., Deter, R.L., Park, S.K. (1981). Real-time sonography: ventricular and vascular anatomy of the fetal brain in utero. *Amer.J. Radiol.* 136,133-137.

Hadlock, F.P., Deter, R.L., Harrist, R.B., Park, S.K. (1982a). Fetal head circumference: relation to menstrual age. *Amer.J.Radiol.* 138,649-653.

Hadlock, F.P., Deter, R.L., Harrist, R.B., Park, S.K. (1982b). Fetal abdominal circumference as a predictor of menstrual age. *Amer.J.Radiol.* 139,367-370.

Halsey, J.H., Allen, N., Chamberlin, H.R. (1977). Hydranencephaly. In Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (eds.). "Handbook of clinical neurology", 30,661-680. North-Holland Publishing Company.

Hambleton, G., Wigglesworth, J.S. (1976). Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch.Dis.Child.* 51,651-659.

- Hameeteman, T.M. (1973). Foetale echo-cephalometrie. Ac.proefschrift, Utrecht.
- Hanshaw, J.B. (1976). Cytomegalovirus. In Remington, J.S. and Klein J.O. (eds.) "Infections diseases of the fetus and newborn infant", 107-155. W.B. Saunders Comp.Philadelphia, London, Toronto.
- Hansmann, M. (1976). Ultraschallbiometrie im II. und III. Trimester der Schwangerschaft. Gynäkologe 9,133-155.
- Harper, C., Hockey, A. (1983). Proliferative vasculopathy and an hydranencephalic-hydrocephalic syndrome: a neuropathological study of two siblings. Develop.Med.Child Neurol. 25,232-244.
- Harrison, M.R., Golbus, M.D., Filly, R.A. (1984). Congenital hydrocephalus. In "The unborn patient", 349-377. Grune and Stratton inc. New York.
- Hart, M.N., Malamud, N., Ellis, W.G. (1972). The Dandy-Walker syndrome Neurology 22,771-780.
- Hartikaïnen-Sorri, A.L., Kirkinen, P., Herva, R. (1983). Prenatal detection of hydrolethalus syndrome. Prenatal Diagn. 3,219-224.
- Haspel, M.V., Rapp, F. (1975). Measles virus: an unwanted variant causing hydrocephalus. Science 187,450-451.
- Hatjis, C.G., Horbar, J.D., Anderson, G.G. (1981). The in utero diagnosis of a posterior fossa intracranial cyst (Dandy-Walker cyst). Amer. J.Obstet.Gynecol. 140,473-475.
- Hay, S. (1971). Incidence of selected congenital malformations in Iowa. Amer.J.Epidem. 94,572-584.
- Haymaker, W., Girdany, B.R., Stephens, J., Lillie, R.D., Fetterman, G.H. (1954). Cerebral involvement wiht advanced periventricular calcification in generalized cytomegalic inclusion disease in the newborn. J.Neuropathol.Exp.Neurol. 13,562-586.
- Haynes, S.G., Gibson, J.B., Kurland, L.T. (1974). Epidemiology of neural tube defects and Down's syndrome in Rochester, Minnesota. Neurology 24,691-700.
- Hecht, F., Grix, A. (1982). Treatment of fetal hydrocephalus. New Eng. J.Med. 307,1211.

- Hidalgo, H., Bowie, J., Rosenberg, E.R., Ram, P.C., Ford, K., Lipsit, E. (1982). In utero sonographic diagnosis of fetal cerebral anomalies. *Amer.J.Radiol.* 139,143-148.
- Hill, A., Melson, G.L., Clark, H.B., Volpe, J.J. (1982a). Hemorrhagic periventricular leucomalacia: diagnosis by real-time ultrasound and correlation with autopsy findings. *Pediatrics* 69,282-284.
- Hill, L.M., Breckle, R., Bonebrake, C.R. (1982b). Ultrasonic findings with holoprosencephaly. *J.Reprod.Med.* 27,172-175.
- Hill, A.E., Morgan, M.E.J. (1984). Family history of congenital hydrocephalus. *Brit.Med.J.* 289,696.
- Hill, A., Shackelford, G.D., Volpe, J.J. (1984). A potential mechanism of pathogenesis for early posthemorrhagic hydrocephalus in the premature newborn. *Pediatrics* 73,19-21.
- Hobbins, J.C., Venus, I. (1979). Congenital anomalies. In Hobbins, J.C. (ed.) "Diagnostic ultrasound in obstetrics", 95-122. Churchill Livingstone, New York.
- Hochstetter, F. (1919). Beiträge zur Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns. Deuticke, Wien und Leipzig.
- Holmes, L.B., Nash, A., ZuRhein, G.M., Levin, M., Opitz, J.M. (1973). X-linked aqueductal stenosis: clinical and neuropathological findings in two families. *Pediatrics* 51,697-704.
- Horbar, J.D., Walters, C.L., Philip, A.G.S., Lucey, J.F. (1980). Ultrasound detection of changing ventricular size in posthemorrhagic hydrocephalus. *Pediatrics* 66,674-678.
- Howard, F.M., Till, K., Carter, C.O. (1981). A family study of hydrocephalus resulting from aqueduct stenosis. *J.Med.Genet.* 18,252-255.
- Illingworth, R.S., Eid, E.E. (1971). The head circumference in infants and other measurements to which it may be related. *Acta Paediatr.Scand.* 60,333-337.
- Jansen, J. (1975). Sex-linked hydrocephalus. *Develop.Med.Child Neurol.*

17,633-640.

Jansen, J., Gloerfelt-Tarp, B., Pedersen, H., Zilstorff, K. (1982). Prognosis in infantile hydrocephalus. Follow-up in adult patients, born 1946-1955. *Acta Neurol.Scand.* 65,81-93.

Jeanty, P., Dramaix-Wilmet, M., Delbeke, D., Rodesch, F., Struyven, J. (1981). Ultrasonic evaluation of fetal ventricular growth. *Neuroradiology* 21,127-131.

Jeanty, P., Dramaix-Wilmet, M., Van Gansbeke, D., Van Regemorter, N., Rodesch, F. (1982). Fetal ocular biometry by ultrasound. *Radiology* 143,513-516.

Johnson, R.T. (1975). Hydrocephalus and viral infections. *Develop. Med.Child Neurol.* 17,807-816.

Johnson, M.L., Mack, L.A., Rumack, C.M., Frost, M., Rashbaum, C. (1979). B-mode echoencephalography in the normal and high-risk infant. *Amer.J. Radiology* 133,375-381.

Johnson, M.L., Dunne, M.G., Mack, L.A., Rashbaum, C.L. (1980). Evaluation of fetal intracranial anatomy by static and real-time ultrasound. *J.Clin.Ultrasound* 8,311-318.

Jörgensen, C., Ingemarsson, I., Svenningsen, N.W. (1983). Prenatal diagnosis of fetal brain ventricle dilatation. *Brit.J.Obstet.Gynecol.* 90,162-166.

Joubert, M., Eisenring, J.J., Robb, J.P., Andermann, F. (1969). Familial agenesis of the cerebellar vermis. *Neurology* 19,813-825.

Källén, B., Winberg, J. (1968). A Swedish register of congenital malformations. *Pediatrics* 41,765-776.

Karp, L.E., Smith, D.W., Omenn, G.S., Johnson, S.L., Jones, K. (1974). Use of ultrasound in the prenatal exclusion of primary microcephaly. *Gynecol.Invest.* 5,311-316.

Kasubuchi, Y., Wakaizumi, S., Shimada, M., Kusunoki, T. (1977). Cytosine arabinoside-induced transplacental dysgenetic hydrocephalus in mice. *Teratology* 16,63-70.

Khan, M., Rozdilsky, B., Gerrard, J.W. (1970). Familial holoprosencephaly. *Dev.Med.Child Neurol.* 12,71-76.

- Kirkinen, P., Jouppila, P., Valkeakari, T., Saukkonen, A.L. (1982). Ultrasonic evaluation of the Dandy-Walker syndrome. *Obstet.Gynecol.* 59,suppl.18-21.
- Kleyer, W.J., De Bruyn, H.W.A., Leschot, N.J. (1978). Amniotic fluid alphafetoprotein levels and the prenatal diagnosis of neural tube defects : a collaborative study of 2180 pregnancies in the Netherlands. *Brit.J.Obstet.Gynecol.* 85,512-517.
- Kloosterman, G.J. (1970). On intrauterine growth. *Int.J.Gynaecol.Obstet.*8,895-912.
- Kossoff, G., Garrett, W.J. (1972). Intracranial detail in fetal echograms. *Invest.Radiol.* 7,159-163.
- Kratochwil, A., Stöger, H., Schaller, A. (1973). Geburtshilfliche Ultraschalldiagnostik des Hydrozephalus. *Geburtsh.u.Frauenheilk.* 33,322-325.
- Krous, H.F., Altshuler, G. (1977). Congenital hydrocephalus produced by attenuated Influenza A virus vaccine in rhesus monkeys. *Amer.J. Pathol.* 317-320.
- Krijgsman, J.B. (1970). Echo-encephalografie bij normale pasgeborenen en zuigelingen (A-scan). *Ac.proefschrift, Nijmegen.*
- Krijgsman, J.B., Barth, P.G. Stam, F.C., Slooff, J.L., Jaspar, H.H.J. (1980). Congenital muscular dystrophy and cerebral dysgenesis in a dutch family. *Neuropädiatrie* 11,108-120.
- Kugener, H., Hansmann, M. (1976). Zur Topographie einer Referenzebene für die Ultraschallthoracometrie. *Geburtsh.u.Perinat.* 180,313-319.
- Kurtz, A.D., Wapner, R.J., Rubin, C.S., Cole-Beuglet, C., Ross, R.D., Goldberg, B.B. (1980). Ultrasound criteria for in utero diagnosis of microcephaly. *J.Clin.Ultrasound* 8,11-16.
- Lacey, D.W., Terplan, K. (1982). Intraventricular hemorrhage in full-term neonates. *Develop.Med.Child Neurol.* 24,332-337.
- Landrieu, P., Ninane, J., Ferrière, G., Lyon, G. (1979). Aqueductal stenosis in x-linked hydrocephalus: a secondary phenomenon? *Develop. Med.Child Neurol.* 21,637-642.
- Lange, S.A. de (1977). Progressive hydrocephalus. In Vinken, P.J.,

- Bruyn, G.W. (eds.). "Handbook of clinical neurology", 30,525-563. North-Holland Publishing Company.
- Lange, S.A. de (1977). Treatment of hydrocephalus. In Vincken, P.J., Bruyn, G.W. (eds.). "Handbook of clinical neurology", 30,565-607. North-Holland Publishing Company.
- Larroche, J.C., Baudey, J. (1961). Cavum septi lucidi, cavum Vergae, cavum veli interpositi: cavités de la ligne médiane. *Biol.Neonat.* 3,193-236.
- Larroche, J.C. (1972). Post-haemorrhagic hydrocephalus in infancy: anatomical study. *Biol.Neonat.* 20,287-299.
- Last, R.J., Tompsett, D.H. (1953). Casts of the cerebral ventricles. *Brit.J.of Surg.* 40,525-542.
- Laurence, K.M., Coates, S. (1962). The natural history of hydrocephalus. Detailed analysis of 182 unoperated cases. *Arch.Dis.Child* 37,345-362.
- Laurence, K.M., Carter, C.O., David, P.A. (1968). Major central nervous system malformations in South-Wales. I. Incidence, local variations and geographical factors. *Brit.J.Prev.Soc.Med.* 22,146-160.
- Laurence, K.M. (1983). Genetic aspects of hydrocephalus. In Voth, D., Gutjahr, P., Glees, P. (eds.). "Hydrocephalus im frühen Kindesalter", 68-73. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Leschot, N.J., Verjaal, M. (1982). On prenatal diagnosis. Ac.proefschrift, Amsterdam.
- Levene, M.J., Wigglesworth, J.S., Dubowitz, V. (1983). Hemorrhagic periventricular leucomalacia in the neonate: a real-time ultrasound study. *Pediatrics* 71,794-797.
- Lewis, A.J. (1962). Infantile hydrocephalus caused by arachnoid cyst. *J.Neurosurg.* 19,431-434.
- Lorber, J. (1961). Systematic ventriculographic studies in infants born with meningomyelocele and encephalocele. *Arch.Dis.Childh.* 36, 381-389.
- Lorber, J., Bassi, U. (1965). The aetiology of neonatal hydrocephalus (excluding cases with spina bifida). *Develop.Med.Child.Neurol.* 7,289-294.
- Lorber, J. Zachary, R.B. (1968). Primary congenital hydrocephalus.

- Longterm results of controlled therapeutic trial. Arch.Dis.Childh. 43,516-527.
- Lorber, J., De, N.C. (1970). Family history of congenital hydrocephalus. Develop.Med.Child Neurol. 12,suppl.22,94-100.
- Lorber, J. (1971). Medical and surgical aspects in the treatment of congenital hydrocephalus. Neuropädiatrie 2,239-246.
- Lorber, J. (1983). The family history of congenital hydrocephalus. In Voth, D., Gutjahr, P., Gleees, P. (eds.) "Hydrocephalus in frühen Kindesalter", 61-67. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Lorber, J. (1984). The family history of uncomplicated congenital hydrocephalus: an epidemiological study based on 270 probands. Brit. Med.J. 289,281-284.
- Lou, H.C. (1980). Perinatal hypoxic-ischemic brain damage and intraventricular hemorrhage. Arch.Neurol. 37,585-587.
- Maat, G.J.R., Vielvoye, G.J., Tinkelenberg, J. (1981). An anatomical aid for the evaluation of computed tomography scans. Mefar B.V.
- MacMahon, B., Pugh, T.F., Ingalls, T.H. (1953). Anencephalus, spina bifida, and hydrocephalus, incidence related to sex, race and season of birth, and incidence in siblings. Brit.J.Prev.Soc.Med. 7,211-219.
- Martin, C., Allain, D., Vital, C., Babin, J.P., Demarquez, J.L., San Juan, B. (1977). Hydranencéphalie familiale. Ann.Pédiat. 24,673-678.
- Martinez, D.A., Barton, J.L. (1980). Estimation of fetal body and head volumes: description of techniques and nomograms for 18 to 41 weeks of gestation. Amer.J.Obstet.Gynecol. 137,78-84.
- Masters, C. (1977). The pathogenesis of human post-infective hydrocephalus: the significance of aqueductal changes. Z.Kinderchirurgie und Grenzgebiete. 22,395-412.
- Matson, D.D., Crofton, F.D.L. (1960). Papilloma of the choroid plexus in childhood. J.Neurosurg. 17,1002-1027.
- Matsui, T., Hirano, A. (1978). An atlas of the human brain for computerized tomography. Igaku-Shoin, Tokyo.
- Mau, G., Eilers, E. (1983). Das Joubert-Syndrom, eine rezessive autosomal vererbte Variante des Dandy-Walker-Syndroms. In Voth, D., Gut-

- jahr, P., Glees, P. (eds.) "Hydrocephalus in frühen Kindesalter, 98-100. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Mayden, K.L., Tortora, M., Berkowitz, R.L., Bracken, M., Hobbins, J.C. (1982). Orbital diameters: a new parameter for prenatal diagnosis and datin. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 144,289-297.
- McCullough, D.C., Balzer-Martin, L.A. (1982). Current prognosis in overt neonatal hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 57,378-383.
- McGahan, J.P., Phillips, H.E., Ellis, W.G. (1983). The fetal hippocampus. *Radiology.* 147,201-203.
- McMillan, J.J., Williams, B. (1977). Aqueduct stenosis, case review and discussion. *J.Neurol.Neurosurg.Psych.* 40,521-532.
- Mehne, R.G. (1961). Three hydrocephalic newborns-each of a successive pregnancy of a white female. *Arch.Pediatr.* 78,67-71.
- Meire, H. (1980). Fetal growth in late pregnancy. In White, D.N. (ed.) "Recent advances in perinatal pathology and physiology", 51-78. Res. Stud.Press.
- Michejda, M., Hodgen, G.D. (1981). In utero diagnosis and treatment of non-human primate fetal skeletal anomalies. *J.Amer.Med.Assoc.* 1093-1097.
- Mok, P.M., Douglas-Jones, A.G. (1983). Prenatal diagnosis of holoprosencephaly by sonography. *Austral.Radiol.* 27,5-7.
- Montoya, G., Dohn, D.F., Mercer, R.D. (1971). Arteriovenous malformation of the vein of Galen as a cause of heart failure and hydrocephalus in infants. *Neurology* 21,1054-1058.
- Moodie, D.S., Sterba, R., Rothner, A.D., Erenberg, G., Cruse, R., Hanh, J. (1983). Great vein of Galen malformations in infancy. *Clevel. Clin.Q.* 50,295-301.
- Myriantopoulos, N.C., Chung, C.S. (1974). Congenital malformations in singletons. *Birth Defects, orig.art.series vol X* noll,1-25.
- Needleman, H.L., Root, A.W. (1963). Sex-linked hydrocephalus. Report of two families, with chromosomal study of two cases. *Pediatrics* 31, 396-399.
- Neel, J.V. (1958). A study of major congenital defects in Japanese infants. *Amer.J.Hum.Genet.* 10,398-445.

- Nellhaus, G. (1968). Headcircumference from birth to eighteen years. *Pediatrics* 41,106-113.
- Nelson, L.H., Anderson, S.G., Penry, M.F. (1984). The wavering midline: a diagnostic sign of fetal hydrocephalus. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 149, 662-665.
- Nevin, N.C., McDonald, J.R., Walby, A.L. (1978). A comparison of neural tube defects identified by two independent routine recording systems for congenital malformations in Northern Ireland. *Int.J.Epidem.* 7,319-321.
- Newcombe, H.B. (1969). Pooled records from multiple sources for monitoring congenital anomalies. *Brit.J.Prev.Soc.Med.*, 23,226-232.
- Newman, G.C., Bushci, A.I., Sugg, N.K., Kelly, T.E., Miller, J.Q. (1982). Dandy-Walker syndrome diagnosed in utero by ultrasonography. *Neurology* 32,180-184.
- Nielsen, S.L., Baringer, J.R., (1972). Reovirus-induced aqueductal stenosis in hamsters. *Lab.Invest.* 27,531-536.
- Nova, H.R. (1979). Familial communicating hydrocephalus, posterior cerebellar agenesis, mega cisterna magna, and port-wine nevi. *J.Neurosurg.* 51,862-865.
- Nugent, G.R., Al-Mefty, O., Chou, S. (1979). Communicating hydrocephalus as a cause of aqueductal stenosis. *J.Neurosurg.* 51,812-818.
- Oka, E., Mandai, M. (1968). Paine's syndrome in two siblings. *Develop. Med.Child Neurol.* 10,259.
- Oliver, L. (1958). Primary arachnoid cysts. *Brit.Med.J.* 1,1147-1149.
- Opitz, J.M., Howe, J.J. (1969). The Meckel syndrome (dysencephalia splanchnocystica, the Gruber syndrome). *Birth Defects, orig.art.series* vol V no2,167-179.
- Opitz, J.M., Gilbert, E.F. (1982). CNS anomalies and the midline as a "developmental field". *Amer.J.Med.Genet.* 12,443-455.
- O'Rahilly, R., Gardner, E. (1977). The developmental anatomy and histology of the human central nervous system. In Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (eds.) "Handbook of clinical neurology", 30,15-40. North-Holland Publishing Company.

- Pagon, R.A., Chandler, J.W., Collie, W.R., Clarren, S.K., Moon, J., Minkin, S.A., Hall, J.G. (1978). Hydrocephalus, agyria, retinal dysplasia, encephalocele (HARD \pm E) syndrome: an autosomal recessive condition. Birth defects, orig.art.series vol XIV no6B,233-241.
- Pagon, R.A., Clarren, S.K., Milam, D.F., Hendrickson, A.E. (1983). Autosomal recessive eye and brain anomalies: Warburg syndrome. J.Pediatrics 102,542-546.
- Paine, R.S. (1960). Evaluation of familial biochemically determined mental retardation in children with special reference to aminoaciduria. New Eng.J.Med. 262,658-665.
- Papile, L.A., Burstein, J., Burstein, R., Koffler, H. (1978). Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J. Pediatrics 92, 529-534.
- Pearn, J.H. (1983). Patients' subjective interpretation of risks offered in genetic counselling. J.Med.Genet. 10,129-134.
- Pettersen, J.C. (1984). Gross anatomical studies of a newborn infant with the Meckel syndrome. Amer.J.Med.Genet. 18,649-659.
- Pretorius, D.H., Davis, K., Manco--Johnson, M.L., Manchester, D., Meier, P.R., Clewell, W.H. (1985). Clinical course of fetal hydrocephalus: 40 cases. Amer.J.Radiol. 144,827-831.
- Raimondi, A.J., Soare, P. (1974). Intellectual development in shunted hydrocephalic children. Amer.J.Dis.Child. 127,664-671.
- Rebollo, M.A. (1956). A contribution to the study of the development of lateral ventricles. Acta Neurol.Latinoamer. 2,99-106.
- Reed, M.F. (1972). Ultrasound in diagnosing hydrocephalus. Brit.Med. J. 3,762.
- Remington, J.S., Desmonts, G. (1976). Toxoplasmosis. In Remington, J.S., Klein, J.O. (eds.) "Infectious diseases of the fetus and newborn infant", 191-332. W.B. Saunders Comp.Philadelphia, London, Toronto.
- Renier, W.O., ter Haar, B.G.A., Slooff, J.L., Hustinx, T.W.J., Gabreëls, F.J.M. (1982). x-linked congenital hydrocephalus. Clin.Neurol.Neurosurg. 84, 113-123.

- Renier, W.O., Gabreëls, F.J.M., Hustinx, T.W.J., Thijssen, H.O.M., ter Haar, B.G.A., Kroll, E.W., Becker, H. (1983). Cerebellar hypoplasia, communicating hydrocephalus and mental retardation in two brothers and a maternal uncle. *Brain and Develop.* 5,41-45.
- Riccardi, V.M., Marcus, E.S. (1978). Congenital hydrocephalus and cerebellar agenesis. *Clin.Genetics* 13,443-447.
- Robinson, J., Tennes, K., Robinson, A. (1975). Amniocentesis : its impact on mothers and infants. A 1-year follow-up study. *Clin.Genet.* 8, 97-106.
- Rose, J.S. (1976). The ultrasound diagnosis of fetal neural tube abnormalities. *Ann.Radiol.* 20,19-24.
- Rubin, R.C., Hochwald, G., Liwnicz, B., Tiell, M., Mizutani, H., Shulman, K. (1972). The effect of severe hydrocephalus on size and number of brain cells. *Develop.Med.Child Neurol.* 14,suppl.27,117-120.
- Rubin, R.C., Hochwald, G.M., Tiell, M., Mizutani, H., Chatak, N. (1976). Hydrocephalus: I. Histological and ultrastructural changes in the pre-shunted cortical mantle. *Surg.Neurol.* 5,109-114.
- Sabbagha, R.E. (1978). Intra-uterine growth retardation. *J.Obstet.Gyn.* 52,252-258.
- Salonen, R., Herva, R., Norio, R. (1981). The hydrolethalus syndrome: delineation of a "new", lethal malformation syndrome based on 28 patients. *Clin.Genetics* 19,321-330.
- Salonen, R. (1984). The Meckel syndrome: clinicopathological findings in 67 patients. *Amer.J.Med.Genet.* 18,671-689.
- Salvoldelli, G., Smid, W., Schinzel, A. (1982). Prenatal diagnosis of cleft lip and palate by ultrasound. *Prenatal Diagn.* 2,313-315.
- Santos-Ramos, R., Duenhoeelter, J.H. (1975). Diagnosis of congenital fetal abnormalities by sonography. *Obstet.Gynecol.* 45,279-283.
- Saunders, E.S., Shortland, D., Dunn, P.M. (1984). What is the incidence of holoprosencephaly? *J.Med.Genet.* 21,21-26.
- Scammon, R.E., Calkins, L.A. (1929). The development and growth of the external dimensions of the human body in the fetal period. University of Minnesota Press.

- Scher, M.S., Wright, F.S., Lockman, L.A., Thompson, T.R. (1982). Intra-ventricular hemorrhage in the full-term neonate. *Arch.Neurol* 39,769-772.
- Schillinger, H., Müller, R., Kretzschmar, M., Wode, J. (1975). Gewichtsbestimmung des Feten durch Ultraschall. *Geburtsh.u.Frauenheilk.* 35, 858-865.
- Schinzel, A. (1984). Catalogue of unbalanced chromosome aberrations in man, 844-845. W. de Gruyter, Berlin, New York.
- Schlezingen-Was, E.A. (1981). Ontwikkelingsonderzoek van zuigelingen en kleuters op het consultatiebureau. *Ac.proefschrift*, Leiden.
- Schmitt, H.P. (1983). Der Hydrozephalus bei Mißbildungen der hinteren Schädelgrube im Umfelde des dysraphischen Formenkreises. In Voth, D., Gutjahr, P., Glees, P. (eds.). "Hydrozephalus im frühen Kindesalter", 79-88. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart.
- Schwechheimer, K., Schmitt, H.P. (1983). Ventrikelerweiterung und Hirnmanteldefekte bei Prosencephalie: Abgrenzung gegen Porencephalie und Hydranencephalie. In Voth, D., Gutjahr, P., Glees, P. (eds.) "Hydrozephalus im frühen Kindesalter", 94-97. Ferdinand Enke Verlag. Stuttgart.
- Selker, R.G., Stewart, M.G., Cairns, N., Chalub, E. (1971). Mental development in hydrocephalics. Effect of "elapsed time" between myelomeningocele repair and shunt. *Develop.Med.Child Neurol.* supp.25,135.
- Shannon, M.W., Nadler, H.L. (1968). X-linked hydrocephalus. *J.Med.Genet.* 5,326-328.
- Shaw, C., Alvord, E.C. (1969). Cava septi pellucidi et Vergae: their normal and pathological states. *Brain* 92,213-224.
- Shellshear, I., Emery, J.L. (1975). The tectum and the aqueduct of Sylvius in hydrocephalus unassociated with myelomeningocele. *Develop. Med.Child Neurol.* 17,supp.35,26-34.
- Sher, P.K., Brown, S.B. (1975). A longitudinal study of head growth in pre-term infants. II: Differentiation between "catch-up" head-growth and early infantile hydrocephalus. *Develop.Med.Child Neurol.* 17,705-710.
- Shurtleff, D.B., Foltz, E.L., Loeser, J.D. (1973). Hydrocephalus. A definition of its progression and relationship to intellectual function,

- diagnosis and complications. *Amer.J.Dis.Child.* 125,688-693.
- Sjögren, I. (1968). Echoencephalographic measurement of ventricular size in children. *Develop.Med.Child Neurol.* 10,145-158.
- Smith, J.L., Stowe, F.R. (1961). The Pierre Robin syndrome (glossoptosis, micrognathia, cleft palate). A review of 39 cases with emphasis on associated ocular lesions. *Pediatrics* 27,128-133.
- Smithells, R.W., D'Arcy, E.E., McAllister, E.F. (1968). The outcome of pregnancies before and after the birth of infants with nervous system malformations. *Develop.Med.Child Neurol. suppl.*15,6-10.
- Smithells, R.W., Sheppard, S., Schorah, C.J., Seller, M.J., Nevin, N.C., Harris, R., Read, A.P. (1980). Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet*, febr.,339-340.
- Solitare, G.B., Krigman, M.R. (1964). Congenital intracranial neoplasm. A case report and review of the literature. *J.Neuropathol.Exp.Neurol.* 23,280-292.
- Sorenson, J.R., Kavanagh, C.M., Mucatel, M. (1981). Client learning of risk and diagnosis in genetic counseling. *Birth Defects, orig.art.series* vol XVII no1,215-228.
- Sjøvik, O., van der Hagen, C.B., Løken, A.C. (1977). X-linked aqueductal stenosis. *Clin.Genet.* 11,416-420.
- Stein, S.C., Feldman, J.G., Apfel, S., Kohl, S.G., Casey, G. (1981). The epidemiology of congenital hydrocephalus, a study in Brooklyn, N.Y. 1968-1976. *Child's Brain* 8,253-262.
- Stevenson, A.C. (1966). Congenital malformations, a report of a study of series of consecutive births in 24 centres. *Bull.WHO (suppl.)* 34,1-33.
- Stevenson, A.C., Davison, B.C.C. (1976). *Genetic counselling*, 143-144. William Heineman Med.Books, London.
- Stoutenbeek, Ph. (1978). Foetale echo-abdominometrie. *Ultrasonoor Bull.* 8, 39.
- Stoutenbeek, Ph. (1982). *Echo-abdominometrie en foetale groei*. Ac. proefschrift, Utrecht.
- Taggart, J.K., Walker, A.E. (1942). Congenital atresia of the foramina

- of Luschka and Magendie. *Arch.Neurol.Psychiatr.* 48,583-612.
- Takeuchi, I.K., Murakami, U. (1979). Two types of congenital hydrocephalus induced in rats by X-irradiation in utero: electron microscopic study on the telencephalic wall. *J.Anat.* 128,693-708.
- Tamura, R.K., Sabbagha, R.E. (1980). Percentile ranks of sonar fetal abdominal circumference measurements. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 138,475-479.
- Thiersch, J.B. (1952). Therapeutic abortions with a folic acid antagonist, 4 aminopteroylglutamic acid administered by the oral route. *Amer. J.Obstet.Gynec.* 63,1298-1304.
- Tuchmann-Duplessis, H., Aroux, M., Hagel, P. (1975). Illustrated human embryology, vol III, nervous system and endocrine glands. Springer-Verlag, New York.
- Vadheim, C.M., Emanuel, I. (1984). Incidence of several major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *Amer.J.Hum.Genet. suppl.* 36,198.
- Venes, J.L. (1983). Management of intrauterine hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 58,793-794.
- Vintzileos, A.M., Ingardia, C.J., Nochimson, D.J. (1983). Congenital hydrocephalus: a review and protocol for perinatal management. *Obstet. Gynecol.* 62,539-549.
- Viseskul, C., Gilbert, E.F., Opitz, J.M. (1975). X-linked hydrocephalus. Further observations. *Z.Kinderheilk.* 119,111-121.
- Volpe, J.J. (1979). Intracranial hemorrhage in the newborn: current understanding and dilemmas. *Neurology* 29,632-635.
- Warburg, M. (1978). Hydrocephaly, congenital retinal nonattachment, and congenital falciform fold. *Amer.J.Ophthalmol.* 85,88-94.
- Warkany, J. (1971). Congenital malformations, 217-231. Year book med. pub.inc., Chicago.
- Warkany, J., Lemire, R.J., Cohen, M.M. (1981). Mental retardation and congenital malformations of the central nervous system, 48-82. Year book med.pub.inc., Chicago.

- Warren, M.C., Lu, A.T., Ziering, W.H. (1963). Sex-linked hydrocephalus with aqueductual stenosis. *J.Pediatrics* 63,1104-1110.
- Warsof, S.L., Goharia, P., Berkowitz, R.L., Hobbins, J.C. (1977). The estimation of fetal weight by computer-assisted analysis. *Amer.J.Obstet. Gynecol.* 128,881-892.
- Welch, K., Strand, R., Bresnan, M., Cavazutti, V. (1983). Congenital hydrocephalus due to villous hypertrophy of the telencephalic choroid plexuses. *J.Neurosurg.* 59,172-175.
- Whitley, C.B., Thompson, T.R., Mastro, A.R., Gorlin, R.J. (1983). Warburg syndrome: lethal neurodysplasia with autosomal recessive inheritance. *J.Pediatrics* 102,547-551.
- Wieringen, J.C. van, Wafelbakker, H.P., Vanbrugge, H.P., de Haan, J.H. (1968). *Groeydiagrammen Nederland 1965*. Wolters/Noordhoff, Groningen.
- Wigglesworth, J.S., Pape, K.E. (1980). Pathophysiology of intracranial haemorrhage in the newborn. *J.Perinat.Med.* 8,119-132.
- Williamson, R.A., Schauburger, C.W., Varner, M.W., Aschenbrener, C.A. (1984). Heterogeneity of prenatal onset hydrocephalus: management and counseling implications. *Amer.J.Med.Genet.* 17,497-508.
- Wilson, C.B., Remington, J.S., Stagno, S., Reynolds, D.W. (1980). Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics* 66,767-774.
- Winter, R.M., Garner, A. (1981). Hydrocephalus, agyria, pseudo-encephalocele, retinal dysplasia and anterior chambers anomalies. *J.Med.Genet.* 18,314-317.
- Wittmann, B.K., Robinson, H.P., Aitchison, T., Fleming, J.E.E. (1979). The value of diagnostic ultrasound as a screening test for intrauterine growth retardation: comparison of nine parameters. *Amer.J.Obstet.Gynecol.* 134,30-35.
- Woolam, D. (1952). Casts of the ventricles of the brain. *Brain* 75, 259-267.
- Yashon, D., Jane, J.A., Sugar, O, (1965). The course of severe untreated infantile hydrocephalus. *J.Neurosurg.* 23,509-516.
- Yen, S., MacMahon, B. (1968). Genetics of anencephaly and spina bifida?

Lancet II,623-626.

Young, H.F., Nulsen, F.E., Weiss, M.H., Thomas, P. (1973). The relationship of intelligence and cerebral mantle in treated infantile hydrocephalus. *Pediatrics* 52,38-44.

Young, G.B. (1980). The "arrow" pattern. *Radiology* 137,445-449.

CURRICULUM VITAE.

De schrijfster van dit proefschrift werd in 1953 geboren te Rotterdam. In 1970 behaalde zij het diploma H.B.S.-B aan de Dalton H.B.S. in Rotterdam. Het artsexamen werd afgelegd in 1977 aan de Erasmus Universiteit te Rotterdam.

Van 1 juli 1977 tot 1 oktober 1978 was zij werkzaam als arts-assistent op de afdeling verloskunde/gynaecologie van het St. Lucasziekenhuis te Amsterdam (Dr. W.J. Honnebier en Dr. A.J.M. van der Werf).

De opleiding tot vrouwenarts ving aan op 1 februari 1979 op de afdeling verloskunde/gynaecologie van het Ikaziaziekenhuis te Rotterdam (op-leider: Dr. H.F. Heins) en werd op 1 augustus 1979 voortgezet op de afdeling verloskunde/gynaecologie van het Academisch Ziekenhuis Dijk-zigt te Rotterdam (op-leider: Prof.Dr. A.C. Drogendijk). In deze periode werkte zij gedurende 6 weken op de afdeling echografie van het Kings College Hospital te London (Prof. S. Campbell). Het laatste jaar werd de opleiding in het Ikaziaziekenhuis te Rotterdam gevolgd.

Inschrijving in het specialisten register vond plaats op 1 februari 1984. Sindsdien is zij werkzaam als gynaecoloog in het Hofpoortziekenhuis te Woerden.