

**Langzeitergebnisse bei Kindern mit pränatal diagnostizierten  
ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

**Dr.med.**

an der Medizinischen Fakultät

der Universität Leipzig

eingereicht von: Christine Ibold

Geburtsdatum/ Geburtsort: 15.04.1991 / Heilbad Heiligenstadt

angefertigt an: Universitätsfrauenklinik Leipzig  
Abteilung für Geburtsmedizin

Betreuer: Prof. Dr. med. Holger Stepan  
Dr. med. Susanne Schrey-Petersen

Beschluss über die Verleihung des Doktorgrades vom: 22.11.2022

Karl Heinz Grimm gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Hintergrund.....	1
1.2 Diagnostische Sicherung der Fehlbildung.....	3
1.2.1 Ultraschall.....	3
1.2.2 Fetale Magnetresonanztomographie (MRT).....	6
1.3 Arten der Fehlbildung.....	7
1.3.1 Neuralrohrdefekte.....	7
1.3.2 Ventrikulomegalie.....	13
1.3.3 Balkenagenesie.....	15
1.3.4 Holoprosenzephalie.....	17
1.3.5 Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube.....	20
1.3.6 Tumore und destruktive Auffälligkeiten.....	24
1.3.7 Zerebrale Dygenesien.....	26
1.4 Interruptio uteri und Fetocid.....	29
1.4.1 Rechtlicher Hintergrund.....	29
1.4.2 Durchführung.....	31
1.5 Fragestellung.....	32
<b>2 Studienpopulation und Methoden</b> .....	<b>33</b>
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>34</b>
3.1 Überblick.....	34
3.2 Ergebnisse einzelner Fehlbildungen.....	35
3.2.1 Neuralrohrdefekte gesamt.....	35
3.2.2 Ventrikulomegalie.....	44
3.2.3 Balkenagenesien.....	52
3.2.4 Holoprosenzephalie.....	57
3.2.5 Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube.....	62
3.2.6 Intrakranielle Tumore und destruktive Auffälligkeiten.....	64
3.2.7 Zerebrale Dysgenesien.....	68
3.2.8 Andere Fehlbildungen.....	70
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>73</b>
4.1 Auswertung der Ergebnisse.....	73
4.1.1 Neuralrohrdefekte.....	73

---

4.1.2	Ventrikulomegalie .....	76
4.1.3	Intrakranielle Blutung .....	78
4.1.4	Balkenagenesie.....	79
4.1.5	Holoprosenzephalie .....	81
4.1.6	Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube .....	82
4.1.7	Tumore und andere destruktive Auffälligkeiten.....	84
4.1.8	Zerebrale Dysgenese .....	86
4.2	Limitationen der Arbeit .....	88
4.3	Ausblick .....	89
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>90</b>
	<b>Quellenverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
	<b>Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit.....</b>	<b>XVII</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Dokumentation der Ultraschalluntersuchungen im Mutterpass .....	3
Abbildung 2: Sonografisch physiologische Fossa posterior mit Kleinhirndarstellung (Sterne). CSP:Cavum septi pellucidi, P:Pedunculi cerebri, V4: 4. Ventrikel, AC: Arachnoidalraum, BT: Blake-Tasche [11].....	5
Abbildung 3: Sonografisch physiologische Sagittalebene und Koronarebene des Kopfes. CBL:Cerebellum, CC:Corpus callosum, CSP:Cavum septi pellucidi, F:Fastigium des 4. Ventrikels, LV:Lateralventrikel, M:Medulla, P:Pons, QL:Vierhügelplatte, V3 PC: Plexus choroideus des 3. Ventrikels [11]. .....	6
Abbildung 4: Sonografische Darstellung der Sagittalschnittfläche des Vermis cerebelli. Stern: Lobus anterior, Viereck und Kreis: Lobus posterior, FI: Fissura prima, FII :Fissura secunda, V4: 4. Ventrikel [11].....	6
Abbildung 5: Klassifikation der spinalen Dysraphie nach Tortori-Donati et al. (2000) [19] ....	8
Abbildung 6: Sonografische 2D und 3D- Darstellung lumbosakraler Myelomenigozelen mit Erhebung der Plakode [23].....	9
Abbildung 7: Sonografische Darstellung einer lumbalen Meningozele [23].....	9
Abbildung 8: Sonografisch a: nicht darstellbare Cisterna magna mit Abgerundetem Cerebellum (»banana sign«); b: konkave Form des fetalen Schädels »lemon sign« bei lumbosakraler Myelomenigozele [23].....	10
Abbildung 9: MRT einer zervicalen Meningomyelozele im kraniozervicalen Übergang [23].....	11
Abbildung 10: Sonografische Darstellung einer Enzephalozele und Hufeisenniere (Meckel-Gruber-Syndrom) [23] .....	12
Abbildung 11: Darstellung einer schweren Ventrikulomegalie auf dem Boden einer Aquäduktstenose im Schwangerschaftsverlauf [23].....	14
Abbildung 12: Hyperechogene intraventrikuläre Raumforderung nach Hirnblutung in der 22.Schwangerschaftswoche [11] .....	15
Abbildung 13: Agenesie des Corpus callosum. Der Lateralventrikel hat durch die Erweiterung der Hinterhörner und die Verschiebung der Vorderhörner nach lateral eine atypische Form (Colpozephalie). Das Cavum septi pellucidi lässt sich nicht darstellen (Kreis) und der 3. Ventrikel (V3) ist leicht erweitert [11].....	16
Abbildung 14: Typische radiäre Anordnung der Gyri um den 3. Ventrikel bei Balkenagenesie [11].....	16
Abbildung 15: Stadien der Embryogenese des Gehirns [1] .....	18
Abbildung 16: Varianten der Holoprosenzephalie [11] .....	19
Abbildung 17: Algorithmus zur Klassifikation der zystischen Malformationen der hinteren Schädelgrube [62].....	20
Abbildung 18: Sonografische Darstellung einer Megazisterna magna (Sterne) [11] .....	21
Abbildung 19: Sonografische Darstellung einer interhemisphärischen Arachnoidalzyste (IAZ) mit dilatiertem 3.Ventrikel (V3) [11] .....	22

Abbildung 20: Sonografische Darstellung einer Kleinhirnhypoplasie mit assoziierter Megacisterna magna [11] .....	23
Abbildung 21: Unilaterale porenzephalie Zysten ohne Verdrängung der Mittellinie, Darstellung in 3D-Surface-Mode-Rendering [11].....	25
Abbildung 22: Hydranenzephalie mit Infarzierung beider Hemisphären. Hirnstamm (Pfeil) und rhombenzephalische Strukturen sind nicht betroffen [11] .....	26
Abbildung 23: Schizenzephalie mit Spaltung des kortikalen Hirnmantels (Pfeil) [11].....	28
Abbildung 24: Gesamtoutcome kongenitaler ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig von 2003-2014 .....	34
Abbildung 25: Überblick erhobener ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig..	35
Abbildung 26: Schwangerschaftsoutcome bei Neuralrohrdefekten.....	36
Abbildung 27: Sonografische Darstellung jeweils eines Exenzephalus ; Schwangerschaftsabbruch in der 23. und 14. Schwangerschaftswoche [23] ..	36
Abbildung 28: Sonografische Darstellung eines Anenzephalus; Schwangerschaftsabbruch 22.Schwangerschaftswoche [23] .....	37
Abbildung 29: 3D Darstellung eines Anenzephalus; Schwangerschaftsabbruch in der 19.Schwangerschaftswoche [23] .....	37
Abbildung 30: Sonografische Darstellung einer Occzipitalen Enzephalozele; Schwangerschaftsabbruch in der 23. Schwangerschaftswoche [23] .....	37
Abbildung 31: Occzipitale Meningoenzephalozele (nicht sichtbar) mit massiver Ventrikulomegalie bei Aquäduktstenose und lobärer Holoprosencephalie; primäre Sectio in der 37. Schwangerschaftswoche [23].....	38
Abbildung 32: Occipitale Meningozele mit Ventrikulomegalie; Schwangerschaftsabbruch in der 22.Schwangerschaftswoche [23] .....	39
Abbildung 33: Outcome bei Spina bifida.....	40
Abbildung 34: Lumbosakrale Spina bifida mit Arnold-Chiari-Malformation; Schwangerschaftsabbruch in der 24. Schwangerschaftswoche [23] .....	41
Abbildung 35: Sakrale Spina bifida, Kopf mit „lemon sign“; primäre Sectio in der 39. Schwangerschaftswoche [23] .....	42
Abbildung 36: Große lumbosakrale Meningozele (L5- S3) mit Arnold-Chiari-Malformation (Banana sign, Kleinhirnhypoplasie), Cisterna magna nicht darstellbar; prim. Sectio in der 38. Schwangerschaftswoche [23].....	43
Abbildung 37: Outcome bei Ventrikulomegalie .....	44
Abbildung 38: Schwere isolierte Ventrikulomegalie; Schwangerschaftsabbruch in der 23.Schwangerschaftswoche [23] .....	44
Abbildung 39: Schwere Ventrikulomegalie bei Aquäduktstenose; Spontangeburt in der 39.Schwangerschaftswoche [23] .....	45
Abbildung 40: Milde Ventrikulomegalie nach Infektion; prim. Sectio in der 38.Schwangerschaftswoche [23] .....	47
Abbildung 41: Schwere Ventrikulomegalie bei Aquäduktstenose; prim. Sectio in der 33.Schwangerschaftswoche [23] .....	48

Abbildung 42: Fetales MRT einer schweren Ventrikulomegalie bei Aquäduktsenose [23]....	48
Abbildung 43: Outcome bei Intrakranieller Blutung .....	50
Abbildung 44: Intrakranielle Blutung bei Alloimmunthrombozytopenie; Schwangerschaftsabbruch in der 34.Schwangerschaftswoche [23] .....	51
Abbildung 45: Hirnmantelblutung mit Mittellinienverlagerung nach links; Postnatal verstorben nach Spontangeburt in der 30.Schwangerschaftswoche [23] .....	51
Abbildung 46: Outcome bei Balkenagenesie ohne weitere ZNS Beteiligung .....	53
Abbildung 47: Zweiter Geminus mit Balkenhypoplasie und Ventrikulomegalie; sek. Sectio in der 26.Schwangerschaftswoche – verstorben am 31.Lebenstag [23].....	54
Abbildung 48: Balkenhypoplasie mit Ventrikulomegalie; Spontangeburt in der 40. Schwangerschaftswoche [23] .....	54
Abbildung 49: Outcome bei Balkenagenesie mit weiterer ZNS-Beteiligung .....	55
Abbildung 50: Sonografische Darstellung einer Balkenagenesie mit Ventrikulomegalie, interhemisphärischen Zyste sowie Polymikrogyrie im Schwangerschaftsverlauf; Spontangeburt in der 40.Schwangerschaftswoche [23] .....	56
Abbildung 51: Balkenagenesie mit milder Ventrikulomegalie und zystischer Erweiterung des Hemisphärenspaltes sowie Kleinhirnhypoplasie; sek. Sectio in der 25. Schwangerschaftswoche [23] .....	56
Abbildung 52: Outcome bei Holoprosenzephalie .....	57
Abbildung 53: Alobäre Holoprosenzephalie 2009; Schwangerschaftsabbruch in der 30. Schwangerschaftswoche [23] .....	58
Abbildung 54: Alobäre Holoprosenzephalie 2011; Schwangerschaftsabbruch in der 28. Schwangerschaftswoche [23] .....	58
Abbildung 55: Lobäre Holoprosenzephalie, Cavum septi pellucidi nicht angelegt, Hydronephrose links, linksseitig Ureter dilatiert und Nierenkelche gestaut bei normaler Blasenfüllung, Brachydaktylie links; Schwangerschaftsabbruch in der 30.Schwangerschaftswoche [23] .....	59
Abbildung 56: Semilobäre Holoprosenzephalie, Mikro- und Brachyzephalus, Füße: Syndaktylie beidseits; Schwangerschaftsabbruch in der 24. Schwangerschaftswoche [23] .....	60
Abbildung 57: Semilobäre Holoprosenzephalie; Spontangeburt in der 38.Schwangerschaftswoche [23] .....	60
Abbildung 58: Lobäre Holoprosenzephalie mit ausgeprägter Ventrikulomegalie; prim. Sectio in der 34.Schwangerschaftswoche [23] .....	61
Abbildung 59: Ventrikulomegalie und Balkenhypoplasie bei Minimalform einer lobären Holoprosenzephalie; Spontangeburt in der 39.Schwangerschaftswoche [23].....	61
Abbildung 60: Outcome bei Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube .....	62
Abbildung 61: Outcome bei Intrakraniellen Tumoren .....	64

Abbildung 62: Tumor des Frontalhirns, Anophthalmie rechts und Nasenhypoplasie; Schwangerschaftsabbruch in der 33.Schwangerschaftswoche [23] .....	65
Abbildung 63: Tuberoöse Hirnsklerose; Schwangerschaftsabbruch in der 29. Schwangerschaftswoche [23] .....	65
Abbildung 64: Kopf und Hals destruierendes Teratom mit Ventrikulomegalie; Spontangeburt in der 30.Schwangerschaftswoche-verstorben am 1. Lebenstag [23] .....	66
Abbildung 65: Outcome bei Porenzephalie und Hydranenzephalie .....	66
Abbildung 66: Porenzephalie bei Ischämie; prim. Sectio in der 40. Schwangerschaftswoche [23] .....	67
Abbildung 67: 2.Geminus mit Porenzephalie und Gyrierungsstörung; Schwangerschaftsabbruch bei Fetofetalem Transfusionssyndrom in der 32. Schwangerschaftswoche und IUFT des 1. Geminus [23].....	67
Abbildung 68: Hydranenzephalie; Schwangerschaftsabbruch in der 34. Schwangerschaftswoche [23] .....	68
Abbildung 69: Outcome bei Zerebralen Dysgenesien .....	68
Abbildung 70: Mikrozephalie; Schwangerschaftsabbruch in der 34. Schwangerschaftswoche [23] .....	69
Abbildung 71: Lissenzephalie mit Ventrikulomegalie; Schwangerschaftsabbruch in der 25.Schwangerschaftswoche [23] .....	70
Abbildung 72: Schizenzephalie (im MRT: beidseits offene Schizenzephalie, rechtsseitig zwei Spaltbildungen sowie betonte Hinterhörner der Seitenventrikel); Schwangerschaftsabbruch in der 25. Schwangerschaftswoche [23] .....	70
Abbildung 73: Outcome anderer Fehlbildungen .....	70
Abbildung 74: Arachnoidalzyste rechts temporal ohne raumfordernde Wirkung; Spontangeburt in der 40.Schwangerschaftswoche [23].....	71
Abbildung 75: Verdacht auf ein Aneurysma der Vena geleni DD AV-Malformation der hinteren Schädelgrube; Spontangeburt in der 41. Schwangerschaftswoche [23].....	71



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Prävalenz pro 1000 Geburten für kongenitale Anomalien zwischen 2000-2004 der EUROCAT [2].....	2
Tabelle 2: Übersicht der am Universitätsklinikum Leipzig nachbetreuten Kinder mit Ventrikulomegalie .....	49
Tabelle 3: Übersicht über das Gesamtoutcome der erhobenen kongenitalen ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig im Zeitraum von 2003-2014 .....	72

**Abkürzungsverzeichnis**

ACT	Amniozentese
APGAR	Akronym: Aussehen, Puls, Grimmassieren, Aktivität, Respiration Punkteschema des klinischen Zustandes eines Neugeborenen
β-HCG	Humanes Choriongonadotropin mit freier β-Kette
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.
FMF	Fetal Medicine Foundation
GdB	Grad der Behinderung
GenDG	Gendiagnostikgesetz
LKGS	Lippenkieferspalte
MRT	Magnetresonanztomographie
SchKG	Schwangerschaftskonfliktgesetz
SD	Standardabweichung
SSW	Schwangerschaftswoche
UKL	Universitätsklinikum Leipzig AöR
VP-Shunt	Ventrikuloperitonealer-Shunt
ZNS	Zentralnervensystem

# 1 Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Das „European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies“ (EUROCAT) gab zwischen 2000 und 2004 die Prävalenz für Anomalien des Zentralnervensystems (ZNS) mit insgesamt 2,04 auf 1.000 Geburten in Europa an bzw. 0,97 auf 1.000 Geburten, wenn man nur die Lebendgeburten betrachtet [2] (Tabelle 1). Die Prävalenz variiert hierbei abhängig von Untersuchungszeitraum und Land und wird sogar mit bis zu 1 auf 100 Geburten angegeben [3]. Somit zählen sie zu den häufigsten angeborenen Fehlbildungen und spielen in der pränataldiagnostischen Untersuchung eine wichtige Rolle.

Die Untersuchung des ZNS erfordert viel Erfahrung und bedeutet bei Diagnosestellung einer Anomalie häufig auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit. Nicht nur die Feststellung, sondern diese auch an die betroffene Schwangere und deren Angehörige zu vermitteln, ist eine Herausforderung. In dieser Situation ist es wichtig, die Eltern bestmöglich und neutral über die Krankheit sowie deren Auswirkungen auf das Kind aufzuklären. Nur so stellt die Beratung eine unterstützende Funktion in der Entscheidungsfindung der Eltern über das weitere Procedere dar. Dabei sind häufig auftretende Fehlbildungen wie z. B. die Neuralrohrdefekte mit einer Prävalenz von 0,94 auf 1.000 Geburten [2] gut erforscht und über deren Langzeitauswirkungen viel bekannt. Bei anderen Fehlbildungen wie z. B. der Schiz,- oder Lissenzephalie ist eine Aussage über deren Ausprägungsformen aufgrund der Seltenheit deutlich eingeschränkter möglich. Dies hat zu Folge, dass eine Aufklärung über eventuelle Beeinträchtigungen des Kindes enorm erschwert wird.

Diese Arbeit soll einen Überblick über Vorkommen und Outcome einzelner ZNS-Anomalien liefern und somit eine Hilfe und Übersicht in der Beratung betroffener Eltern darstellen.

Anomaly Subgroup	LB (prevalence) <sup>#</sup>	LB+FD+TOPFA (prevalence)
<b>All Anomalies</b>	19.93	23.82
<b>All Anomalies Excluding Chromosomals</b>	18.45	20.46
<b>Nervous system **</b>	0.97	2.04
Neural Tube Defects	0.27	0.94
Anencephalus and similar	0.04	0.37
Encephalocele	0.03	0.10
Spina Bifida	0.20	0.47
Hydrocephaly	0.25	0.49
Microcephaly	0.16	0.18
<b>Eye</b>	0.31	0.33
<b>Ear, face and neck</b>	0.20	0.23
<b>Congenital heart disease **</b>	6.05	6.39
Transposition of great vessels	0.28	0.30
Ventricular septal defect	2.64	2.70
Atrial septal defect	1.95	1.96
Atrioventricular septal defect	0.11	0.15
Tetralogy of Fallot	0.24	0.26
Pulmonary valve stenosis	0.32	0.32
Hypoplastic left heart	0.13	0.23
Coarctation of aorta	0.30	0.31
<b>Respiratory</b>	0.35	0.48
<b>Oro-facial clefts</b>	1.26	1.34
Cleft lip with or without palate **	0.77	0.82
Cleft palate **	0.50	0.52
<b>Digestive system</b>	1.24	1.42
Oesophageal atresia with or without tracheo- oesophageal fistula	0.19	0.20
Ano-rectal atresia and stenosis	0.23	0.28
Diaphragmatic hernia	0.20	0.24
<b>Abdominal wall defects</b>	0.31	0.46
Gastroschisis **	0.19	0.22
Omphalocele	0.12	0.21
<b>Urinary</b>	2.44	2.80
Bilateral renal agenesis including Potter syndrome	0.03	0.12
Renal dysplasia	0.21	0.29
Congenital hydronephrosis	0.96	0.98
<b>Genital</b>	1.64	1.67
Hypospadias	1.34	1.32
<b>Limb **</b>	3.33	3.59
Limb reduction	0.39	0.51
Upper limb reduction	0.28	0.36
Lower limb reduction	0.12	0.18
Club foot - talipes equinovarus	0.79	0.87
Hip dislocation and/or dysplasia	0.61	0.60
Polydactyly	0.73	0.75
Syndactyly	0.50	0.52
<b>Musculo-skeletal</b>	0.53	0.77
Craniosynostosis	0.12	0.12
<b>Other malformations</b>	0.69	0.84
Disorders of skin	0.44	0.45
<b>Genetic syndromes + microdeletions</b>	0.38	0.47
<b>Chromosomal **</b>	1.48	3.36
Down Syndrome	0.96	1.92
Patau syndrome/trisomy 13	0.04	0.17
Edward syndrome/trisomy 18	0.09	0.42
Turner's syndrome	0.06	0.22

LB – Live Births | FD – Fetal Deaths / Stillbirths from 20 weeks gestation | TOPFA – Termination of Pregnancy for Fetal Anomaly following prenatal diagnosis

Tabelle 1: Prävalenz pro 1000 Geburten für kongenitale Anomalien zwischen 2000-2004 der EUROCAT [2]



Intrazerebrale Raumforderungen oder Blutungen können hingegen unabhängig von der Schwangerschaftswoche sonografisch festgestellt werden.

Eine Basisuntersuchung des fetalen ZNS sollte zwischen 18. und 22. SSW erfolgen. Dazu gehört nach Empfehlung der International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology eine systematische Beurteilung der Wirbelsäule sowie des Hirns in drei transversalen Ebenen: die transventrikuläre, die transthalämische und die transzerebelläre Ebene [5]. Hierdurch ist eine optimale Darstellung der Ventrikel, die Beurteilung der Kopfform und des Kleinhirns sowie der Wirbelsäule möglich und lässt schon frühzeitig das Auftreten einer Ventrikulomegalie, Anomalien im Bereich der Mittellinienstrukturen (z. B. einer Balkenagenesie), Auffälligkeiten im Bereich der hinteren Schädelgrube (z. B. eine Dandy-Walker-Malformation, Vermishypoplasie und Megacisterna magna), Auffälligkeiten der Kopfform und -größe (z. B. eine Mikrozephalie, Makrozephalie, Brachyzephalie oder Enzephalozelen) sowie der Wirbelsäule (z. B. einer Spina bifida oder Tethered cord -Syndrom) erkennen [5].

Bei Auffälligkeiten im fetalen Gehirn, dem Gesicht oder der Wirbelsäule ist ein erweitertes Fehlbildungsscreening (Feindiagnostik) im Sinne einer detaillierten fetalen Neurosonografie und Organdiagnostik angeraten. Für eine systematische Neurosonografie ist die Darstellung in 4 koronaren und 3 sagittalen Schnittebenen sowie eine gründliche Untersuchung der Wirbelsäule empfohlen. Zudem kann zur weiteren Diagnostik eine Karyotypisierung, einer infektiös-serologischen Untersuchung oder eines fetalen MRT berücksichtigt werden [5].

Unter Anlage 1c zu Abschnitt B Nr. 4 der sogenannten „Mutterschafts-Richtlinien“ [4] wird hier die strenge Indikation zur erweiterten Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik formuliert. So erfolgt die Untersuchung auf Überweisung des Frauenarztes nach erfolgter Schwangerschaftsvorsorge zur „gezielten Ausschlussdiagnostik bei erhöhtem Risiko für Fehlbildungen oder Erkrankungen des Fetus aufgrund von

- a) ultraschalldiagnostischen Hinweisen
- b) laborchemischen Befunden
- c) genetisch bedingten oder familiär gehäuften Erkrankungen oder Fehlbildungen in der Familienanamnese
- d) teratogenen Noxen  
oder als Alternative zur invasiven pränatalen Diagnostik.“ [4]

Ziel der Feindiagnostik ist es, fetale Auffälligkeiten, die auf eine kindliche Erkrankung oder Entwicklungsstörung hinweisen, zu erkennen [6]. Diese sollte optimalerweise in der 20+0. bis

21+6. SSW erfolgen, da hier eine gute Darstellung der wichtigsten Strukturen möglich ist. Zudem kann im Falle eines auffälligen Befundes ein gewünschter Schwangerschaftsabbruch unter Vorgaben des Schwangerschaftskonfliktgesetzes (SchKG) [7] noch vor der Lebensfähigkeit durchgeführt werden [6].

Die medizinischen und psychosozialen Aspekte, die sich aus dem Befund ergeben, sollten gemäß § 2a Abs. 1 SchKG „verständlich und ergebnisoffen“ kommuniziert werden. Die Aufklärung von „medizinischen, psychischen und sozialen Fragen sowie der Möglichkeiten zur Unterstützung bei physischen und psychischen Belastungen“ [7] sind dabei zu nennen. Die Untersuchung fällt unter die Bestimmung des Gendiagnostikgesetzes (GenDG) [4,8].

Die Zuhilfenahme eines 3D-Ultraschalls kann zur differenzierten Diagnostik, vor allem bei der Untersuchung einer Spina bifida oder von Begleitfehlbildungen wie Lippenkieferraumenspalten oder Extremitätenanomalien, hilfreich sein. Im Gegensatz zum 2D-Ultraschall ist, neben sagittalem und koronarem Schnitt, auch ein axialer Anschnitt des Hirns und somit eine multiplanare Differenzierung möglich [9].

Da gerade die Hirnentwicklung eher in hohen Schwangerschaftswochen vollendet wird, können bestimmte Fehlbildungen wie vor allem Gyrierungsstörungen auch erst nach der 22. SSW ersichtlich sein [10]. Dementsprechend ist eine Kontrolle der Hirnanatomie zum späteren Zeitpunkt ratsam.

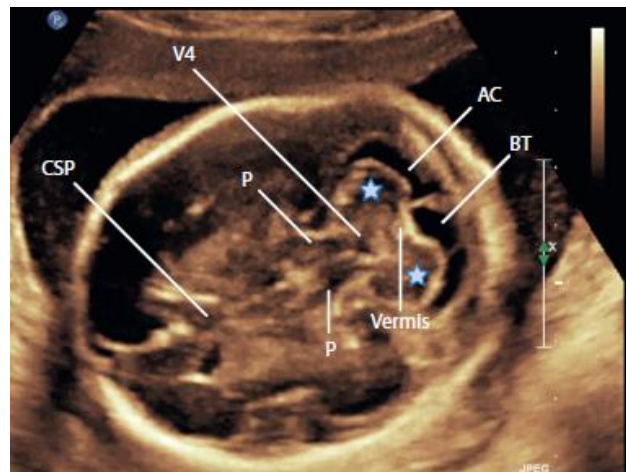


Abbildung 2: Sonografisch physiologische Fossa posterior mit Kleinhirndarstellung (Sterne). CSP:Cavum septi pellucidi, P:Pedunculi cerebri, V4: 4. Ventrikel, AC: Arachnoidalraum, BT: Blake-Tasche [11]

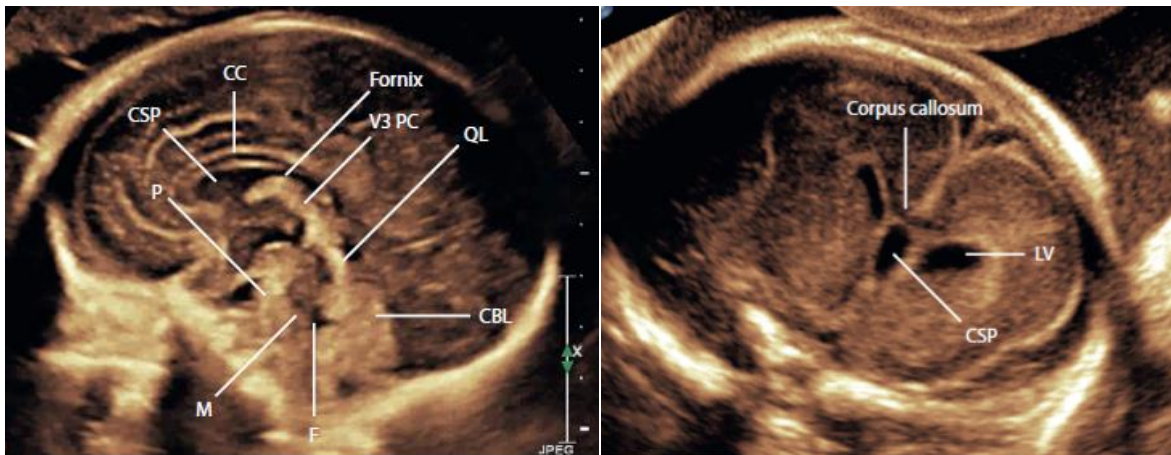


Abbildung 3: Sonografisch physiologische Sagittalebene und Koronarebene des Kopfes. CBL:Cerebellum, CC:Corpus callosum, CSP:Cavum septi pellucidi, F:Fastigium des 4. Ventrikels, LV:Lateralventrikel, M:Medulla, P:Pons, QL:Vierhügelplatte, V3 PC: Plexus choroideus des 3. Ventrikels [11].

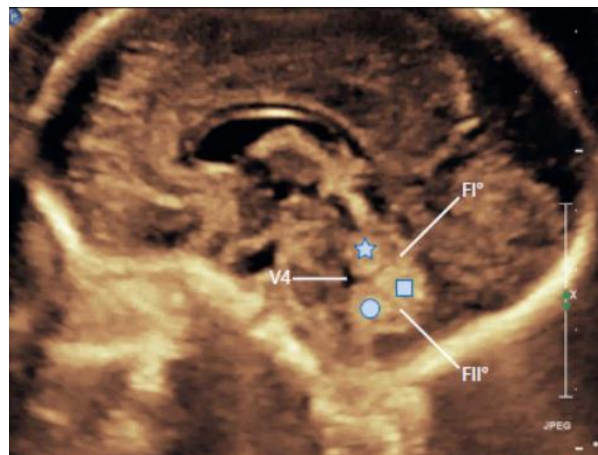


Abbildung 4: Sonografische Darstellung der Sagittalschnittfläche des Vermis cerebelli. Stern: Lobus anterior, Viereck und Kreis: Lobus posterior, FI :Fissura prima, FII :Fissura secunda, V4: 4. Ventrikel [11]

### 1.2.2 Fetale Magnetresonanztomographie (MRT)

Bei sonografisch auffälligem Befund kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) ergänzende Aufschlüsse bringen, welche in der Beratung eine wichtige Rolle spielen können [12]. Aufbauend auf dem vorausgehenden Ultraschallbefund, kann, je nach abgeleiteter Fragestellung, gezielt nach Fehlbildungen, Begleitfehlbildungen und deren Ausprägung sowie möglicher postnataler chirurgischer Intervention gesucht werden. Dabei ergänzen sich Ultraschall und MRT: Während die räumliche Auflösung in hochwertigen Ultraschallgeräten dem 1,5-Tesla-MRT überlegen ist, ist die Weichteilkontrastauflösung der MRT optimaler. Durch die Kindsbewegungen müssen schnelle Sequenzen generiert werden – zum Nachteil der räumlichen Auflösung auch gegenüber einer postnatalen MRT-Untersuchung. Dabei erfolgen die ultraschnellen T2-Sequenzen, welche in 20-30 Sekunden ca. 20 Bilder erschaffen, immer direkt



aufeinander. Somit können Fehlmessungen bzw. Artefakte durch unterschiedliche Kindslagen vermieden werden.

Vor allem bei der Beurteilung der hinteren Schädelgrube, des kraniozervikalen Übergangs sowie bei ischämischen, hämorrhagischen und entzündlichen Läsionen zeigt die MRT deutliche Vorteile gegenüber dem Ultraschall. Myelinisierung, neuronale Migration und Hirnfältelung (Gyrierung) sind zum Teil ausschließlich in der MRT-Diagnostik zu beurteilen und können wichtige Hinweiszeichen auf Hirnentwicklungsstörungen liefern.

Eine normale Hirnentwicklung ist zu verzeichnen, wenn die vor der 28. SSW bestehende Vierschichtung aus Ventrikulärzone, intermediäre Zone, Subplate und Cortical Plate nach der 28. SSW verschwunden ist. Ist diese nicht zu beobachten oder eine Verzögerung der Gyrierung sichtbar, dann kann dies ein Hinweiszeichen auf eine Fehlentwicklung sein.

In der fetalen MRT-Untersuchung wird auf Kontrastmittelgaben mit Gadolinium verzichtet. Die akustische Belastung von ca. 98 dB wird durch das Fruchtwasser um zwei Drittel reduziert und schädigt den Fetus damit nicht. Es ist vor allem für Fetalzentren vorgesehen und benötigt eine besondere Expertise. Befunde sollten mit Experten aus der Geburtshilfe, Neonatologie, Kinderchirurgie, Kinderneurologie und Psychologie interdisziplinär besprochen werden, um den Eltern eine optimale Beratung bieten zu können [10].

### **1.3 Arten der Fehlbildung**

Im Folgenden werden ausschließlich im Patientenkollektiv vorgekommene Fehlbildungen genauer definiert.

#### **1.3.1 Neuralrohrdefekte**

Die Neuralrohrdefekte stellen mit Prävalenz von 0,94 auf 1.000 Geburten gesamt bzw. 0,27 auf 1.000 Lebendgeburten die häufigste ZNS-Fehlbildung dar [2]. Hieran lässt sich ableiten, dass es unter den Neuralrohrdefekten eine hohe Rate an Schwangerschaftsabbrüchen gibt. Zu den Neuralrohrdefekten gehören die Diagnosen Spina bifida, Anenzephalus und Enzephalozele. Sie können durch Einnahme von Folsäure in der Frühschwangerschaft verhindert werden [13].

##### *1.3.1.1 Spina bifida*

Die *Spina bifida* stellt in der Gruppe der Neuralrohrdefekte mit einer Prävalenz von 0,47- 2 auf 1.000 Geburten die größte Gruppe dar [2,14,15]. Der Name Spina bifida wird als Oberbegriff für die spinalen Dysraphien (griech.: Raphe = Naht) benutzt.

Sie kann sich zwischen dem 22. und 28. Schwangerschaftstag, während der gestörten Bildung des Neuralrohres aus der Neuralplatte (primäre Neurulation) entwickeln [16].

Die Rezidivrate für eine erneute Schwangerschaft mit Spina bifida liegt bei 2,5-5 %.

Mädchen sind dabei häufiger betroffen als Jungen. In Zusammenhang mit der Entstehung einer Spina bifida wird mütterliche Adipositas, Diabetes mellitus, die Einnahme von Antikonvulsiva, ein niedriger Sozialstatus, Hyperthermie, Folsäuremangel und Chromosomenabberationen, wie etwa Trisomie 13, 18 oder Triploidie, gestellt. [16–18]. Zur Diagnostik einer Spina bifida spielt die Sonografie neben einer fetalen MRT-Untersuchung aktuell die wichtigste Rolle. Auch die Bestimmung von Alpha-1-Fetoprotein im mütterlichen Serum und der ZNS-spezifischen Acetylcholinesterase im Fruchtwasser können wegweisend sein, werden jedoch heutzutage aufgrund verbesserter Bilddiagnostik nur noch selten eingesetzt.

Sie kann in zwei Entitäten unterteilt werden - der offenen und der geschlossenen spinalen Dysraphie. Zu den geschlossenen Dysraphien (früher Spina bifida occulta) mit und ohne subkutaner Schwellung gehören Meningozelen, Lipomyelozelen, Lipomyelomeningozelen, Myelozystozele, Lipom, Tethered cord, Diastematomyelie und das kaudale Regressionssyndrom. Diese können nach Tortori-Donati eingeteilt werden [19].

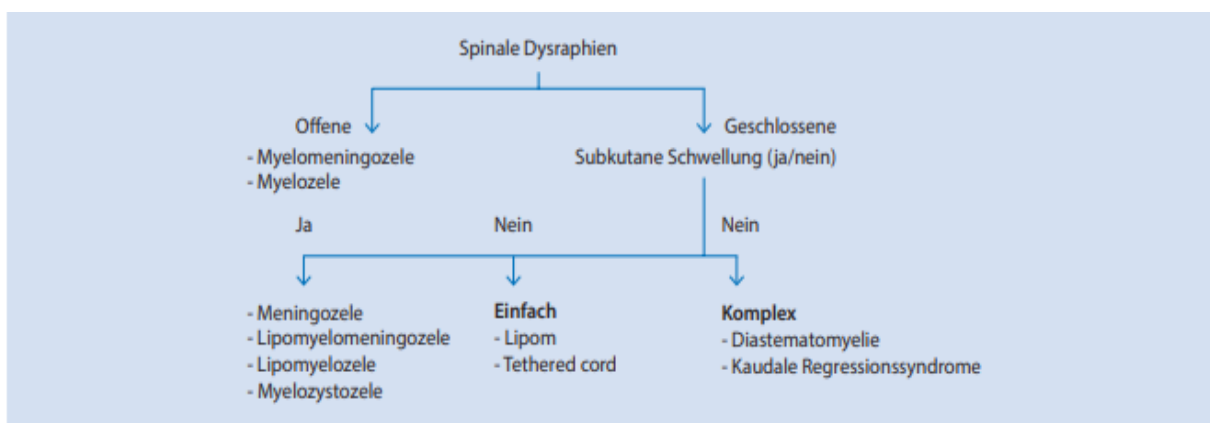


Abbildung 5: Klassifikation der spinalen Dysraphie nach Tortori-Donati et al. (2000) [19]

Bei der geschlossenen Dysraphie handelt es sich um einen Verschlussdefekt der Wirbelsäule mit intakter darüber liegender Haut. Sie sind zumeist lumbal oder sakral lokalisiert, können aber auch zervikal vorkommen und für gewöhnlich nicht mit intrakraniellen Veränderungen vergesellschaftet [15]. Subkutane Schwellungen und kutane Stigmata wie Hämangiome, Teleangiektasien, Pigmentanomalien, Hypertrichosis, Lipome, Dermalsinus oder Dermoidzysten können Hinweiszeichen sein und liegen bei 50 % der Kinder vor [20,16].

Klinisch zeigen sich die geschlossenen spinalen Dysraphien meist unauffällig und als Zufallsdiagnose [21,16]. Es kann jedoch zu ausstrahlenden Rückenschmerzen, muskulärer Hypotonie, Sensibilitätsverlust in der unteren Extremität und neurogene Blase kommen.

Kinder mit offener spinaler Dysraphie (früher Spina bifida aperta oder cystica) sind in Abhängigkeit von Ausprägung und Lokalisation schwerer betroffen. Es findet sich häufig eine Querschnittssymptomatik mit Sensibilitätsausfällen und Blasen- oder Mastdarmstörung, während sich die kognitive Fähigkeit meist nicht beeinträchtigt zeigt [17]. Definiert sind offene spinale Dysraphien durch eine offen liegende neuronale Plakode (nicht geschlossenes Neuralrohr), durch das sich Meningen (Meningozele) oder Rückenmark (Myelomeningozele) auf unterschiedlichem Hautniveau hervorstülpen können [22]. Es handelt sich häufiger um Myelomeningozelen als um Meningozelen.

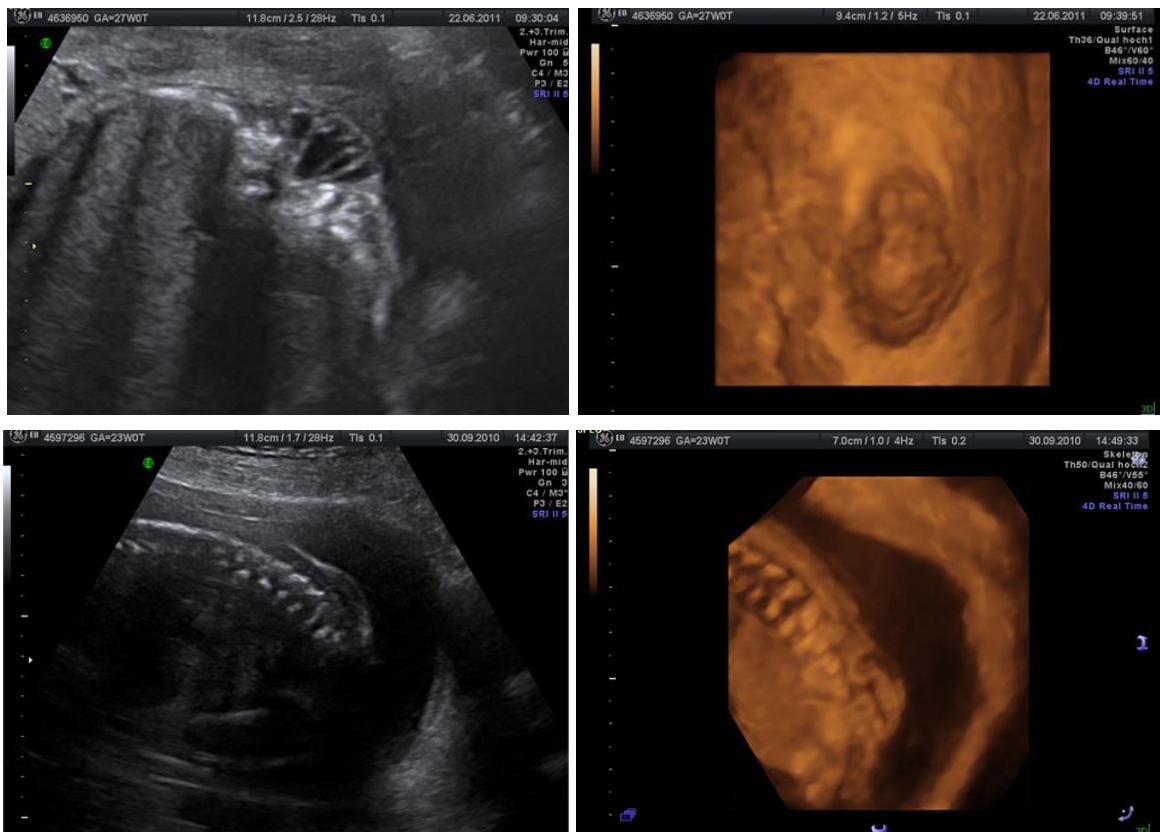


Abbildung 6: Sonografische 2D und 3D- Darstellung lumbosakraler Myelomeningozelen mit Erhebung der Plakode [23]

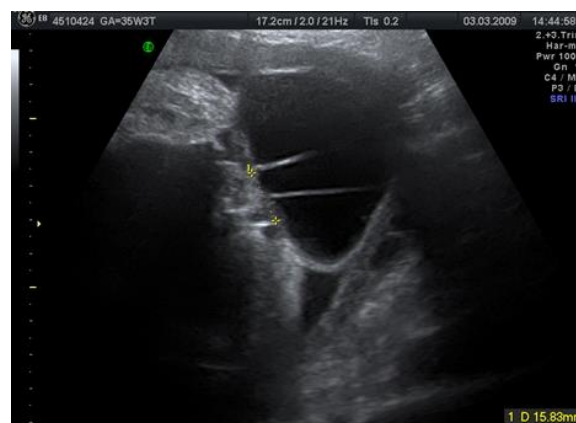


Abbildung 7: Sonografische Darstellung einer lumbalen Meningozele [23]

Myelomeningozelen sind mit bis zu 90 % mit Arnold-Chiari-Malformation Typ 2 assoziiert, woraus eine Ventrikulomegalie entstehen kann [17]. Die Arnold-Chiari-Malformation Typ 2 ist durch eine verkleinerte hintere Schädelgrube gekennzeichnet. Es kommt zu einer Kaudalverlagerung von Kleinhirnwurm und Kleinhirntonsillen. Aufgrund dessen werden kraniale Zerebellumanteile nach supratentoriell verlegt. Darüber hinaus sind auch Hirnstamm und Zervikalmark nach kaudal verlagert, wodurch der vierte Ventrikel komprimiert wird.

Sonografisch ist bei offener spinaler Dysraphie fast immer das sogenannte „banana sign“ sichtbar. Hierbei handelt es sich um die fehlende Darstellbarkeit der Cisterna magna mit abgerundetem hypoplastischem Zerebellum. Seltener hingegen tritt das unspezifische „lemon sign“, eine konkave Schädelform, auf. Beide Zeichen sind jedoch erst im II. Trimenon sichtbar [11].

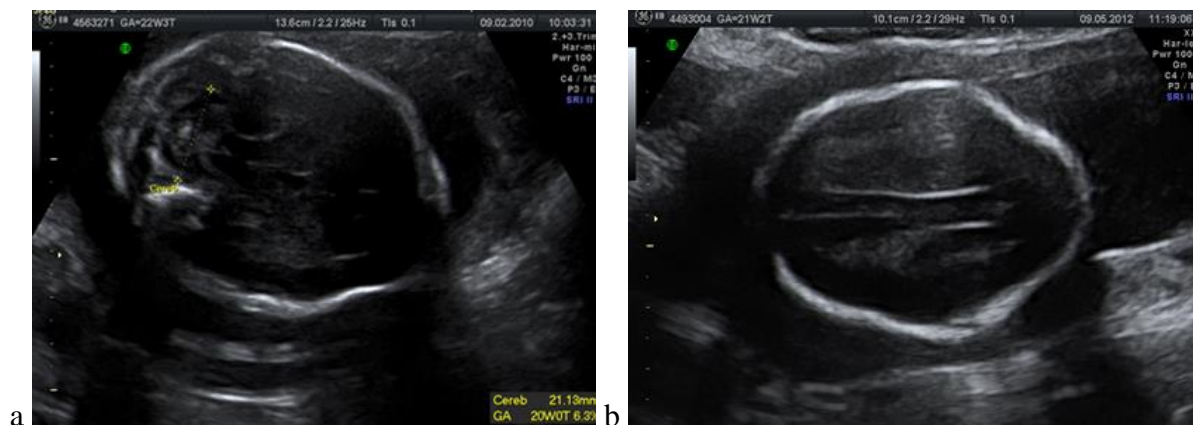


Abbildung 8: Sonografisch a: nicht darstellbare Cisterna magna mit Abgerundetem Cerebellum (»banana sign«); b: konkave Form des fetalen Schädels »lemon sign« bei lumbosakraler Myelomenengozele [23]

Für die frühe Diagnosestellung wurde ein Fehlen des 4. Ventrikels bei spezifisch dargestellter intrakranieller Transparenz durch Chaoui et al. aufgezeigt [24]. Das Fehlen der Cisterna magna kann ebenfalls ein Diagnosehinweis im I. Trimenon sein [25].

Die offene Form ist am häufigsten lumbal lokalisiert und kommt nur in 6-8 % thorakal und in 2-4 % der Fälle zervical vor. Unter genauer Risikoabwägung ist in Einzelfällen eine vaginale Entbindung möglich [17]. Jedoch sprechen logistische Gründe oder das Risiko der Lazeration oft für eine elektive Sectio [26].

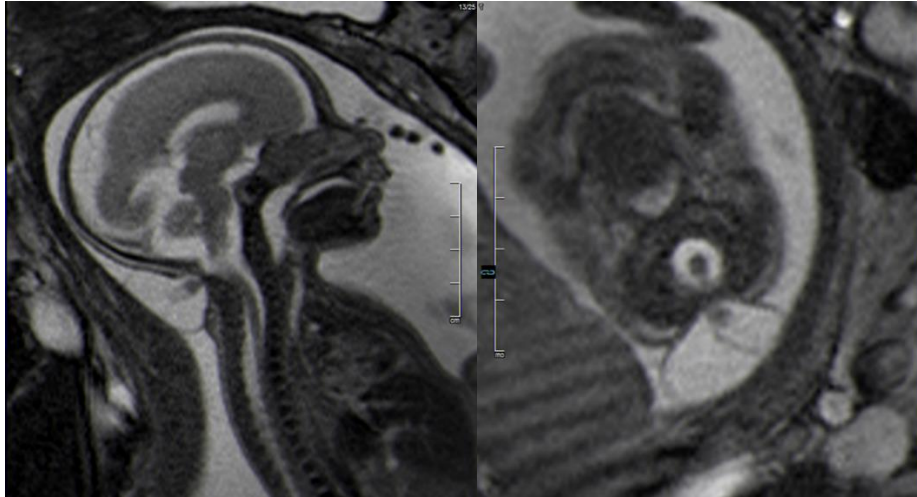


Abbildung 9: MRT einer zervicalen Meningomyelozele im kraniozervicalen Übergang [23]

Nach der Geburt wird der Defekt steril abgedeckt und zeitnah chirurgisch gedeckt [17]. Gegebenenfalls kann ein Shunt gleich nach der Geburt erforderlich werden oder sich die Notwendigkeit bei Entwicklung einer Ventrikulomegalie nach chirurgischer Intervention ergeben. [17,11].

Nach Erscheinung der MOMS-Studie, welche 2011 im New England Journal of Medicine veröffentlicht wurde, gelang die fetale Chirurgie jedoch immer mehr in den Fokus. Diese prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zeigte, dass die intrauterine Zelendeckung eine neue Standardbehandlung für ausgewählte Föten mit offener Spina bifida darstellt. Im Vergleich zur postnatalen Zelendeckung war eine Shuntversorgung seltener nötig. Auch die Minimierung von Hinterhirnherniationen sowie ein verbessertes neurologische Outcome konnte durch die Fetalchirurgie unter dem Kompromiss für vermehrte maternale Komplikationen und Frühgeburtlichkeit aufgezeigt werden [27] Sie wird an spezialisierten Zentren wie z. B. am Universitätsspital in Zürich seit 2010 durchgeführt. Neben der offenen pränatalen Versorgung wird an anderen Zentren auch eine fetoskopische Versorgung, bzw. eine Hybrid-Operation (offene Laparotomie mit dann fetoskopischer Versorgung) der Spina durchgeführt.

Extrakraniell ist die offene spinale Dysraphie häufig mit einer Klumpfußstellung, Hydronephrose sowie verschiedener Herzfehler assoziiert [17].

Das Tethered-cord-Syndrom kann als Folge aller dysraphischen Fehlbildungen, jedoch zumeist durch Lipome auftreten. Dabei verwächst das terminale Rückenmark mit der Dura und verhindert das Aufsteigen im Spinalkanal beim Wachstum [28].

### 1.3.1.2 Enzephalozele, occipitale Meningozele und Anenzephalus

Ein sonografisch sichtbarer Knochendefekt der Schädelkalotte wird bei *Zephalozelen* nachgewiesen. 75 % der Zephalozelen entstehen im Os occipitale. Durch den Defekt können entweder Meningen (*occipitale Meningozele*) oder Hirngewebe (*Enzephalozele*) protrusionieren [11]. Eine syndromale Ursache, wie z. B. das Meckel-Gruber Syndrom, sind nicht selten und sollte ausgeschlossen werden [29].

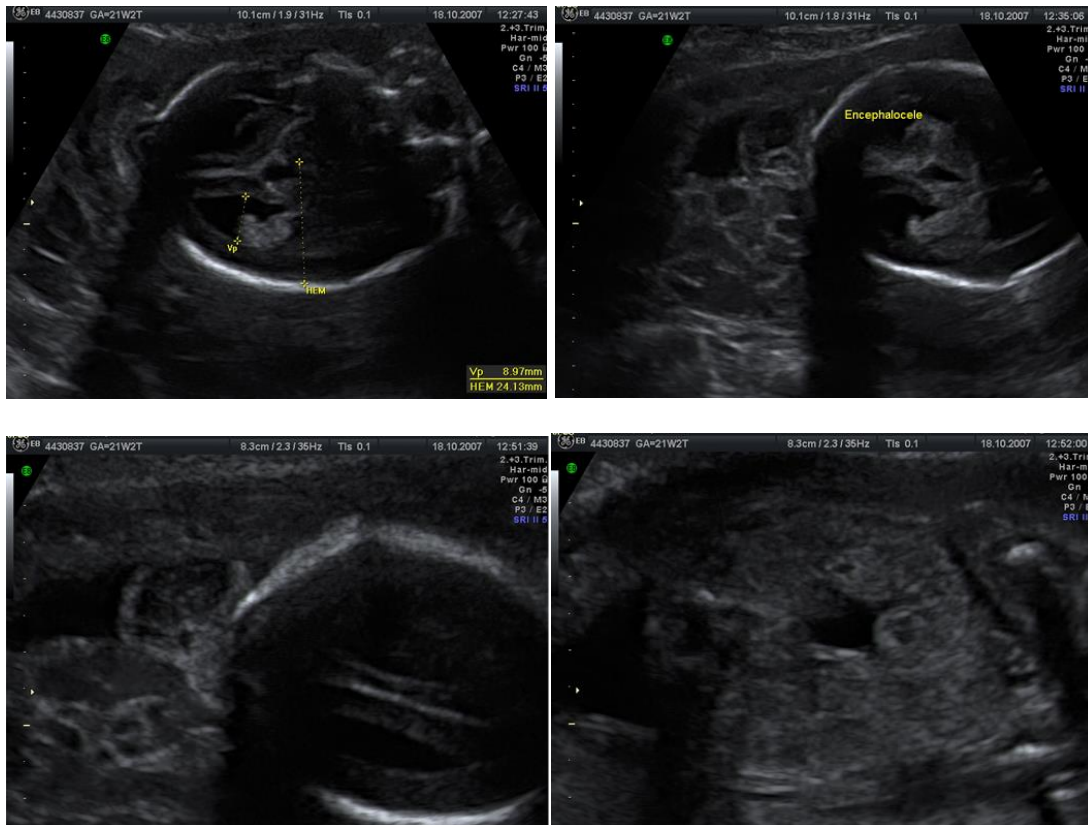


Abbildung 10: Sonografische Darstellung einer Enzephalozele und Hufeisenniere (Meckel-Gruber-Syndrom) [23]

Außerdem sind Zephalozelen häufig mit Ventrikulomegalie, Mikrozephalie, Dandy-Walker-Malformation, Corpus callosum-Agenesie, Kleinhirnhypoplasie, Lissenzephalie, Gesichts- und Herzfehlbildungen sowie Bauchwanddefekte vergesellschaftet [11]. Gegenüber den anterioren Enzephalozelen hat die occipitale Variante durch das Auftreten und der Ausbildung einer Ventrikulomegalie und Mikrozephalie ein deutlich schlechteres Outcome [30].

Die isolierte occipitale Meningozele hat aufgrund fehlender Hirnanteile eine gute Prognose und günstigere operative Möglichkeiten. Sinnvoll ist eine zusätzliche MRT-Untersuchung zur differenzierten Beurteilung hernierter Anteile und Detektion von intrakraniellen Begleitfehlbildungen [11].

Ab der 12. SSW sollte die Ossifikation der Schädelkalotte sichtbar sein. Ist diese nicht der Fall, kann eine *Anenzephalie* bzw. deren Vorstufe die Exenzephalie vorliegen. Durch eine gestörte Entwicklung kommt es zum Fehlen der Schädelkalotte, wodurch Großhirn und Meningen degenerieren. Das Kleinhirn und der Hirnstamm sind angelegt [11,17]. Aus der Prävalenz von 0,37 auf 1.000 Geburten bzw. 0,04 auf 1.000 Lebendgeburten [2] lässt sich ableiten, dass es aufgrund der heutzutage möglichen diagnostischen Mittel kaum zu lebendgeborenen Kindern mit Anenzephalus kommt [11]. Die Diagnose eines Anenzephalus geht mit einer prä- und postnatalen sicheren Letalität einher. Begleitfehlbildungen können Spina bifida, faziale Spalten, eine Omphalozele, und Nierenfehlbildungen sein [17].

### 1.3.2 Ventrikulomegalie

Eine Ventrikulomegalie ist definiert als Erweiterung der Seitenventrikel des fetalen Gehirns. Mit einer Prävalenz von 0,49 auf 1.000 Geburten bzw. 0,25 auf 1.000 Lebendgeburten spielt sie eine wichtige Rolle unter den ZNS-Anomalien und kann sonografisch leicht erfasst werden [2]. In der Literatur variieren die Angaben der Inzidenz jedoch mit Angaben bis zu 1-2 von 1.000 Geburten [3,31]. Der Durchmesser des Seitenventrikelatriums sollte während der gesamten Schwangerschaft unter 10mm liegen. Liegt er darüber, spricht man von einer Ventrikulomegalie, die in 3 Schweregrade eingeteilt werden kann [32]:

- Mild: 10-12 mm
- Moderat: 12-15 mm
- Schwer: >15 mm

Sie entsteht durch zwei Mechanismen: übermäßige Liquorproduktion oder Obstruktion. Das Auftreten einer Ventrikulomegalie kann idiopathisch sein oder aufgrund von anderen Hirnfehlbildungen, genetischen und chromosomalen Störungen oder destruktivem Geschehen wie Blutung, Tumoren oder Infektionen auftreten, wobei sich die Prognose deutlich unterscheidet [33–35].

Bei 60 % der Föten sind Begleitfehlbildungen ersichtlich, wobei Ventrikulomegalien am häufigsten mit einer Spina bifida sowie einer Balkenagenesie assoziiert sind. Sie sind häufiger bei moderaten bis schweren Ventrikulomegalien zu finden, als in milden Formen [36,3,37,38]. Gerade bei milder Ventrikulomegalie ist mit einer normalen neurologischen Entwicklung zu rechnen, während diese bei moderater bis schwerer Form deutlich eingeschränkt sein kann. Die Prognose richtet sich nach Grad und Begleitfehlbildungen [37,35].

Es besteht eine Assoziation mit Chromosomenabberationen, vor allem Trisomie 21, Trisomie 13, Trisomie 18 sowie einer Triploidie. Dabei tritt diese eher bei fehlbildungsbegleiteten Ventrikulomegalien auf und ist mit 2,0-6,2 % bei isolierter Form versus 17,0-36,0 % mit zusätzlicher Fehlbildung beschrieben [39–41]. Auch der Grad der Ventrikulomegalie kann Aufschluss über das Vorkommen einer chromosomalen Beteiligung zeigen [39,37,40].

Nach Spina bifida und Balkenagenesie ist die Entstehung einer Ventrikulomegalie durch eine Stenose des Aquaeductus Sylvii zu nennen [42]. 2-5 % sind dabei durch die sogenannte L1CAM Mutation x-chromosomal rezessiv vererbt. Im Fall einer schweren Ventrikulomegalie ist postnatal häufig eine Shuntversorgung mit wachstumsbedingter Revision nötig. Diese Kinder werden durch deutliche neurologische Entwicklungsstörungen, v. a. Intelligenzminderung auffällig [17].

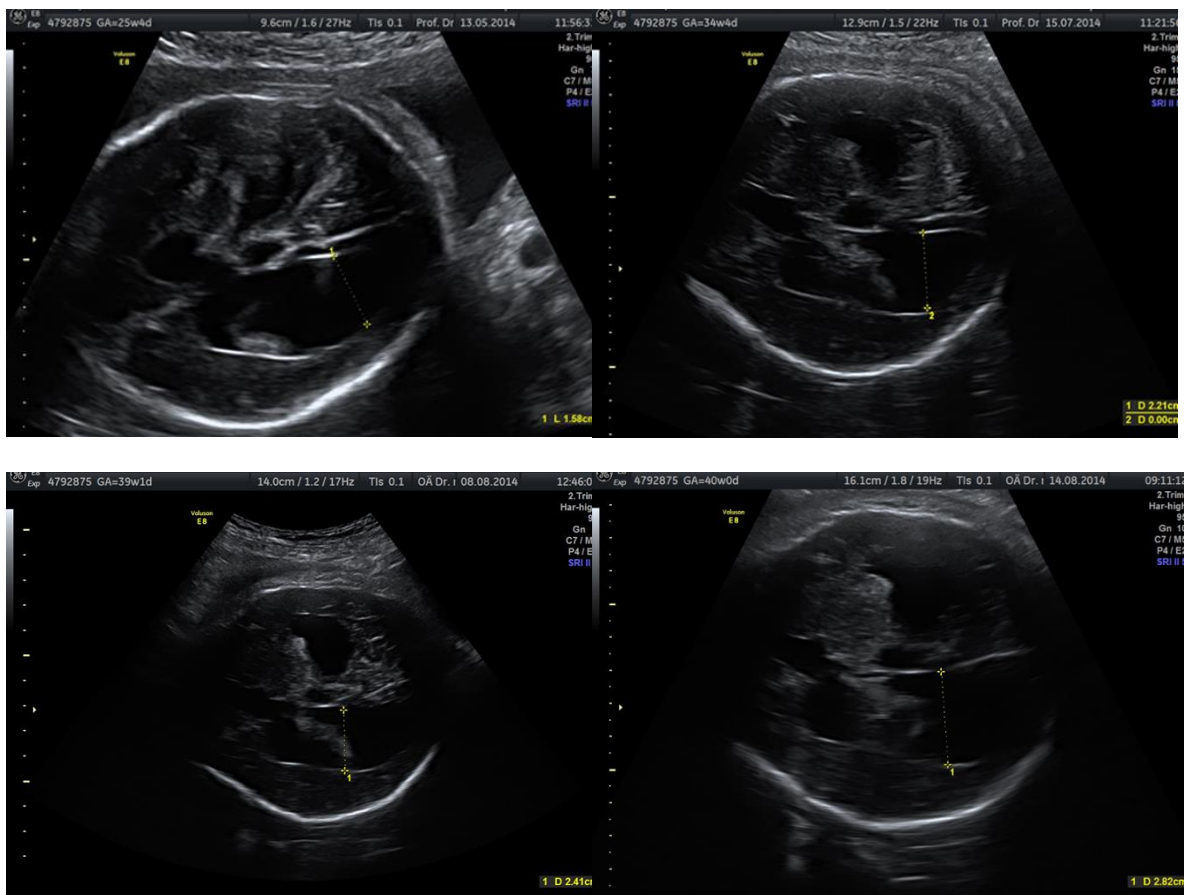


Abbildung 11: Darstellung einer schweren Ventrikulomegalie auf dem Boden einer Aquäduktstenose im Schwangerschaftsverlauf [23]

### 1.3.2.1 Intrakranielle Blutung

Eine intrakranielle Blutung kann eine Ventrikulomegalie aufgrund der folglich Obstruktion verursachen. Die Blutung kann durch Gerinnungsstörungen auch Alloimmunthrombozy-



topenie, Infektionen, Traumata, maternalen Drogenkonsum oder plazentagängige Antikoagulantien hervorgerufen werden [43–47]. Häufig ist es allerdings kaum möglich eine Ursache zu finden.

Analog zu Blutungen bei Frühgeborenen, kann eine Einteilung nach subependymaler, intraventriculärer und intraparenchymaler Blutung vorgenommen werden. Am häufigsten tritt die subependymale Blutung auf, welche sekundär in das Ventrikelsystem einbrechen kann und zur intraventriculären Blutung wird. Sie ist häufig mit Ventrikulomegalie vergesellschaftet [10]. Kommt es bei intraventriculärer Blutung zum zusätzlichen Infarktgeschehen und Untergang der weißen Substanz, kann dies in einer Porencephalie (siehe Kapitel Porencephalie) resultieren. Intrakranielle Blutungen sind schwer zu diagnostizieren und können mit Ischämien oder Tumoren leicht verwechselt werden. Hier kann eine MRT zur besseren Diagnosesicherung hilfreich sein [48,10].

Die Prognose ist insgesamt schlecht. Je ausgeprägter der Befund, ggf. mit Gewebeverdrängung oder -untergang, desto schlechter die Prognose [49,47,50].

Eine primäre Sectio scheint das Outcome bei niedriggradigeren Blutungen nicht zu verbessern [47].



Abbildung 12: Hyperechogene intraventriculäre Raumforderung nach Hirnblutung in der 22.Schwangerschaftswoche [11]

### 1.3.3 Balkenagenesie

Der Balken (lateinisch Corpus callosum) ist ein Kommissurensystem, welches beide Großhirnhemisphären verbindet. Er entwickelt sich embryologisch zwischen der 7. und 10. Schwangerschaftswoche von ventral (Genu) nach dorsal (Splenum) mit abschließender Ausbildung des

Rostrums und ist in der 20. Schwangerschaftswoche abgeschlossen. Eine Balkenagenesie kann komplett oder partiell im Sinne einer Hypogenesie vorkommen [51–53].

Sonografisch äußert sich eine Agenesie durch schmale nach lateral verlagerte Seitenventrikel-Vorderhörner mit Kompression der Balkenfasern (Stierhornform), erweitertem 3. Ventrikel, Kolpozephalie (tränenförmiger Dilatation der Seitenventrikel-Hinterhörner) und fehlendem Septum cavum pellucidum. Pericallose Arterien (Endzweige der A. cerebri anterior) die den Balken versorgen, können nicht dargestellt werden [11].

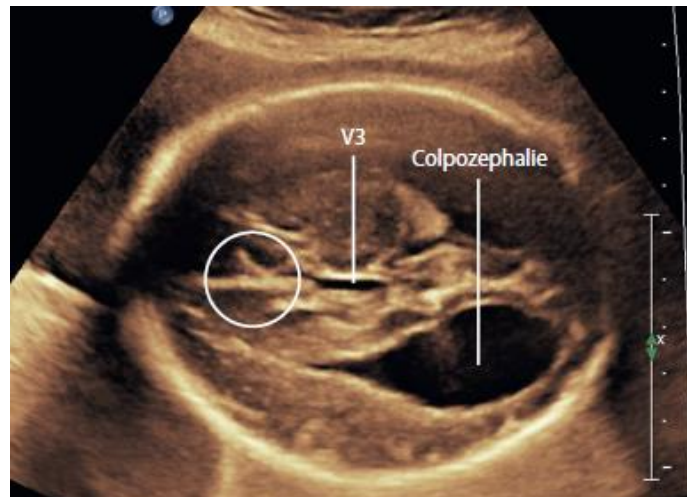


Abbildung 13: Agenesie des Corpus callosum. Der Lateralventrikel hat durch die Erweiterung der Hinterhörner und die Verschiebung der Vorderhörner nach lateral eine atypische Form (Colpozephalie). Das Cavum septi pellucidum lässt sich nicht darstellen (Kreis) und der 3. Ventrikel (V3) ist leicht erweitert [11]



Abbildung 14: Typische radiäre Anordnung der Gyri um den 3. Ventrikel bei Balkenagenesie [11]

Die MRT bietet eine sichere Beurteilung über das Fehlen des Balkens im Sagittal- und Koronarschnitt und ist der Sonografie in der Diagnostik überlegen [54]. Hier zeigen sich die Gyri direkt an den 3. Ventrikel heranreichend („Hahnenkammzeichen“). Im Koronarschnitt ist die

Stierhornform der Seitenventrikelvorderhörner und im Transversalschnitt der Parallelverlauf der Seitenventrikel sichtbar. Eine MRT-Untersuchung dient zudem auch der Suche nach Begleitaneomalien [10], denn eine Balkenagenesie kommt für gewöhnlich assoziiert mit anderen Malformationen oder genetischen Defekten vor.

In 85 % findet man zusätzliche ZNS-Fehlbildungen wie Arnold-Chiari-Malformation Typ 2, Holoprosenzephalie, Schizenzephalie, Enzephalozelen, Dandy-Walker-Malformation oder Heterotopien. In 62 % der Fälle liegen zudem auch extrakranielle Begleitfehlbildungen vor [55].

Da häufig eine genetische Assoziation vorliegt, ist eine Karyotypisierung bei der Diagnosestellung einer Balkenagenesie zu empfehlen [55,51]. So liegt das Risiko für eine vergesellschaftete Aneuploidie bei 10%, wobei hier vor allem die Trisomie 18 zu nennen ist [55]. Die Balkenagenesie kann jedoch auch aufgrund nicht-genetischer Ursachen, wie z. B. bei fetalem Alkoholsyndrom auftreten. Mitunter lässt sich ein Grund für ihr Auftreten klinisch nicht eindeutig eruieren [53,56]. Die Prognose wird wesentlich durch das Vorkommen kombinierter Fehlbildungen oder das eines Syndroms bestimmt [55,10].

Die Balkenagenesie kann jedoch auch isoliert vorkommen, wobei diese Form von einem neurologisch meist unauffälligen Outcome geprägt ist.

#### 1.3.4 Holoprosenzephalie

Die aktuelle Forschungslage geht davon aus, dass eine Holoprosenzephalie bei 1/16.000 Geburten vorkommt [57]. Sie entsteht durch eine fehlende oder unvollständige Teilung des Prosenzephalons (Vorderhirn) in die zwei telenzephalen Hemisphären und in das Dienzephalon.

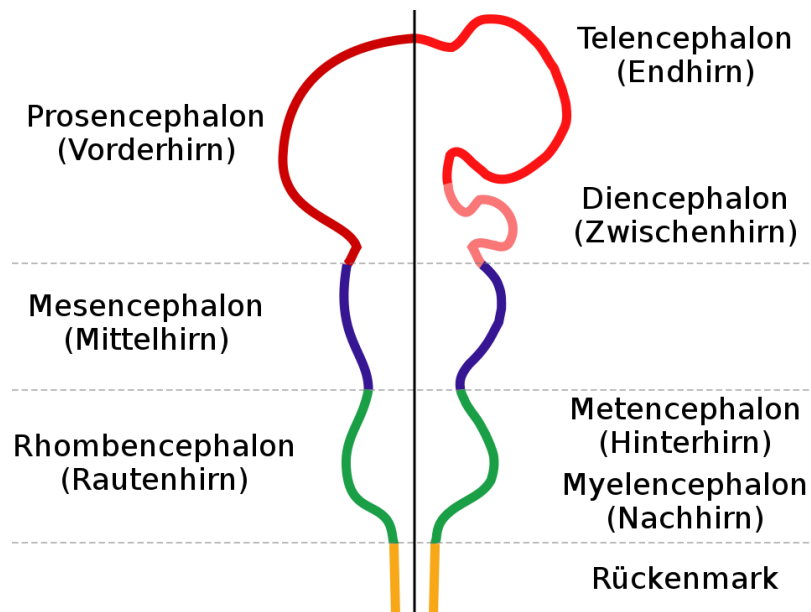


Abbildung 15: Stadien der Embryogenese des Gehirns [1]

Sie kann schon im I. Trimenon diagnostiziert werden [57,58]. Eingeteilt wird die Holoprosenzephalie in alobäre, semilobäre und lobäre Form, wobei auch Intermediärformen vorkommen können.

Eine komplett fehlende Teilung des Prosenzephalon liegt bei alobärer Form vor, wodurch sonografisch das Bild eines einzigen hufeisenförmigen Seitenventrikels entsteht. Dieser steht häufig mit dem 3. Ventrikel in Verbindung. Interhemispherische Strukturen wie Balken und Falx cerebri fehlen. Sie ist die häufigste jedoch auch prognostisch schlechteste Form der Holoprosenzephalie.

Bei der semilobären Form sind die Hemisphären partiell fusioniert. Interhemisphärische Strukturen sind zum Teil im posterioren Teil des Hirns angelegt, während der anteriore Teil verbunden ist. Die Thalami sind bei beiden Varianten ganz oder teilweise fusioniert.

In der lobären Form sind die Seitenventrikelvorderhörner und der 3. Ventrikel angelegt. Temporallappen und Hippocampi sind normal entwickelt, die Hemisphären zeigen sich jedoch partiell noch fusioniert.

Bei der mittleren interhemisphärischen Variante, eine Minorform der lobären Holoprosenzephalie, besteht eine Teilverbindung zwischen Seitenventrikelvorderhörner, Fusion der Fornices sowie zum Teil auftretender Balkenagenesie. Das Cavum septum pellucidum fehlt bei allen Varianten.

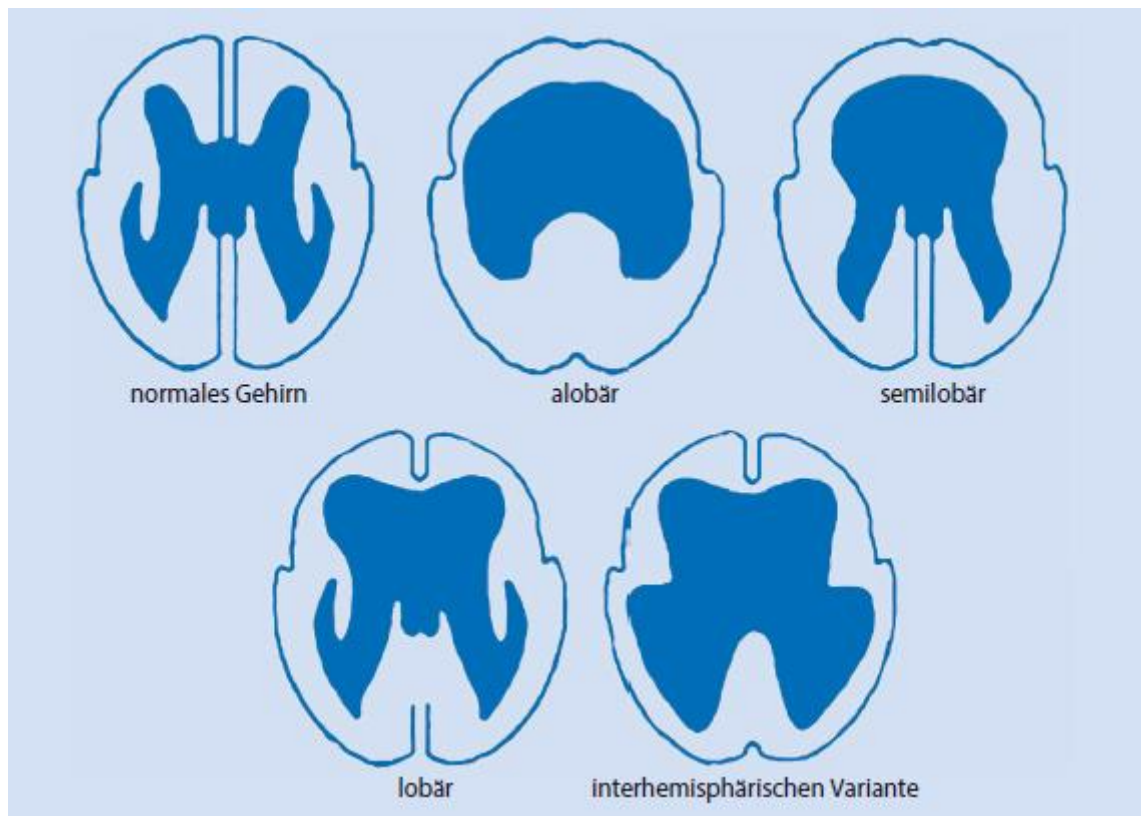


Abbildung 16: Varianten der Holoprosenzephalie [11]

Das Outcome sowie das Mortalitätsrisiko sind abhängig von der Unterform, Ätiologie, Schwere und den Begleitfehlbildungen [58,59,57,28]. Die Spanne reicht von niedriger Lebenserwartung bei alobärer Holoprosenzephalie bis asymptomatischem Outcome, z. B. bei Kindern mit Minorformen [10,57]. Kinder mit alobärer Form werden meist schon tot geboren bzw. haben eine kurze Überlebensdauer. Dabei sind sie mit schweren Krampfanfällen sowie abnormen Tonus- und Reflexveränderungen auffällig. Deutlich geringer betroffen sind Kinder mit semilobärer und lobärer Form. Hier zeigt sich meist eine geringe Entwicklungsstörung. Bei Kindern mit lobärer Form können aber zum Teil Sehstörungen und Dysfunktionen in der hypothalamisch-hypophysären Achse beobachtet werden.

Die Holoprosenzephalie ist mit bis zu 50 % mit Chromosomenanomalien, vor allem der Trisomie 13, assoziiert. Die Rate an Spontanaborten ist hoch und die Lebenserwartung bei chromosomaler Beteiligung kürzer. Einen großen Anteil trägt jedoch auch eine genetische Komponente in der Ursache. So kann sie Teil genetischer Syndrome, wie etwa das Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, sein [57,60,58]. Dementsprechend wichtig sind Karyotypisierung und eine genetische Beratung beim Auftreten einer Holoprosenzephalie [58]. Auch ein maternaler Diabetes mellitus scheint ein prädisponierender Faktor zu sein [28].

Bei circa der Hälfte der diagnostizierten v.a. alobären Holoprosenzephalien finden sich durch eine gestörte Entwicklung von Mittellinienstrukturen verschiedene Gesichtsfehlbildung, wie z. B. Zyklopie, Hypothelismus und Spalten. Extrakranial, und -fazial sind vor allem Fehlbildungen des Herzens, der Nieren und der Extremitäten vergesellschaftet zu finden [58,57].

### 1.3.5 Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube

Die Beurteilung der hinteren Schädelgrube ist durch die komplexe Embryologie sehr anspruchsvoll. In der Literatur gibt es zu Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube keine einheitliche Einteilung. In der vorliegenden Arbeit wird die Einteilung nach Girard [61] verwendet, wobei in die Dandy-Walker-Malformation, Vermishypoplasie, Megacisterna magna, persistierende Blake-Tasche (Blake's Pouch) und Arachnoidalzyste unterteilt wird.

Für die Vereinfachung des diagnostischen Vorgehens, existieren Vorschläge über Algorithmen wie bei Garel et al. [62] oder Cotes et al. [63].

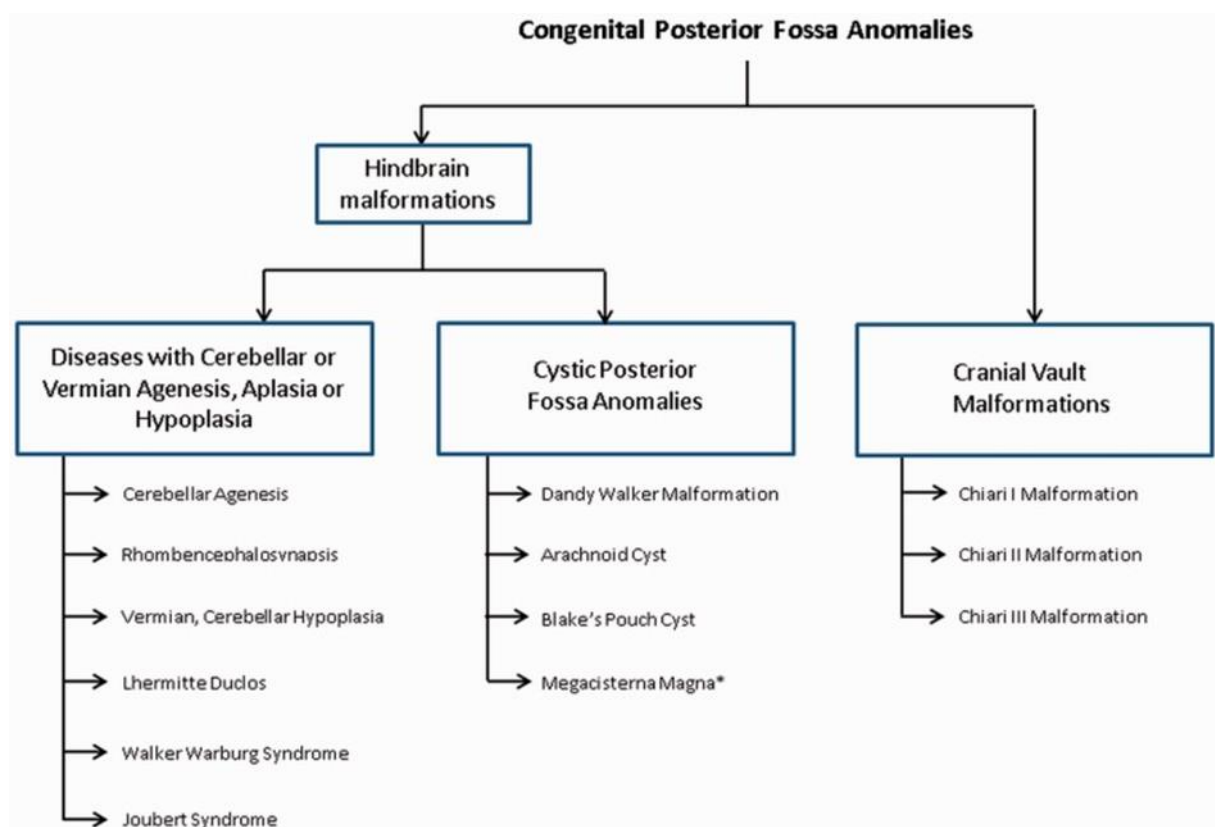


Abbildung 17: Algorithmus zur Klassifikation der zystischen Malformationen der hinteren Schädelgrube [62]

Um die Anomalien besser erkennen und unterscheiden zu können, müssen embryologische, morphologische und genetische Grundlagen mitbetrachtet werden [63]. Unter Zuhilfenahme von 3D-Ultraschall und MRT ist eine genauere Diagnostik möglich.

### 1.3.5.1 *Megacisterna magna*

Bei *Megacisterna magna* handelt es sich um eine retrozerebelläre Erweiterung über 10 Millimeter. Um die *Megacisterna magna* von anderen Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube zu unterscheiden, imponiert diese in der Bildgebung durch eine normale Vermis und nicht erweiterten 4. Ventrikel, ausbleibender Kompression auf Cerebellum und Vermis sowie fehlendem Hydrozephalus. Sie stellt die häufigste zystische Malformation der hinteren Schädelgrube dar [59].

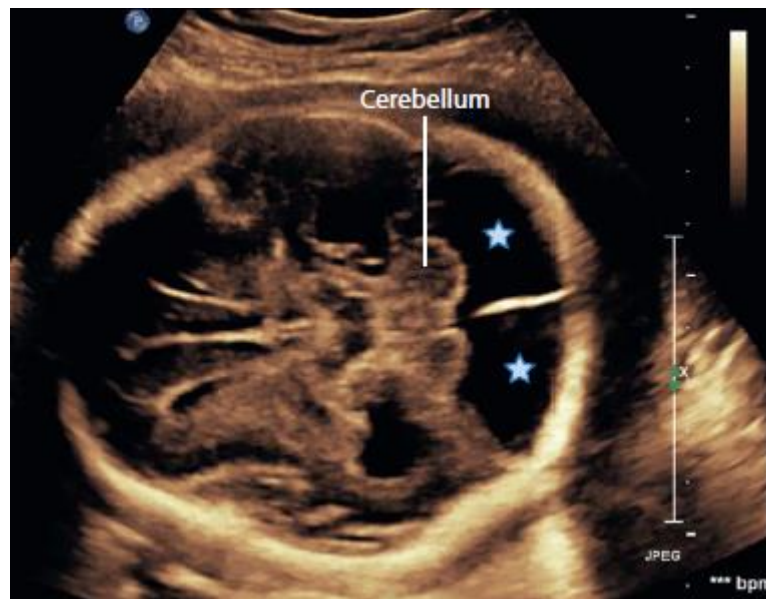


Abbildung 18: Sonografische Darstellung einer Megacisterna magna (Sterne) [11]

Die Rate an assoziierten extra- und intrakraniellen Fehlbildungen betrug in der Metaanalyse von D'Antonio 12,6 % und 16,6 %, wobei die Ventrikulomegalie mit 11,7 % die häufigste assoziierte Anomalie war. Es gab keine Verbindung zu einer Chromosomenanomalie [64]. Die Patienten mit isolierter *Megacisterna magna* sind kognitiv meist asymptomatisch [63].

### 1.3.5.2 *Arachnoidalzyste*

Ebenfalls asymptomatisch, und in der Regel ein Zufallsbefund in der Bildgebung, sind Arachnoidalzysten. Im Gegensatz zur *Megacisterna magna* besteht hier ein Verdrängungseffekt auf Vermis und Cerebellum mit Kompression des 4. Ventrikels. Anatomisch sind diese Strukturen aber normal angelegt. Durch Ausdehnung der Zyste kann sich die Verdrängung verstärken und durch Liquorzirkulationsstörung eine Ventrikulomegalie entstehen lassen. Diese wiederum kann entsprechende Symptome verursachen. Arachnoidalzysten sind vorwiegend in der mittleren, statt der hinteren Schädelgrube zu finden und entstehen embryologisch durch Duplikatur

arachnoidaler Membranen. Sie kommunizieren nicht mit dem Ventrikelsystem oder dem Subarachnoidalraum [63,65]. Entwickelt sie sich im interhemisphäriellen Spalt, kann eine Zyste auch mit Balkenagenesie einhergehen.

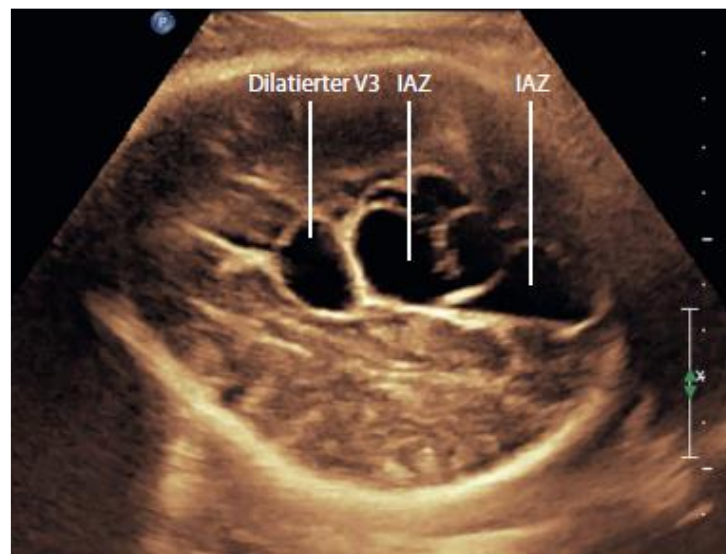


Abbildung 19: Sonografische Darstellung einer interhemisphärischen Arachnoidalzyste (IAZ) mit dilatiertem 3.Ventrikel (V3) [11]

### 1.3.5.3 Kleinhirn - und Vermishypoplasie

Die Kleinhirnhypoplasie ist eine Unterentwicklung der Kleinhirnhemisphären bei normaler Anatomie. Detektiert wird sie sonografisch durch Ausmessen des Kleinhirnquerdurchmessers.

Es gibt eine Vielzahl an erforschten Ursachen, wobei in malformative und disruptive Ursachen unterschieden wird. Zu den malformativen gehören selten Chromosomenaberrationen (wie etwa Trisomie 13 und 18), Stoffwechselstörungen, genetische Syndrome bspw. das CHARGE-Syndrom und weitere Fehlbildungen des Gehirns, unter anderem die Dandy-Walker-Malformation. Zu den disruptiven Ursachen zählen Infektionen, z. B. Cytomegalievirus, teratogene Arzneimittel (wie Antikonvulsiva), und extreme Frühgeburtlichkeit. Eine unilaterale Hypoplasie ist meist durch Insult verursacht [63].

Die Kleinhirnhypoplasie ist häufig mit extra- und intrakraniellen Fehlbildungen vergesellschaftet [66]. Zu den assoziierten ZNS-Fehlbildungen zählen dabei Ventrikulomegalie, Megacisterna magna, Holoprosenzephalie und Anecephalus [63,67]. Sie sind häufiger bei bilateraler Kleinhirnhypoplasie zu finden. Gegenüber unilateraler Hypoplasie zeigen sich hier auch fast immer neurologische Entwicklungsauffälligkeiten [66,68].



Bei der Vermishypoplasie erscheint der Kleinhirnwurm verkleinert und z. T. nach kranial rotiert bei normaler Position des Tentorium cerebelli. Sonografisch kann eine Verbindung zwischen dem 4. Ventrikel und der Cisterna magna festgestellt werden. Dabei erscheint die Cisterna magna sonografisch normal groß, der 4. Ventrikel jedoch dilatiert. Auch die Kleinhirnhemisphären zeigen sich hypoplastisch. Bei Vorkommen einer Vermishypoplasie ist das Auftreten einer Ventrikulomegalie möglich [69].



Abbildung 20: Sonografische Darstellung einer Kleinhirnhypoplasie mit assoziierter Megacisterna magna [11]

Die Vermishypoplasie ist Teil zahlreicher Pathologien und Syndrome. Dabei kann die gesamte Vermis cerebelli hypoplastisch sein oder die Hypoplasie nur einzelne Vermislobuli betreffen. Kinder mit z. B. inferiorer Vermishypoplasie können eine Entwicklungsverzögerung sowie Auffälligkeiten in Grob- und Feinmotorik aufzeigen. Auch Verhaltensauffälligkeiten wie Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung und generalisierte Angstzustände sowie Störungen der Sprachproduktion sind möglich [70].

Von Vermisagenesie spricht man bei einem Fehlen des Kleinhirnwurms. Diese kann partiell oder komplett auftreten.

#### 1.3.5.4 Dandy-Walker Malformation

Die Dandy-Walker-Malformation ist definiert als partielle oder komplette Vermisagenesie, einer zystischen Erweiterung des 4. Ventrikels sowie Dilatation der hinteren Schädelgrube mit kranialer Verlagerung des Sinus transversus, Tentorium und Torcula. Eine Ventrikulomegalie ist die häufigste Begleitfehlbildung, ist jedoch definitionsgemäß nicht Teil der Malformation. Sie kommt mit einer Prävalenz von ca. 1:30.000 vor. Neben der Ventrikulomegalie spielt die Balkenagenesie und die occipitale Enzephalozele als intrazerebrale Begleitfehlbildungen eine

wichtige Rolle. Extrazerebral sind Fehlbildung der Nieren, des Herzens, der Extremitäten und des Gesichts vergesellschaftet [71,69]. Jedoch kann sie auch eine Assoziation mit Chromosomenanomalien (vor allem Trisomie 9,13 und 18), Infektionen oder Syndromen wie das Walker-Warburg-Syndrom zeigen [63]. Zusätzliche Begleitfehlbildungen gehen mit einer schlechten Prognose einher [66]. Zudem kann in eine Dandy-Walker-Variante, einer milderen Form, differenziert werden. Auch hier liegen eine Hypoplasie und Elevation der Vermis sowie Vergrößerung des 4. Ventrikels vor. Die Fossa posterior zeigt jedoch eine normale Größe und auch das Tentorium sowie die venöse Blutversorgung der hinteren Schädelgrube ist regelrecht. Ein Hydrozephalus ist nicht bis selten sichtbar. Sie ist mit besserer Prognose verbunden gegenüber dem Vollbild der Dandy-Walker-Malformation [28]. Sonografisch birgt gerade die milde Variante Gefahr für Verwechslungen mit anderen Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube. Gerade bei dieser ZNS-Anomalie ist für eine genaue Abklärung und der Suche nach Begleitfehlbildungen oft eine MRT der Sonografie überlegen [72]. 50-75 % der Kinder zeigen normale Intelligenz [63].

### 1.3.6 Tumore und destruktive Auffälligkeiten

#### 1.3.6.1 Tumore

Die Prävalenz von intrakraniellen Tumoren wird mit 0,34 pro 1 Millionen Lebendgeburten geschätzt [73]. Dabei entsprechen kongenitale Hirntumore zirka 0,5- 1,9% aller kindlichen Tumore [74]. Zwar können Tumore ab 10mm sonografisch leicht erkannt werden, doch ist eine Spezifizierung durch pränatale Sonografie eingeschränkt möglich (57 %) [75]. Teratome kommen am häufigsten vor (62,5 %), gefolgt von neuroepithelialen Tumoren (15 %), Lipomen (10 %) und Kraniopharyngeomen (6 %) [48,74]. Zudem sollte nach Begleitaneomalien gesucht werden, da es in ca.12,5 % der Fälle zu assoziierten Anomalien kommt [74]. Aufgrund dessen, dass z. B. Teratome ein heterogenes Erscheinungsbild haben können, ist eine erweiterte Diagnostik mittels MRT häufig vorteilhaft – auch um die Tumorausdehnung besser beurteilen zu können. Ferner kann dieses bildgebende Verfahren auch bei der Differenzierung zwischen Tumoren und Blutungen zu Hilfe genommen werden [48,10].

Die meisten angeborenen intrakraniellen Tumore sind supratentoriellen Ursprungs, während Hirntumore bei größeren Kindern häufig infratentoriell liegen [74,48]. Je nach Größe und Entität, ist die Prognose bei intrakraniellen Tumoren schlecht – lediglich Lipome haben ein gutes Outcome [76,74].

### 1.3.6.2 Porencephalie

Die Prävalanz der Porencephalie liegt bei ca. 5,2 pro 100.000 Lebendgeburten[77]. Die Porencephalie kann entweder aufgrund einer Entwicklungsstörung auftreten oder erworben sein (Pseudoporencephalie), z. B. durch Blutungen oder Ischämie.

Sie präsentiert sich mit liquorgefüllten zystenartigen Hohlräumen im Hirnparenchym, die für gewöhnlich mit dem Ventrikelsystem und Subarachnoidalraum kommunizieren. Eine Porencephalie kann entweder bilateral oder unilateral auftreten und ist häufig mit Ventrikulomegalien vergesellschaftet. Die Ausdehnung dieser Fehlbildung ist sehr variabel, was eine direkte Auswirkung auf die Prognose hat.

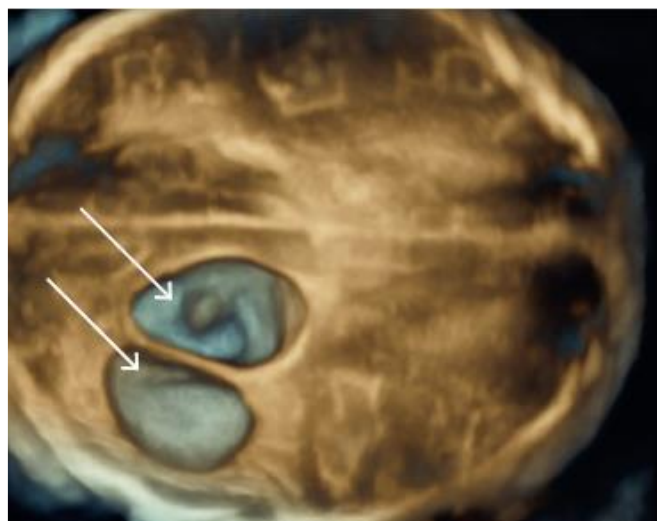


Abbildung 21: Unilaterale porencephale Zysten ohne Verdrängung der Mittellinie, Darstellung in 3D-Surface-Mode-Rendering [11]

Die Kinder können durch Epilepsie, neurologische Entwicklungsstörungen und motorische Einschränkungen auffallen [78].

Als Extremform der Porencephalie wird die *Hydranenzephalie* mit Prävalenz von 2,1 pro 100.000 Lebendgeburten gesehen [77]. Es gibt viele Theorien bezüglich der Ätiopathogenese der Hydranenzephalie. Die genaue Entstehung konnte bislang nicht geklärt werden, jedoch wird vermutet, dass es durch Aplasie/Hypoplasie oder einer Okklusion der A. carotis interna zur Infarzierung einer oder beider Hemisphären kommt mit folgender Bildung einer Kolliquationsnekrose. Dementsprechend präsentiert sich ein geringes oder kein Vorhandensein der Großhirnhemisphären in der sonografischen Untersuchung. Auch Hirnstamm und rhombenzephalische Strukturen können selten betroffen sein. Die Hydranenzephalie geht mit einer hohen Letalität und schlechtem neurologischen Outcome bei Lebendgeburten einher [79,80].



Abbildung 22: Hydranenzephalie mit Infarzierung beider Hemisphären. Hirnstamm (Pfeil) und rhombenzephalische Strukturen sind nicht betroffen [11]

### 1.3.7 Zerebrale Dygenesien

#### 1.3.7.1 Mikrozephalie

Eine Verminderung des Kopfumfangs um 2 Standardabweichungen von der Norm wird als Mikrozephalie bezeichnet. Sie tritt mit einer Prävalenz von 0,16 auf 1.000 Geburten gesamt bzw. 0,19 auf 1.000 Lebendgeburten auf [2]. Einerseits kann eine Mikrozephalie durch primäre (angeborene) – also entwicklungsbedingte oder genetische – Ursachen entstehen. Andererseits sind auch sekundäre (erworbene) Auslöser, etwa Infektion, teratogene Noxen oder Insult möglich [81]. Tritt eine Mikrozephalie auf, kommt es zum Ungleichgewicht zwischen der Produktion und dem Untergang von Vorläuferzellen. Die Folge ist eine verminderte Bildung von Neuronen und Gliazellen und eine daraus resultierende Beeinträchtigung des Gehirnwachstums [82]. Bei isolierter Mikrozephalie hängt das neurologische Outcome mit dem Ausprägungsgrad zusammen. Je geringer der Kopfumfang desto schwerer sind die Kinder beeinträchtigt [83]. Bei begleitender Hirnanomalie potenziert sich das Risiko für neurologische Auffälligkeiten. In diesem Fall zeigen sich nahezu alle Kinder entwicklungsneurologisch auffällig [81]. Besonders häufig sind mentale Retardierung, Epilepsie, Sehstörungen und Zerebralparese mit einer Mikrozephalie assoziiert [84].

Fällt neben einer Mikrozephalie noch ein verdickter Kortex auf, spricht man von einer Mikrolissenzephalie. Sie entsteht wahrscheinlich durch eine verminderte Proliferation neuroepithelialer Zellen verursacht durch übermäßige Apoptose, was in eine reduzierte Gyrierung und Abflachung der Sulci resultiert. Der klinische Verlauf ist dem der Mikrozephalie gleichzusetzen [28].

### 1.3.7.2 Lissenzephalie

Die Lissenzephalie ist eine neuronale Migrationsstörung, bei der zu wenig Neuronen zum Kortex migrieren. Dadurch kommt es zum Verlust oder Reduktion der normalen Gyri und Sulci und zur Verdickung des Kortex. Unterteilt in die Ausprägungsgrade ist bei der Agyrie die Gyrierung vollständig aufgehoben, während sich diese bei der Pachygyrie mit verminderter Anzahl und Tiefe der Gyri reduziert zeigt.

Weniger schwerwiegend äußert sich die dazugehörige Bandheterotopie, der sogenannte „Doppelkortex“. Hier ist nur ein Teil der Neuronen durch die DCX-Mutation betroffen, was eine inkomplette Migration der Neuronen zum Kortex verursacht [85]. Bildmorphologisch zeigen sich zwei parallele Kortexschichten, die durch eine dünne Schicht weißer Substanz getrennt werden. Die typische Sechsschichtung des Neokortex ist durch Migrationsstopp aufgehoben. Zumeist sind bei Lissenzephalie nur noch (2-) 4 Schichten sichtbar.

In der Vergangenheit wurden die Migrationsstörungen anhand von radiologischen, klinischen und ätiologischen Befunden in vier Gruppen unterteilt, die eine Vielzahl von verschiedenen und vor allem genetisch bedingten Syndromen subsummierten. Nach Barkovich [85] werden die Fehlbildungen der kortikalen Entwicklung heute in drei Gruppen eingeteilt und vereinfacht dargestellt:

- I. Malformationen durch abnormale Proliferation oder Apoptose (Mikrozephalie)
- II. Malformationen durch abnormale Zellmigration (Lissenzephalie, Heterotopie, Cobblestone)
- III. Malformationen aufgrund abnormer Entwicklung nach Migration (Polymikrogyrie)

Neben den Heterotopien und „Cobblestone“/Pflasterstein-Malformationen, gehört die Lissenzephalie demnach zu den Störungen der abnormen Zellmigration. In dieser Gruppe werden fast alle Malformationen durch Mutationen von Genen verursacht, die für die Neuronenmigration erforderlich sind (Tubulin und „microtubule-associated protein“) [85].

Die klinische Ausprägung ist sehr variabel. Patienten mit Lissenzephalie sind mental meist schwer retardiert und weisen Epilepsien auf. Sie können sowohl mit intrakraniellen als auch extrakraniellen Anomalien vergesellschaftet sein. Zu den neurologischen Begleitfehlbildungen zählen vor allem Polymikrogyrie, Zerebellumhypoplasie, Mikrozephalie und Balkenagenesie [86,87].

Wichtig ist, dass die Agyrie in der fetalen Hirnentwicklung ein physiologisches Stadium darstellt. Zudem können auch andere, teilweise gemeinsam auftretende, Fehlbildungen mit Gyrierungsstörungen einhergehen und sind häufig schwer voneinander abzugrenzen. Da die Gyrierung erst nach der Geburt abgeschlossen ist, sollte die Diagnose einer solchen Störung erst in höheren Schwangerschaftswochen (ab der 30. SSW) gestellt werden [10,11].

### 1.3.7.3 Schizenzephalie

Die Schizenzephalie wird nach Barkovich zur Gruppe III „Malformationen aufgrund abnormer Entwicklung nach Migration“ gezählt [85]. Hier handelt sich um eine Spaltbildung, die sich vom Kortex bis zum Ventrikel erstreckt und mit dem inneren und äußeren Liquorraum in Verbindung steht. Am Spaltrand und im angrenzenden Rindenbereich zeigt die graue Substanz häufig eine Polymikrogyrie. Die Spalten können entweder bi- oder unilateral auftreten und werden in „close-lip“-Schizenzephalie (Typ I) und „open-lip“ (Typ II)-Schizenzephalie unterteilt. Dabei liegen die Spaltwände bei der open-lip-Variante deutlich sichtbar auseinander und bilden eine liquorgefüllte Verbindung zwischen Subarachnoidalraum und Seitenventrikel. Ätiologisch wird sie mit Alkoholkonsum junger Mütter in Verbindung gebracht [88,85].

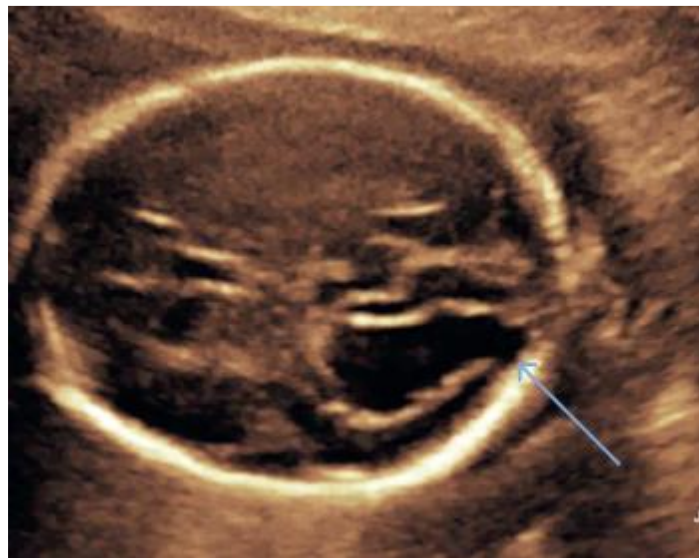


Abbildung 23: Schizenzephalie mit Spaltung des kortikalen Hirnmantels (Pfeil) [11]

Klinisch zeigen sich vor allem motorische oder kognitive Entwicklungsstörungen, Sprachstörungen und Krampfleiden. Die geschlossenen Form (Typ I) präsentiert dabei ein deutlich besseres neurologisches Outcome als die offene [89,90]. Sie ist jedoch seltener und auch im MRT schwerer zu diagnostizieren [91,10]. Eine Spaltbildung kann hier oft nur an einer Ausziehung der Ventrikelwand erkannt werden [10]. Beide Formen gehen häufig mit fehlendem Cavum

septum pellucidum, einer Ventrikulomegalie, Balkenanomalien, Heterotopien und die o.g. Polymikrogyrie einher. Gerade eine einseitige Ventrikulomegalie kann Hinweiszeichen auf eine unilaterale Schizenzephalie sein.

## 1.4 Interruptio uteri und Fetocid

### 1.4.1 Rechtlicher Hintergrund

Da vor allem die Hirnentwicklung erst in hohen Schwangerschaftswochen sicher beurteilt werden kann, ist im Falle einer gewünschten Beendigung der Schwangerschaft häufig ein Spätabbruch nötig. Dieser kann nur unter Beachtung bestimmter gesetzlicher Vorgaben in Betracht gezogen werden. Nach heutigem Stand ist ein Schwangerschaftsabbruch nach § 218a, Absatz 2, Strafgesetzbuch (StGB) „Straflosigkeit des Schwangerschaftsabbruchs“ möglich, wenn:

1. die Schwangere den Schwangerschaftsabbruch verlangt und dem Arzt durch eine Bescheinigung nach § 219 Abs. 2 Satz 2 nachgewiesen hat, dass sie sich mindestens drei Tage vor dem Eingriff hat beraten lassen,
2. der Schwangerschaftsabbruch von einem Arzt vorgenommen wird und
3. seit der Empfängnis nicht mehr als zwölf Wochen vergangen sind.

Im Falle des Spätabbruchs gilt:

(2) Der mit Einwilligung der Schwangeren von einem Arzt vorgenommene Schwangerschaftsabbruch ist nicht rechtswidrig, wenn der Abbruch der Schwangerschaft unter Berücksichtigung der gegenwärtigen und zukünftigen Lebensverhältnisse der Schwangeren nach ärztlicher Erkenntnis angezeigt ist, um eine Gefahr für das Leben oder die Gefahr einer schwerwiegenden Beeinträchtigung des körperlichen oder seelischen Gesundheitszustandes der Schwangeren abzuwenden, und die Gefahr nicht auf eine andere für sie zumutbare Weise abgewendet werden kann.

Somit sind Schwangerschaftsabbrüche auch nach der 12. bzw. der 22. SSW post conceptionem (p.c.) im Zusammenhang mit zu erwartender schweren Schädigung des Kindes und psychisch oder physischer Gefährdung der Mutter möglich [38]. Dabei sind „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik und Krankheitsdispositionen“ der Bundesärztekammer von 1998 einzuhalten [92].

Im Folgenden werden dazu einige wichtigen Auszüge aus § 218a, Absatz 2, Strafgesetzbuch (StGB), „Richtlinien zur pränatalen Diagnostik und Krankheitsdispositionen“ der Bundesärztekammer sowie dem Positionspaper der DGGG „Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik“ genannt und zusammengefasst [93–96,38,92].

Die Indikation muss von einem Arzt, der nicht selbst am Schwangerschaftsabbruch beteiligt ist, schriftlich festgestellt (§ 218 b StGB) und sollte zusätzlich durch mindestens zwei beratende Ärzte einvernehmlich gestellt werden. Zudem muss die Schwangere den Wunsch nach Beendigung der Schwangerschaft schriftlich bestätigen [93,92].

Eine Abortinduktion kann bei extrauterin nicht lebensfähigen Föten (bis 22 SSW p. c.) durchgeführt werden. Bei prinzipiell lebensfähigen Föten sollte der Fetozid mit anschließender Abortinduktion gewählt werden [38]. Im Falle der Überlebensfähigkeit ist eine interdisziplinäre Kommission zu erwägen – jedoch nicht vorgeschrieben.

Um ein gutes Outcome des gesunden Fötus zu sichern, kann ein selektiver Fetozid bei Mehrlingsschwangerschaften möglich sein. Der Zeitpunkt wird nach Risikoabschätzung des gesunden Fötus entschieden und kann auch in hohen SSW notwendig sein. Auch bei höhergradigen Mehrlingsschwangerschaften kann ein Abbruch bei Gefährdung der Mutter oder bei Risiko einer schweren kindlichen Schädigung durch extreme Unreife nötig werden. Dieser muss von qualifiziertem Fachpersonal durchgeführt werden.

Nach der 23+0. SSW oder ab einem Kindsgewicht von 500g gilt das Kind als Totgeburt. Ein Totenschein ist hier auszustellen, auch um die Erfassung durch das Standesamt zu gewährleisten. Bei einem Fetozid ist eine Meldung an die Staatsanwaltschaft ebenfalls nötig. Die Todesursache gilt als nicht natürlich.

Die Beratung vor dem Schwangerschaftsabbruch spielt eine zentrale Rolle und sollte primär Aspekte zur Fortführung der Schwangerschaft beinhalten. Oberstes Gebot hat dabei immer die psychologische Betreuung der Patientin. Darüber hinaus müssen alle erhobenen pränataldiagnostischen Befunde mit den Eltern ggf. auch durch Hinzuziehen anderer Fachabteilungen besprochen und eine Indikation bei Forderung nach Schwangerschaftsbeendigung gestellt werden. Nach dem ersten Gespräch sollte den Eltern ausreichend Bedenkzeit gegeben werden. Bei Entschluss zum Abbruch muss die Methode vom Arzt begründet und die Eltern über die Durchführung und eventuelle Risiken aufgeklärt werden. Nach dem Schwangerschaftsabbruch sollten notwendige oder gewünschte Schritte zur Diagnosesicherung berücksichtigt werden, wie z. B. genetische Diagnostik, psychosoziale Mitbetreuung, Obduktion, usw. Hierzu ist das schriftliche Einverständnis der Patientin nötig. Auch um die juristische Transparenz zu gewährleisten müssen alle Befunde und Gespräche sowie die psychosoziale Beratung vor Schwangerschaftsabbruch dokumentiert werden.



### 1.4.2 Durchführung

Es gibt verschiedene Methoden des Schwangerschaftsabbruchs. Vor der 12. SSW kann eine medikamentöse oder operative Variante gewählt werden.

Bei einem medikamentösen Abbruch wird Mifepriston oral eingenommen. Die Einnahme ist bis zum 63. Tag nach letzter Monatsblutung möglich. Als Progesteronrezeptorantagonist hemmt das Medikament die Wirkung von Progesteron, was eine Blutung und Öffnung der Cervix verursacht. Circa 36-48 Stunden nach der Mifepristoneinnahme wird ein Prostaglandinpräparat eingenommen, welches die Ausstoßung des Schwangerschaftsgewebes führt. Dabei können Prostaglandine bis zur 7. SSW oral und bis zur 8.-9. SSW vaginal verabreicht werden [97,73,98,99].

Der operative bzw. instrumentelle Schwangerschaftsabbruch kann entweder durch Vakuumsaspiration oder mittels Kürette erfolgen. Dabei wird die Zervix mit Hegarstiften aufgedehnt und die Schwangerschaft durch Saugrohr oder Metallkürette entfernt [100,101]. Ein Priming durch Misoprostol, das 4-6 Stunden vor dem Eingriff vaginal appliziert wird, erleichtert die Operation und reduziert die Rate an inkompletter Abtreibung und Zervixverletzungen [102]. Alternativ kann auch ein Dinoprostinzäpfchen 1-2 Stunden vor Operation gewählt werden.

Im Universitätsklinikum Leipzig (UKL) wird nach der 12. SSW ein Abort mit Misoprostol eingeleitet, sofern keine Voroperationen mit Cavumeröffnung anamnestisch eruierbar waren. In diesem Falle wäre Dinoprostin Mittel der Wahl. Das Prostaglandin wird im bestimmten zeitlichen Abstand bis zur Geburt verabreicht. Ein in utero verbliebener Plazentarest kann eine Kürettage erforderlich machen.

Im Falle der zu erwartenden Lebensfähigkeit wird am UKL ein Fetozid vor medikamentöser Geburtseinleitung durchgeführt. Hierbei wird eine dünne Nadel (20 Gauge) unter sonografischer Sicht über die Bauchdecke in die Gebärmutter appliziert. Unter Aufsuchen einer Nabelschnur wird zunächst in die Nabelvene eine den Fötus sedierende Medikamentenkombination bestehend aus Thiopental, Fentanyl und Mivacurium verabreicht. Im Anschluss erfolgt die Injektion von Kaliumchlorid über eine 17-18 Gauge Chorionzottenbiopsie-Nadel in das fetale Herz, die zu einem Herzstillstand des Fetus führt [103].

Diese Form des Abbruchs kann jedoch auch als selektiver Fetozid bei Mehrlingsschwangerschaft durchgeführt werden mit Verbleiben des Kindes in utero bis zur Geburt [104].

## 1.5 Fragestellung

Ziel der Arbeit ist es, einen Überblick über das Aufkommen einzelner ZNS-Fehlbildungen zu bekommen, die am Universitätsklinikum Leipzig diagnostiziert wurden.

Dabei werden in der Arbeit folgende Fragen untersucht:

- Welche Fehlbildungen wurden diagnostiziert und wie häufig waren diese?
- Wie war das direkte Schwangerschaftsoutcome einzelner Fehlbildungen?
- Wie viele Kinder mit pränatal diagnostizierter ZNS-Fehlbildungen wurden weiterbetreut und wie ist deren Langzeitoutcome?
- Ist das Langzeitoutcome mit dem in der Literatur beschriebenen Phänomenen vereinbar?
- Wie hoch war die Sensitivität der einzelnen Diagnosestellungen am Universitätsklinikum Leipzig?

## 2 Studienpopulation und Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden retrospektiv alle pränatal diagnostizierten ZNS-Fehlbildungen am Universitätsfrauenklinikum Leipzig zwischen 2003 und 2014 erhoben. Das Patientinnenkollektiv wurde mittels dokumentierter Fälle in Geburtenbüchern sowie den klinikinternen Dokumentationssystemen ViewPoint und SAP ermittelt.

Die diagnostische Sicherung der ZNS-Fehlbildung basierte auf sonografischen Untersuchungen zum Zeitpunkt des Firsttrimesterscreenings und der Feindiagnostik. Zur Diagnosesicherung und Abbildung des Schweregrades wurde in Einzelfällen eine Magnetresonanztomographie-Untersuchung hinzugezogen.

Insgesamt wurden 260 Fälle erfasst, welche den oben beschriebenen Gruppen zugeordnet und vorerst in ‚Austragen der Schwangerschaft‘ und ‚Interruptio bei diagnostizierten fetalen ZNS-Fehlbildungen‘ unterteilt wurden. Die ausgetragenen Schwangerschaften wurden wiederum nach ‚unmittelbar postnatalen‘ und dem ‚langfristigen Outcome‘ ausgewertet. Dabei wurde zwischen kognitiven, motorischen und vegetativen Einschränkungen und deren Ausprägungsgrad klassifiziert. Entbindungsspezifische Daten wie Entbindungsmodus, Gestationsalter bei Entbindung, APGAR und pH-Wert wurden zusätzlich erfasst. Die Ergebnisse werden im Folgenden rein deskriptiv ausgewertet und zur besseren Anschauung in Diagrammen dargestellt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Überblick

Im betrachteten Zeitraum von 12 Jahren (2003-2014) wurden insgesamt 260 Patientinnen mit fetalen ZNS-Fehlbildungen eingeschlossen, von denen 116 Schwangerschaften austragen wurden und sich 144 Patientinnen für ein Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer Indikation entschieden. Bei 16 Kindern bestätigte sich die Diagnose postnatal nicht. 14 der 116 Lebendgeburten verstarben postnatal.

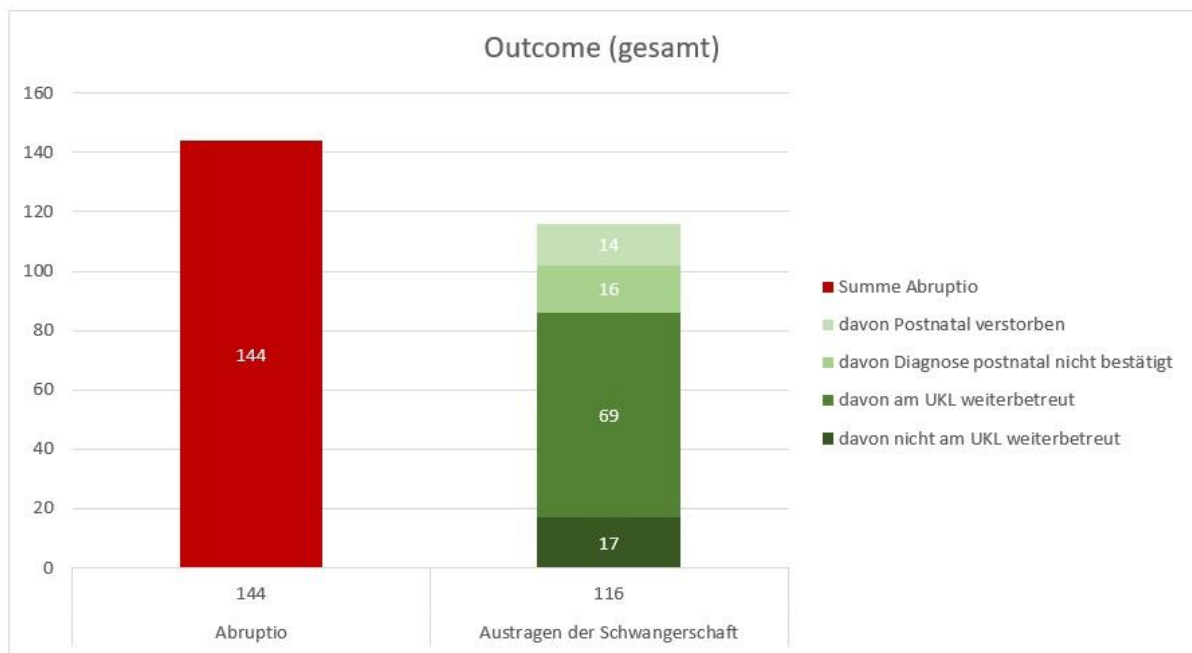


Abbildung 24: Gesamtoutcome kongenitaler ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig von 2003-2014

Zur häufigsten Diagnose gehörten mit 40 % die Neuralrohrdefekte, gefolgt von 18,1 % Ventrikulomegalien, 15,4 % Balkenagenesien, 7,6 % zystische Fehlbildung der hinteren Schädelgrube sowie 5,7 % Holoprosenzephalien.

Insgesamt wurden 69 Kinder in einer Zeitspanne zwischen einem halben Jahr und 16 Jahren am Universitätsklinikum Leipzig z. B. über die entwicklungsneurologische Sprechstunde weiterbetreut.

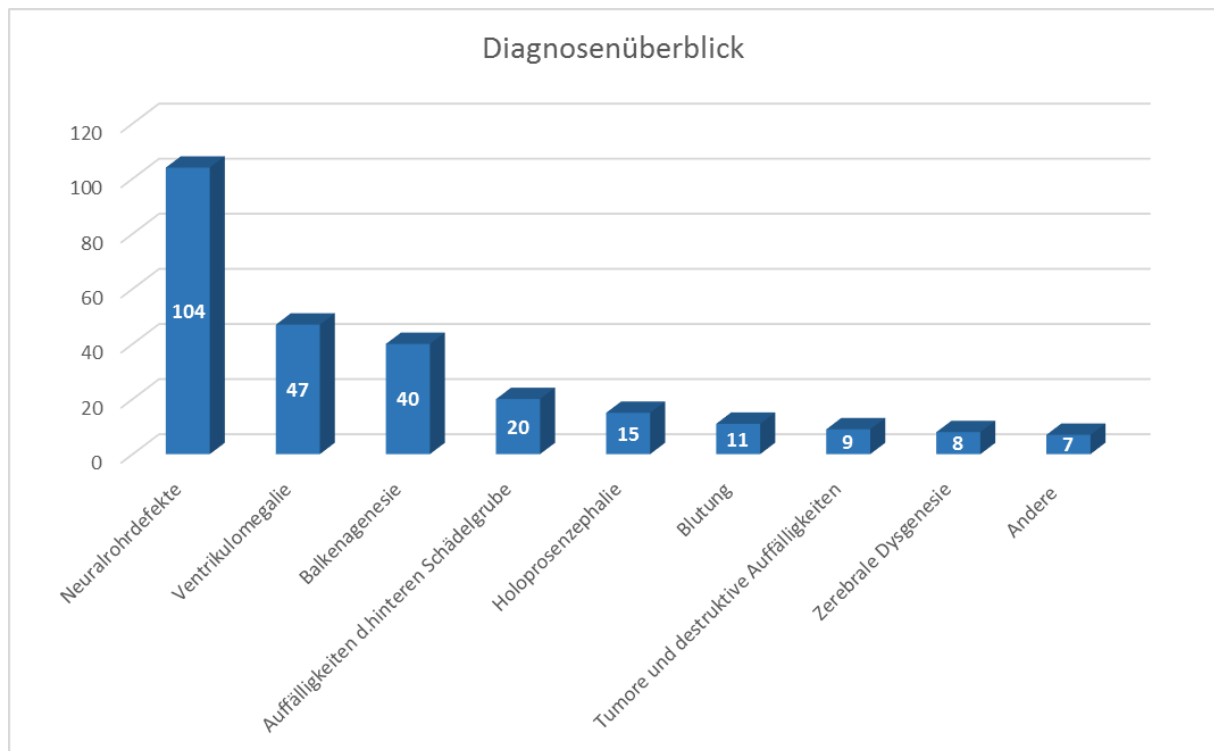


Abbildung 25: Überblick erhobener ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig

## 3.2 Ergebnisse einzelner Fehlbildungen

### 3.2.1 Neuralrohrdefekte gesamt

Die Neuralrohrdefekte stellen mit 104 von 260 Fällen die größte Untersuchungsgruppe dar. Hierzu zählen die Diagnosen Spina bifida, Enzephalozele, occipitale Meningozele und Anenzephalus. Aufgrund von differenter Nachbetreuung werden im folgenden Spina bifida und die übrigen Neuralrohrdefekte unterteilt.

#### 3.2.1.1 Neuralrohrdefekte

25 Fälle konnten insgesamt zwischen 2003 und 2014 erfasst werden. Dabei entschieden sich bei Diagnosestellung 23 Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch und 2 für das Austragen der Schwangerschaft.

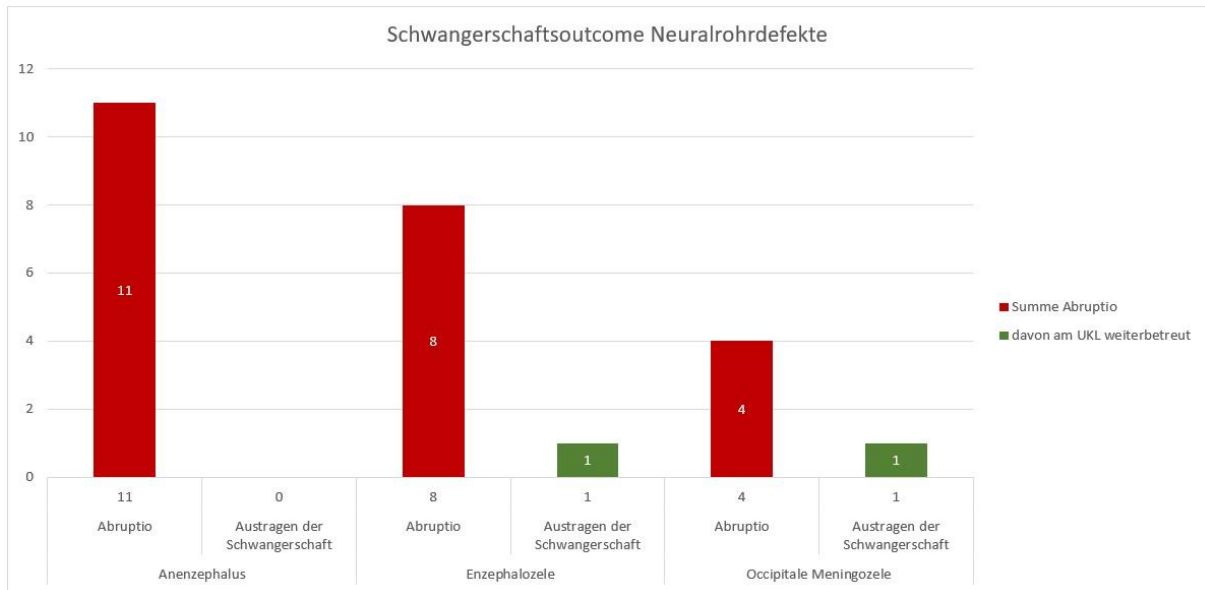


Abbildung 26: Schwangerschaftsoutcome bei Neuralrohrdefekten

Im Einzelnen zeigt sich bei Diagnosestellung eines Anecephalus eine 100%ige Abbruchrate zwischen der 13+1. und der 23+5. Schwangerschaftswoche bei allen 11 Fällen.



Abbildung 27: Sonografische Darstellung jeweils eines Exenzephalus ; Schwangerschaftsabbruch in der 23. und 14. Schwangerschaftswoche [23]



Abbildung 28: Sonografische Darstellung eines Anenzephalus; Schwangerschaftsabbruch 22.Schwangerschaftswoche [23]



Abbildung 29: 3D Darstellung eines Anenzephalus; Schwangerschaftsabbruch in der 19.Schwangerschaftswoche [23]

Im Falle der Enzephalozele entschieden sich 8 von 9 betroffene Paare für einen Abbruch der Schwangerschaft zwischen der 15+0. und 24+0. Schwangerschaftswoche.

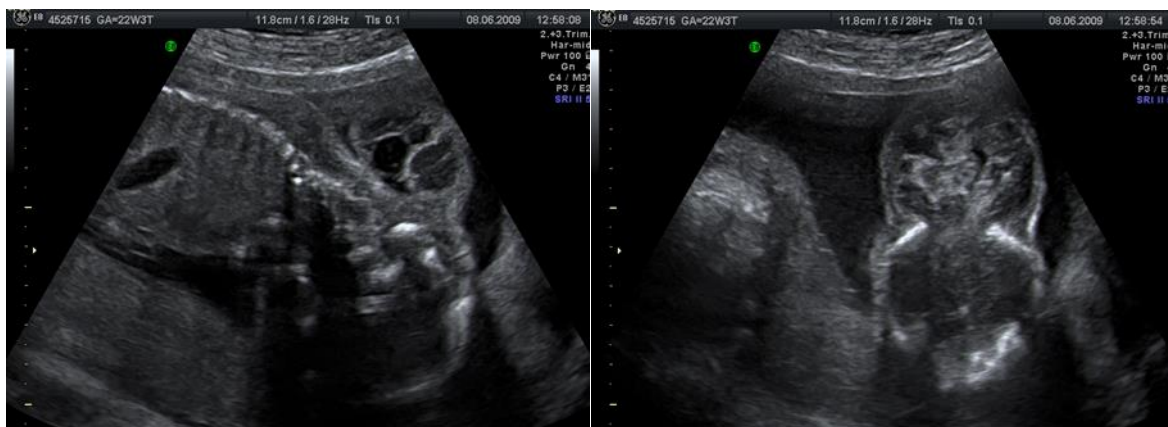


Abbildung 30: Sonografische Darstellung einer Occzipitalen Enzephalozele; Schwangerschaftsabbruch in der 23. Schwangerschaftswoche [23]

Das 2005 per primärer Sectio in der 36+1. Schwangerschaftswoche geborene Kind zeigte neben der Meningoenzephalozele ebenfalls einen Hydrozephalus (Ventrikelweite: 30mm) bei Aquäduktstenose sowie eine lobäre Holoprosenzephalie.

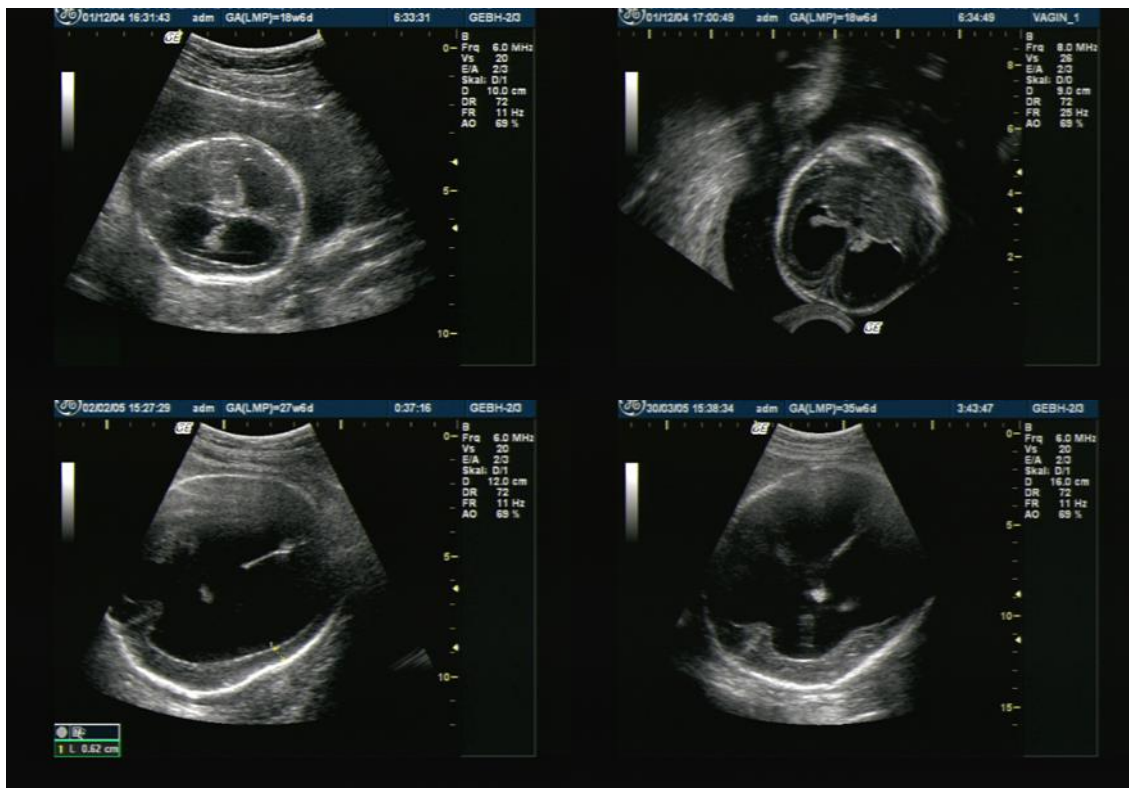


Abbildung 31: Occipitale Meningoenzephalozele (nicht sichtbar) mit massiver Ventrikulomegalie bei Aquäduktstenose und lobärer Holoprosenzephalie; primäre Sectio in der 37. Schwangerschaftswoche [23]

Es handelte sich um eine Geminigravidität (Zwillingschwangerschaft). Am 12. Lebenstag erfolgte daraufhin eine Shuntanlage, welche dreimalig im Verlauf revidiert wurde. Zudem wurde eine operative Abtragung der occipitalen Meningoenzephalozele am 32. Lebenstag durchgeführt. In der engmaschigen Nachbetreuung am Universitätsklinikum zeigt sich das Kind in Motorik, Sehfähigkeit und Kommunikation leicht eingeschränkt sowie wachstumsverzögert. Allerdings blieben Verhaltensauffälligkeiten oder vegetativen Probleme aus. Deutliche Einschränkungen sind in Kognition zu verzeichnen, weswegen bei einem Grad der Behinderung (GdB) von 90 eine unterstützende Förderschuleinrichtung gewählt wurde.

Occipitale Meningozelen wurden im besagten Zeitraum fünf Mal erfasst, wobei vier Schwangerschaften aus medizinischer Indikation zwischen der 14+0. und der 22+0. SSW abgebrochen wurden.



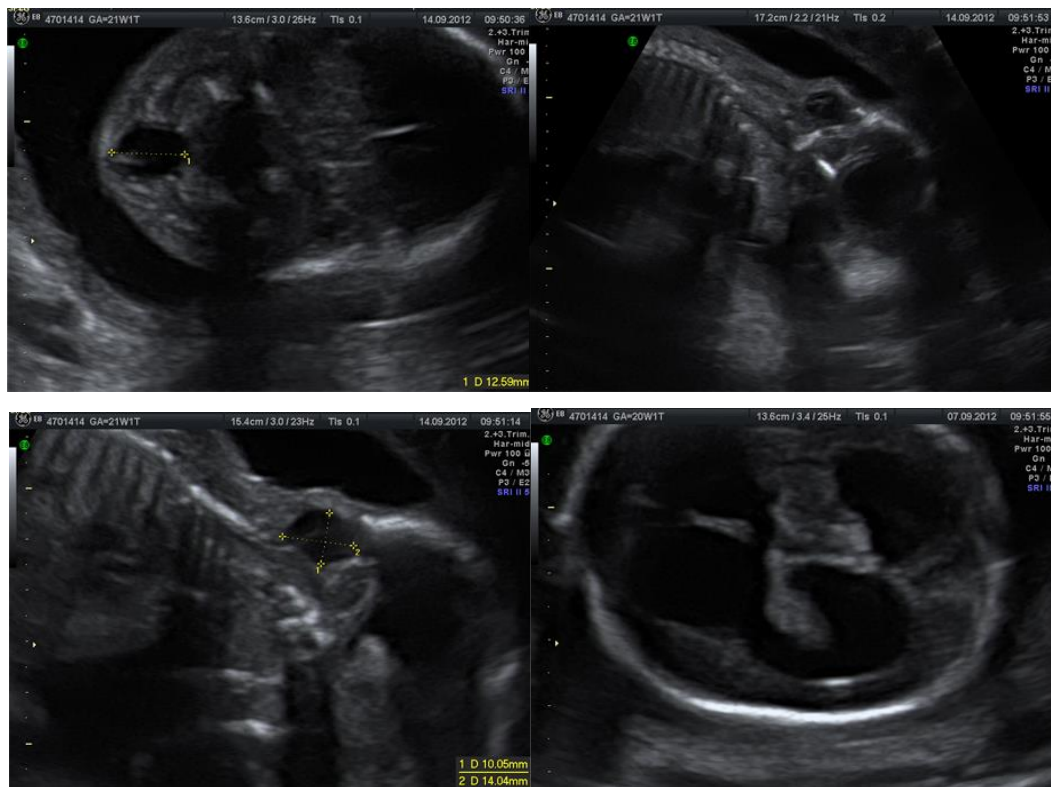


Abbildung 32: Occipitale Meningozele mit Ventrikulomegalie; Schwangerschaftsabbruch in der 22.Schwangerschaftswoche [23]

Zur weiterführenden Diagnostik wurde das im Jahr 2013 ausgetragene Kind antenatal mittels MRT untersucht, um den Eltern eine präzisere Beratung gewährleisten zu können. Es wurde bei vorzeitigem Blasensprung in der 31+5. SSW per sekundärer Sectio geboren und bis 2016 am Universitätsklinikum weiterbetreut. Der pränatal bekannte kleine Defekt wurde unter weiterem Einsatz eines MRT engmaschig kontrolliert, sodass auf eine Zelendeckung verzichtet werden konnte. Intrakraniell fielen keine weiteren Fehlbildungen auf und das Zervikalmark zeigt einen regelrechten Verlauf. Mit Ausnahme einer leichten Sprachentwicklungsverzögerung, zeigte das Kind keine weiteren Defizite.

### 3.2.1.2 Spina bifida

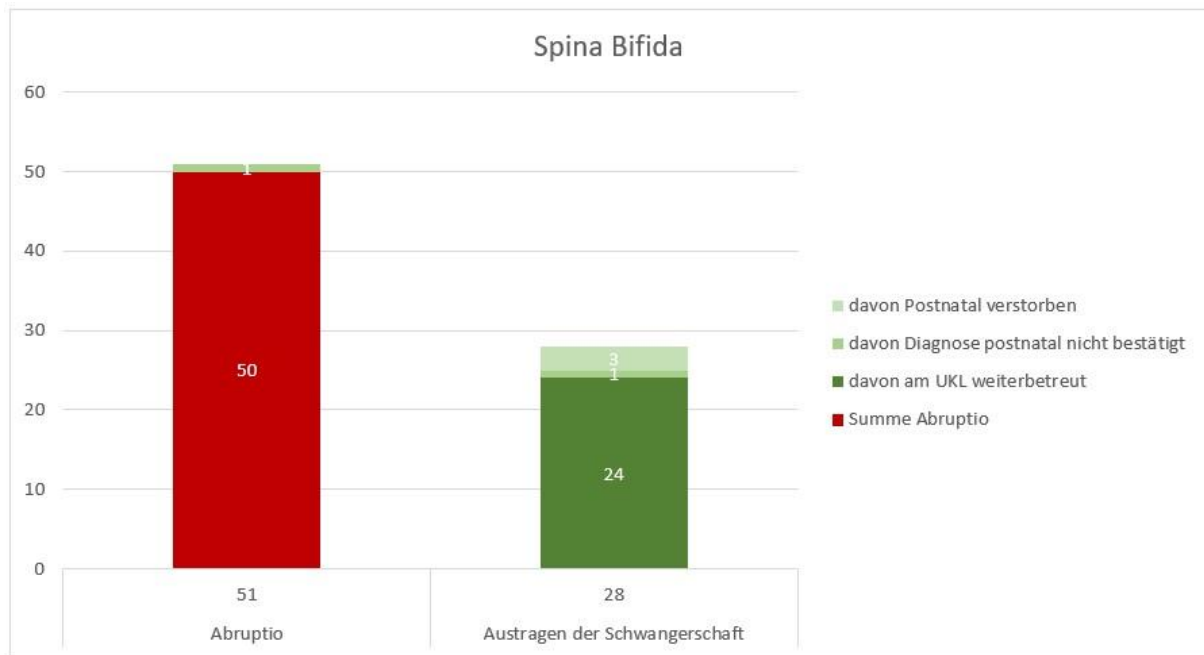


Abbildung 33: Outcome bei Spina bifida

Mit insgesamt 79 belegten Fällen stellt die Gruppe der Spina bifida die größte Kohorte dar. Dabei handelte es sich zumeist um lumbosakrale Spinae (n=53), gefolgt von 12 sakralen, 9 lumbalen, 4 thorakolumbalen und einer zervikalen Spina bifida. In 54 Fällen lag hierbei eine Assoziation mit Arnold-Chiari Malformation vor.

Die Mehrheit der Eltern (n=51) entschieden sich bei Diagnosestellung für einen Schwangerschaftsabbruch zwischen der 18+1. und der 32+5. SSW. Im Falle der Überlebensfähigkeit auch durch Fetozid.

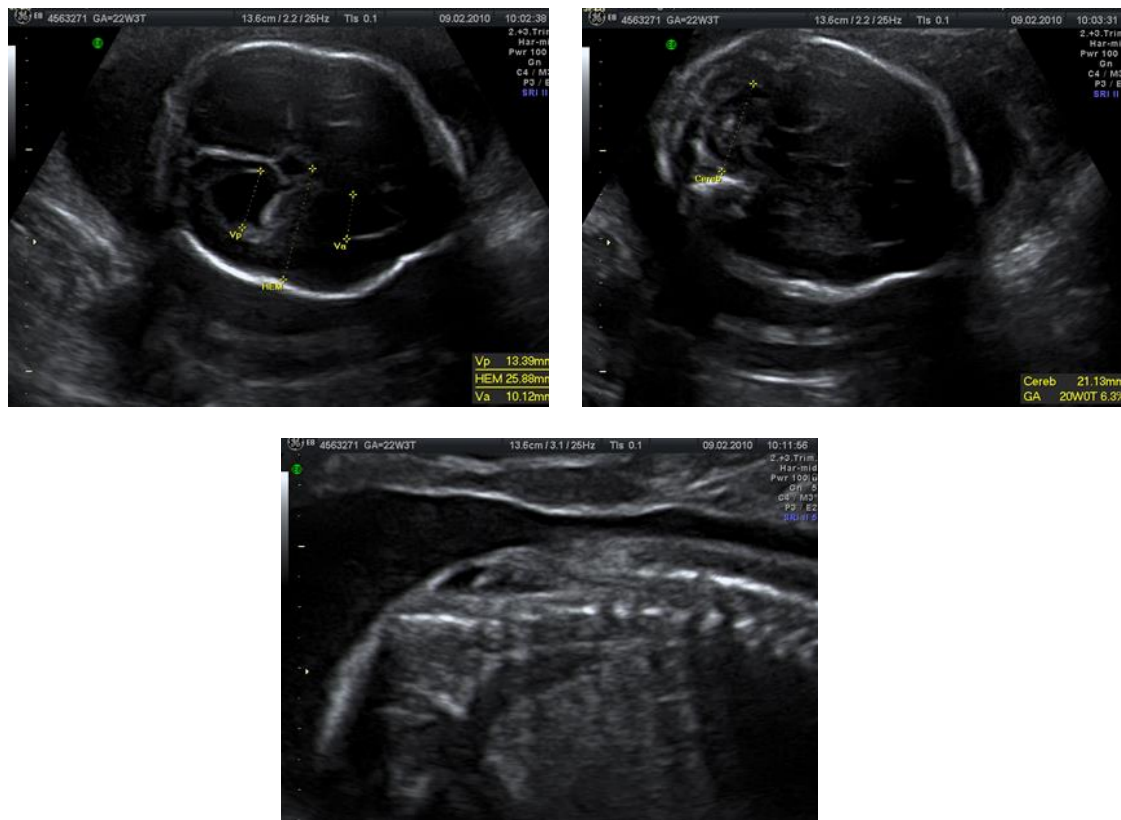


Abbildung 34: Lumbosakrale Spina bifida mit Arnold-Chiari-Malformation; Schwangerschaftsabbruch in der 24. Schwangerschaftswoche [23]

Nur 3 Kinder dieses Gesamtkollektivs zeigten eine chromosomale Assoziation (Trisomie 13 und 18) und 19 Kinder von 51 Kindern (37,2 %) zudem extraneurologische Auffälligkeiten. Bei einem Kind bestätigte sich der Verdacht auf eine kleine lumbale Spina bifida in der Obduktion nicht. Jedoch konnten kraniofaziale Dysmorphien und Fehlbildungsstigmata nachgewiesen werden. In diesem Fall kam es in der 20+2. SSW zum spontanen vorzeitigen Blasensprung mit anschließender Geburtseinleitung ohne vorliegende genetische Diagnostik.

Drei Kinder von 28 ausgetragenen Schwangerschaften verstarben postnatal. Alle drei wurden bei Beckenendlage und ausgeprägten Befunden zwischen der 36+5. und 37+0. SSW per Sectio entbunden. Vor allem führte eine schwere respiratorische Insuffizienz bei schwersten motorischen und neurologischen Einschränkungen dazu, dass der Tod zwischen dem dritten bis fünften Lebensmonat eintrat. Bei zwei Kindern zeigte sich die Spina mit Arnold-Chiari-Malformation und Ventrikulomegalie assoziiert, wodurch eine Ventrikuloperitoneale-Shuntanlage erfolgte.

In einem Fall bestätigte sich der Verdacht auf eine kleine Spina bifida nicht. Hier konnte im MRT ein Dermalsinus ohne Verbindung zu Spinalkanal nachgewiesen werden.

Von insgesamt 24 nachbetreuten Lebendgeburten zeigten 16 Kinder eine meist schwere Ventrikulomegalie wovon 14 mit Arnold-Chiari-Malformation assoziiert waren.

Mit n=13 handelte es sich hierbei am häufigsten um Myelomeningozelen, zweimal um Lipomyelomeningozelen und einmalig um eine Meningozele. Als Entbindungsmodus wurde die primäre Sectio in 15 von 24 Fällen zwischen der 36+2. und 39+6. SSW bevorzugt.

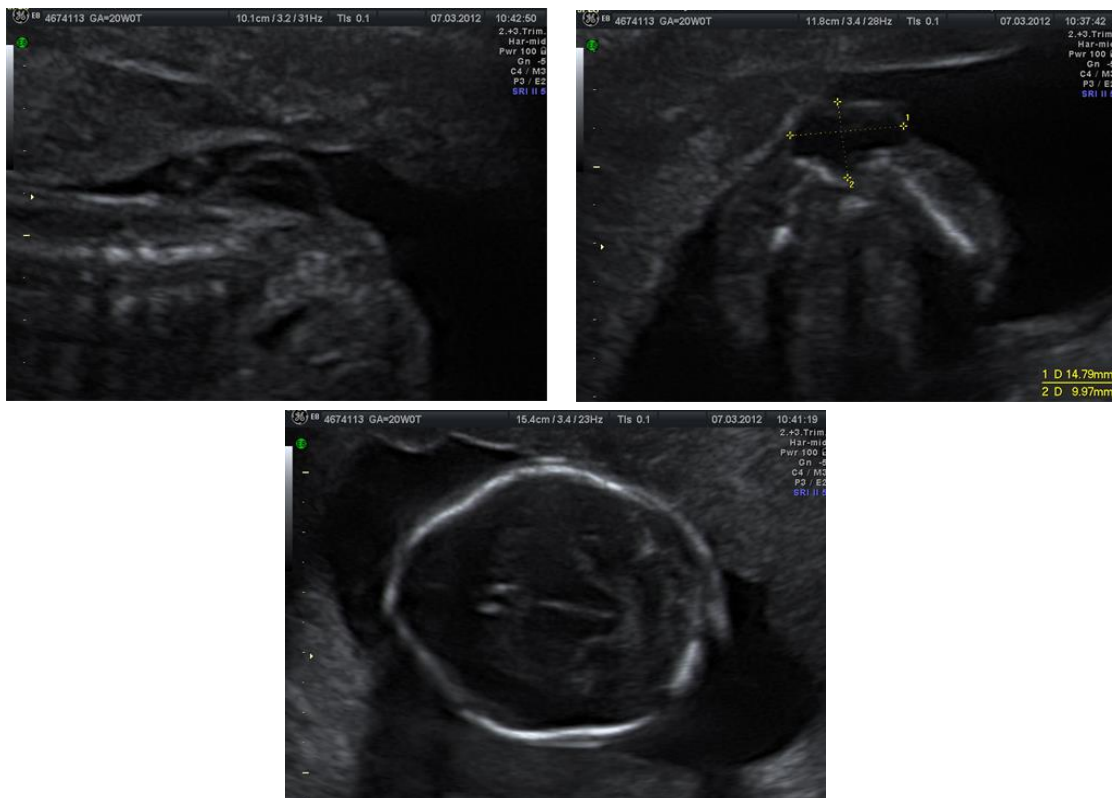


Abbildung 35: Sakrale Spina bifida, Kopf mit „lemon sign“; primäre Sectio in der 39. Schwangerschaftswoche [23]

Zweimalig ereignete sich eine Zelenruptur, davon einmalig bei assistierter Spontangeburt aus Beckenendlage, wobei die Myelomeningozele vorgeburtlich nicht bekannt war. Im zweiten Fall trat die Ruptur bei großer Meningozele (L5-S2/3) während der primären Sectio ein. Hierbei erfolgte noch am selben Tag ein Verschluss mittels Türflügelplastik.



Abbildung 36: Große lumbosakrale Meningozele (L5- S3) mit Arnold-Chiari-Malformation (Banana sign, Kleinhirnhypoplasie), Cisterna magna nicht darstellbar; prim. Sectio in der 38. Schwangerschaftswoche [23]

Einmalig (2003) wurde eine lumbosakrale Myelomeningozele intrauterin mittels perkutaner fetoskopischer Patchabdeckung in der 25+3. SSW versorgt, wobei am zweiten Lebenstag eine erneute Versorgung nötig wurde. Bei 21 von 24 Kindern – und somit am häufigsten – wurde die Zelendeckung postnatal am ersten Lebenstag vorgenommen.

Bei vorliegender Ventrikulomegalie kam es achtmalig zur Shuntversorgung, welcher im Wachstumsverlauf oftmals einer Revision bedurfte.

Die Nachbetreuung bei den am Universitätsklinikum Leipzig geborenen Kindern mit Spina bifida erfolgte auch am selbigen. Aufgefallen sind vor allem in der motorischen Entwicklung leichte (n=11) bis schwere (n=9) Defizite mit Hilfsmittelbedarf wie z. B. Orthesen und Rollstuhlversorgung (n=8).

Wenngleich die auditive Wahrnehmung nie beeinträchtigt war, zeigte sich bei 37,5 % (n=9) den nachbetreuten Kindern hingegen eine Einschränkung des Sehvermögens. Ebenso viele Kinder hatten Sensibilitätsausfälle.

Neben der motorischen Beeinträchtigung zeigte sich eine deutliche Tendenz bezüglich vegetativer Einschränkung (79,2 %). 19 Kinder wiesen neurogene Blasenentleerungsstörungen und 14 Kinder Stuhlentleerungsstörungen auf.

Kognitiv hatten die meisten Kinder mit Spina bifida keine Defizite (n=9). Fünf Kinder sind leicht eingeschränkt, zwei schwer. Infolgedessen wurden überwiegend Förderbildungseinrichtungen gewählt (n=11). 8 Kinder konnten teilweise mit Pflegedienst oder Schulbegleitung in Regelgrund-, Mittel- oder Oberschulen integriert werden.

Die Kommunikation zeigte sich nur bei einem, das Verhalten bei zwei Kindern in der Nachbetreuung schwer auffällig.

### 3.2.2 Ventrikulomegalie

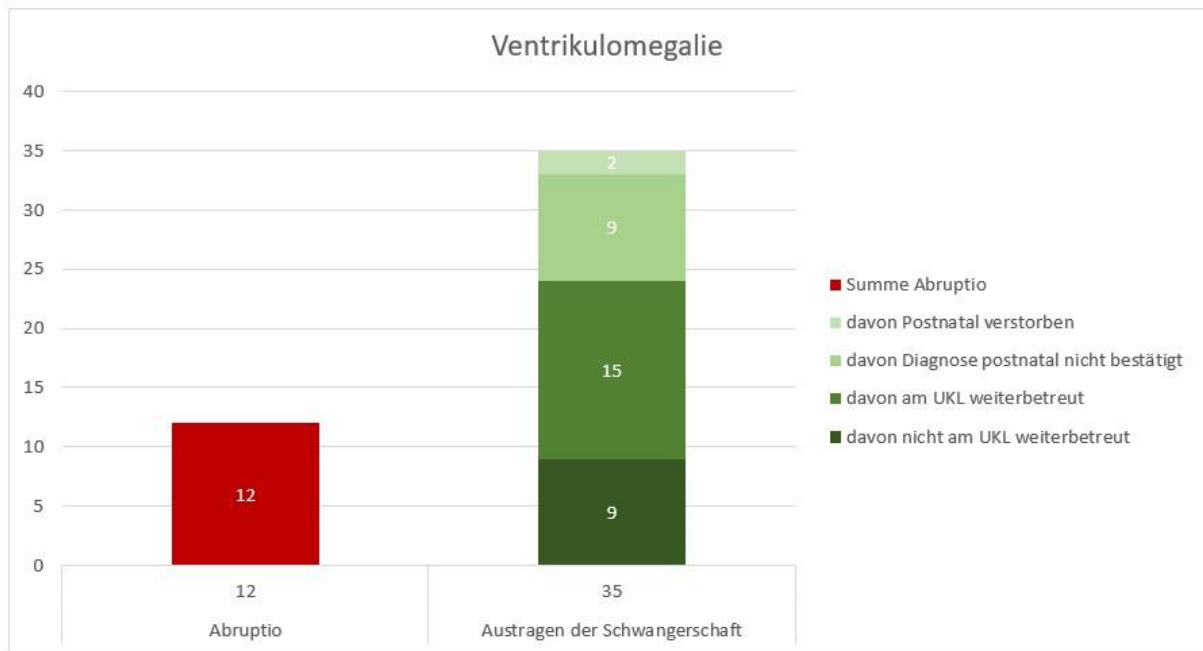


Abbildung 37: Outcome bei Ventrikulomegalie

Im Untersuchungszeitraum traten insgesamt 158 bestätigte Ventrikulomegalien auf – meist in Kombination mit anderen Hirnfehlbildungen. In dieser Gruppe werden ausschließlich isolierte Ventrikulomegalien oder solche auf dem Boden einer Aquäduktstenose, Infektion oder Chromosomenstörung beschrieben. Die Assoziation bei anderen neurologischen Auffälligkeiten, wie z. B. Spina bifida, Holoprosenzephalie und Dandy-Walker-Malformation, ist in den jeweiligen Unterpunkten beschrieben.

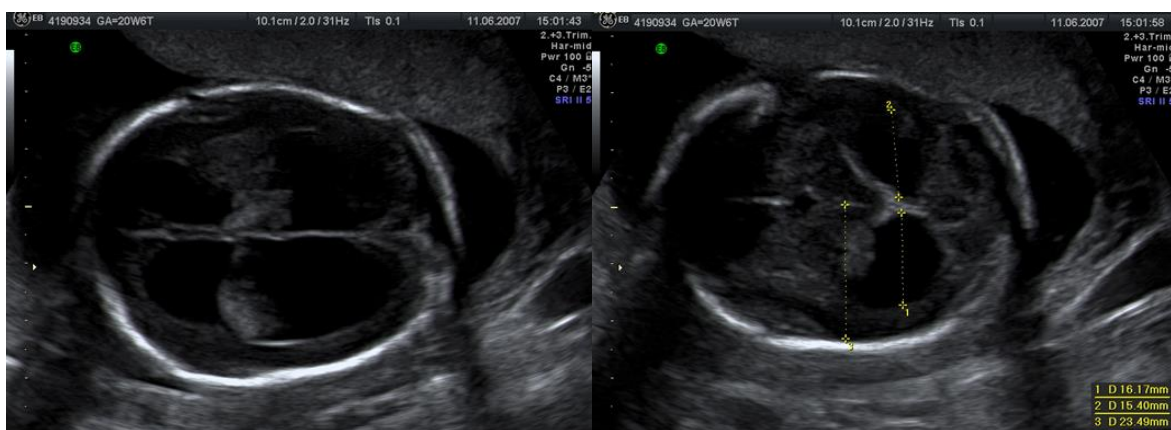


Abbildung 38: Schwere isolierte Ventrikulomegalie; Schwangerschaftsabbruch in der 23.Schwangerschaftswoche [23]

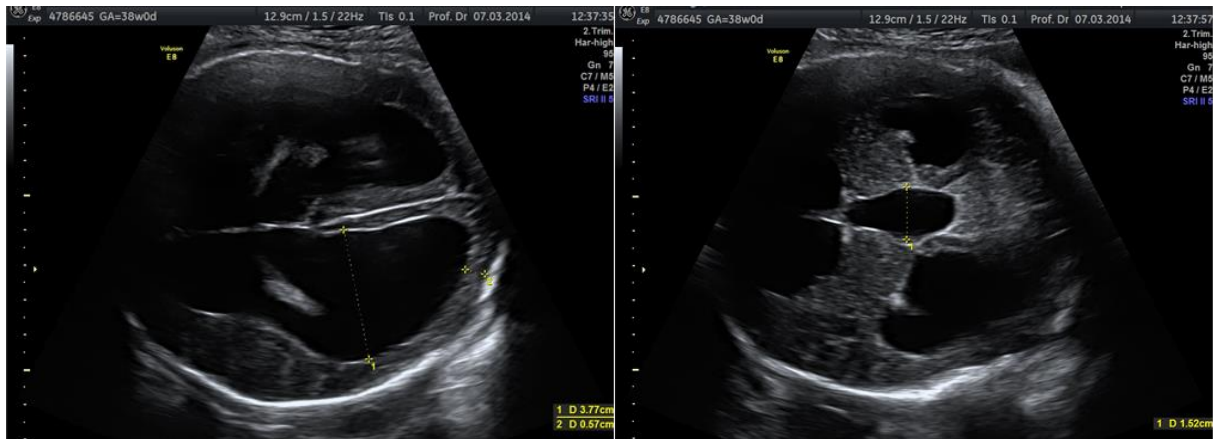


Abbildung 39: Schwere Ventrikulomegalie bei Aquäduktstenose; Spontangeburt in der 39.Schwangerschaftswoche [23]

Im Universitätsklinikum konnten im genannten Zeitraum insgesamt 47 Ventrikulomegalien erfasst werden. Im Gesamtkollektiv zeigten sich 31 Jungen und 16 Mädchen betroffen.

Bei moderaten bis schweren Ventrikulomegalien kam es im Gesamtkollektiv insgesamt zu 12 Schwangerschaftsabbrüchen, welche zwischen der 20+1. bis 29+3. SSW erfolgten. Hierbei lag die minimale posteriore Ventrikelweite bei 12,5 mm, die maximale Ventrikelweite bei 32,4 mm (Durchschnitt Ventrikelweite: 17,8 mm).

In 74,5 % (n=35) entschieden sich die Eltern für das Austragen der Schwangerschaft bei diagnostizierter Ventrikulomegalie. Davon bestätigten sich neun Ventrikulomegalien postnatal nicht. Hierbei handelte es sich um milde bis moderate Varianten. Im Folgenden werden die nicht bestätigten Ventrikulomegalien herausgerechnet. Somit ergibt sich eine Fallzahl von n=26 ausgetragenen Schwangerschaften mit einer Ventrikulomegalie.

Die Aquäduktstenose war mit 19 von 38 (Gesamtkollektiv minus nicht bestätigte Ventrikulomegalien) dokumentierten Fällen die häufigste Ursache der Ventrikulomegalie im Gesamtkollektiv (50 %), gefolgt von der isolierten Ventrikulomegalie bei 11 Kindern (28,9 %). In sechs Schwangerschaften (15,8 %) zeigte sich eine Chromosomenanomalie und in zwei (5,3 %) eine Infektion ursächlich.

Im Falle der Chromosomenanomalie handelte es sich dreimalig um das L1CAM-Syndrom und jeweils einmalig um eine Assoziation mit Trisomie 21, LAMA2-Genmutation und Cri-du-Chat-Syndrom. Dabei entschieden sich 4 von 6 Schwangere für einen Schwangerschaftsabbruch. Bei dem ersten ausgetragenen Kind mit L1CAM-Syndrom handelte es sich um eine bekannte familiäre Anlageträgerschaft des Syndroms. Der Junge benötigte am ersten Lebenstag bei massivem

Hydrozephalus (posteriore Ventrikelweite: 31 mm) eine vp-Shuntableitung, wurde danach jedoch lediglich 5 Monate postnatal am UKL weiterbetreut. Hier zeigten sich stabile Befunde nach Shuntableitung bei weiter bestehendem massivem Hydrozephalus.

Bei dem zweiten Jungen zeigte sich eine Assoziation mit LAMA2-Genmutation. Pränatal ist eine schwere Form der Ventrikulomegalie (Ventrikelweite: 34 mm) aufgefallen. Postnatal kam es zur Shuntversorgung mit zweimaliger Revision. Außer einer Brillenversorgung sowie bei einer Epilepsie zeigten sich keine weiteren Einschränkungen, weshalb der 2012 geborene Junge einen nicht-integrativen Bildungsweg (Regelschule) nachgeht.

Zwei Kinder verstarben postnatal bei moderater isolierter Ventrikulomegalie am zweiten und neunten Lebenstag. Dabei zeigten sie postnatal neben einer progredienten Ventrikulomegalie zusätzliche Auffälligkeiten wie schwere Gyrierungsstörungen oder Nierendysplasien.

Bei den 24 nachbetreuten Ventrikulomegalien handelte es sich in 79,2 % der Fälle (n=19) um schwere, in 16,7 % (n=4) um milde und in 4,2 % (n=1) um moderate Ventrikulomegalien. Dabei benötigten 50 % (n=12) der Kinder einen ventrikuloperitonealem Shunt.

Aufgrund der postnatalen Weiterbetreuung unter sechs Lebensmonaten am UKL werden im Folgenden 9 Kinder bei der Analyse der Langzeitbetreuung ausgeschlossen. Somit ergibt sich eine Fallzahl von 15 Ventrikulomegalien. Das Langzeitoutcome wird hierbei anhand der Ursache neben den bereits o.g. genetisch bedingten Ventrikulomegalien erläutert.

Bei einem Kind mit isolierter Ventrikulomegalie handelte es sich um eine schwere Ventrikulomegalie (Ventrikelweite pränatal 22 mm), wobei postnatal keine Shuntversorgung nötig wurde. Das Kind zeigte bis auf eine Brillenversorgung und leichter Auffälligkeit in Verhalten und Kommunikation keine weiteren Auffälligkeiten. Es geht einem nicht-integrativem Bildungsweg nach.

Von den beiden Kindern mit intrauteriner Infektion und folgender Ventrikulomegalie zeigte sich ein Kind mit moderater Ventrikulomegalie komplett unauffällig. Das andere Kind zeigte in der pränatalen Diagnostik neben einer milden Ventrikulomegalie eine periventrikuläre Leukomalazie mit kleinzystischen Veränderungen und fibrinösem Septum im linken Seitenventrikel.



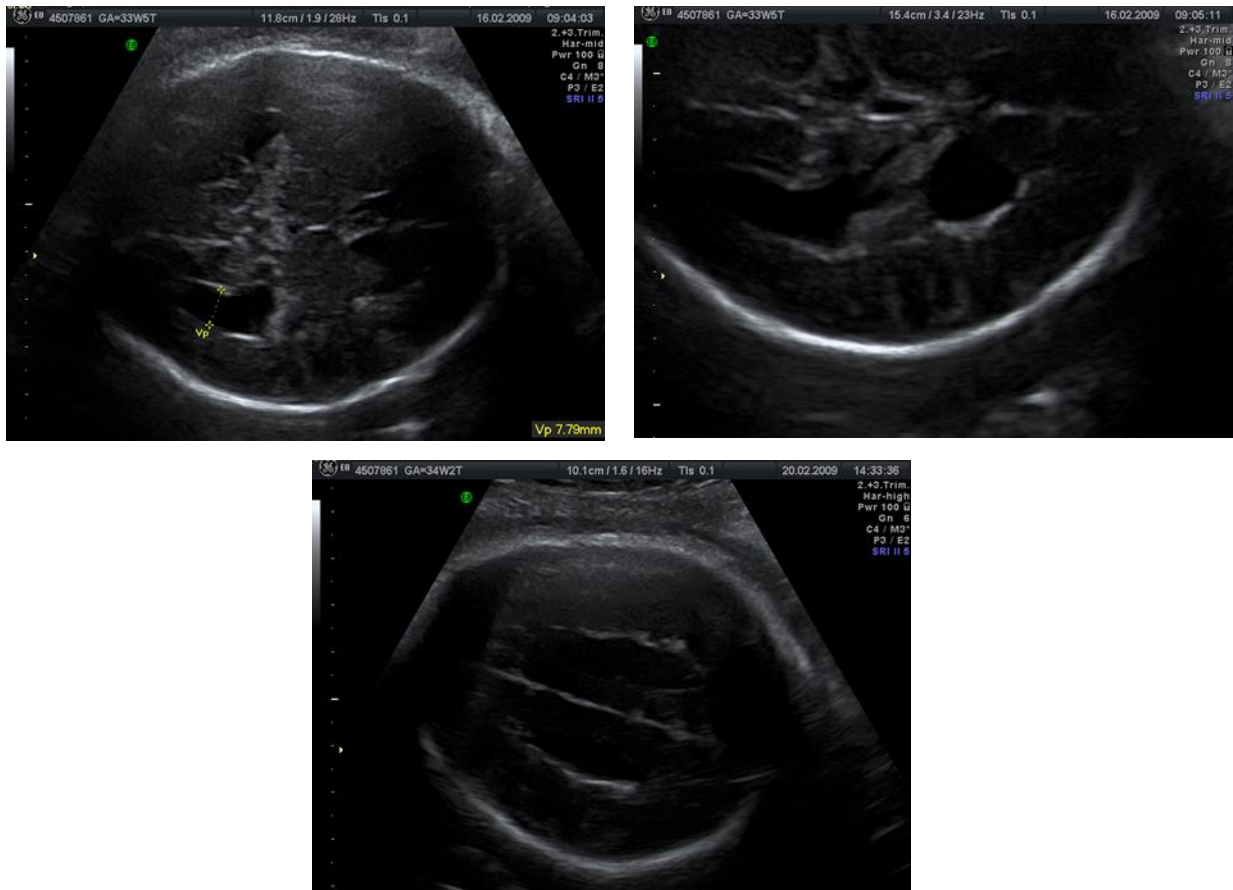


Abbildung 40: Milde Ventrikulomegalie nach Infektion; prim. Sectio in der 38.Schwangerschaftswoche [23]

In der Nachbetreuung fiel der Junge mit einer kombinierten Entwicklungsstörung, deutlicher motorischer Einschränkung, Epilepsie und leichter Einschränkung in Sprachentwicklung, Kognition und Sehfähigkeit auf. Für ihn wurde ein integrativer Schulzweig mit Schulbegleitung gewählt.

Bei der durch Aquäduktstenose ursächlichen Ventrikulomegalie, zeigte sich ausschließlich die schwere Formen mit einer Shuntversorgung bei 7 von 11 nachbetreuten Kindern. Hier betrug die pränatal erfasste Ventrikelweite im Durchschnitt 27,7 mm (Minimum: 20 mm, Maximum: 40 mm).

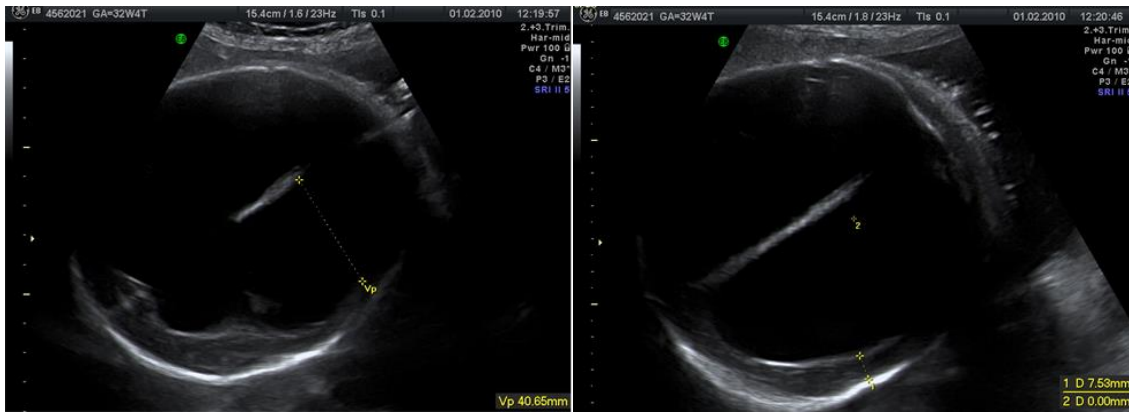


Abbildung 41: Schwere Ventrikulomegalie bei Aquäduktstenose; prim. Sectio in der 33.Schwangerschaftswoche [23]

In der Nachbetreuung wurde deutlich, dass sich drei Kinder vor allem in ihrer Motorik deutlich beeinträchtigt zeigten, wovon zwei Kinder auf die Unterstützung eines Rollstuhls angewiesen sind.

Eine Beeinträchtigung zeigte sie auch in Kommunikation und Sehfähigkeit. Letztere wurde bei 8 von 11 Kindern mit Ventrikulomegalie auf dem Boden einer Aquäduktstenose diagnostiziert. Die Hörfähigkeit zeigte sich hingegen nur einmalig leicht vermindert. Keines der Kinder zeigte vegetative Auffälligkeiten. Eine deutliche Beeinträchtigung in der kognitiven Entwicklung sowie erhebliche Verhaltensauffälligkeiten zeigten nur zwei Kinder. Eine Epilepsie trat bei drei der 11 Kinder dieser Form der Ventrikulomegalie auf.

Insgesamt war nur bei vier Kindern eine Unterbringung in Förder- oder Integrationsbildungseinrichtungen notwendig.

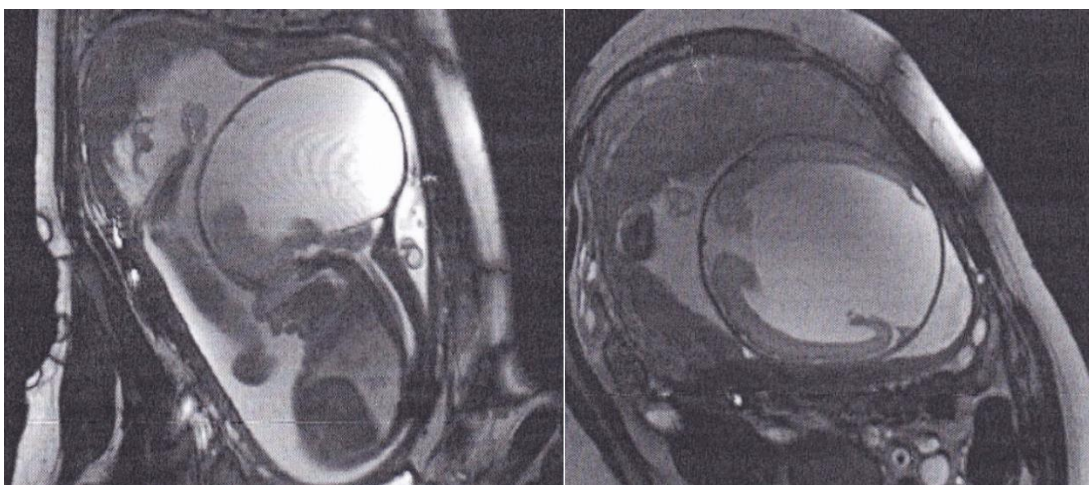


Abbildung 42: Fetales MRT einer schweren Ventrikulomegalie bei Aquäduktstenose [23]

15 nachbetreute Kinder					
Ausprägungsgrad	Mild 1	Moderat 1	Schwer 13		
Ursache	Infektion	Infektion	Isoliert: 1	Chromosomen- anomalie:1	Aquäduk- stenose: 11
Kognitive Entwicklung	leicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	7 leicht 2 leicht 1 deutlich 1 schwer beeinträchtigt
Motorische Entwicklung	deutlich beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	5 nicht 3 leicht 3 schwer beeinträchtigt
Kommunikation	leicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	leicht beeinträchtigt	leicht beeinträchtigt	8 nicht 2 leicht 1 schwer beeinträchtigt
Verhalten	nicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	leicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	6 nicht 3 leicht 2 deutlich beeinträchtigt
Vegetative Probleme	keine	keine	keine	keine	keine
Hörfähigkeit	normal	normal	normal	normal	10 normal, 1 leicht beeinträchtigt
Sehvermögen	leicht beeinträchtigt	nicht beeinträchtigt	leicht beeinträchtigt	leicht beeinträchtigt	3 nicht 7 leicht 1 deutlich beeinträchtigt
Epilepsie	ja	nein	nein	ja	3/11
Shuntversorgung	nein	nein	nein	ja	7/11
Bildungsweg	integrativ	nicht integrativ	nicht integrativ	nicht integrativ	7 nicht integrativ 4 integrativ

Tabelle 2: Übersicht der am Universitätsklinikum Leipzig nachbetreuten Kinder mit Ventrikulomegalie

### 3.2.2.1 Intrakranielle Blutung

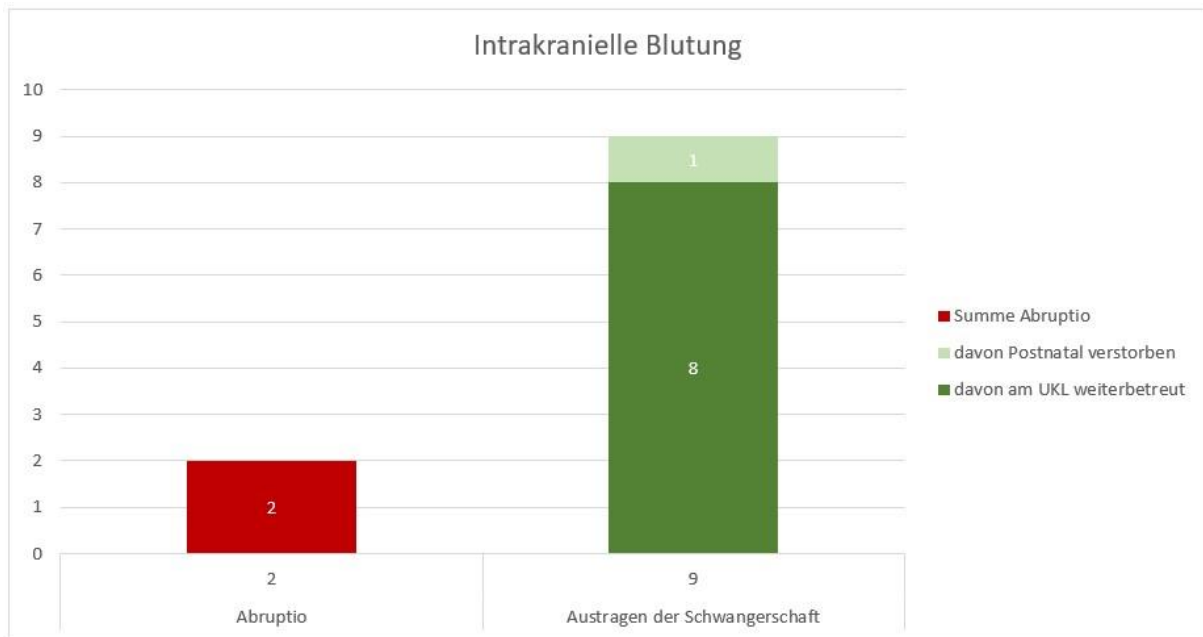


Abbildung 43: Outcome bei Intrakranieller Blutung

Die posthämorrhagische Ventrikelerweiterung ist mit insgesamt 11 dokumentierten Fällen eine weitere Form der sonografisch festgestellten ZNS-Auffälligkeit. Die Mehrheit der Schwangerschaften wurden hierbei austragen ( $n=9$ ) und engmaschig am UKL weiterbetreut. Es erfolgten zwei Abruptiones, bei denen es sich um infauste Prognosen bei schwerer Blutung in der 21+4. SSW und der 33+4. SSW handelte. Bei zweitem genanntem Kind dieser Gruppe erfolgte ein Fetozid nach schwerer Blutung mit konsekutivem Hirnödem bei Alloimmunthrombozytopenie.

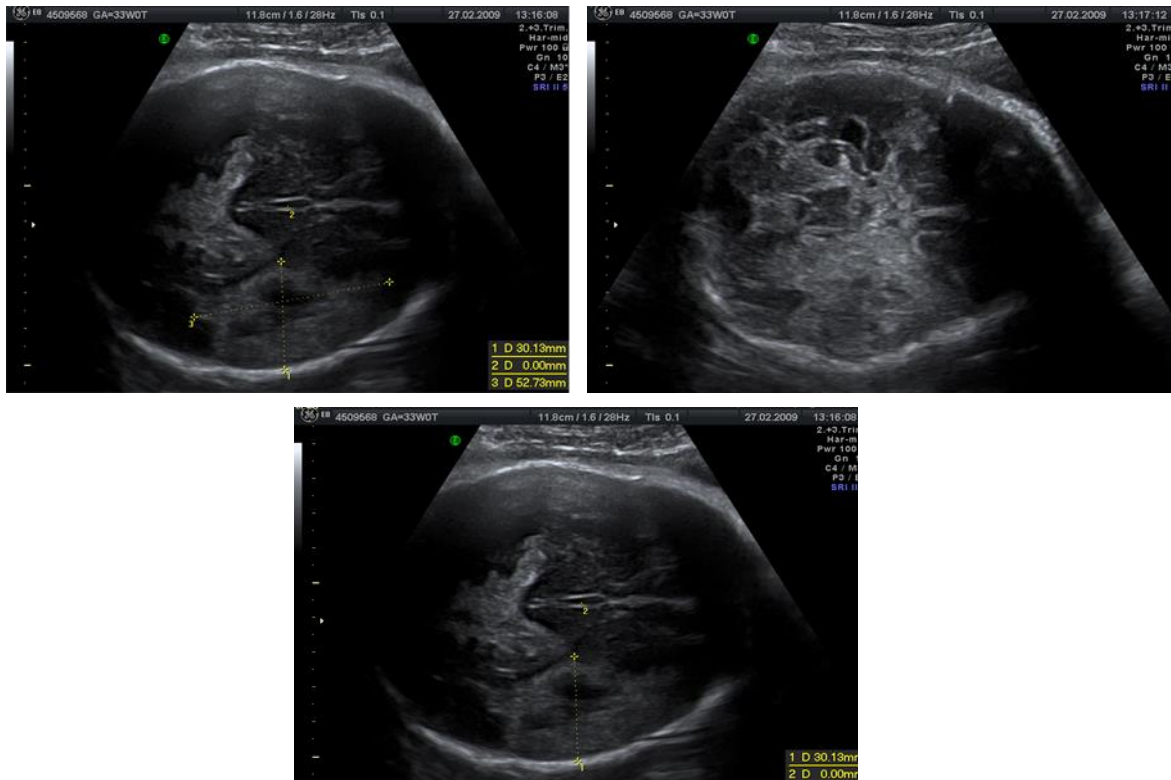


Abbildung 44: Intrakranielle Blutung bei Alloimmunthrombozytopenie; Schwangerschaftsabbruch in der 34.Schwangerschaftswoche [23]

Ein Kind verstarb zudem wenige Minuten nach Spontangeburt mit vorzeitigem Blasensprung in der 29+6. SSW bei Mittellinienverlagerung nach links durch ausgeprägter Hirnmantelblutung (6x10 mm), massiver Ventrikulomegalie und dadurch destrukturierender Hirnanatomie.



Abbildung 45: Hirnmantelblutung mit Mittellinienverlagerung nach links; Postnatal verstorben nach Spontangeburt in der 30.Schwangerschaftswoche [23]

Die nachbetreuten Kinder wurden alle durch primäre Sectio zwischen der 34+3. und der 40+2. SSW entbunden. Aufgrund der Blutung handelte es sich größtenteils um schwere (n=5), zwei-

malig um milde und einmalig um eine moderate konsekutive Ventrikulomegalie. Ferner erfolgte bei vier Kindern eine Shuntanlage. Bei zwei der vier Kinder ohne Shuntversorgung wurde eine Ventrikulostomie nötig.

Ein Kind war bei assoziiertem postnatal aufgefallenem MCAP-Syndrom entwicklungsneurologisch vor allem in Motorik mit Rollstuhlversorgung, Kognition, Verhalten und bei der Sprachentwicklung schwer beeinträchtigt.

Auffällige Tendenzen zeigten sich bei posthämorrhagischem Hydrozephalus insgesamt in Motorik, Kognition und Verhalten. Neben dem o.g. Kind wurden auch bei drei weiteren schwere motorische Einschränkungen durch spastischer Hemi- oder Zerebralparese und Hüftdysplasie sichtbar. Zwei andere Kinder zeigten leichte Bewegungsstörungen.

Sechs von acht Kindern waren mit deutlich bis schweren Defiziten in Konzentration-, Lern- und Merkfähigkeit aufgefallen. Alle nachbetreuten Kinder gehen einem integrativen oder geförderten Bildungsweg nach.

Darüber hinaus zeigten auch zwei weitere Kinder ein auffälliges Sozial- und Emotionsverhalten, ein anderes noch Sprachentwicklungsstörungen. Drei Kinder wurden bereits in Pflegestufe zwei bis drei eingeordnet bei GdB 50 bis 80.

### 3.2.3 Balkenagenesien

Die Balkenagenesien stellen die drittgrößte Gruppe dar. Von insgesamt 40 diagnostizierten Balkenagenesien wurden 19 Schwangerschaften ausgetragen und 21 abgebrochen Aufgrund des unterschiedlichen Outcomes und der dementsprechenden Beratung werden im Folgenden Balkenagenesien mit und ohne andere ZNS-Anomalien differenziert.

### 3.2.3.1 Balkenagenesie ohne weitere ZNS Beteiligung

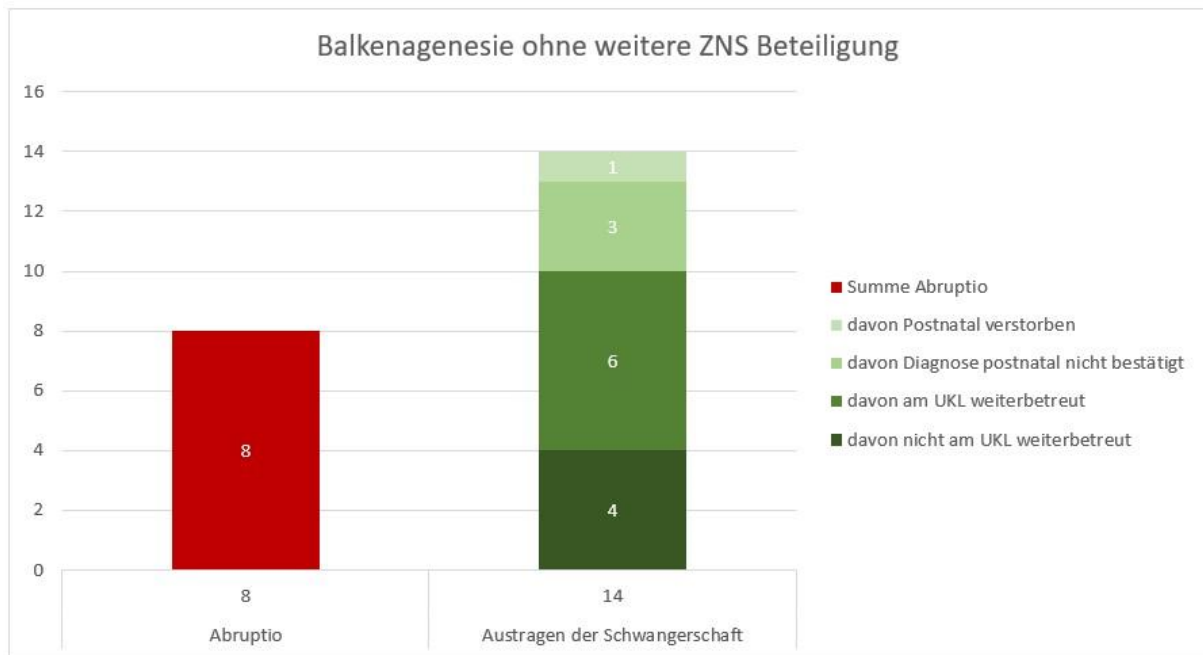


Abbildung 46: Outcome bei Balkenagenesie ohne weitere ZNS Beteiligung

Im betrachteten Zeitraum wurden 22 Schwangerschaften mit Balkenagenesie und konsekutiver Ventrikulomegalie diagnostiziert, wobei die Mehrheit (n=14) die Schwangerschaft austrug. Acht Schwangerschaften wurden zwischen der 19+6. SSW bis 24+2. SSW abgebrochenen. Darunter waren sieben Fälle mit nichtneurologischen Auffälligkeiten wie z. B. Nasenbeinaplasie, VSD, univentrikulärem Herzen, LKGS oder intestinalen Anomalien assoziiert. Aus dieser Gruppe zeigte sich bei einem Kind ein auffälliges Karyogramm mit balancierter Translokation für Chromosom 13 und 17, bei einem anderen mit Trisomie 21.

Der Verdacht auf eine Balkenagenesie bestätigte sich bei einem Kind mit ACT gesicherter Trisomie 18 postnatal nicht. Zudem ergab die postnatale Kontrollbildgebung bei zwei Kindern eine pränatal unentdeckte lobäre Holoprosenzephalie. Die Auswertung der Nachbetreuung wird hierbei unter dem Punkt Holoprosenzephalie erläutert.

Von den ausgetragenen Schwangerschaften verstarb zudem ein Kind einer Zwillingsgravidität nach sekundärer Sectio bei vorzeitigem Blasensprung in der 25+0. SSW am 31. Lebenstag. Grund hierfür waren eine Hirnblutung und eine Sepsis. Pränatal zeigte sich eine Balkenhypoplasie mit schwerer Ventrikulomegalie von 16,9 mm.

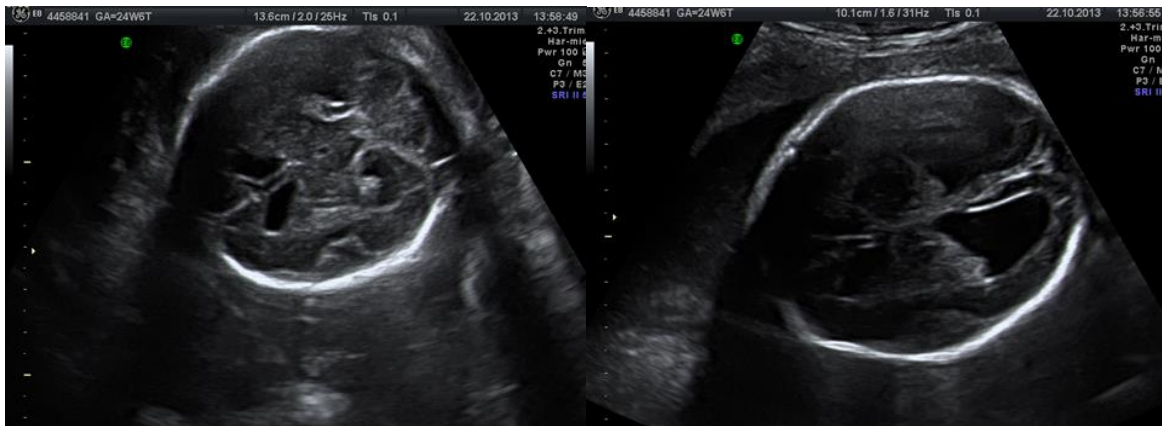


Abbildung 47: Zweiter Geminus mit Balkenhypoplasie und Ventrikulomegalie; sek. Sectio in der 26.Schwangerschaftswoche – verstorben am 31.Lebenstag [23]

Bei den ausgetragenen und folglich 10 nachbetreuten Schwangerschaften handelte es sich zu meist um Spontangeburt (n=8) zwischen der 38+0. und der 40+4. SSW.

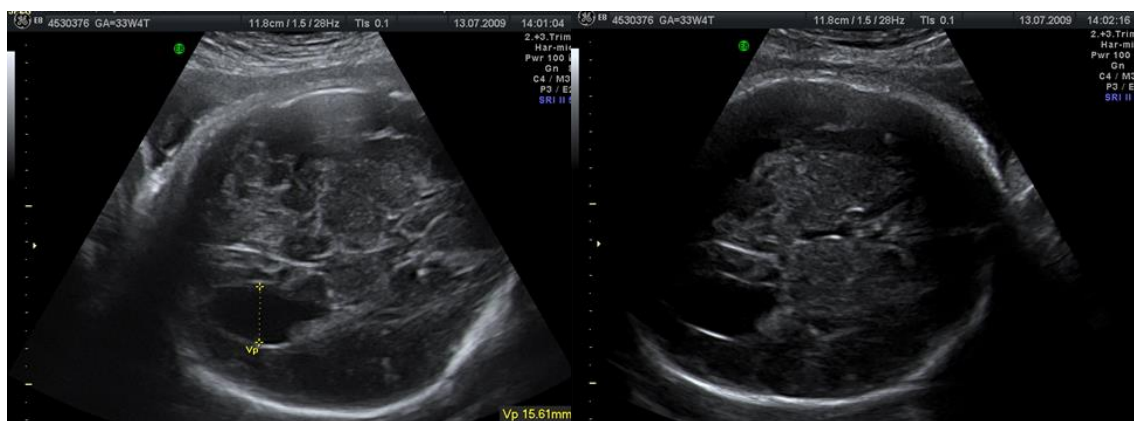


Abbildung 48: Balkenhypoplasie mit Ventrikulomegalie; Spontangeburt in der 40. Schwangerschaftswoche [23]

Eine aus der Balkenagenesie resultierende Kolpozephalie sowie eine Assoziation mit schweren Ventrikulomegalien konnte mehrfach nachgewiesen werden (n=5). Eine Chromosomenanomalie konnte bei keinem Kind nachgewiesen werden. Ebenfalls war auch eine Shuntversorgung bei keinem Kind nötig.

Vier Kinder scheiden in der Analyse der Langzeitbetreuung aus, da hier lediglich eine postnatale Betreuung bis zum maximal vierten Lebensmonat erfolgte. Somit kann das Langzeitoutcome von sechs Kindern beschrieben werden.

Tendenziell sind insgesamt eher milde Einschränkungen zu verzeichnen. So zeigten 3 Kinder jeweils lediglich singulär auftretende leichte Defizite in Motorik, Tonusasymetrie oder Sehvermögen (Astigmatismus, Strabismus und Hyperopie).



Die anderen drei nachbetreuten Kinder zeigten kombinierte Entwicklungsstörungen mit deutlicher Sprachentwicklungsstörungen neben leichten Auffälligkeiten in Motorik, Verhalten und Kognition. Zwei Kinder fielen zudem mit Enuresis auf, das dritte mit Epilepsie. Alle drei besuchen Lernförderschulen.

### 3.2.3.2 Balkenagenesie mit weiterer ZNS-Beteiligung

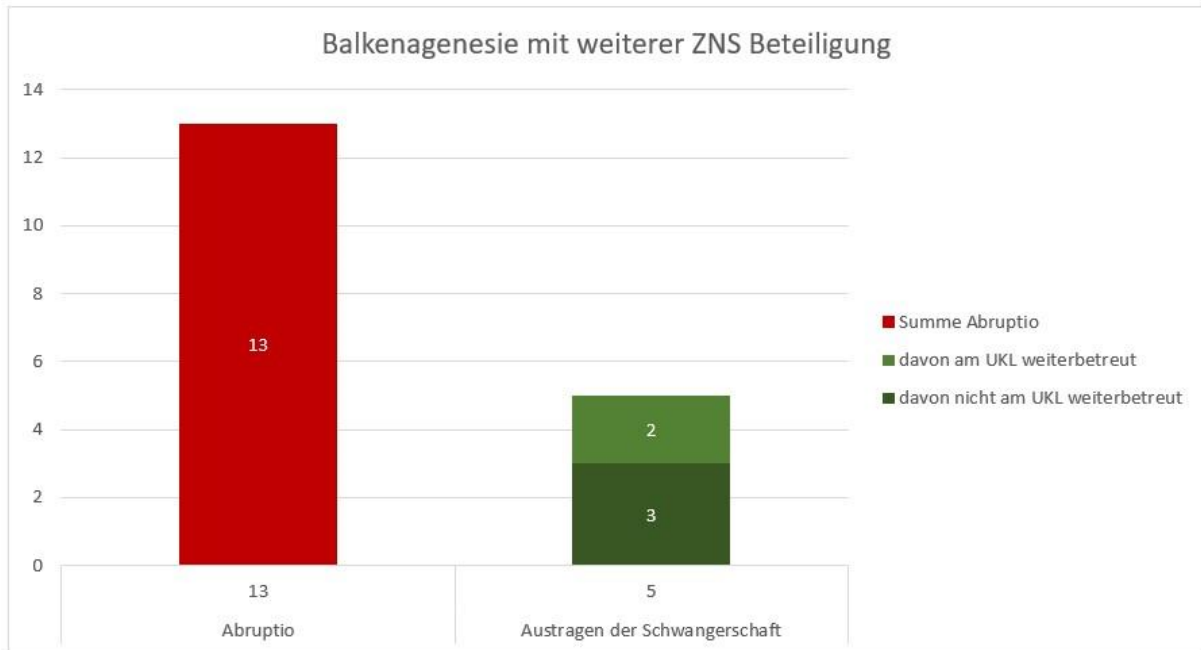


Abbildung 49: Outcome bei Balkenagenesie mit weiterer ZNS-Beteiligung

Aufgrund der deutlich schlechteren Prognose bei kombinierten Hirnfehlbildungen in Verbindung mit Balkenagenesie (n=18) und zum Teil zusätzlich nichtneurologischen Fehlbildungen (n=7), entschied die Mehrheit der Eltern die Beendigung der Schwangerschaft aus medizinischer Indikation.

Somit kam es zu 13 Schwangerschaftsabbrüchen (72,2 %) von insgesamt 18 diagnostizierten Balkenagenesien mit kombinierter ZNS-Beteiligung zwischen der 19+5. SSW und der 35+5. SSW. Aufgrund der Variabilität der zusätzlichen ZNS-Beteiligung zeigen sich ebenso Unterschiede in Beeinträchtigung und Schwere. Neben der Balkenagenesie mit meist konsekutiver Ventrikulomegalie traten bspw. Kleinhirnhypoplasien, Fehlen des Cavum septum pellucidum, Mikrozephalie, Spina bifida mit Arnold-Chiari-Malfomation, Lissenzephalie, Dandy-Walker-Malformation, Schizenzephalie sowie interhemisphärische- oder Plexuszysten in Kombination auf. Es konnte in einem Fall eine Trisomie 18 nachgewiesen werden.

Bei den fünf ausgetragenen Schwangerschaften handelte es sich um die Kombination mit Vermishypoplasie, Dandy-Walker-Malformation und dreimalig um interhemisphärische Zysten, davon einmalig mit Lissenzephalie.

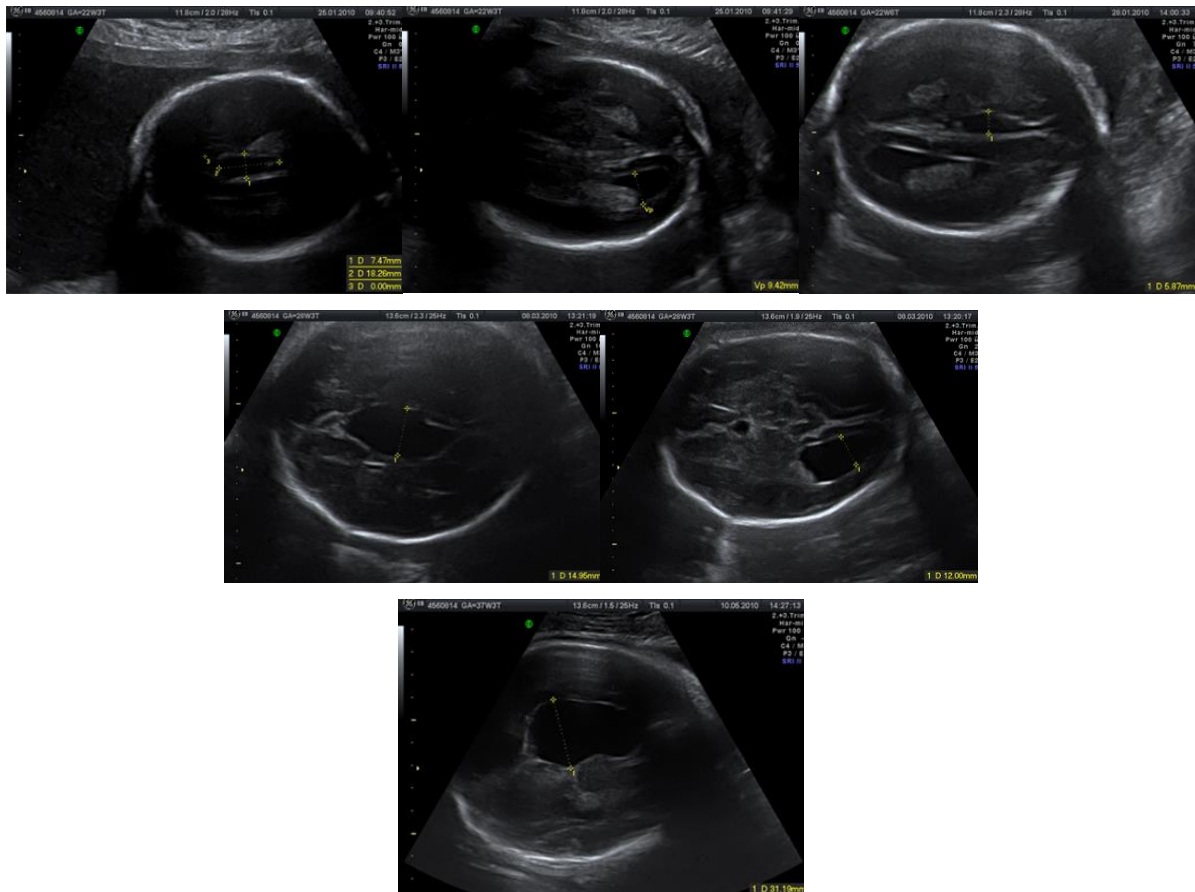


Abbildung 50: Sonografische Darstellung einer Balkenagenesie mit Ventrikulomegalie, interhemisphärischen Zyste sowie Polymikrogyrie im Schwangerschaftsverlauf; Spontangeburt in der 40. Schwangerschaftswoche [23]

Von den fünf Kindern wurden drei nicht am UKL weiterbetreut.

Bei dem ersten am UKL nachbetreuten Kind handelt es sich um eine Frühgeburt in der 24+3. SSW durch sekundäre Sectio bei vorzeitigen Wehen und vorzeitigem Blasensprung. Hier war pränatal neben Balkenagenesie und milder Ventrikulomegalie (Ventrikelweite: 11 mm) eine Kleinhirnhypoplasie sowie zystische Erweiterung des Hemisphärenspaltes bekannt.

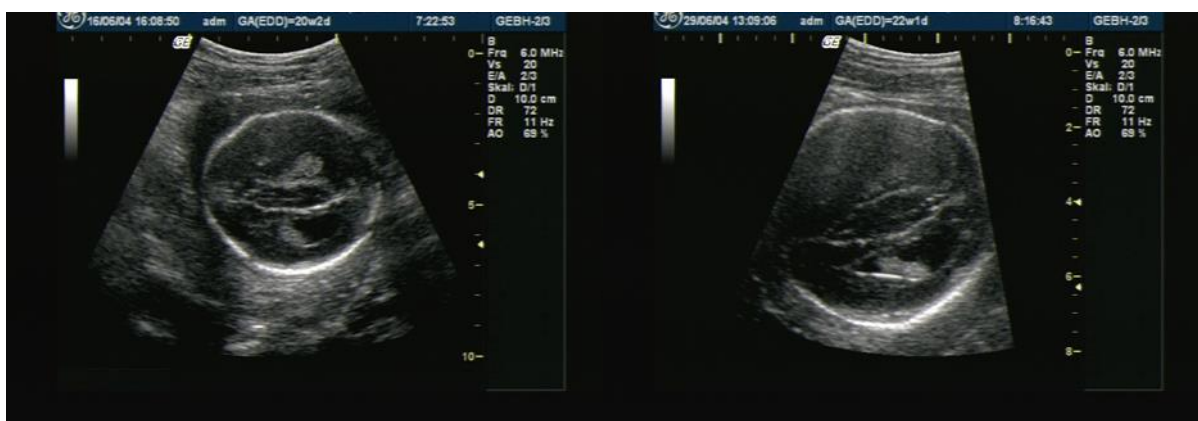


Abbildung 51: Balkenagenesie mit milder Ventrikulomegalie und zystischer Erweiterung des Hemisphärenspaltes sowie Kleinhirnhypoplasie; sek. Sectio in der 25. Schwangerschaftswoche [23]

Im fünften Lebensmonat erfolgte eine zystoperitoneale Shuntanlage mit mehrmaligen Ableitungsrevisionen auf die im zweiten Lebensjahr noch eine Ventrikulozisternotomie mit Shuntanlage folgte. Das Kind fällt motorisch mit zerebral rechtsbetonter Bewegungsstörung, Hüftdysplasie und muskulärem Hypotonus mit möglichen Gehstrecken von 300 m auf. Zudem zeigt es deutliche Seheinschränkung bei septooptischer Dysplasie mit Pendelnystagmus. Daneben bestehen ein Minderwuchs bei Wachstumshormonmangel, ein Entwicklungsrückstand von 24 Monaten mit Enuresis sowie eine symptomatische Epilepsie. Bei Pflegestufe 4 und GdB von 100 wird das Kind auf einer Lernförderschule neben Ergo- und Physiotherapie kognitiv gefördert.

Das im Jahr 2010 per primärer Sectio in der 37+3. SSW geborene und bis 2018 am UKL weiterbetreute Kind fiel pränatal mit zusätzlich interhemisphärischer Zyste, Kolpozephalie bei Balkenmangel, Hinterhornverweiterung und frontaler Pachygyrie auf. Eine Shuntanlage war an dieser Stelle nicht notwendig. Als Folgen zeigten sich auch bei diesem Kind leichte kognitive und motorische Einschränkungen sowie deutliche Verhaltensauffälligkeiten, weswegen bei Pflegestufe 1 und GdB von 80 ebenfalls die Förderschuleinrichtung gewählt wurde.

### 3.2.4 Holoprosenzephalie

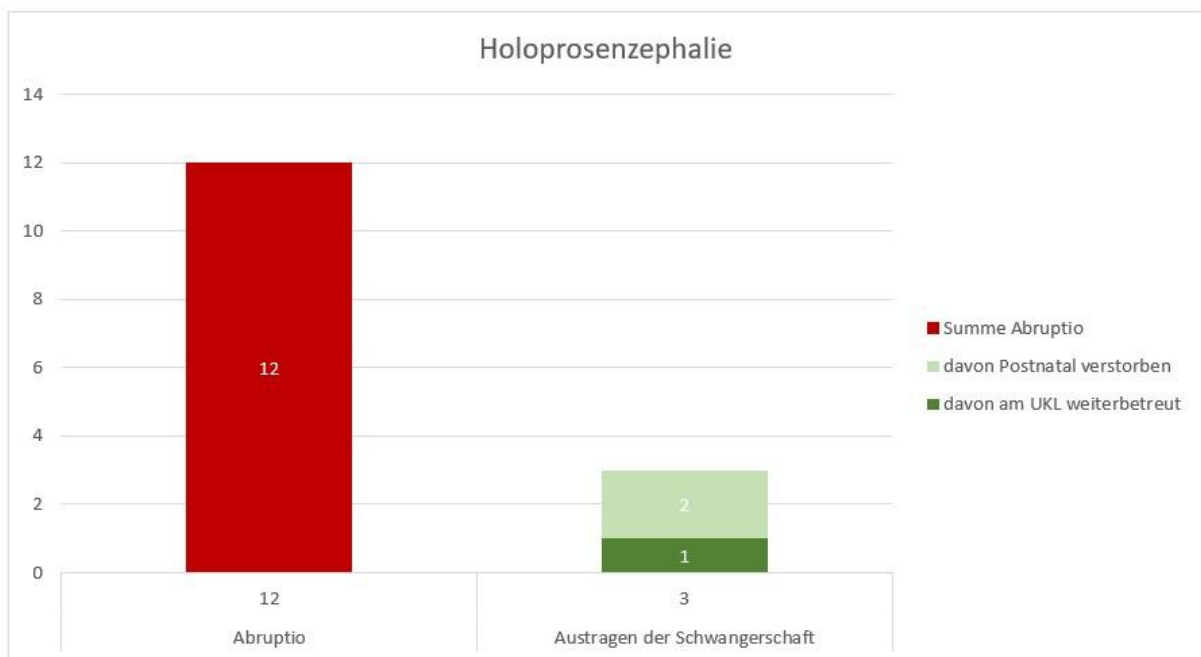


Abbildung 52: Outcome bei Holoprosenzephalie

Aufgrund der schlechten Prognose entschieden sich 12 von 15 Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch bei diagnostizierter Holoprosenzephalie. Die Spontangeburt nach Fetozid und/oder Misoprostoleinleitung erfolgten zwischen der 13+1. und der 31+4. SSW. Bei 11 von

12 Diagnosestellungen erfolgte pränatal eine Karyotypisierung. In einem Fall wurde diese abgelehnt. Chromosomal auffällig zeigten sich dabei drei Kinder mit Trisomie 13, Trisomie 18 und Triploidie XXY. Im Jahr 2011 erfolgte bei einer Patientin ein Schwangerschaftsabbruch in der 28. SSW bei wiederholt diagnostizierter alobären Holoprosenzephalie eines jeweils männlichen Fetus. 2009 erfolgte der Schwangerschaftsabbruch in der 30. SSW.



Abbildung 53: Alobäre Holoprosenzephalie 2009; Schwangerschaftsabbruch in der 30. Schwangerschaftswoche

[23]

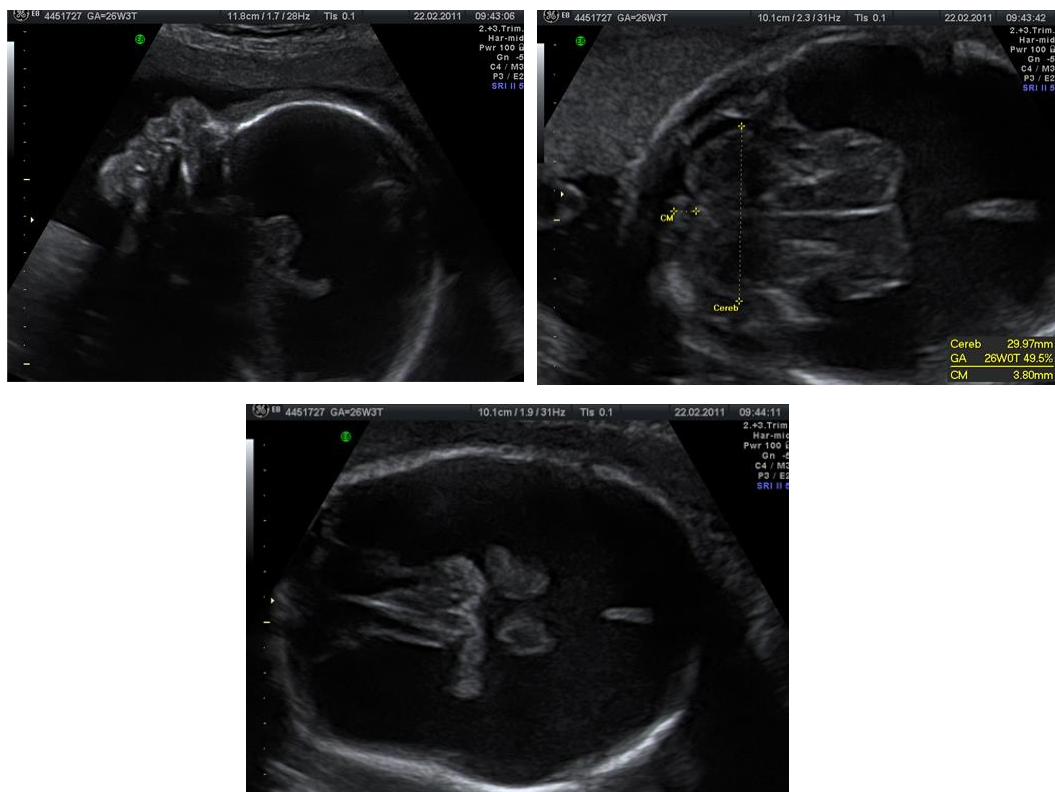


Abbildung 54: Alobäre Holoprosenzephalie 2011; Schwangerschaftsabbruch in der 28. Schwangerschaftswoche

[23]

Die Untersuchung wies eine gleiche Verteilung der verschiedenen Unterformen auf. So handelt es sich in jeweils 5 Fällen um eine lobäre, semilobäre und alobäre Holoprosenzephalie bei ebenfalls annähernd ausgeglichenem Geschlechterverhältnis (männlich=9, weiblich=6).

Ein Kind verstarb subpartual bei zusätzlicher Frühgeburtlichkeit in der 32+3. SSW. Ein zweites Kind verstarb extern im zweiten Lebensmonat nach primärer Sectio bei Beckenendlage und progredientem Hydrozephalus durch Aquäduktstenose (Ventrikel posterior: 42 mm) in der 33+2. SSW. Hier erfolgte eine vp-Shuntversorgung in der ersten Lebenswoche.

Assoziiert waren die Holoprosenzephalien im Gesamtkollektiv häufig mit Hand-, und Fußfehlbildungen (n=5), Herzanomalien (n=5), Mittelgesichtshypoplasie mit Hypothelorismus und Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (n=6) sowie Nierenfehlbildungen (n=4) und Auffälligkeiten im Intestinaltrakt (n=4).



Abbildung 55: Lobäre Holoprosenzephalie, Cavum septi pellucidum nicht angelegt, Hydronephrose links, linksseitig Ureter dilatiert und Nierenkelche gestaut bei normaler Blasenfüllung, Brachydaktylie links; Schwangerschaftsabbruch in der 30.Schwangerschaftswoche [23]

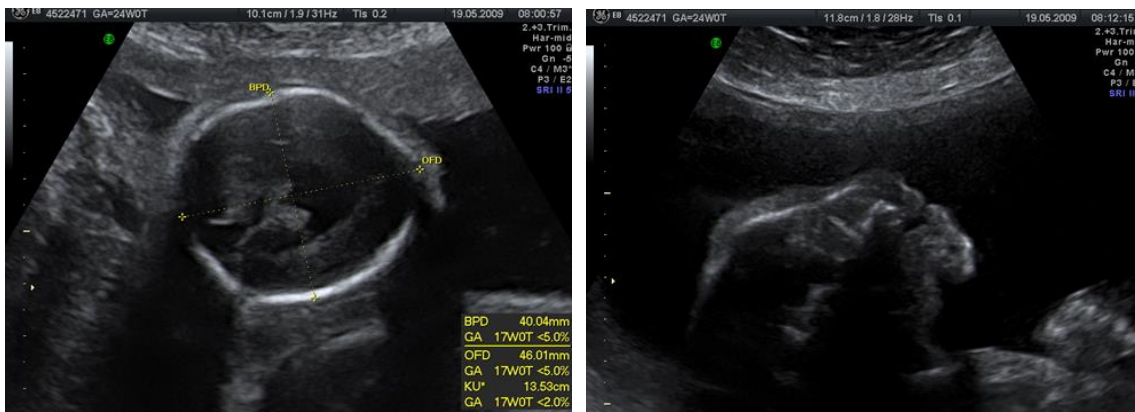


Abbildung 56: Semilobäre Holoprosenzephalie, Mikro- und Brachyzephalus, Füße: Syndaktylie beidseits; Schwangerschaftsabbruch in der 24. Schwangerschaftswoche [23]

2009 wurde ein Kind mit Holoprosenzephalie in der 37+3. SSW spontan geboren und am UKL weiterbetreut. Hierbei wurde pränatal die Diagnose Balkenagenesie mit konsekutiver Ventrikulomegalie (Ventrikelweite: 18 mm) bzw. differentialdiagnostisch eine Holoprosenzephalie vermutet, welche sich postnatal im MRT als semilobäre Holoprosenzephalie mit ventraler Verschmelzung der Hemisphären und Verklumpung von am ehesten grauer Substanz in Position des Balkenrostrums darstellte.



Abbildung 57: Semilobäre Holoprosenzephalie; Spontangeburt in der 38.Schwangerschaftswoche [23]

Der Junge zeigt v. a. in der motorischen Entwicklung ausgeprägte Einschränkungen mit spas-tischer Tetraparese und Hüft dysplasie, die eine Versorgung mit Orthesen und Rollstuhl nötig werden lässt (GdB=90, Pflegestufe 5). Bei milder und stabiler Ventrikulomegalie konnte auf eine Shuntversorgung verzichtet werden. Das Kind zeigt zudem eine deutlich kognitive Entwicklungsverzögerung, weshalb ein integrativer Bildungsweg bevorzugt wurde. Die Kommunikation erscheint jedoch nur leicht beeinträchtigt. Hör- und Sehvermögen sind neben unauf-fälligen vegetativen Funktionen unbeeinträchtigt.

Im Folgenden werden zudem noch die unerkannten lobären Holoprosenzephalien erläutert, welche erst in der postnatalen Bildgebung entdeckt wurden. Ursprünglich stellte sich hier bei zwei Kindern der Verdacht auf eine Balkenagenesie mit konsekutiver Ventrikulomegalie, woraufhin eine Einordnung in diese Kohorte erfolgte.

Bei den per Sectio in der 33+6. SSW und per vaginaler Spontangeburt in der 38+3. SSW geborenen Kindern handelte es sich jeweils um eine lobäre Form der Holoprosenzephalie mit schwerer Form der Ventrikulomegalie (Ventrikelweite: 26 mm und 20 mm).

Ersteres Kind erhielt bei Anzeichen der Hirndrucksteigerung am 15. Lebenstag einen vp-Shunt, der im Verlauf einer dreimaligen Revision bedurfte. Nebenbefundlich zeigte sich zudem eine Ösophagisatresie IIIb sowie eine Gehörgangsatresie bei positiver Familienanamnese für Gehörlosigkeit.



Abbildung 58: Lobäre Holoprosenzephalie mit ausgeprägter Ventrikulomegalie; prim. Sectio in der 34.Schwangerschaftswoche [23]

Bei zweitem Kind bestätigt sich eine Aquäduktstenose mit konsekutiver Erweiterung der Seitenventrikel. Zudem wurde eine Balkenhypoplasie bei Minimalform der lobären Holoprosenzephalie festgestellt. Der Verlauf machte eine Ventrikulozisternotomie im 8. Lebensjahr erforderlich.

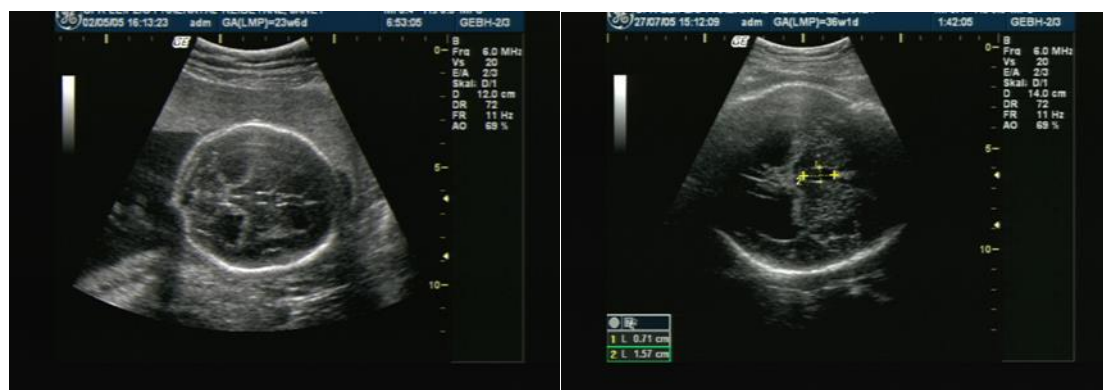


Abbildung 59: Ventrikulomegalie und Balkenhypoplasie bei Minimalform einer lobären Holoprosenzephalie; Spontangeburt in der 39.Schwangerschaftswoche [23]

Dementsprechend unterschiedlich zeigte sich auch das Outcome: während das zweite Kind bis auf Spannungskopfschmerzen keinerlei Auffälligkeiten zeigte und eine normale Regelschule besucht, ist das erste Kind leicht eingeschränkt in Motorik, Sehfähigkeit und Kommunikation, und deutlich bis schwer eingeschränkt (neben bekannter Hörfähigkeitsverminderung) in Verhalten, Wachstum und Kognition (GdB=70, Pflegestufe 1). Hier wurde eine Förderschule mit Schwerpunkt für geistige Entwicklung gewählt.

### 3.2.5 Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube

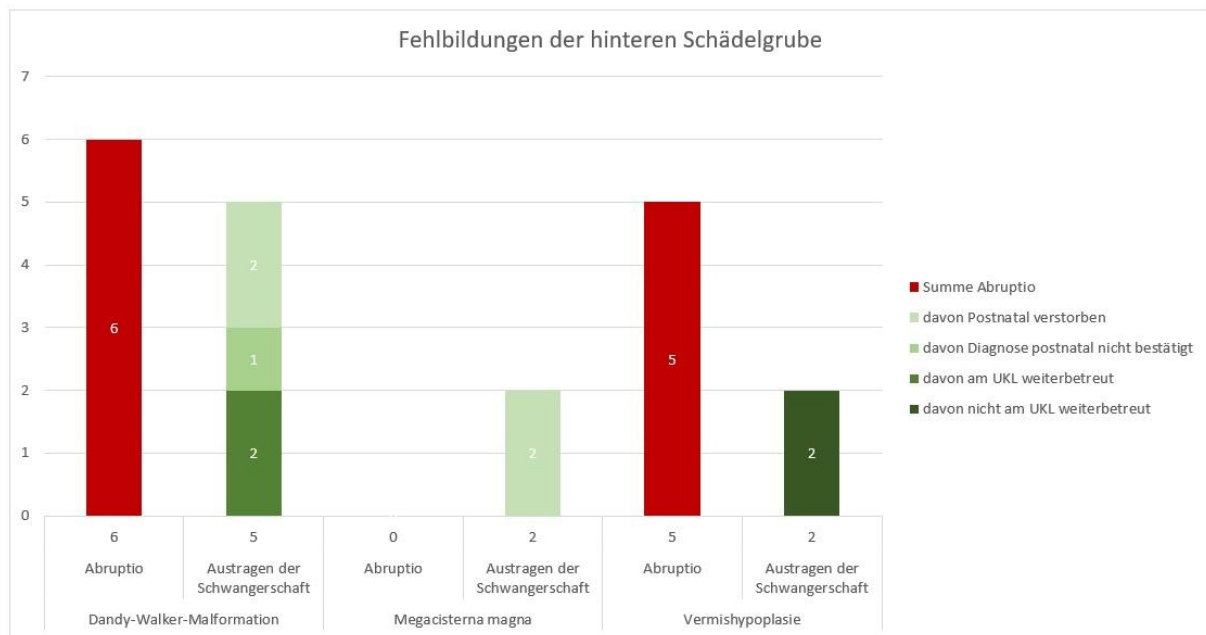


Abbildung 60: Outcome bei Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube

Die Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube können in aufgetretene Dandy-Walker-Malformation, Vermishypoplasie und Megacisterna magna unterteilt werden. Am häufigsten ( $n=11$ ) trat die Dandy-Walker-Malformation auf, gefolgt von der Vermishypoplasie ( $n=7$ ) und der Megacisterna magna ( $n=2$ ). Davon trat die Dandy-Walker-Malformation zweimalig mit Balkenagenesie und einmalig mit Plexuszysten assoziiert auf.

Sieben der 20 Kinder zeigten darunter chromosomale Auffälligkeiten wie Trisomie 13, Trisomie 18, Triploidie, Triple X und Charge-Syndrom. Zehn Kinder zeigten zudem extrakranielle Auffälligkeiten.

Insgesamt entschieden sich 11 Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch zwischen der 20+1 und 27+1. SSW. Zwei Kinder verstarben bei Dandy-Walker-Malformation. Ein Kind extern bei zusätzlicher Fallot'schen Tetralogie im 3. Lebensjahr. Es kam per sekundärer Sectio bei Amnioninfektionssyndrom in der 29+4. SSW zur Welt. Neben der Dandy-Walker-Malformation



zeigten sich alle Ventrikel erweitert bei einem Mikrozephalus. Im Verlauf war eine vp-Shuntversorgung nötig. Das Kind wurde bis zum Tod extern und am UKL unregelmäßig mitbetreut. In der Nachbetreuung sind Krampfleiden, ein Strabismus convergenz sowie statomotorisches und geistige Defizite dokumentiert.

Das andere Kind verstarb bei bekannter Trisomie 13 am 3. Lebenstag nach Spontangeburt.

Bei einem Kind dieser Gruppe bestätigte sich die Diagnose der Dandy-Walker-Malformation nicht.

In Summe wurden sechs lebendgeborene Kinder am UKL weiterbetreut, wovon ein Kind mit Vermishypoplasie und Megacisterna magna bei syndromaler Erkrankung (CHARGE-Syndrom) sowie Fallot'scher Tetralogie nichtneurologisch betreut wurde. Ein anderes Kind wurde nach vp-Shuntanlage bei massivem Hydrozephalus und Vermishypoplasie im 5. Lebensmonat in einem anderen Zentrum weiterführend betreut. Somit ergeben sich vier am UKL neurologisch weiterbetreute Kinder: zwei mit Dandy-Walker-Malformation und zwei mit Megacisterna magna.

Davon zeigte sich ein Kind mit Dandy-Walker-Malformation und eines mit Megacisterna magna neurologisch und motorisch komplett unauffällig. Beide gehen einem normalen Bildungsweg nach. Das zweite nachbetreute Kind mit Megacisterna magna zeigte bei begleitender spinaler Muskelatrophie Typ 2 und Abduzenzparese beidseits deutliche Beeinträchtigung in der Motorik. Unterstützende Maßnahmen mit Orthesen- und teilweiser Rollstuhlversorgung wurde notwendig. Neben leicht eingeschränkter Sehfähigkeit zeigte sich die kognitive Leistung ebenfalls nur geringfügig eingeschränkt, was eine Betreuung in einer Inklusionsregelschule möglich macht.

Bei dem zweiten nachbetreuten Kind mit Dandy-Walker-Malformation war neben dieser pränatal noch eine Balkenagenesie aufgefallen. Das per primäre Sectio geborene Kind zeigte sich in der Nachbetreuung am schwersten beeinträchtigt mit GdB 100 und Pflegestufe 5. Diagnostiziert wurde zudem ein Akrokallosales Syndrom. In der Bildgebung ergaben sich dementsprechend interhemisphärische Zysten, eine Polymikrogyrie und Heterotopie links frontal sowie Zeichen der Hirndrucksymptomatik, wodurch eine vp-Shuntanlage zur Liquorableitung erfolgte.

Auffällig zeigte sich das Kind durch spastischer Tetraparese mit Rollstuhlversorgung, chronischer Infektneigung, Epilepsie, Dysphagie mit nötigem Gastrostoma, Atemregulationsstörung und Polysyndaktylie. Die Verständigung wird durch einen Sprachcomputer generiert.

### 3.2.6 Intrakranielle Tumore und destruktive Auffälligkeiten

#### 3.2.6.1 Intrakranielle Tumore

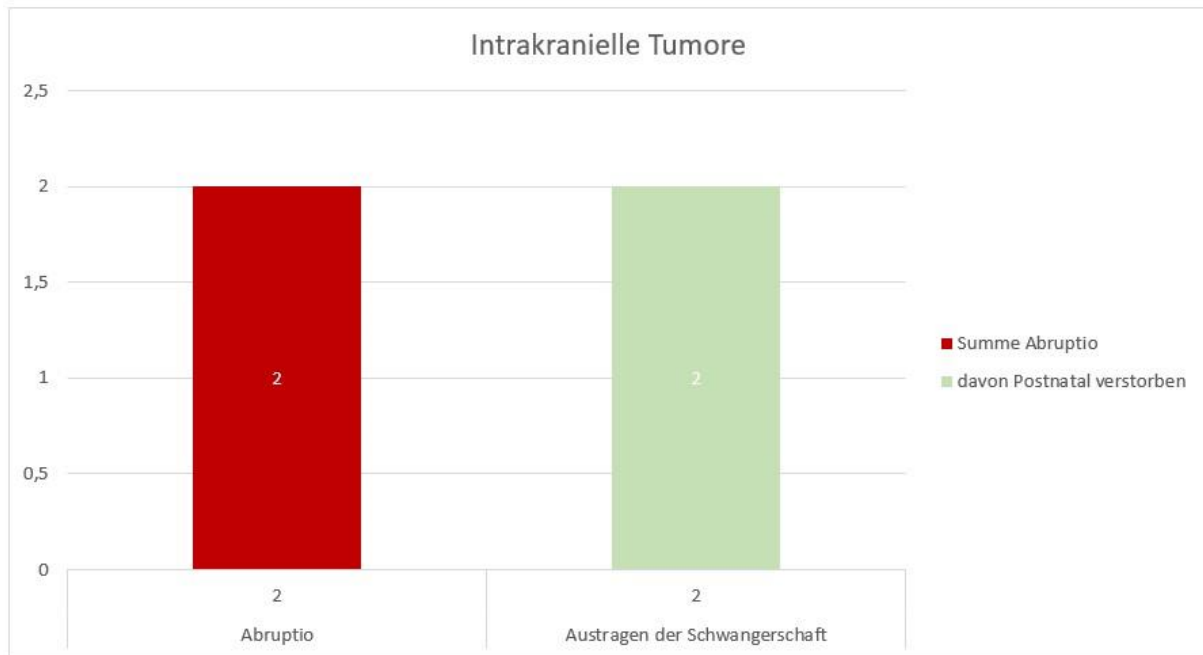


Abbildung 61: Outcome bei Intrakraniellen Tumoren

Insgesamt konnten in 11 Jahren vier infauste intrakranielle Tumoren diagnostiziert werden. Davon wurde eine Schwangerschaft in der 32+0. SSW durch Fetozyd bei Frontalhirntumor mit milder Ventrikulomegalie, Anophthalmie rechts und Nasenhypoplasie beendet.

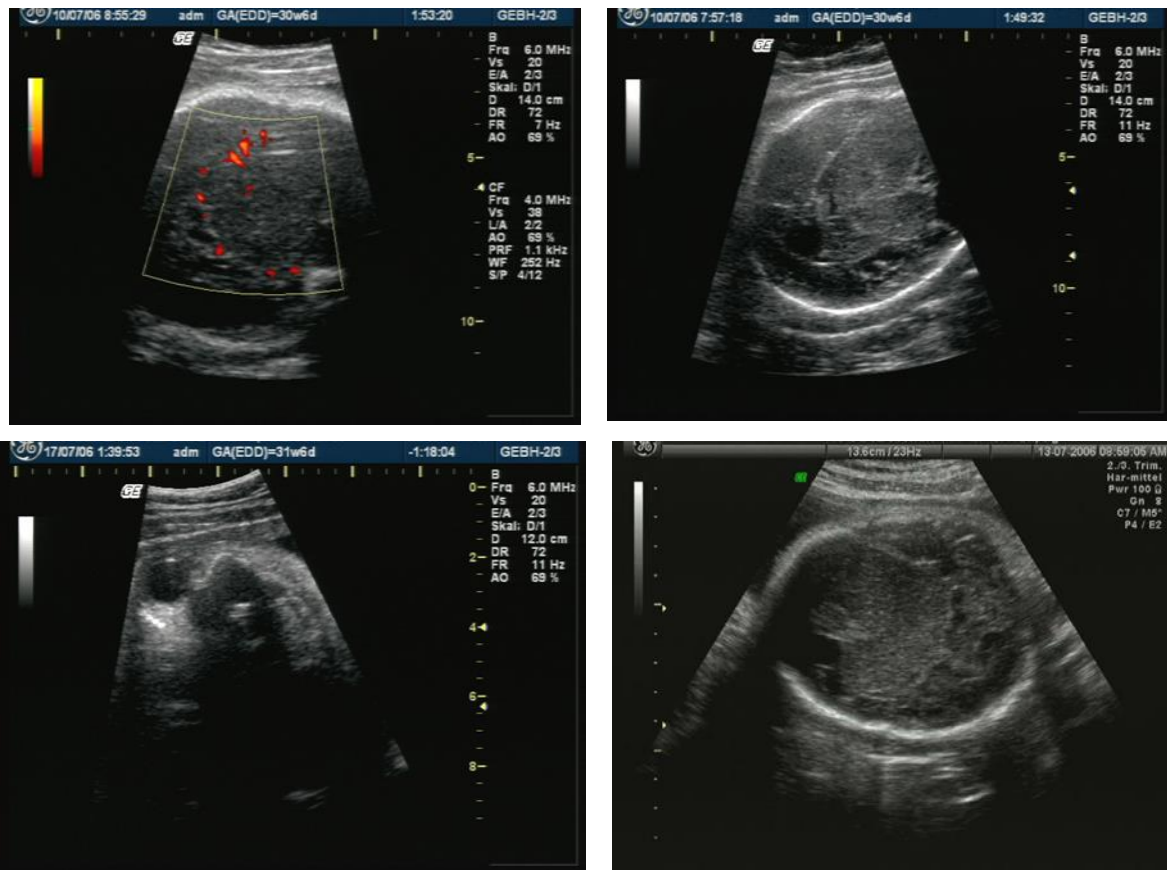


Abbildung 62: Tumor des Frontalhirns, Anophthalmie rechts und Nasenhypoplasie; Schwangerschaftsabbruch in der 33.Schwangerschaftswoche [23]

Zudem wurde einmalig die Diagnose tuberöse Hirnsklerose sonografisch gestellt und im fetalen MRT bestätigt. Auch hier entschieden sich die Eltern für einen Schwangerschaftsabbruch durch Fetozyd in der 28+0. SSW.



Abbildung 63: Tuberöse Hirnsklerose; Schwangerschaftsabbruch in der 29. Schwangerschaftswoche [23]

Zwei Kinder verstarben postnatal: ein Kind direkt am ersten Lebenstag bei destruierendem Teratom und massivem Hydrozephalus und das andere im ersten Lebensjahr bei progredientem Tumorwachstum im Kinderhospiz.

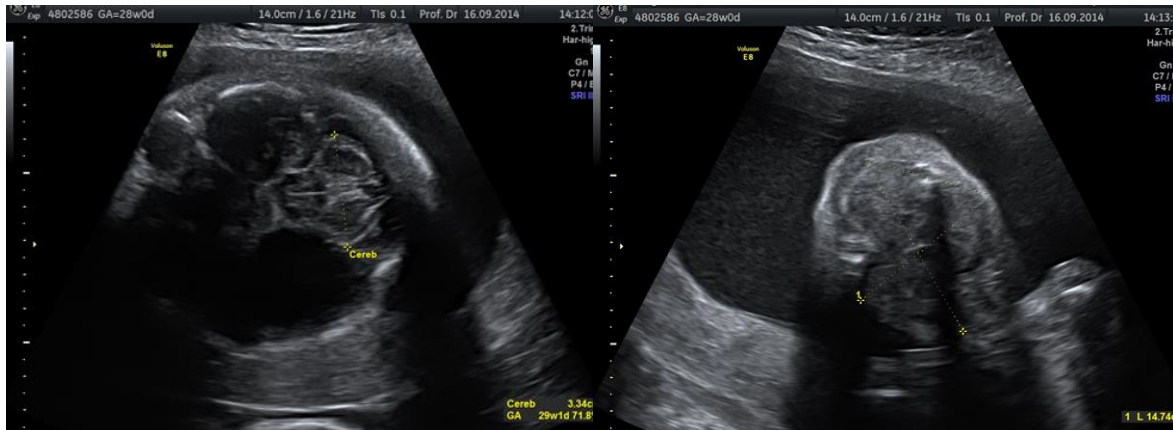


Abbildung 64: Kopf und Hals destruierendes Teratom mit Ventrikulomegalie; Spontangeburt in der 30.Schwangerschaftswoche-verstorben am 1. Lebenstag [23]

### 3.2.6.2 Porencephalie und Hydranzenphalie

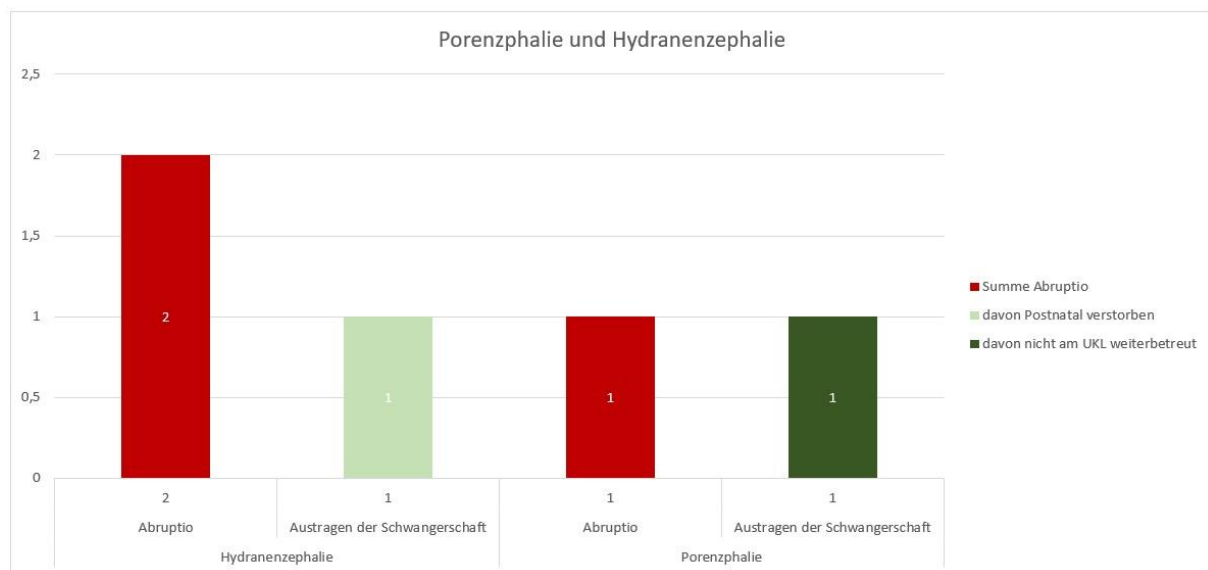


Abbildung 65: Outcome bei Porencephalie und Hydranzenphalie

Bei zwei Kindern trat bei der Untersuchung eine Porencephalie auf. Eines der beiden, welches per primäre Sectio in der 39+2. SSW geboren und am UKL weiterbetreut wurde, zeigte einen durch Ischämie hervorgerufenen großen Substanzdefekt, der nahezu das gesamte linke Marklager umfasst und in breiter Verbindung zum linken Seitenventrikel steht.

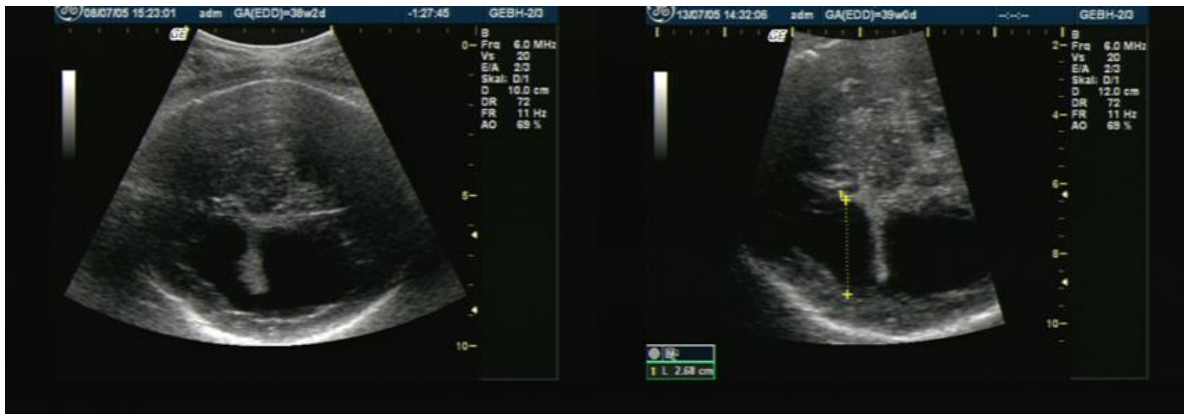


Abbildung 66: Porenzephalie bei Ischämie; prim. Sectio in der 40. Schwangerschaftswoche [23]

Dieses Kind fiel in der Nachbetreuung mit spastischer Hemiparese rechts und Orthesenversorgung, Entwicklungsverzögerung, Epilepsie und Strabismus auf. Verhalten, Kommunikation und Kognition zeigen sich jedoch unbeeinträchtigt. Gefördert wird es auf der Körperbehindertenschule mit Regelschulzweig. Im Verlauf wurde eine Shuntversorgung nötig.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine Geminigravidität mit fetofetalem Transfusionssyndrom und IUFT des Rezipienten in der 25+5. SSW. Als Folge entwickelte der Donor eine Porenzephalie neben ausgeprägter Gyrierungsstörung sowie Trikuspidalinsuffizienz und einer Kardiomegalie. Es erfolgte daraufhin ein selektiven Fetozid in der 31+1. SSW.

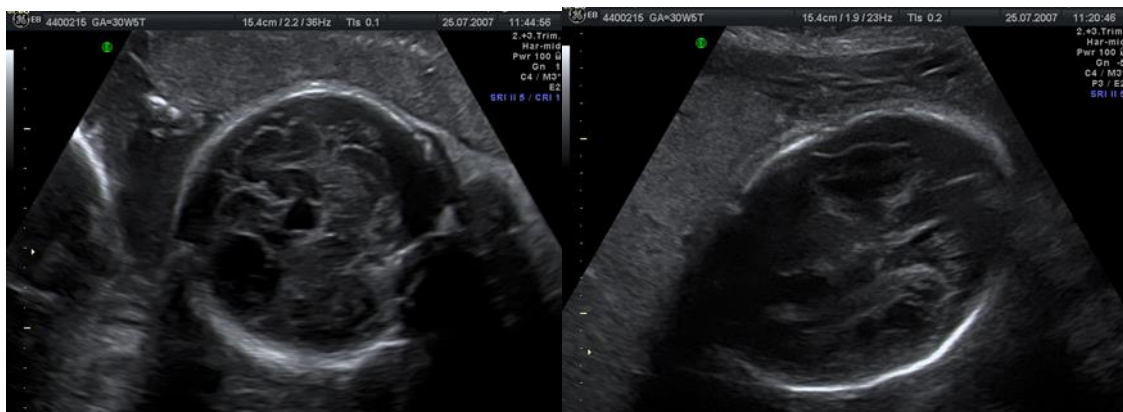


Abbildung 67: 2.Geminus mit Porenzephalie und Gyrierungsstörung; Schwangerschaftsabbruch bei Fetofetalem Transfusionssyndrom in der 32. Schwangerschaftswoche und IUFT des 1. Geminus [23]

In genanntem Zeitraum kam es drei Mal zur Diagnosestellung der Hydranenzephalie. Dabei fielen alle Kinder mit massiver Ventrikulomegalie (Ventrikelweite 16-36,4 mm) und ohne Entwicklung der Großhirnhemisphären auf. Nach Diagnosestellung und Bestätigung durch das fetale MRT, entschieden sich zwei Eltern für den Schwangerschaftsabbruch durch Fetozid in der 33+3. SSW und 27+6. SSW.

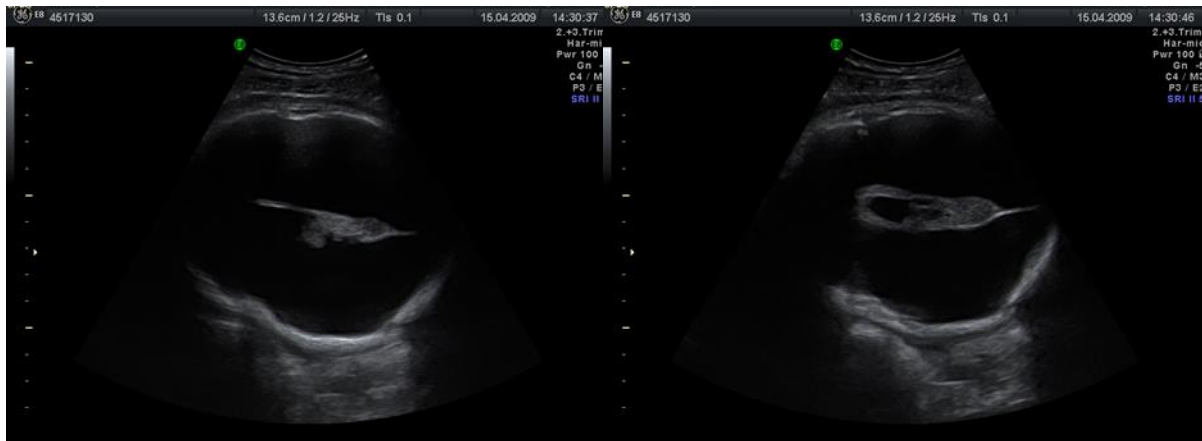


Abbildung 68: Hydranenzephalie; Schwangerschaftsabbruch in der 34. Schwangerschaftswoche [23]

Ein Kind wurde in der 31+6. SSW per primärer Sectio bei zunehmendem Hydrozephalus entbunden. In der postnatalen Sonografie imponierten extrem erweiterte Ventrikel ohne Nachweis von Hirnparenchym im parietalen Cortexbereich sowie einer deutlich verringerten Hirndurchblutung. Bei Hirndruckzeichen kam es zur Ventrikelpunktion, welche am siebten Tag wiederholt werden musste. Das Kind verstarb jedoch am siebten Lebenstag.

### 3.2.7 Zerebrale Dysgenesien

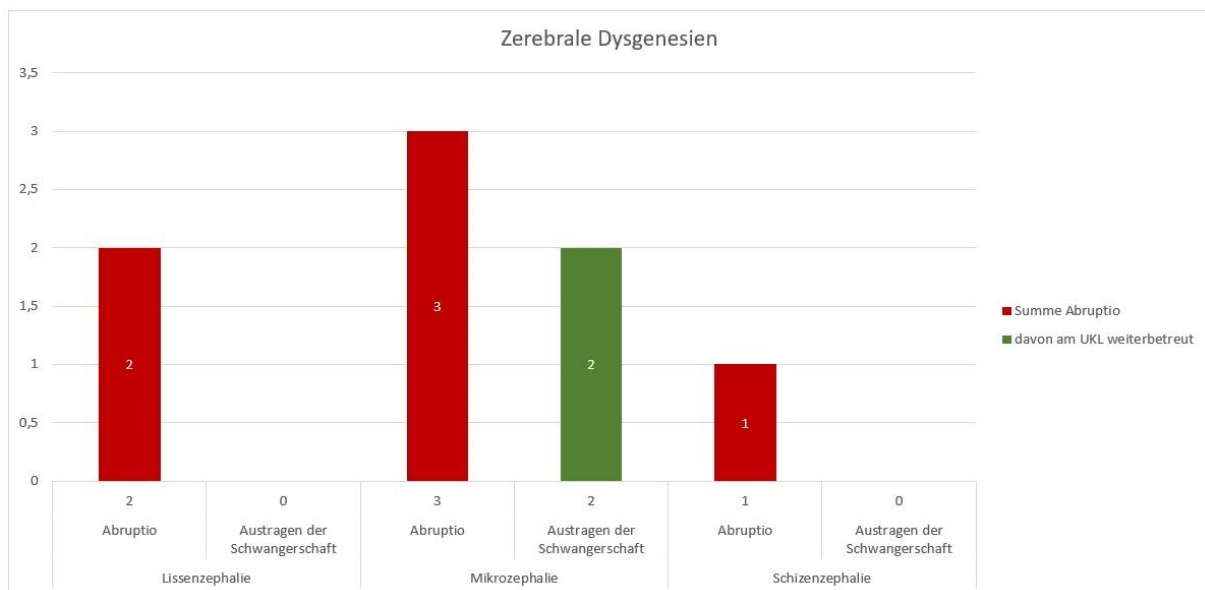


Abbildung 69: Outcome bei Zerebralen Dysgenesien

#### 3.2.7.1 Mikrozephalie

Fünffmalig trat eine Mikrozephalie auf, wobei drei Schwangerschaften bei infauster Prognose zwischen der 33+2. bis 34+1. SSW durch Fetozid beendet wurden.

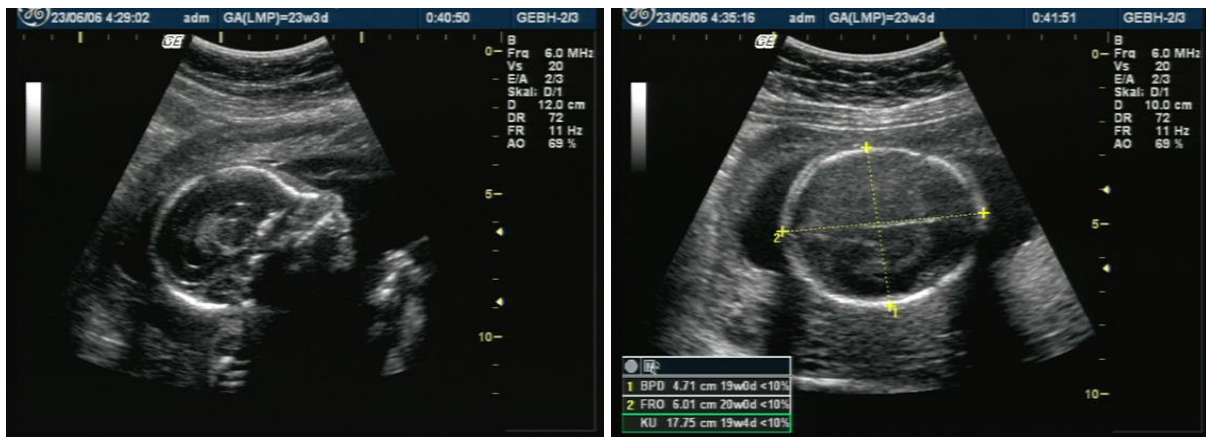


Abbildung 70: Mikrozephalie; Schwangerschaftsabbruch in der 34. Schwangerschaftswoche [23]

Zwei Kinder mit pränatal diagnostizierter Mikrozephalie wurden in der 37+6. SSW und in der 39+1. SSW spontan geboren. Davon fiel das 2006 geborene Kind nicht nur mit Mikrozephalie, sondern auch mit parieto-occipitaler Lissenzephalie und Fusionsanomalie der Thalami auf und entspricht damit eher einer Mikrolissenzephalie. Das im Kinderheim lebende Kind konnte bis 2009 am UKL weiterbetreut werden und fiel in der Nachbetreuung schwer eingeschränkt (GdB 100, Pflegestufe 5) mit ausgeprägter statomotorischer und mentaler Retardierung, BNS-Epilepsie und Optikusatrophie auf.

Aufgrund maternaler schlecht eingestellter Phenylketonurie in der Schwangerschaft, zeigte sich beim zweiten Kind zudem eine Hyperphenylalaninämie. Diese geht mit deutlich motorischer Entwicklungsverzögerung, die einen Rollstuhl notwendig machen, einer schweren mentalen Retardierung sowie einer Beeinträchtigung der Kommunikation (GdB 80, Pflegestufe 5) einher.

### 3.2.7.2 Lissenzephalie und Schizenzephalie

Bei zweimalig diagnostizierter Lissenzephalie sowie einmaliger diagnostizierter beidseitig offener Schizenzephalie entschieden sich die Eltern jeweils für den Schwangerschaftsabbruch durch Fetozid mit Todgeburt zwischen der 24+4. und 30+1. SSW. Bei allen drei Schwangerschaften konnte eine genetische Assoziation ausgeschlossen werden.

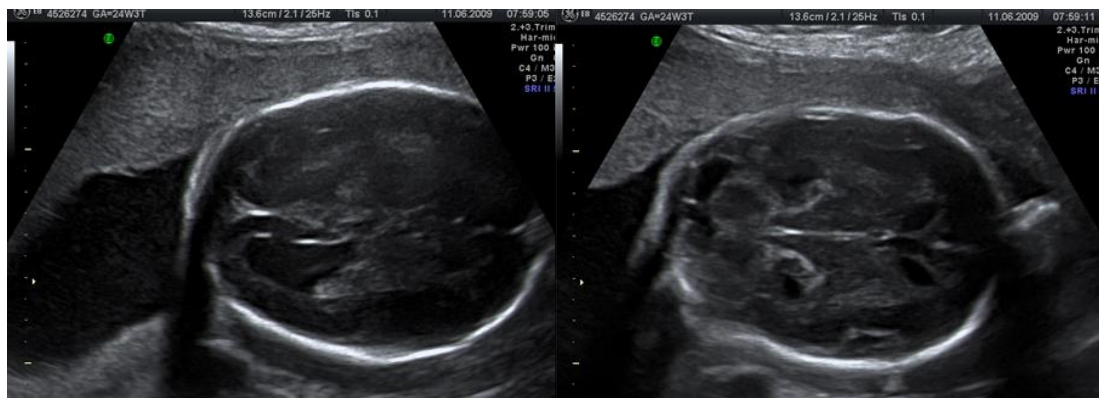




Abbildung 71: Lissenzephalie mit Ventrikulomegalie; Schwangerschaftsabbruch in der 25.Schwangerschaftswoche [23]

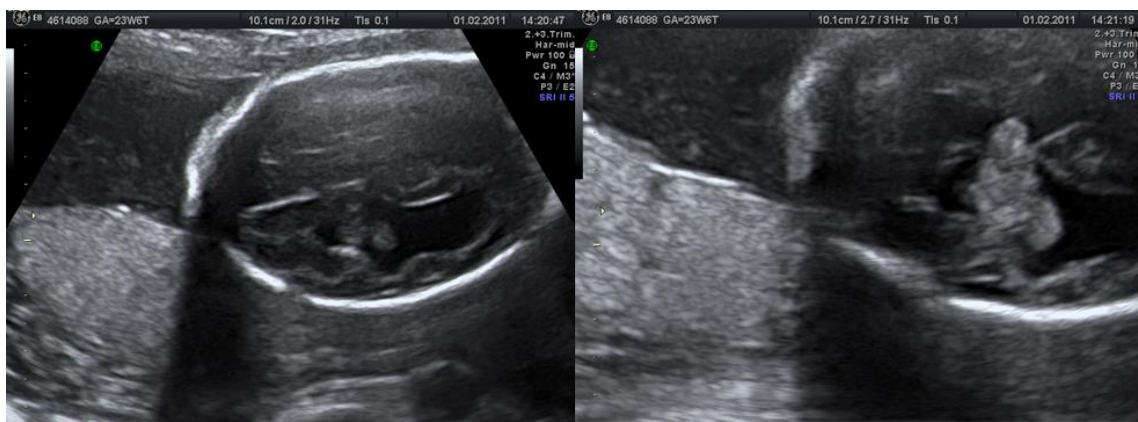


Abbildung 72: Schizenzephalie (im MRT: beidseits offene Schizenzephalie, rechtsseitig zwei Spaltbildungen sowie betonte Hinterhörner der Seitenventrikel); Schwangerschaftsabbruch in der 25. Schwangerschaftswoche [23]

### 3.2.8 Andere Fehlbildungen

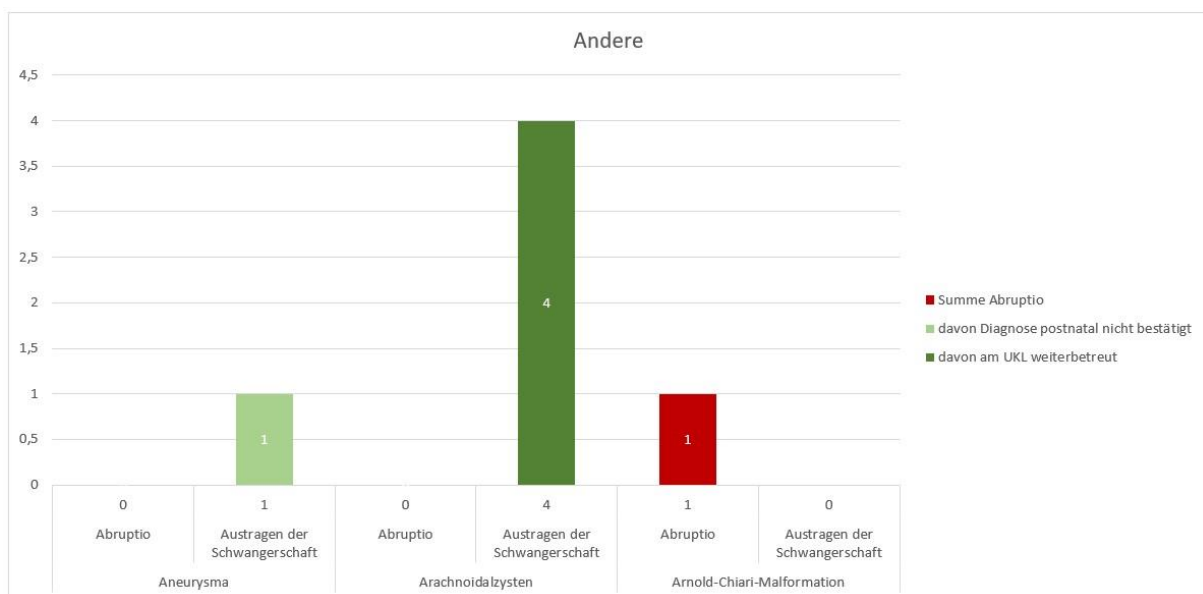


Abbildung 73: Outcome anderer Fehlbildungen



In der Nachbereitung zeigten sich vier Kinder mit festgestellter Arachnoidalzyste komplett asymptomatisch. Es muss jedoch angemerkt werden, dass sich die Zyste bei zwei dieser vier Kinder allerdings in der mittleren Schädelgrube befand und nicht cerebellär verdrängend wirkten.

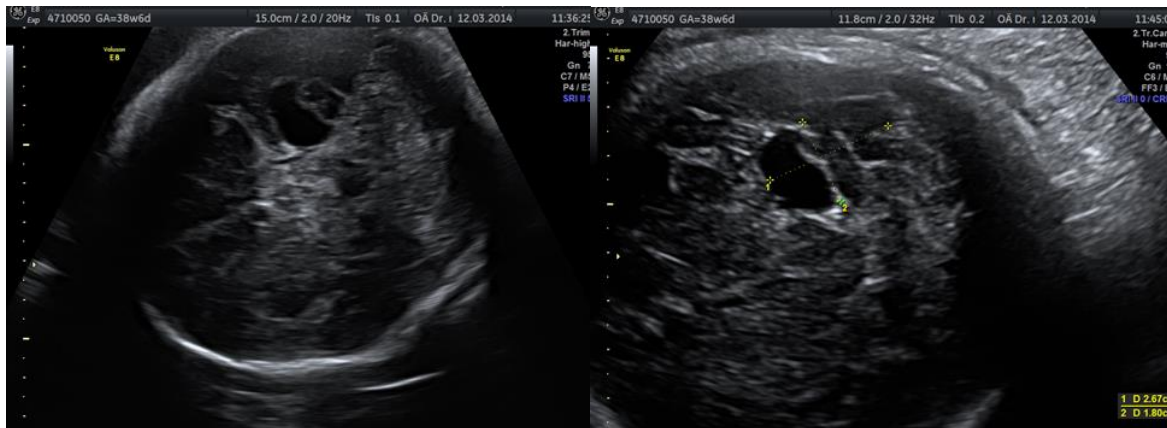


Abbildung 74: Arachnoidalzyste rechts temporal ohne raumfordernde Wirkung; Spontangeburt in der 40.Schwangerschaftswoche [23]

In einem Fall bestätigte sich die Diagnose eines Aneurysmas bzw. arteriovenöser Malformation der hinteren Schädelgrube nicht. Das 2008 primäre Sectio in der 40+2. SSW geborene Kind zeigte postnatal einen kräftig durchflossenen Sinus transversus ohne pathologischen Wert.



Abbildung 75: Verdacht auf ein Aneurysma der Vena geleni DD AV-Malformation der hinteren Schädelgrube; Spontangeburt in der 41. Schwangerschaftswoche [23]

In einem anderen Fall entschieden sich die Eltern bei Geminigravidität und pränatal diagnostizierter Arnold-Chiari-Malformation beider Föten zum Abbruch der Schwangerschaft in der 21+1. SSW, wobei der Subtyp nicht beschrieben wurde. Beim zweiten Fötus fiel nebenbefundlich noch eine Fallot-Tetralogie sonografisch auf.

Fehlbildung		Schwangerschaft		Postnatal verstorben	Dianose nicht be- stätigt	Am UKL weiter- behandelt
		<i>abgebrochen</i>	<i>ausgetragen</i>			
<b>Neuralrohrdefekte</b>	Spina bifida	51	28	3	2	24
	Anenzephalus	11	0	0	0	0
	Enzephalozele	8	1	0	0	1
	Occipitale Meningozele	4	1	0	0	1
<b>Ventrikulomegalie</b>		12	35	2	9	15
<b>Blutung</b>		2	9	1	0	8
<b>Balgenagenesie</b>	ohne weitere ZNS-Fehlbildungen	8	14	1	3	6
	mit weiteren ZNS-Fehlbildungen	13	5	0	0	2
<b>Holoprosenzephalie</b>		12	3	2	0	1
<b>Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube</b>	Dandy-Walker-Malformation	6	5	2	1	2
	Vermishypoplasie	5	2	0	0	0
	Megacisterna magna	0	2	0	0	2
<b>Tumore und destruktive Auffälligkeiten</b>	Tumor	2	2	2	0	0
	Porenzephalie	1	1	0	0	1
	Hydranenzephalie	2	1	1	0	0
<b>Zerebrale Dysgenesien</b>	Mikrozephalie	3	2	0	0	2
	Lisenzephalie	2	0	0	0	0
	Schizenzephalie	1	0	0	0	0
<b>Arachnoidalzysten</b>		0	4	0	0	4
<b>Aneurysma</b>		0	1	0	1	0
<b>Arnold-Chiari-Malformation</b>		1	0	0	0	0
<b>GESAMT</b>		<b>144</b>	<b>116</b>	<b>14</b>	<b>16</b>	<b>69</b>

Tabelle 3: Übersicht über das Gesamtoutcome der erhobenen kongenitalen ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig im Zeitraum von 2003-2014

## 4 Diskussion

### 4.1 Auswertung der Ergebnisse

Fehlbildungen des Zentralnervensystems gehören zu den häufigsten pränatal diagnostizierten Befunden. Man geht davon aus, dass zirka 1 von 100 Lebendgeburten eine ZNS-Anomalie aufweist [3,2]. Die Prävalenz der einzelnen Anomalien ist pränatal kaum exakt zu bestimmen. Das genaue Ausmaß sowie das Outcome der Fehlbildungen ist erst postnatal sichtbar, wodurch wiederum die pränatale Prognoseabschätzung und Beratung erschwert wird [69]. Durch die technisch immer präziser werdenden bildgebenden Verfahren verbessert sich jedoch auch die klinische Interpretationsmöglichkeit.

Lediglich 16 von 260 pränatal diagnostizierte Hauptdiagnosen im betrachteten Zeitraum der Jahre 2003-2014 am UKL konnten nicht bestätigt werden. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 93,85 %. Am häufigsten (n=9) zeigte sich die Diagnose in der Gruppe der Ventrikulomegalie bei milder bis moderater Form postnatal falsch positiv.

Der Anteil medizinischer Interruptiones bei Diagnosestellung einer ZNS-Fehlbildung war im untersuchten Zeitraum groß, wobei es starke Abweichungen zwischen den einzelnen Fehlbildungen gab. Insgesamt entschied sich die Mehrheit der Eltern (n=144) für die Beendigung der Schwangerschaft. Die Rate der Interruptiones überwog in den Gruppen der Neuralrohrdefekte (71,2 %), Holoprosenzephalie (80 %) und Balkenagenesie mit zusätzlicher ZNS-Beteiligung (72,2 %) die der Lebendgeburten.

#### 4.1.1 Neuralrohrdefekte

Die Diagnose Spina bifida stellt mit einer Prävalenz von 0,49-2 Fällen/1.000 Geburten eine der am häufigsten auftretende angeborene Fehlbildung dar [15,2,14]. Auch in dieser Arbeit ist sie eine der größten Gruppen mit 79 von 260 Fällen. Wie in der Literatur dargelegt [17], zeigten sich die meisten lumbal bzw. lumbosakral lokalisiert und im Falle der Spina bifida aperta ein häufigeres Vorkommen von Myelomenigozele gegenüber der Meningozele. Eine Assoziation mit Chromosomenanomalie (Trisomie 13 und Trisomie 18) konnte in 3,8 % erfasst werden, entgegen der von Entezami et al. beschriebenen 10%igen Wahrscheinlichkeit [17,18]. Häufig vorkommenden extrakranielle Begleitfehlbildungen, wie Herzfehler oder Klumpfußstellung [17], konnten in 37,2 % nachgewiesen werden.

19 der 24 Lebendgeburten wurden durch die primäre Sectio entbunden. Greene et al. [105] veröffentlichten 2016, dass ein Kaiserschnitt keinen Vorteil auf die Shunt-Rate oder die motorische Funktionalität erbrachte. Somit ist unter Risikoabwägung durchaus vor allem in Bezug auf die maternale Morbidität eine vaginale Entbindung zu erwägen.

Zwischen 2003 und 2014 war bei 21 der 24 nachbetreuten Lebendgeburten die postnatale Zelendeckung am ersten Lebenstag das Standardverfahren bei Spina bifida. Im Vergleich zeigte die MOMS-Studie jedoch ein deutlich verbessertes Outcome in mentalen und motorischen Fähigkeiten bei pränataler Zelendeckung sowie die Reduzierung des postnatalen Shuntbedarfes und Hinterhirnherniationen gegenüber der postnatalen Zelendeckung. [27]. Allerdings wies die pränatale Zelendeckung auch eine erhöhte Rate an geburtshilflichen Komplikationen wie Frühgeburtlichkeit, vorzeitigem Blasensprung, vorzeitige Plazentalösung, Uterusdehiszenz sowie maternale Morbidität und eine höhere Anzahl an primären Kaiserschnitten auf. Hierbei wurden zwei Gruppen an drei US-amerikanischen Zentren randomisiert: die postnatale operative Versorgung der Myelomeningozele und die pränatale Deckung vor der 26. SSW mittels Laparotomie und Hysterotomie. Das Outcome wurde anhand von Kognition und Motorik nach einem Jahr und 2,5 Jahren sowie Shuntversorgung und Revisionsanzahl verglichen. [106,27].

Diskutiert werden aktuell die Vorteile der fetoskopischen Deckung gegenüber der offenen Variante [106]. So zeigte sich, dass es in Mortalität und Shuntnotwendigkeit keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab. Die perkutane fetoskopische Versorgung war mit einer höheren Rate an vorzeitigem Blasensprünge, Frühgeburtlichkeit und Dehiszenzen bzw. Leckagen der Reparaturstelle assoziiert. Somit bedarf es postnatal häufig einer erneuten Deckung. In der offenen Methode gab es jedoch mehr Uterusdehiszenzen. Es konnte auch aufgezeigt werden, dass die Kombination aus fetoskopischer Operation mit maternaler Laparotomie die Frühgeburtsrate gegenüber der perkutanen fetoskopischen Operation reduzieren kann [106].

Nur in einem Fall erfolgte 2003 in Bonn eine perkutane fetoskopische Patchabdeckung in der 25+3. SSW, wobei am zweiten Lebenstag eine erneute operative Versorgung nötig wurde. Das Kind wurde in der 30+1. SSW bei drohender Frühgeburt per sek. Sectio geboren. Es folgten mehrmalige Ventrikelpunktionen und am 14. Lebenstag eine Anlage eines ventrikuloperitonealen Shunts mit Revision am 35. Lebenstag.

Bei den fast ausschließlich postnatal operierten Kindern mit Myelomeningozele zeigten sich im Langzeitoutcome vor allem leichte bis schwere motorische Beeinträchtigungen mit Hilfsmittelbedarf (83,3 %) sowie eine deutliche Tendenz bezüglich vegetativer Einschränkung, wie etwa neurogene Blasenentleerungsstörungen (79,2 %) und Stuhlentleerungsstörungen (58,3 %). Kognitiv waren häufig keine bis lediglich leichte Einschränkungen zu verzeichnen (82,3 %). Insgesamt fiel die Wahl aufgrund der Diagnose überwiegend auf geförderte Bildungseinrichtungen (64,7 %). In acht Fällen war bei Kindern mit Spina bifida und Ventrikulomegalie (n=16) eine Shuntversorgung nötig (50 %).

In einer Studie von Houtrow et al. [107] wurde das Outcome zwischen pränataler und postnatal operativen Versorgung im Schulalter verglichen. Diese ergab bezüglich des adaptiven Verhaltens keinen signifikanten Unterschied. Allerdings zeigte sich eine verbesserte Motorik mit verringertem Hilfsmittelbedarf, eine niedrigere Rate an Hirneinklemmung, geringere Shuntnotwendigkeit bzw. nötigen Revisionen, eine höhere Lebensqualität und verringerte Auswirkung auf die Familie bei pränatal operierten Kindern. Geringe Evidenz zeigte eine verbesserte kognitive Funktion.

Aus Sicht des neurologischen Outcomes ist somit zusammenfassend ein pränataler Defektverschluss als Standardverfahren anzubieten. Dieser sollte jedoch in Verhältnis zu den genannten geburtshilflichen Risiken gestellt werden und an spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Im Gegensatz zum aktuellen Stand, gab es im Untersuchungszeitraum (2003 bis 2014) kaum Angebot und Daten und dementsprechend noch keine Empfehlung zur pränatalen Fetalchirurgie, was das Überwiegen der postnatalen Zelendeckungen erklärt.

In einer retrospektiven Studie von Weaver et al (2021) [108] wurden zwischen 1995 und 2015 eigene Daten am Children's Hospital of Pittsburgh erhoben und mit denen der MOMS-Studie verglichen und zudem deren Langzeitoutcome betrachtet. 85,9 % benötigten eine Shuntversorgung, davon 40 % der pränatalen Gruppe und 82 % der postnatalen Gruppe, was die These der MOMS-Studie bestätigt. Jedoch ist nicht sicher, ob eine pränatale Zelendeckung oder strenge Einschlusskriterien für die postnatale Shuntversorgung (z. B. klinische Merkmale eines erhöhten intrakraniellen Drucks, zunehmendem okzipitofrontalem Kopfumfang, zunehmender Ventrikulomegalie) einen Unterschied in Bezug auf die Shunt-Raten ausmachen. Zudem kam es zu höheren Raten des Tethered Cord Syndroms bei pränatalem Verschluss. Hier zeigte die MOMS-Studie keine statistische Signifikanz (relatives Risiko von 6,15, 8 % pränataler Verschluss vs. 1% postnataler Verschluss,  $p = 0,06$ ). In der postnatalen Kohorte ist die Rate an nötigem Detetheringeingriffen nach 30 Monaten im Vergleich zu 12 Monaten um das 10-fache erhöht. Das Risiko für ein Tethered Cord Syndrom in der pränatalen Kohorte zeigte sich bei 1,8 % nach 12 Monaten und 8 % bei längerer Nachbeobachtung.

Es zeigte sich außerdem, dass die pränatale Rekonstruktion weniger stabil ist, da das Gewebe anfälliger ist und der Eingriff zur fetalen Risikominimierung schnell durchgeführt werden muss, was zu Wundkomplikationen führen kann und ein Risiko für motorische Funktionseinschränkungen darstellt.

Dadurch besteht die Vermutung, dass in der pränatal operierten Kohorte mit zunehmendem Alter auch die motorische Funktionseinschränkung stärker ausfallen könnten als erwartet; vor

allem bei höherer Inzidenz des Tethered Cord-Syndroms im Vergleich zum postnatalen Verschluss. Es ist somit nicht sicher, ob die pränatale oder postnatale Defektdeckung die motorische Funktion im Langzeitoutcome verbessert. Die Studie deutet darauf hin, dass es im Langzeitoutcome wahrscheinlich nicht so einen gravierenden Unterschied zwischen pränataler und postnataler Defektdeckung gibt, wie in der MOMS-Studie vermutet [108].

Die in der Literatur [109] beschriebene häufige Assoziation zwischen Myelomeningozele mit Arnold-Chiari-Malformation Typ II, konnte auch durch die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigt werden. In 54 von 79 Fällen wurde sie nachgewiesen. Bei 14 von 24 nachbetreuten Lebendgeburten wurde sie meist von schwerer Ventrikulomegalie begleitet.

Aufgrund der aktuell präzisen pränatalen Diagnostik mittels Ultraschall wird der Schwangeren eine frühzeitige Feststellung und somit Entscheidung ermöglicht. Dies hat zur Folge, dass eine signifikante Reduktion der Geburtenrate [110] schwer betroffener Föten zu beobachten ist. Demnach zeigte sich im direkten Schwangerschaftsoutcome, z. B. bei Anenzephalus, eine 100%ige Abbruchrate zwischen der 13+1. und der 23+5. Schwangerschaftswoche. Bei Enzephalozele betrug diese 88,8 %, bei occipitaler Meningozele 80 %, bei Holoprosenzephalie 80 % und Spina bifida 64,5 %.

#### 4.1.2 Ventrikulomegalie

Eine große Relevanz stellt die Ventrikulomegalie dar, wobei sich die Inzidenz von 0,49-2/1.000 Geburten [3,2] ebenfalls in der Arbeit widerspiegelt. Ventrikulomegalien können isoliert oder aufgrund von anderen Hirnfehlbildungen, Chromosomenstörungen oder destruktivem Geschehen, wie etwa Blutung oder Infektionen, vorkommen. Die Prognose unterscheidet sich dabei deutlich [33,34]. Insgesamt traten 158 bestätigte Ventrikulomegalien, meist in Kombination mit anderen Hirnfehlbildungen auf. Es zeigt sich, dass die Spina bifida, als extrazerebrale Fehlbildung, neben der Balkenagenesie, als intrazerebrale Fehlbildung, am häufigsten mit einer Ventrikulomegalie assoziiert ist [36,3]. Auch dies konnte in den untersuchten Patientengruppen bestätigt werden: 80 % der Ventrikulomegalien waren mit Balkenagenesie und 62 % mit Spina bifida assoziiert.

Von insgesamt 167 isolierten und kombinierten Ventrikulomegalien bestätigte sich bei neun Kindern die sonografisch diagnostizierte milde bis moderate Form der Ventrikulomegalie nicht. Somit zeigte diese Gruppe die höchste Rate an falsch positiven Fällen von 5,4 % (Sensitivität: 94,61 %). In zwei Fällen erfolgte eine zusätzliche fetale MRT-Untersuchung. In Studien zur Untersuchung der Ventrikulomegalie wird häufig die pränatale sonografische Diagnostik als

valide Methode mit hoher Sensitivität angeführt [111,112]. Davis [34] stellt die Ventrikulomegalie als dynamischen Prozess dar, welcher fast immer mit anderen intrakranialen oder extrakranialen Anomalien vergesellschaftet ist. Sie kann als milde Ventrikulomegalie beginnen und zu einem schwerwiegenden Befund fortschreiten. Eine milde Ventrikulomegalie ohne Progression kann zur Normvariante werden. Eine genaue Untersuchung nach Begleitfehlbildungen, fetalen Infektionen und Chromosomenanomalien sind von großer Bedeutung [113,34,31]. Dabei sollte im axialen Schnitt mit der Untersuchung der hinteren Schädelgrube begonnen werden, um eine Spina bifida oder Arnold-Chiari-Malformation Typ II feststellen zu können. Für den Ausschluss weiterer Anomalien, ist eine anschließende Betrachtung in Koronar- und Sagittalebene durch die fetalen Fontanellen empfehlenswert [114]. Unter Zuhilfenahme von Volumensonographie, 3D-Ultraschall und MRT kann die Diagnostik zusätzlich verbessert werden [115–117].

Von den insgesamt 158 bestätigten Ventrikulomegalien zeigte sich bei 8,9 % der Kinder (n=14) eine Assoziation mit chromosomalen Abberationen.

Hierbei handelte es sich um Aneuploidien wie Trisomie 18 (n=4), Trisomie 21 (n=2) und Trisomie 13 (n=1), Triploidien (n=2), L1CAM-Syndrom(n=3); Cri-du-Chat-Syndrom (n=1) sowie LAMA 2-Mutation (n=1). Diese waren zumeist mit der schweren Form der Ventrikulomegalie assoziiert.

In einer Metaanalyse (13 Studien, n=690) von Snijders und Nicolaides wird eine Assoziation von Chromosomenabberationen bei Ventrikulomegalie von 13 % beschrieben. Zumeist handelte es sich hierbei um Trisomie 21 und Trisomie 13 sowie Triploidie. Chromosomenanomalien waren dabei häufiger bei Ventrikulomegalie mit neurologischen Begleitfehlbildungen zu finden als bei isolierter Ventrikulomegalie (17 % versus 2 %). Hier traten sie jedoch vorwiegend bei milden bis moderaten Ventrikulomegalien auf [39].

Auch in dieser Arbeit waren die Aneuploidien unter den Chromosomenanomalien im gesamten Ventrikulomegaliekollektiv mit 4,4 % am stärksten vertreten. In der Metaanalyse von Gaglioti et al. lag diese bei 3-15 % [37]. In der Untergruppe der Ventrikulomegalien trat der X-linked Hydrozephalus mit Aquäduktstenose als Chromosomenanomalie mit drei Fällen am häufigsten auf. Für einen X-linked Hydrozephalus (L1CAM-Syndrom) wird in der Literatur eine Prävalenz von 0,4-0,8/ 1.000 Geburten beschrieben [118].

Nach Spina bifida und Balkenagenesie stellt die Aquäduktstenose eine der häufigen Ursachen für eine Ventrikulomegalie dar [42]. Insgesamt konnten 19 Ventrikulomegalien aufgrund von Aquäduktstenosen erfasst werden. Davon wurden 11 Kinder am UKL weiterbetreut. Drei der

11 Kinder zeigten einen schwer auffälligen Entwicklungsverlauf v. a. in Motorik, Kognition und Verhalten bei Zerebralparese. Drei andere waren motorisch und zwei weitere kognitiv leicht beeinträchtigt. 36,4 % (vier von 11 nachbetreuten Kindern) waren entwicklungsneurologisch unauffällig. Bei insgesamt sieben Kindern war eine Shuntversorgung notwendig (63,6 %), bei einem Kind eine Ventrikulostomie. Eine Epilepsie trat im Patientenkollektiv bei Aquäduktstenose dreimalig (27,3 %) auf. In einer Studie von Tonetti et al. zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Hier war die kongenitale Aquäduktstenose (n=41) in 68 % mit neurologischen Entwicklungsstörungen, 48,8 % mit Epilepsie und 9,8 % (n=4) mit Zerebralparese vergesellschaftet. Auch in dieser Studie war in 78 % der Fälle eine Shuntableitung notwendig, bei dem Rest musste eine Ventrikulostomie durchgeführt werden. Nur 32 % zeigten sich neurologisch unauffällig [119].

In der Nachbetreuung der 15 Kinder mit Ventrikulomegalie trat bei fünf Kindern eine Epilepsie auf. Einmalig bei Ventrikulomegalie nach Infektion, einmalig in Verbindung mit LAMA2-Genmutation sowie dreimalig bei Aquäduktstenose. Vier dieser fünf Kinder waren mit einem Shunt versorgt.

In der Literatur spielt die durch Shunt-Implantation beim Auftreten einer Epilepsie eine wichtige Rolle [120–122]. Die Inzidenz wird mit 20-50 % beschrieben [120]. Es wird angenommen, dass das Einführen des Katheters, der Vorhandensein des Fremdkörpers selbst, die Bohrlochposition, die Anzahl der Shunt-Revisionen sowie die Ätiologie und die damit einhergehenden Einschränkung mit dem Epilepsierisiko zusammenhängen. Zudem bürgt eine frühe Implantation ein Risiko für die Shuntobstruktion. Folglich haben Kinder unter 2 Jahren ein höheres Risiko für das Auftreten einer Epilepsie. [120]. Eine verbundene Infektion nach Intervention verdoppelt das Epilepsierisiko [121].

Außerdem ergab sich eine Geschlechterverteilung von 27 männlichen und 11 weiblichen Kindern in der Untergruppe der bestätigten Ventrikulomegalie (n=38). In der Literatur ist die Geschlechterverteilung sehr heterogen, jedoch sind ebenso tendenziell mehr männliche als weibliche Kinder betroffen [35,123,31].

#### 4.1.3 Intrakranielle Blutung

Ein weiterer Grund für eine Ventrikulomegalie, stellt die fetale Hirnblutung dar. Zumeist handelt es sich dabei um eine intraventrikuläre Blutung. Eine Ursache hierfür zu finden ist oft nicht leicht, jedoch von immenser Bedeutung, da zeitige Diagnosestellung, engmaschige Überwachung und ein zügiger operativer Eingriff langfristige Beeinträchtigungen reduzieren können



[49,44]. Von 11 aufgetretenen Hirnblutungen konnte in einem Fall eine Alloimmunthrombozytopenie festgestellt werden. Die beschriebene Inzidenz liegt dafür bei ca. 1/1.000 bis 1/5.000 Kindern [45,43]. Die Folge sind mit bis zu 80 % Wahrscheinlichkeit beschriebene schwerwiegende neurologische Entwicklungsstörungen bis hin zur perinatale Mortalität von 48-59 % [45,43,124,44]. Anti-HPA1a-Antikörper sind die häufigste Ursache für eine Alloimmunthrombozytopenie [45,124].

Generell gehen fetale Hirnblutungen fast immer mit einem schlechten neurologischen Outcome einher – besonders schwergradige intraventrikulärer Blutungen [47,50].

Im Langzeitoutcome zeigten sich bei den acht am UKL nachbetreten Kindern vor allem in Motorik (75 %), Verhalten (50 %) und Kognition (75 %) deutliche Einschränkungen mit teilweise spastischer Hemi- oder Zerebralparese. Alle nachbetreuten Kinder gehen einem integrativen oder geförderten Bildungsweg nach.

#### 4.1.4 Balkenagenesie

Mit einer Inzidenz von 1:4.000 Geburten [51,56], spielt die Gruppe der Balkenagenesie ebenfalls eine wichtige Rolle. In der vorliegenden Arbeit wird sie auf eine Fallzahl von n=40, also 15,4 % beziffert.

Die isolierte Balkenagenesie wird als guter prognostischer Faktor mit einer Wahrscheinlichkeit von ca. 15 % für Beeinträchtigungen beschrieben [55,125,126]. Tritt die Balkenagenesie hingegen mit anderen Fehlbildungen oder syndromalen Erkrankungen auf, verschlechtert sich das Outcome [55]. Diese Unterschiede der zu erwartenden Ergebnisse müssen bei der Elternberatung entsprechend berücksichtigt werden.

Wurde eine Balkenagenesie ohne weitere Auffälligkeiten diagnostiziert, so entschieden sich 8 von 22 Eltern (36,4 %) für einen Schwangerschaftsabbruch. Wurden neben der Balkenagenesie weitere neurologische Fehlbildungen festgestellt, wurden 13 von 18 Schwangerschaften (72,2 %) abgebrochen. In beiden Gruppen waren jeweils 7 der abgebrochenen Schwangerschaften mit nichtneurologischen Auffälligkeiten wie Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, intestinale Anomalien, Herzvitien oder Nierenauffälligkeiten assoziiert.

Insgesamt konnte bei 4 Kindern (10 %) eine Chromosomenanomalie festgestellt werden, davon dreimalig bei isolierter Balkenagenesie. Hierbei handelte es sich jeweils einmalig um eine Trisomie 21, eine Translokation auf Chromosomen 13 und 17 sowie zweimalig um eine Trisomie 18.

Ähnlich wie bei Romaniello und Moutard et al. beschrieben, waren am UKL mit 65 % mehr männliche Kinder mit einer Balkenagenesie betroffen. In der Studie von Romaniello betrug die Rate an männlichen Betroffenen 56 % [127]. Bei Moutard et al. sogar 64,7 % [125].

Bei der Betrachtung des Outcomes werden beide Gruppen gesondert betrachtet. Wie oben beschrieben, zeigten sich von den insgesamt sechs Kindern mit isolierter Balkenagenesie bei drei nur milde Einschränkungen, z. B. im Sehvermögen oder mit Tonusasymmetrie. Sie wurden zwischen zwei und fünf Jahre nachbetreut. Kein Kind dieser Gruppe benötigte einen Shunt. Dagegen wurden bei den anderen drei Kindern deutliche Entwicklungs-, und Sprachstörung sowie Einschränkungen in Motorik, Verhalten und Kognition. Sie wurden zwischen 5 bis 9 Jahren nachbetreut. Diese drei besuchen Lernförderschulen und fielen unter anderem mit Enuresis oder Epilepsie auf. Bereits Moutard et al. beschreibt jene anfänglich nicht vermutete Heterogenität mit der Begründung, dass bei bekannten Studien das Follow-up meist zu kurz betrachtet wird. Hier wurde eine neuropsychologische Bewertung nach 2, 4 und 6 Jahren durchgeführt. Mit zunehmendem Alter nahm die Anzahl der Kinder mit einem IQ im unteren Bereich zu und Verhaltens- und Aufmerksamkeitsprobleme sowie Langsamkeit wurden deutlich [125].

Palmer et al. beschreibt bei isolierter Balkenagenesie eine Chance von ca. 25 % für eine geistige Behinderung. Bei normalen kognitiven Fähigkeiten können im Verlauf noch milde entwicklungsneurologische Defizite auftreten [128].

Ist die Balkenagenesie darüber hinaus mit anderen Anomalien vergesellschaftet, ist das Outcome oft schlecht [47]. Bei Patienten mit zusätzlicher telencephaler Dysgenese oder vergesellschafteten syndromalen Form wurden schwere neurologische Defizite, Entwicklungsverzögerung und Intelligenzminderung beobachtet [129]. Aufgrund der Variabilität der Begleitfehlbildungen, zeigen sich im Langzeitoutcome ebenfalls Unterschiede. Eine Vergleichbarkeit wird dadurch erschwert. In dieser Arbeit fiel vor allem bei dem ersten von zwei langzeitbetreuten Kindern eine deutliche motorische Einschränkung bei begleitender Kleinhirnhypoplasie sowie Porenzephalie auf. Eine Shuntversorgung und mehrfache Revisionen waren hier nötig. Zudem konnten Epilepsie, Entwicklungsstörung und Sehschwäche nachgewiesen werden. Das zweite Kind zeigte neben der Balkenagenesie noch eine interhemisphärische Zyste Typ 2 und frontale Pachygyrie. Dieses Zusammenspiel hatte eine starke Verhaltensauffälligkeit zur Folge. Eine leichte Beeinträchtigung wurde zudem in der Motorik und Kognition sichtbar.

Margari et al. beschreibt das Outcome bei Balkenagenesie zusammenfassend als sehr variabel mit asymptomatischen Formen über leichte bis hin zu schweren neurologischen Entwicklungsstörungen. Generell ging in der Studie mit 61 untersuchten Fällen eine Balkenagenesie häufig

mit kognitivem Defizit, anderen neurologischen Entwicklungsstörungen, Epilepsie und isolierten EEG-Anomalien einher. Dabei zeigte sich eine leichte Intelligenzminderung bei isolierter Form, während Epilepsien häufiger bei neurologischen Begleitfehlbildungen auftraten. Begleit-anomalien sind somit ein wichtiger Prognosefaktor [130].

#### 4.1.5 Holoprosenzephalie

Im Gesamtkollektiv wurde die Holoprosenzephalie 15-mal diagnostiziert. In der Literatur wird bei Holoprosenzephalie eine häufige Assoziation mit Gesichtsfehlbildungen beschrieben [57,58]. In dieser Untersuchung wurden bei 8 von 15 Kindern Gesichtsfehlbildungen diagnostiziert – vor allem Lippenkiefergaumenspalten, Arhinie und Nasenbeinhypoplasie, hyperecho-gene Linsen, Hypothelormismus und Maxillahypoplasie. Ferner zeigten sich auch extrakranielle bzw. extrafaziale Fehlbildungen wie Herzfehler, Nieren- und Darmfehlbildungen sowie Fuß- oder Handfehlstellungen. Somit hatten insgesamt 10 von 15 Kinder (66,7 %) der Kohorte Be-gleitfehlbildungen. Wie sich in der Nachbetreuung eines Kindes bestätigen ließ, können jene bei der Minorform der lobären Holoprosenzephalie allerdings auch komplett fehlen [57].

Für Holoprosenzephalie sind ebenfalls endokrine Störungen wie Diabetes insipidus, Nebennie-renhypoplasie, Hypogonadismus, Schilddrüsenhypoplasie oder Wachstumsmangel [57,131] ty-pisch. Zwei der drei nachbetreuten Kinder zeigten einen Wachstumshormonmangel.

Das Auftreten einer Holoprosenzephalie kann eine Vielzahl an Ursachen haben, wobei in 24-47 % der Fälle von chromosomalen Störungen ausgegangen wird. Dementsprechend wird stets eine Karyotypisierung empfohlen [58]. Diese wurde bei 14 von 15 Kindern durchgeführt, wobei sich drei von ihnen auffällig zeigten. Es handelte sich um eine Trisomie 13, Trisomie 18 und Triploidie. Die hohe Prävalenz von bis zu 70 % [58] bei Trisomie 13 wird in der Literatur [59] bereits beschrieben. Aber auch im Falle eines unauffälligen Karyotyps hat eine genetische Be-ratung große Bedeutung. Hierdurch kann das Wiederholungsrisiko für Folgeschwangerschaften abgeschätzt werden, das je nach genetischer Komponente variabel ist [58,64,57]. Auch Abort-material sollte auf genetische Mutationen untersucht werden [58]. Die Annahme ist hierbei, dass das Wiederholungsrisiko bei unauffälligem Karyotyp ca. 20 % beträgt [64]. Auch im Un-tersuchungskollektiv trat im Jahr 2011 wiederholt eine alobäre Holoprosenzephalie bei jeweils unauffälligem Karyogramm auf, woraufhin ein erneuter Schwangerschaftsabbruch durchge-führt wurde. Bei unauffälligem Karyotyp besteht ein umgekehrtes Verhältnis zwischen der Schwere des Phänotyps und der Überlebensdauer [59]. Mit Hilfe dieses Wissens kann objektiv beraten werden. Beispielsweise stirbt bei alobärer Holoprosenzephalie ca. die Hälfte der Kinder

vor dem vierten bis fünften Lebensmonat. Nur 20 % überlebten das erste Lebensjahr. Mit isolierter semilobarer oder lobarer Holoprosenzephalie ohne andere extrakranielle Fehlbildungen, überlebten 50 % länger als 12 Monate [132]. Auf Grundlage dieser schlechten Prognose, entschieden 12 der 15 Eltern des Patientenkollektivs die Schwangerschaft abzubrechen. Von den drei lebendgeborenen Kindern starben zwei. Ein Kind, welches mit semilobärer Holoprosenzephalie auffiel, zeigte sich kognitiv deutlich entwicklungsverzögert und in seiner Motorik sichtlich eingeschränkt. Aufgrund dessen ist es auf Hilfsmittel, wie Orthesen und Rollstuhl angewiesen.

Plawner et al. [131] beschreibt bei milder isolierter Form ein Überleben bis in die Teenagerjahre, jedoch mit leichten kognitiven Beeinträchtigungen. Er postuliert, dass der Grad der hemisphärischen Nichttrennung mit der Schwere klinischer Probleme und neurologischer Funktionsstörungen zusammenhängt. Die Dystonie korreliert mit der fehlenden Trennung der kaudalen und lentiformen Nuclei und dem Grad der Holoprosenzephalie. Die Mobilität, Funktion der oberen Extremitäten sowie die Sprache ist zudem bei zusätzlich fehlender Trennung der Thalamuskernkerne beeinträchtigt [131].

Aufgrund des breiten Spektrums an neurologischen Störungen und unterschiedlicher Mortalität ist es wichtig, die Holoprosenzephalie daher in die Unterformen zu kategorisieren und Begleitfehlbildungen und genetische Komponenten zu erkennen [131,57,58], um somit – sowohl schlechte aber auch gute – Prognosefaktoren in der Beratung mit einbeziehen zu können, wie im Falle der isolierten Minorform.

#### 4.1.6 Fehlbildungen der hinteren Schädelgrube

##### 4.1.6.1 *Kleinhirn- und Vermishypoplasie*

In verschiedenen Forschungsergebnissen wird dargelegt, dass Kinder mit Kleinhirn- und Vermishypoplasie durch Auffälligkeiten in Grob- und Feinmotorik, Entwicklungsverzögerung, Nystagmus, Ataxie und EEG-Veränderungen, Verhaltensauffälligkeiten sowie Störung der Sprachproduktion auffallen [67,63,70]. Jedoch zeigt sich auch hier eine Variation der Symptome und Schwere, die durch unterschiedliche Ausprägungsgrade resultiert [63]. Fünf von sieben Eltern entschieden sich für einen Schwangerschaftsabbruch bei Diagnosestellung. Vergesellschaftet ist die Kleinhirnhypoplasie häufig mit Ventrikulomegalie und Megacisterna magna [63,67]. Diese Assoziation zeigte sich auch in der vorliegenden Untersuchung: bei fünf von sieben Kindern wurde eine Ventrikulomegalie festgestellt und bei einem Kind eine Megacisterna magna nachgewiesen. Darüber hinaus zeigten zwei Kinder extrakranielle Fehlbildungen.

In einer Metaanalyse von D'Antonio et al. betrug die Rate an intrakraniellen Begleitfehlbildungen 56,1 %, die der extrakraniellen Fehlbildungen 49,2 % bei 63 untersuchten Föten mit isolierter Kleinhirnhypoplasie. Keines der Föten benötigte einen Shunt und in nur einem Fall trat eine Chromosomenabberation auf [66].

Die Weiterbetreuung gestaltet sich nach Begleitfehlbildungen. So wurde ein Kind bei schwerer Ventrikulomegalie, welche parenchymverdrängend wirkte, mittels vp-Shunt versorgt. Die Vermishypoplasie des anderen Kindes war mit CHARGE-Syndrom assoziiert, wodurch dementsprechende Weiterbetreuung erfolgte. Dieses war jedoch das einzig genetisch auffällige Kind.

D'Antonio et al. zeigten mit ihrer Metaanalyse eine große Heterogenität im Outcome auf. Ein Resultat war das nicht-signifikante Auftreten von entwicklungsneurologischer Verzögerung (PP 30,7 % (95 % CI, 0,6–79,1 %)). Die Motorik war bei keinem Kind beeinträchtigt [72].

Auch bei Dandy-Walker-Malformation zeigt sich eine deutliche Tendenz bezüglich Vorkommen von Begleitfehlbildungen. Im untersuchten Patientenkollektiv traten bei sechs von elf Kindern (54,5 %) intrakranielle Fehlbildungen, wie z. B. Balkenagenesie, Plexuszysten und Ventrikulomegalie (63,6 %), auf. Zudem hatten acht Kinder (72,7%) Fehlbildungen außerhalb des ZNS, etwa Herzfehler, Hand- oder Fußfehlstellungen und Nierenfehlbildungen. In sechs Fällen (54,5 %) wurde eine Chromosomenabberation nachgewiesen. Dabei handelte es sich um Trisomie 18, Trisomie 13, Triploidie, Turner- und Triple X-Syndrom, welche sich auch in Studien als häufige chromosomale Assoziation zeigt [63]. Jedoch können auch Infektionen als Ursache nicht ausgeschlossen werden [63].

Die Ventrikulomegalie gilt mit einem in der Literatur bestätigten Vorkommen von 68 % [66] bis zu 80 % eher als assoziierte Komplikation als eine Malformation [63]. Bei über der Hälfte der Fälle ist eine vp-Shuntversorgung erforderlich [66].

In der Übersichtsarbeit von D'Antonio et al. traten bei 217 betrachteten Föten mit Dandy-Walker-Malformation strukturelle Anomalien des ZNS in 60,9 % und außerhalb des ZNS in 42,6 % der Fälle auf. Die Prävalenz von Chromosomenanomalien betrug 16,3 % bei isolierter Dandy-Walker-Malformation, die der Ventrikulomegalie nach Geburt 68,0 %. Die pränatale Diagnose wurde in der Studie nach der Geburt in 28,2 % der Fälle nicht bestätigt [72].

In der vorliegenden retrospektiven Arbeit bestätigte sich ein Fall postnatal nicht.

Wie auch bei anderen Fehlbildungen, wird das Outcome bei Dandy-Walker-Malformation von Ausmaß und zusätzlichen Begleitfehlbildungen bestimmt. Cotes et al. beschreibt eine normale Intelligenz in 75 % mit möglichen Hör- und Sehstörungen oder Anfällen [63].

Dies konnte auch in der Nachbetreuung dieser Untersuchung nachgewiesen werden. Ein Kind mit extraneurologischen Fehlbildungen wurde behandelt, war jedoch neurologisch symptomlos. Ein anderes Kind zeigte neben Dandy-Walker-Malformation ein Akrokallosales Syndrom mit Balkenagenesie, interhemisphärischen Zysten, Polymikrogyrie und Heterotopien. Entsprechend schwerbehindert äußerte sich das Erscheinungsbild des Kindes mit spastischer Tetraparese und auch kognitiv werden schwere Beeinträchtigungen sichtbar.

In einer Metaanalyse von D'Antonio et al. wurden Kinder mit isolierter Dandy-Walker-Malformation und unauffälligem Karyotyp betrachtet. Im Ergebnis waren 58,2 % der Kinder neurologisch und 30,4 % motorisch beeinträchtigt [72].

#### 4.1.6.2 *Megacisterna magna* und Arachnoidalzysten

Die Patienten mit isolierter *Megacisterna magna* sind kognitiv meist asymptomatisch [63], können jedoch leichte Defizite in Gedächtnisleistung, Sprachkompetenz visueller Wahrnehmung und Aufmerksamkeit aufweisen [133,66]. Auch in der Nachbetreuung zeigte sich ein Kind ohne Symptome. Beim anderen Kind wurde eine Muskelhypotonie bei spinaler Muskelatrophie Typ II festgestellt; war jedoch ansonsten neurologisch unauffällig.

Neurologisch unauffällig präsentierten sich ebenso vier Kinder mit Arachnoidalzyste, welche zweimal temporal und zweimal occipital auftraten. Die Zysten treten überwiegend (zu zwei Dritteln) in der mittleren Schädelgrube auf. Seltener sind sie in der Fossa posterior zu finden [63,65]. Arachnoidalzysten sind meist asymptomatisch. [65,63]. Durch Ausdehnung der Zysten kann jedoch ein Hydrozephalus entstehen oder ein enormer Verdrängungseffekt auf Vermis und Cerebellum ausgeübt werden, was entsprechende Symptome verursachen kann [63,65]. Gelegentlich werden auch Aphasien und Aufmerksamkeitsstörungen im Zusammenhang mit Arachnoidalzysten beschrieben [65].

#### 4.1.7 Tumore und andere destruktive Auffälligkeiten

Von vier diagnostizierten Hirntumoren konnte in zwei Fällen die Entität pränatal sonografisch erfasst werden. Sie können zwar einfach diagnostiziert, jedoch pränatal histologisch schwer eingeordnet werden (57 %) [75].

Die Prognose ist bei intrakraniellen Tumoren je nach Ausdehnung und Entität schlecht. Entsprechend sollten die Eltern bei der Beratung auf die möglichen Folgen hingewiesen und die Option eines Schwangerschaftsabbruchs in Betracht gezogen werden [74]. Im hier betrachteten Patientenkollektiv entschieden sich zwei der vier Eltern für die Beendigung der Schwangerschaft. Tumore werden häufig erst im fortgeschrittenen Gestationsalter diagnostiziert [74,76]. So auch in diesen zwei Fällen, wodurch ein Schwangerschaftsabbruch in der 28+0. und

30+0. SSW mittels Fetozid erfolgte. Die zwei lebendgeborenen Kinder verstarben am ersten Lebenstag bzw. im ersten Lebensjahr.

Isaacs untersuchte 154 Föten, wobei hier Teratome am häufigsten auftraten. Bei einem Drittel der betroffenen Föten handelte es sich um Totgeburten. Die übrigen Föten wiesen viele inoperable Tumore mit großer Ausdehnung auf. Im Resultat betrug die Gesamtüberlebensrate nur 15 %. Daraus lässt sich schließen, dass pränatal diagnostizierte Hirntumore mit einer schlechten Prognose verbunden sind [76].

Zu den destruktiven intrakraniellen Auffälligkeiten gehören die Porenzephalie sowie deren Extremform, die Hydranenzephalie. Die Prognose der Porenzephalie hängt maßgeblich von der Ausdehnung des Befundes ab [78]. Ein Kind des untersuchten Patientenkollektivs wies eine ischämisch bedingte Porenzephalie links hemisphäriell auf, die sich fast über das gesamte Marklager erstreckte. Infolgedessen wurde eine schwere Behinderung mit spastischer Hemiparese, Epilepsie und schwerer Entwicklungsstörung diagnostiziert.

Eine allgemein sehr schlechte Prognose besteht hingegen bei Hydranenzephalie. Die meisten Kinder versterben in utero oder innerhalb des ersten Lebensjahres [80,79]. Im Literaturreview von Pavone et al. ist beschrieben, dass die Hydranenzephalie entweder einseitig auftreten oder beide Hemisphären betreffen kann. Die einseitige Form ist seltener – geht jedoch mit einer besseren Prognose einher. Nach der Geburt können die Kinder zunächst asymptomatisch sein, jedoch bereits nach einigen Tagen mit Hypotonie und myoklonischen Anfällen auffallen. Das Leben der Kinder ist von schweren Entwicklungs- und Wachstumsstörungen, Intelligenzmin- derung, Sehbehinderung, Ateminfektneigung und spastischer Lähmung gekennzeichnet. Die Unversehrtheit des Hirnstammes ist hierbei ein Faktor, der ein Überleben des Kindes determi- niert. Behandelt wird die Hydranenzephalie vorwiegend symptomatisch mit vp-Shunt. Ferner wird allerdings auch die Koagulation des Plexus choroideus in Verbindung mit Ventrikulosto- mie diskutiert [79].

Bei einem von insgesamt drei Kindern mit diagnostizierter Hydranenzephalie, wurde die Durchführung einer Ventrikelpunktion innerhalb der ersten Lebenstage notwendig. Jedoch konnte auch ein wiederholter Eingriff am siebten Lebenstag das Überleben des Kindes nicht sichern. Die anderen zwei Schwangerschaften wurden, angesichts der schlechten Prognose, mittels Fetozid beendet.

#### 4.1.8 Zerebrale Dysgenese

##### 4.1.8.1 Mikrozephalie

Die Mikrozephalie zeigte sich häufig als Begleitfehlbildung (n=5) z. B. bei Balkenagenese, Holoprosenzephalie, Spina bifida und Ventrikulomegalie. Insgesamt lag sie im untersuchten Patientenkollektiv viermal isoliert vor und einmal als Mikrolissenzephalie. Bei drei der vier isolierten Mikrozephalien entschieden sich die Eltern, aufgrund infauster Prognose, für einen Fetozid in der 33+2. SSW, 33+4. SSW und 34+1. SSW. Die beiden lebendgeborenen Kinder zeigen sich schwer motorisch und mental retardiert mit Pflegestufe 5. Wie bei anderen Fehlbildungen auch, richtet sich die Prognose dabei nach dem Grad der Ausprägung und eventuellen Begleitfehlbildungen. So hat die isolierte Mikrozephalie zwischen der 2. und 3. Standardabweichung ein relativ geringes Risiko von 10,5 % einer mentalen Retardierung. Zwischen der 3. und 4. SD beträgt dieses schon 50 % und unter der 4. SD ca. 100 %. [83]

Des Weiteren stehen, neben geistiger Behinderung, auch Epilepsie (ca. 40%), Zerebralparese (ca. 20 %) und Sehstörungen (ca. 20 % bis ca. 50 %) in Zusammenhang mit Mikrozephalie [84]. Bei zusätzlicher Hirnanomalie zeigen sich über 90 % entwicklungsneurologisch auffällig [81].

Um diese auszuschließen zu können, ist der richtige Diagnosezeitpunkt wichtig. Die Entwicklung der primären Sulci geschieht während des 7. Monats. Im darauffolgenden 8. Monat bildet sich der äußere Anteil der Hemisphären aus. Ebenfalls entstehen die sekundären Gyri und Sulci, welche sich um die primären Sulci formieren [88]. Aufgrund dessen ist eine genaue Diagnosestellung, vor allem die der Mikrolissenzephalie, in hohen Schwangerschaftswochen möglich. Dieser Umstand erklärt auch den zuvor genannten späten Zeitpunkt der Schwangerschaftsbeendigung. Das betrifft auch die Lissenzephalie.

##### 4.1.8.2 Lissenzephalie

Die neuronalen Migrationsstörungen sind sehr variabel und können entweder isoliert oder in Form von verschiedensten genetisch sehr heterogen bedingten Syndromen vorkommen. Dementsprechend unterscheiden sich der Schweregrad und das Outcome bei jedem einzelnen Patienten [134]. Die Prognose ist oft schlecht: häufig zeigen die Kinder eine mentale Retardierung. Lissenzephalien können sowohl mit anderen intrakraniellen Anomalien vergesellschaftet sein, als auch extrakranielle Anomalien aufweisen wie z. B. Gesichtsdysmorphien, Herzfehler, Bauchwanddefekte usw. [87,86].



Da die zwei im UKL aufgetretenen Fälle nicht unterklassifiziert wurden, ist ein Literaturvergleich nur bedingt möglich. Zudem wünschten beide Elternpaare einen Schwangerschaftsabbruch. Eine Lissenzephalie trat in der vorliegenden Arbeit insgesamt sechs Mal auf – entweder als Hauptdiagnose (n=2) oder Begleitfehlbildung (n=4) neben z. B. Balkenagenesie, Ventrikulomegalie oder Mikrozephalie.

#### *4.1.8.3 Schizenzephalie*

Die Schizenzephalie kam im Patientenkollektiv insgesamt zweimalig vor: zum einen isoliert als bilateraler Typ II und zum anderen in Verbindung mit Balkenagenesie. In beiden Fällen erfolgte ein Schwangerschaftsabbruch. Zumeist handelt es sich bei Diagnosestellung um den offenen Typ (Typ II). In Studien wird jedoch beschrieben, dass sich die offene Form in 50 % der Fälle postnatal zur geschlossenen Form entwickeln kann [91]. Als daraus resultierende Symptome sind geistige und motorische Entwicklungsverzögerung, Sprachstörungen und Epilepsie zu benennen. Die geschlossene Form (Typ I) geht mit einem neurologisch deutlich milderem Verlauf einher. Zudem treten neurologische Defizite häufiger bei bilateraler Schizenzephalie, als in der unilateraler Form auf [89,90]. Motorische Einschränkungen sind dabei vor allem bei einem Frontallappendefekt nachgewiesen. Sprachdefekte zeigen sich eher bei linksseitigem Defekt mit Potenzierung bei offener Form und in Verbindung mit dem Auftreten der Spaltbildung in der dominanten Hemisphäre. Die häufigste assoziierte intrakranielle Fehlbildung ist die Ventrikulomegalie, gefolgt von Septum pellucidum-Agenesie. Extrakraniell treten zumeist Herzanomalien, Hydronephrose und Strabismus in Verbindung mit Schizenzephalie auf [89].

## 4.2 Limitationen der Arbeit

Aus den vorliegenden Daten lassen sich Tendenzen hinsichtlich des klinischen Outcomes für lebendgeborene Kinder mit ZNS-Anomalien hauptsächlich bei größeren Inzidenzen erkennen, die als wichtige Beratungsgrundlage dienen. Bei den selteneren Fehlbildungen handelt es sich häufig um Einzelfälle oder kleine Fallzahlen, die lediglich einen exemplarischen Verlauf zeigen können und in Zusammenhang mit den Ergebnissen anderer Studien gestellt werden müssen.

Insgesamt stellt diese Arbeit eine Übersicht über genaue Fallzahlen am UKL pränatal diagnostizierter ZNS-Fehlbildungen sowie das direkte Schwangerschaftsoutcome dar. Aufgrund der Rate an postnatal nicht bestätigten Diagnosen (n=16) und die der nicht weiterbetreuten Kinder (n=17), ist eine gezielte Aussage über das Langzeitoutcome einzelner ZNS-Fehlbildungen nur bedingt möglich. In der Arbeit wurden des Weiteren nur schon bereits pränatal diagnostizierte ZNS-Fehlbildungen bei Kindern erfasst, welche dementsprechend zum Zeitpunkt der Geburt bekannt waren. Somit kann keine Aussage über die genaue Anzahl an nicht erkannten Fehlbildungen getroffen werden.

Die Diagnostik verbessert sich stetig, auch durch die Möglichkeit der additiven MRT-Untersuchung. Trotzdem zeigte sich eine genaue Diagnosestellung oft schwierig – auch infolge der Heterogenität mancher Fehlbildungen oder häufigen neurologischen und nichtneurologischen Begleitfehlbildungen. Da eine explizite Zuordnung zu einer Gruppe nicht immer möglich war, erschwert dies im weiteren Verlauf auch das Treffen einer validen Aussage hinsichtlich des Langzeitoutcomes einer bestimmten Fehlbildung.

Obwohl am UKL ausschließlich erfahrene DEGUM II-zertifizierte Pränataldiagnostiker die Befunde erheben, sind einzelne Unterschiede in der Interpretation und Beratung möglich. Letztere muss dabei immer neutral erfolgen, da sie das Schwangerschaftsoutcome am meisten beeinflussen kann. Für die bessere Vergleichbarkeit müssten alle Sonografien vom selben erfahrenen Untersucher durchgeführt werden. Aufgrund der großen Fallzahl ist dies jedoch nicht realisierbar. Gleiches gilt für die neonatale, radiologische und pädiatrische Diagnostik und Nachbetreuung nach der Geburt. In dieser Arbeit limitieren vor allem die unvermeidbare Subjektivität der Einschätzung des Ausprägungsgrades im Langzeitoutcome und die daraufhin bestimmte Zuordnung zu einer entsprechenden Gruppe.

Aufgrund der heterogenen Fehlbildungen und der daraus folgenden unterschiedlichen Nachbetreuung war keine Vergleichbarkeit der Entwicklung zu bestimmten festgelegten Zeitpunkten gegeben. Die Zeitspanne der Nachbetreuung betrug zwischen einem halben bis 16 Jahren.

Zudem verließ sich die retrospektive Datenerhebung auf die klinische Dokumentation der behandelnden Ärzte. Es besteht die Möglichkeit, dass Fehldokumentation und fehlende Werte das Ergebnis der vorliegenden Arbeit beeinflussten. Optimal wäre somit eine prospektive Erfassung der Daten mit definierten Parametern und Zeitpunkten, um eine Vergleichbarkeit zu schaffen.

### **4.3 Ausblick**

Aufgrund der Seltenheit einzelner Befunde ist eine systematische Erfassung der Langzeitverläufe bei pränatal diagnostizierten ZNS-Fehlbildungen wichtig. Um auch bei Fehlbildungen mit geringer Inzidenz eine Beratungsgrundlage zu schaffen, ist ein multizentrisches und nationalweites Register wünschenswert. Somit können großen Fallzahlen generiert werden, welche eine detaillierte und fundierte Aussage über Inzidenz und Langzeitoutcome zulassen. Dies würde eine objektive pränatale Beratung deutlich optimieren. Sowohl Geburtshelfer als auch Neonatologen und Pädiater aus ganz Deutschland sollten ihre Ergebnisse in die Datenbank einpflegen können. So wäre die Möglichkeit gegeben, dass das Outcome der Kinder auch nach Zentrumswechsel weiter erfasst werden könnte.

Um eine gute Vergleichbarkeit zu schaffen, ist es jedoch wichtig, dass klar definierte Parameter an festgelegten Zeitpunkten bestimmt werden. Als eine Grundlage für die Konzeption kann bspw. die Bayley Scales of Infant and Toddler Development dienen [135]. Hierbei handelt es sich um die Erweiterung des Entwicklungstests, der Kinder bezüglich Kognition, Sprache, Motorik, sozial-emotionalem und Anpassungsverhalten in den ersten 42 Lebensmonaten untersucht. Er ist eine Erweiterung der „Bayley Scales of Infant Development“ aus dem Jahr 1969 bzw. „Bayley Scales of Infant Development II“ aus dem Jahr 1993. Die Richtlinien dafür wurden als Goldstandard anhand US-amerikanischen Untersuchungen festgelegt und in internationalen Versionen angepasst.

## 5 Zusammenfassung

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades Dr. med.

Langzeitergebnisse bei Kindern mit pränatal diagnostizierten ZNS-Fehlbildungen am Universitätsklinikum Leipzig

Eingereicht von: Christine Ibold, geb. 15.04.1991 in Heilbad Heiligenstadt

Angefertigt an der: Universitätsfrauenklinik Leipzig  
Abteilung für Geburtsmedizin

Betreut von: Dr.med. Susanne Schrey-Petersen  
Prof. Dr. med. Holger Stepan

Eingereicht: März 2022

Durch eine systematische Erfassung verschiedener pränatal diagnostizierbaren ZNS-Fehlbildungen und deren Langzeitfolgen, kann den betroffenen Eltern eine fundierte Beratungsgrundlage ermöglicht werden.

Am Universitätsklinikum Leipzig wurden retrospektiv 260 Föten im Zeitraum von 2003-2014 mit pränatal diagnostizierter ZNS-Anomalie erfasst. Dabei gehörten die Neuralrohrdefekte gefolgt von Ventrikulomegalie und Balkenagenesie zur häufigsten Diagnose.

Der Anteil an medizinischen Interruptiones bei Diagnosestellung einer ZNS-Anomalie war groß, wobei sich starke Abweichungen zwischen den einzelnen Fehlbildungen zeigten. So wurden im Gesamtkollektiv 144 Schwangerschaften (55,4 %) beendet. Die höchste Rate an Schwangerschaftsabbrüchen war hierbei in der Gruppe der Holoprosenzephalien (80 %), Balkenagenesien mit zusätzlicher ZNS-Beteiligung (72,2 %) und Neuralrohrdefekten (71,2 %) zu verzeichnen.

Von den 116 Lebendgeburten verstarben 14 Kinder (12,1 %). Bei 16 Kindern bestätigte sich die Diagnose nicht, was eine Sensitivität, der am UKL erhobenen Diagnostik von 93,85 % ergibt. Am häufigsten (n=9) trat ein falsch positives Ergebnis in der Gruppe der milden bis moderaten Ventrikulomegalie auf.

Das Standardverfahren zur Diagnosestellung stellte die Sonografie dar. Bei auffälligen Sonografiebefunden konnte eine MRT durch ihre verbesserte Weichteilauflösung vor allem bei diagnostizierten Gyrierungsstörungen ergänzende Aufschlüsse über Ausprägungsgrad oder Begleitfehlbildungen liefern. Insgesamt erfolgte ein antenatales MRT bei 30,8 % (n=80) der betreuten Schwangerschaften.

In einer Zeitspanne zwischen einem halben und 16 Jahren wurden 69 Kinder im UKL neurologisch weiterbetreut. Dies betraf vor allem Kinder mit Diagnose Spina bifida, Ventrikulomegalie sowie Kinder nach antenataler intrakranieller Blutung.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich Tendenzen hinsichtlich des klinischen Outcomes für lebendgeborene Kinder mit ZNS-Anomalien hauptsächlich bei größeren Inzidenzen erkennen. Dabei war dieses immer abhängig von Ausmaß, Ätiologie, Form und Begleitfehlbildungen. Zusätzliche intrakranielle Fehlbildungen gingen immer mit einer schlechteren Prognose im Hinblick auf neurologische Defizite einher.

Bei den selteneren Fehlbildungen kann durch geringe Fallzahlen lediglich ein exemplarischer Verlauf beschrieben werden, der in Zusammenhang mit Ergebnissen anderer Studien gestellt werden muss.

Durch eine multizentrische und nationalweite Datenbank könnten große Fallzahlen generiert werden. Die hier erhobenen Daten würden dadurch eine bessere Aussage zum Langzeitoutcome zulassen und die pränatale Beratung optimieren.

## Quellenverzeichnis

1. Nrets (2020) Hauptunterteilungen des Vertebratengehirns während der Embryogenese. self-made SVG, based on the GNUFDL image. Available: EmbryonicBrain.svg.
2. EUROCAT Central Registry (2009) The Status of Health in the European Union: Congenital Malformations.
3. Pilu G HJ (2002) Sonography of fetal cerebrospinal anomalies 22 (4): 321–330.
4. (2019) Richtlinien über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“) in der Fassung vom 10.12.1985 (veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 60a vom 27.3.1986), zuletzt geändert am 22. März 2019 (veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 27.05.2019 B3, in Kraft getreten am 28. Mai 2019).
5. Verlohren S (2015) Update Ersttrimesterscreening – was ist neu in 2015. Frauenheilkunde up2date 9 (4): 243–255.
6. K. Karl , F. Kainer , K-S. Heling , R. Chaoui (2011) Fetale Neurosonografie: die erweiterte Untersuchung des ZNS beim Fetus. Ultraschall Med (32(4)): 342–361.
7. E. Merz, K.-H. Eichhorn, C. von Kaisenberg, T. Schramm (2012) Aktualisierte Qualitätsanforderungen an die weiterführende differenzierte Ultraschalluntersuchung in der pränatalen Diagnostik (= DEGUM-Stufe II) im Zeitraum von 18 + 0 bis 21 + 6 Schwangerschaftswochen. Ultraschall in Med 33: 593–596.
8. (2019) Gesetz zur Vermeidung und Bewältigung von Schwangerschaftskonflikten (Schwangerschaftskonfliktgesetz – SchKG), zuletzt durch Artikel 13a des Gesetzes vom 14. Dezember 2019 (BGBl. I S. 2789) geändert.
9. Gesetz über genetische Untersuchungen bei Menschen (Gendiagnostikgesetz - GenDG) vom 31. Juli 2009 (BGBl. I S. 2529, 3672), zuletzt durch Artikel 23 des Gesetzes vom 20. November 2019 (BGBl. I S. 1626) geändert.
10. Pooh R.K., POOH K.H. (2008) Fetal Neuroimaging. Fetal and Maternal Medicine Review 19 (1): 1–31.
11. Hirsch F. W., Sorge I (2012) Fetale MRT-Diagnostik. Frauenheilkunde up2date 5 (305-327).
12. Gembruch U, Hecher K, Steiner HH (2017) Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie. Berlin: Springer.
13. Magnetic resonance imaging in fetal medicine: a pictorial review of current and developing indications.
14. Koletzko B. , von Kries R. (1995) Prävention von Neuralrohrdefekten durch Folsäurezufuhr in der Frühschwangerschaft. Gynäkol Geburtshilfliche Rundsch 35: 2–5.
15. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. (2001) Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. JAMA 285 (23): 2981–2986.
16. Frey L HWA (2003) Epidemiology of neural tube defects. Epilepsia (3): 4–13.
17. Frederic J Gerges, Chhavi Manchanda, Gordan Novak, Magid Al-Kimaw, Michael Semenovski, Stephen Williams (2014) Occult Spinal Dysraphism: A Challenge in Pain Management.

18. Entezami M, ALbig M, Gasiorek-Wiens, A., Becker, R. (2001) Sonografische Fehlbildungsdiagnostik. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
19. Strauss A (2008) Ultraschallpraxis. Spina bifida, Enzephalozele. Berlin, Heidelberg: Springer.
20. Tortori-Donati P, Rossi A CA (2000) Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology* 42 (7): 471–491.
21. Aksu F, Dietz B. (2007) Fehlbildungen des Rückenmarkes und ihre Differenzialdiagnose. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 155: 79–88.
22. Nejat F, Radmanesh F, Ansari S, Tajik P, Kajbafzadeh A, El Khashab M. (2008) Spina bifida occulta: is it a predictor of underlying spinal cord abnormality in patients with lower urinary tract dysfunction. *J Neurosurg Pediatr* 1 (2): 114–117.
23. R. Mühl-Benninghaus (2018) Spina bifida. *Der Radiologe* 58: 659–663.
24. Universitätsklinikum Leipzig (2003-2014) Patientinnenbezogenes Bildmaterial.
25. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, Kagan KO, Pietzsch V, Sarut Lopez A, Tekesin I, Karl K. (2011) Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 38 (6): 722–726.
26. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, Khoshnood B, Jouannic JM. (2013) Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 42 (4): 416–420.
27. Henrich W, Bamberg C, Dudenhausen J. W. (2010) Sectio bei bekannter kindlicher Fehlbildung. *Der Gynäkologe* (01).
28. Adzick NS1 TEA (2011) A randomized trial of prenatal versus postnatal repair of myelomeningocele. *The New England journal of medicine* 364 (11): 993–1004.
29. Jansen O, Stephani U (2007) Fehlbildungen und frühkindliche Schädigungen des ZNS. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
30. Thompson DN (2009) Postnatal management and outcome for neural tube defects including spina bifida and encephaloceles. *Prenat Diagn* 29 (4): 412–419.
31. Kotil K, Kilinc B, Bilge T. (2008) Diagnosis and management of large occipitocervical cephaloceles: a 10-year experience. *Pediatr Neurosurg* 44 (3): 193–198.
32. Signorelli M, Tiberti A, Valseriati D, Molin E, Cerri V, Grolì C, Bianchi UA. (2004) Width of the fetal lateral ventricular atrium between 10 and 12 mm: a simple variation of the norm. *Ultrasound Obstet Gynecol* 23 (1): 14–18.
33. Devaseelan P, Cardwell C, Bell B, Ong S. (2010) Prognosis of isolated mild to moderate fetal cerebral ventriculomegaly: a systematic review 38 (4): 401–409.
34. Pisapia JM, Sinha S, Zarnow DM., Johnson MP, Heuer GG (2017) Fetal ventriculomegaly: Diagnosis, treatment, and future directions. *Child's nervous system* 33 (7): 1113–1123.
35. Davis GH. (2003) Fetal hydrocephalus. *Clinics in perinatology* 30 (3): 531–539.
36. Lipitz S, Yagel S, Malinger G, Meizner I, Zalel Y, Achiron R. (1998) Outcome of fetuses with isolated borderline unilateral ventriculomegaly diagnosed at mid-gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 12 (1): 23–26.

37. K Deutsch 1, A Brückmann 1, D Brückmann 1, K Kalache 2, U Gembruch 3, D Schlembach 4, E Schleußner (2103) Moderate Ventriculomegalie als Hinweiszeichen für schwere neurologische Fehlbildungen mit der Darstellung von pränatal diagnostizierter subependymaler Heterotopie, Hemimegalencephalie und Balkenagenesie. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*: 73.
38. Gaglioti P1, Oberto M, Todros T. (2009) The significance of fetal ventriculomegaly: etiology, short- and long-term outcomes. *Prenatal diagnosis* 24 (4): 381–388.
39. Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie (2002) Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik. Positionspapier.
40. Snijders RJ, Johnson S, Sebire NJ, Noble PL, Nicolaides KH. (1996) First-trimester ultrasound screening for chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7 (3): 216–226.
41. Nicolaides KH, Berry S, Snijders RJ, Thorpe-Beeston JG, Gosden C (1990) Fetal lateral cerebral ventriculomegaly: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther* 5 (1): 5–14.
42. Schwanitz G, Schüler H, Gembruch U, Zerres K. (1993) Chromosomal findings in fetuses with ultrasonographically diagnosed ventriculomegaly. *Ann Genet* 36 (3): 150–153.
43. D'Addario V. (2004) The role of ultrasonography in recognizing the cause of fetal cerebral ventriculomegaly. *J Perinat Med* 32 (1): 5–12.
44. Silva F, Morais S, Sevivas T, Veiga R, Salvado R, Taborda A. (2011) Severe intracranial haemorrhage in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *BMJ Case Rep* 4.
45. Winkelhorst D, Kamphuis MM, Steggerda SJ, Rijken M, Oepkes D, Lopriore E, van Klink JMM. (2019) Perinatal Outcome and Long-Term Neurodevelopment after Intracranial Haemorrhage due to Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia. *Fetal diagnosis and therapy* 45 (3): 184–191.
46. Brojer E, Husebeek A, Dębska M, Uhrynowska M4, Guz K, Orzińska A, Dębski R, Maślanka K (2016) Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Pathogenesis, Diagnostics and Prevention. *Arch Immunol Ther Exp* 64 (4): 279–290.
47. Matsushita H, Harada A, Sato T, Kurabayashi T. (2014) Fetal intracranial injuries following motor vehicle accidents with airbag deployment. *J Obstet Gynaecol Res* 40 (2).
48. Ghi T, Simonazzi G, Perolo A, Savelli L, Sandri F, Bernardi B, Santini D, Bovicelli L, Pilu G. (2003) Outcome of antenatally diagnosed intracranial hemorrhage: case series and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 22 (2): 121–130.
49. Cassart M, Bosson N, Garel C, Eurin D, Avni F. (2008) Fetal intracranial tumors: a review of 27 cases. *Eur Radiol* 18 (10): 2060–2066.
50. Tavil B, Korkmaz A, Bayhan T, Aytaç S, Unal S, Kuskonmaz B, Yigit S, Cetin M, Yurdakök M, Gumruk F. (2016) Foetal and neonatal intracranial haemorrhage in term newborn infants: Hacettepe University experience. *27* (2): 163–168.
51. Adiego B, Martínez-Ten P, Bermejo C, Estévez M, Recio Rodriguez M, Illescas T. (2019) Fetal intracranial hemorrhage. Prenatal diagnosis and postnatal outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 32 (1): 21–30.
52. Lieb JM AF (2018) Agenesis of the corpus callosum. *Radiologe* 58 (7): 636–645.
53. Hetts SW, Sherr EH, Chao S, Gobuty S, Barkovich AJ. (2006) Anomalies of the corpus callosum: an MR analysis of the phenotypic spectrum of associated malformations. *AJR Am J Roentgenol* 187 (5): 1343–1348.



54. Edwards TJ, Sherr EH, Barkovich AJ3, Richards LJ. (2014) Clinical, genetic and imaging findings identify new causes for corpus callosum development syndromes. *Bain* 1137 (6): 1579–1613.
55. Craven I, Bradburn MJ, Griffiths PD. (2015) Antenatal diagnosis of agenesis of the corpus callosum. *Clin Radiol* 70 (3): 248–253.
56. Gupta JK1 LR (1995) Assessment and management of fetal agenesis of the corpus callosum. *Prenatal diagnosis* 15 (4): 301–312.
57. Lynn K. Paul, Warren S. Brown, Ralph Adolphs, J. Michael Tyszka, Linda J. Richards, Pratik Mukherjee & Elliott H. Sherr (2007) Agenesis of the corpus callosum: genetic, developmental and functional aspects of connectivity. *Nature Reviews Neuroscience* (8): 287–299.
58. Dubourg C1, Bendavid C, Pasquier L, Henry C, Odent S, David V. (2007) Holoprosencephaly. *Orphanet J Rare Dis* (2): 8.
59. Volpe P, Campobasso G, De Robertis V, Rembouskos G. (2009) Disorders of prosencephalic development. *Prenatal diagnosis* 29 (4): 340–354.
60. Croen LA, Shaw GM, Lammer EJ. (1996) Holoprosencephaly: epidemiologic and clinical characteristics of a California population. *Am J Med Genet* 64 (3): 465–472.
61. Clark D (2002) Brain development and the genetics of brain development. *Neurol Clin* 20: 917–939.
62. Girard N, Raybaud C, Gambarelli D, Figarella-Branger D. (2001) Fetal brain MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 9 (1): 19–56.
63. Garel C, Fallet-Bianco C, Guibaud L. (2011) The fetal cerebellum: development and common malformations. *12* (26): 1483–1492.
64. Cotes C, Bonfante E, Lazor J, Jadhav S, Caldas M, Swischuk L Riascos R (2015) Congenital basis of posterior fossa anomalies 28 (3): 238–253.
65. David AL, Gowda V, Turnbull C, Chitty LS. (2007) The risk of recurrence of holoprosencephaly in euploid fetuses. *Obstet Gynecol* 110 (3).
66. Gosalakal JA. (2002) Intracranial arachnoid cysts in children: a review of pathogenesis, clinical features, and management. *Pediatr Neurol* 26 (2): 93–98.
67. D'Antonio F, Khalil A, Garel C, Pilu G, Rizzo G, Lerman-Sagie T, Bhide A, Thilaganathan B, Manzoli L, Papageorghiou AT. (2016) Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal imaging (part 2): neurodevelopmental outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 48 (1): 28–37.
68. Sarnat HB AH (1980) Human cerebellar hypoplasia: a syndrome of diverse causes. *Arch Neurol* 37 (5): 300–305.
69. Tavano A, Grasso R, Gagliardi C, Triulzi F, Bresolin N et al. (2007) Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain* 130 (10): 2647–2660.
70. Voigt F, Faschingbauer F, Dammer U, Beckmann MW (2012) Möglichkeiten der pränatalen Diagnostik bei ZNS-Anomalien. *Frauenheilkunde up2date* (6): 359–371.
71. Dovjak G (2019) Fetale MRT des Cerebellums und häufige Pathologien. Available: <https://www.universimed.com/ch/article/gynaekologie-geburtshilfe/fetale-mrt-des-cerebellums-und-haeufige-pathologien-2119304>.

72. Forzano F, Mansour S, Ierullo A, Homfray T, Thilaganathan B (2007) Posterior fossa malformation in fetuses: a report of 56 further cases and a review of the literature. *Prenat Diagn* 27: 495–501.
73. D'Antonio F, Khalil A, Garel C, Pilu G, Rizzo G, Lerman-Sagie T, Bhide A, Thilaganathan B, Manzoli L, Papageorghiou AT (2016) Systematic review and meta-analysis of isolated posterior fossa malformations on prenatal ultrasound imaging (part 1): nomenclature, diagnostic accuracy and associated anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 47 (6): 690–697.
74. Sheila Dunn, MD MSc corresponding author and Melissa Brooks, MD (2018) Mifepristone. *CMAJ* 190 (22): E688.
75. Schlembach D, Bornemann A, Rupprecht T, Beinder E. (1999) Fetal intracranial tumors detected by ultrasound: a report of two cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14 (6): 407–418.
76. D'Addario V, Pinto V, Meo F, Resta M. (1998) The specificity of ultrasound in the detection of fetal intracranial tumors. *J Perinat Med* 26 (6): 480–485.
77. Isaacs H (2009) Fetal brain tumors: a review of 154 cases. *Am J Perinatol* 26 (6): 453–466.
78. Hino-Fukuyo N, Togashi N, Takahashi R, Saito J, Inui T, Endo W, Sato R, Okubo Y, Saito H, Haginoya K. (2016) Neuroepidemiology of Porencephaly, Schizencephaly, and Hydranencephaly in Miyagi Prefecture, Japan. *Pediatr Neurol* 54: 39–42.
79. Eller KM KJ (1995) Fetal porencephaly: a review of etiology, diagnosis, and prognosis. *Obstet Gynecol Surv* 50 (9): 684–687.
80. Pavone P, Praticò AD, Vitaliti G, Ruggieri M, Rizzo R, Parano E, Pavone L, Pero G, Falsaperla R. (2014) Hydranencephaly: cerebral spinal fluid instead of cerebral mantles. *Ital J Pediatr* 40: 79.
81. Pant S, Kaur G, De JK. (2010) Hydranencephaly. *Kathmandu Univ Med J* 8 (29): 83–86.
82. Persutte WH (1998) Microcephaly--no small deal. *Ultrasound Obstet Gynecol* 11 (5): 317–318.
83. Passemard S, Kaindl AM, Verloes A. (2013) Microcephaly. *Handb Clin Neurol*. 111 (111-129).
84. Dolk H (1991) The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. *Dev Med Child Neurol* 33 (11): 974–983.
85. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. (2009) Practice parameter: Evaluation of the child with microcephaly (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society 73 (11): 887–897.
86. Barkovich AJ, Desikan RS (2016) Malformations of Cortical Development. *Ann Neurol* 80 (6): 797–810.
87. Chitayat D, Toi A, Babul R, Blaser S, Moola S, Yarkoni D, Sermer M, Johnson JA, Vasjar J, Teshima I. (1997) Omphalocele in Miller-Dieker syndrome: expanding the phenotype. *Am J Genet* 3 (69): 293–298.

88. Ghai S, Fong KW, Toi A, Chitayat D, Pantazi S, Blaser S. (2006) Prenatal US and MR imaging findings of lissencephaly: review of fetal cerebral sulcal development. *Radiographics* 26 (2): 389–405.
89. Pogledic I (2018) Migrations- und Gyrierungsstörungen. *Der Radiologe* 58: 653–658.
90. Hung PC, Wang HS, Chou ML, Lin KL, Hsieh MY, Chou IJ, Wong AM. (2018) Schizencephaly in children: A single medical center retrospective study 59 (6): 573–580.
91. Braga VL, da Costa MDS, Riera R, Dos Santos Rocha LP4, de Oliveira Santos BF, Matsumura Hondo TT, de Oliveira Chagas M, Cavalheiro S (2018) Schizencephaly: A Review of 734 Patients. *Pediatr Neurol* 87: 23–29.
92. Nabavizadeh SA, Zarnow D, Bilaniuk LT, Schwartz ES, Zimmerman RA, Vossough A (2014) Correlation of prenatal and postnatal MRI findings in schizencephaly. *AJNR Am J Neuroradiol* 35 (7): 1418–1424.
93. Kaisenberg Cv, Jonat W, Kaatsch H-J (2005) Spätinterruptio und Fetozyd – das Kieler Modell: Juristische und gynäkologische Überlegungen. *Dtsch Arztebl* 102 (3): A-133.
94. Bundesärztekammer (1998) Erklärung zum Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik. 95 (47): A 3013-3016.
95. Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur pränatalen Diagnostik von Krankheiten und Krankheitsdispositionen 95 (50): A-3236–3242.
96. Tröndle H F (2003) Strafgesetzbuch. München: C.H. Beck.
97. Schönke A SH (2001) Strafgesetzbuch. München: C.H. Beck.
98. el-Refaey H, Rajasekar D, Abdalla M, Calder L, Templeton A. (1995) Induction of abortion with mifepristone (RU 486) and oral or vaginal misoprostol. *N Engl J Med* 332 (15): 983–987.
99. Razon M11, Ohanessian A12, Segain H13, Vigoureux S14, Winer N15, Wylomanski S15, Agostini A12. (2018) Elective abortion: Clinical practice guidelines from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 222: 95–101.
100. Norman JE, Thong KJ, Baird DT. (1991) Uterine contractility and induction of abortion in early pregnancy by misoprostol and mifepristone. *Lancet* 338 (8777): 1233–1236.
101. Flett GM TA (2002) Surgical abortion. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 16 (2): 247–261.
102. Linet T1. (2016) Surgical methods of abortion. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 45 (10): 1515–1535.
103. Cameron S, Glasier A, Lohr PA, Moreau C, Munk-Olsen T, Oppengaard KS, Templeton A, Van Look P, Baird DT, Crosignani PG, La Vecchia C, Negri E, Volpe A (2017) Induced abortion. *Hum Reprod* 32 (6): 1160–1169.
104. Hülsmann C (1992) "Produktion" und "Reduktion" höhergradiger Mehrlingsschwangerschaften in strafrechtlicher Perspektive. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 52 (9): 570–573.
105. A.J. Weblus, S. Schlag, M. Entezami & H. Kentenich (2011) Fetozyd bei Mehrlingen. *Gynäkologische Endokrinologie* 187.

106. Greene S, Lee PS, Deibert CP, Tempel ZJ, Zwagerman NT, Florio K, et al. (2016) The impact of mode of delivery on infant neurologic outcomes in myelomeningocele. *Am J Obstet Gynecol* (4): 495.E1-495.E11.
107. Kabagambe SK, Jensen GW, Chen YJ, Vanover MA, Farmer DL. (2018) Fetal Surgery for Myelomeningocele: A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes in Fetoscopic versus Open Repair. *Fetal diagnosis and therapy* 43 (3): 161–174.
108. Houtrow AJ, Thom EA, Fletcher JM (2020) Prenatal Repair of Myelomeningocele and School-age Functional Outcomes. *Pediatrics* 145 (2).
109. Weaver K.J., McDowell M.M., White M.D., Tempel Z.J, Zwagerman N.T., Deibert C.P., Bonfield C.M., Johnson S. (2021) Comparison of Follow-Up Length-Matched Single-Center Myelomeningocele Postnatal Closure Cohort to the Management of Myelomeningocele Study (MOMS) Trial Results. *Pediatr Neurosurg* (56): 229–238.
110. Miller JL HT (2019) Spinal Dysraphia, Chiari 2 Malformation, Unified Theory, and Advances in Fetoscopic Repair. *Neuroimaging clinics of North America* 29 (3): 357–366.
111. Clemmensen D, Thygesen M, Rasmussen MM, Fenger-Grøn M, Petersen OB, Mosdal C. (2011) Decreased incidence of myelomeningocele at birth: effect of folic acid recommendations or prenatal diagnostics. *Child's nervous system* 27 (11): 1951–1955.
112. Martinez-Zamora MA1, Borrell A, Borobio V, Gonce A, Perez M, Botet F, Nadal A, Albert A, Puerto B, Fortuny A. (2007) False positives in the prenatal ultrasound screening of fetal structural anomalies. *Prenatal diagnosis* 27 (1): 18–22.
113. Breeze AC, Alexander PM, Murdoch EM, Missfelder-Lobos HH, Hackett GA, Lees CC. (2007) Obstetric and neonatal outcomes in severe fetal ventriculomegaly. *Prenatal diagnosis* 27 (2): 124–129.
114. Guibaud L LA (2015) Etiological diagnostic tools to elucidate 'isolated' ventriculomegaly. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46 (1): 1–11.
115. International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology Education Committee. (2007) Sonographic examination of the fetal central nervous system: guidelines for performing the 'basic examination' and the 'fetal neurosonogram'. *Ultrasound Obstet Gynecol* 29 (1): 109–116.
116. Ouahba J, Luton D, Vuillard E, Garel C, Gressens P, Blanc N, Elmaleh M, Evrard P, Oury JF (2006) Prenatal isolated mild ventriculomegaly: outcome in 167 cases. *BJOG* 113 (9): 1072–1079.
117. Kalache KD, Eder K, Esser T, Proquitté H, Stoltenburg-Didinger G, Hartung JP, Bamberg C. (2006) Three-dimensional ultrasonographic reslicing of the fetal brain to assist prenatal diagnosis of central nervous system anomalies. *J Ultrasound Med* 4 (25): 509–514.
118. Dückelmann AM KKD (2010) Three-dimensional ultrasound in evaluating the fetus. *Prenatal diagnosis* (7): 631–638.
119. Schrandt-Stumpel C FJ (1998) Congenital hydrocephalus: nosology and guidelines for clinical approach and genetic counselling. *Eur J Pediatr* 5 (157): 355–362.
120. Tonetti DA, Richter B, Andrews E, Xu C, Emery SP, Greene S (2018) Clinical Outcomes of Isolated Congenital Aqueductal Stenosis. *World neurosurgery* 114.
121. Sato O, Yamguchi T, Kittaka M, Toyama H. (2001) Hydrocephalus and epilepsy. *Child's nervous system* 17 (1-2): 76–86.

122. Tully HM, Kukull WA, Mueller BA. (2016) Clinical and Surgical Factors Associated With Increased Epilepsy Risk in Children With Hydrocephalus. *Pediatr Neurol* (59): 18–22.
123. Larsson J, Israelsson H, Eklund A, Malm J. (2018) Epilepsy, headache, and abdominal pain after shunt surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: the INPH-CRasH study. *J Neurosurg* 128 (6): 1674–1683.
124. Pilu G, Falco P, Gabrielli S, Perolo A, Sandri F, Bovicelli L. (1999) The clinical significance of fetal isolated cerebral borderline ventriculomegaly: report of 31 cases and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 14 (5): 320–306.
125. Delbos F, Bertrand G2, Croisille L, Ansart-Pirenne H, Bierling P, Kaplan C. (2016) Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: predictive factors of intracranial hemorrhage. *Transfusion* 1 (56): 59–66.
126. Moutard ML1, Kieffer V, Feingold J, Kieffer F, Lewin F, Adamsbaum C, Gélot A, Campistol I Plana J, van Bogaert P, André M, Ponsot G. (2003) Agenesis of corpus callosum: prenatal diagnosis and prognosis. *Child's nervous system* 19 (7-8): 471–476.
127. Sotiriadis A MG (2012) Neurodevelopment after prenatal diagnosis of isolated agenesis of the corpus callosum: an integrative review. *Am J Obstet Gynecol* 206 (4): 337.
128. Romaniello R, Marelli S, Giorda R, Bedeschi MF, Bonaglia MC, Arrigoni F, Triulzi F, Bassi MT, Borgatti R . (2017) Clinical Characterization, Genetics, and Long-Term Follow-up of a Large Cohort of Patients With Agenesis of the Corpus Callosum. *J Child Neurol* 32 (1): 60–71.
129. Palmer EE MD (2014) Agenesis of the corpus callosum: a clinical approach to diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 166C (2): 184–197.
130. Sztriha L (2005) Spectrum of corpus callosum agenesis. *Pediatr Neurol* 2 (32): 94–101.
131. Margari L, Palumbi R, Campa MG, Operto FF, Buttiglione M, Craig F, Matricardi S, Verrotti A. (2016) Clinical manifestations in children and adolescents with corpus callosum abnormalities. *J Neurol* 263 (10): 1939–1945.
132. Plawner LL, Delgado MR, Miller VS, Levey EB, Kinsman SL, Barkovich AJ, Simon EM, Clegg NJ, Sweet VT, Stashinko EE, Hahn JS. (2002) Neuroanatomy of holoprosencephaly as predictor of function: beyond the face predicting the brain. *Neurology* 59 (7): 1058–1066.
133. Barr M Jr, Cohen MM Jr. (1999) Holoprosencephaly survival and performance. *Am J Med Genet* 89 (2): 116–120.
134. Zimmer EZ, Lowenstein L, Bronshtein M, Goldsher D, Aharon-Peretz J. (2007) Clinical significance of isolated mega cisterna magna. *Arch Gynecol Obstet* 276 (5): 487–490.
135. Morris-Rosendahl D, Wolff G (2003) Klinik, Genetik und Pathogenese der Lissenzephalien. *Dtsch Arztebl* 100 (19): A1269-1282.
136. N. Bayley, G. Reuner, J. Rosenkranz, editor (2014) BAYLEY-III. Bayley Scales of Infant and Toddler Development- Deutsche Fassung. Frankfurt/Main: Pearson Assessment.

## **Erklärung über die eigenständige Abfassung der Arbeit**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar eine Vergütung oder geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, und dass die vorgelegte Arbeit weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt wurde.

Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren.

Die aktuellen gesetzlichen Vorgaben in Bezug auf die Zulassung der klinischen Studien, die Bestimmungen des Tierschutzgesetzes, die Bestimmungen des Gentechnikgesetzes und die allgemeinen Datenschutzbestimmungen wurden eingehalten.

Ich versichere, dass ich die Regelungen der Satzung der Universität Leipzig zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis kenne und eingehalten habe.

.....

Datum

.....

Unterschrift