

Aus der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Erstellung einer Mikrozephalie-Datenbank an der Klinik für Pädiatrie
mit Schwerpunkt Neurologie der Medizinischen Fakultät Charité 2000-2010:
Ursachen und Einteilung der primären und sekundären Mikrozephalie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Mark Pivarsci
aus Dresden

Datum der Promotion: 11.12.2015

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
Abstrakt	6
1. Einleitung	10
1.1 Definition der Mikrozephalie	10
1.2 Entwicklung des Gehirns	
1.2.1 Allgemeine Entwicklungsvorgänge	11
1.2.2 Migration und Gyrierung	12
1.2.3 Synaptogenese und Apoptose	13
1.2.4 Störungen von Entwicklungsprozessen, die zu Mikrozephalie führen können	14
1.2.5 Entwicklung des Schädels	16
1.3 Ursachen einer primären (kongenitalen) Mikrozephalie	16
1.4 Ursachen einer sekundären (postnatalen) Mikrozephalie	18
1.5 Ziele und Fragestellung der Studie	21
2. Material und Methoden	22
3. Ergebnisse	27
3.1 Allgemeine Patientendaten	27
3.2 Kopfumfangsdaten	28
3.3. Familienanamnese	30
3.4 Schwangerschaftsanamnese	30
3.5 Eigenanamnese	33
3.6 Körperliche Untersuchung	36
3.7 Radiologische Befunde	40
3.8 Labordiagnostik	42
3.9 Genetische Befunde	45
3.10 Weitere Diagnostik	47
3.11 Ursachen der Mikrozephalie	47
4. Diskussion	49
4.1 Kohorte	49
4.2 Ursachen von Mikrozephalie	50
4.3 Mikrozephalie und mentale Entwicklung	53
4.4 Mikrozephalie und Hirn- sowie Augenfehlbildungen	54
4.5 Mikrozephalie und weitere assoziierte Symptome	55
4.6 Diagnostisches Vorgehen bei Mikrozephalie	57

4.7 Neue diagnostische Ansätze	59
4.8 Leitlinien	60
4.9 Ausblick	63
5. Zusammenfassung	64
6. Literaturverzeichnis	65
7. Anhang	72
8. Eidesstattliche Erklärung	74
9. Lebenslauf	75
10. Danksagung	76

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** Kopfumfangswachstum eines Jungen
- Abb. 2** Entwicklung der verschiedenen Hirnareale
- Abb. 3** Zeitlicher Verlauf der Gehirnentwicklung
- Abb. 4** Gehirnwachstumsschub beim Menschen
- Abb. 5** Zunahme des Gehirngewichts während der Entwicklung
- Abb. 6** Geschlechterverhältnis der Patienten
- Abb. 7** Altersverteilung der Patienten
- Abb. 8** Verteilung der Mikrozephalie-Formen
- Abb. 9** Geburtszeitpunkte bei Patienten mit Mikrozephalie
- Abb. 10** Geburtsmaße bei Patienten mit Mikrozephalie
- Abb. 11** Mikrozephalie und Entwicklungsretardierung
- Abb. 12** Auftreten von Entwicklungsretardierung bei Vorhandensein proportionierter und disproportionierter Mikrozephalie
- Abb. 13** Auftreten von Augenerkrankungen bei Patienten mit Mikrozephalie
- Abb. 14** Vorgehensweise bei Diagnose einer Mikrozephalie

Tabellenverzeichnis

- Tab. 1** Ursachen der Mikrozephalie
- Tab. 2** Altersverteilung der Mikrozephalie Patienten bei der ersten zerebralen Bildgebung
- Tab. 3** Fehlbildungen bzw. Defektzustände des Gehirns
- Tab. 4** Ergebnisse der Labordiagnostik bei Patienten mit Mikrozephalie
- Tab. 5** Genetische Befunde bei Patienten mit Mikrozephalie
- Tab. 6** Zusammenfassung der Befunde
- Tab. 7** Neue genetische Veränderung bzw. neuer Phänotyp
- Tab. 8** Mikrozephalie-Rekurrenz bei Geschwistern von Patienten mit Mikrozephalie

Anhangsverzeichnis

Anhang 1 Fragebogen zur Mikrozephalie

Abkürzungsverzeichnis

AK	Antikörper
ADHS/ADS	Aufmerksamkeitsdefizitssyndrom mit/ohne Hyperaktivität
Array-CGH	Array Comparative Genome Hybridization
CT	Computertomographie
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
CMV	Zytomegalievirus
CTG	Kardiotokographie
EBV	Epstein-Barr-Virus
GG	Geburtsgewicht
GL	Geburtskörperlänge
HAV	Hepatitis-A-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus
HSV	Herpes-simplex-Virus
IQ	Intelligenzquotient
KU	Kopfumfang
MCPH	Autosomal rezessive primäre Mikrozephalie
MRT	Magnetresonanztomographie
MZ	Mikrozephalie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Men
SD	Standardabweichung
SSM	Schwangerschaftsmonat
SSW	Schwangerschaftswoche
THC	Tetrahydrocannabinol
VZV	Varizella-Zoster-Virus

Erstellung einer Multi-Center Mikrozephalie Datenbank (Berliner Daten): Pathogenese und Phänotyp von Kindern mit Mikrozephalie 2000-2010

Mark Pivarcsi,^{1,2} Theodor Michael,³ Christoph Hübner,¹ Denise Horn,⁴ Maja von der Hagen,⁵ Angela M. Kaindl¹⁻³

¹Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

²Institut für Zell- und Neurobiologie, Anatomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

³Sozialpädiatrisches Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

⁴Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin

⁵ Abteilung Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Technische Universität Dresden

Ziel:

Mikrozephalie (MC) bezeichnet einen Kopfumfang, der mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des entsprechenden Durchschnitts liegt. Die Genese der MC ist heterogen, der Phänotyp variabel und das Spektrum assoziierter Erkrankungen groß. Ziel der Arbeit ist die Erstellung einer Datenbank zur Erfassung (i) der angenommenen Pathogenese der MC, (ii) der Prävalenz der ZNS Struktur-Veränderungen, (iii) des Phänotypspektrums kindlicher MC und assoziierter Erkrankungen und (iv) des diagnostischen Vorgehens.

Methoden:

Im Rahmen einer Pilotstudie wurden zunächst retrospektiv die Krankengeschichten von 474 Kindern (64% Jungen, 36% Mädchen), welche eine Mikrozephalie aufweisen (Kopfumfang < 3. Perzentile) und im Zeitraum von 2000 bis 2010 in der Neuropädiatrie der Charité behandelt wurden, ausgewertet und die Daten anonymisiert erfasst.

Ergebnisse:

In unserer Kohorte hatten 13% (n=60) eine primäre (kongenitale) und 18% (n=88) eine sekundäre (postnatale) MC; bei den restlichen Patienten war auf Grund der Datenlage keine eindeutige Zuordnung möglich. Bei 48% (n=229) handelte es sich um eine proportionierte und bei 51% (n=243) um eine disproportionierte MC. Ursächlich waren bei 15% (n=70)

chromosomale/genomische Aberrationen sowie monogene Erkrankungen, bei 3% (n=14) Stoffwechseldefekte, bei 2% (n=11) Kraniosynostosen, bei 25% (n=117) perinatale und bei 2% (n=10) postnatale Hirnschäden. Eine genetische Ursache wurde bei 14% (n=67) auf Grund von Konsanguinität und/oder weiterer Betroffener vermutet. Bei 42% (n=199) blieb die Ursache der MC unklar. 74% (n=355) der Kinder erhielten im Durchschnittsalter von 14 Monaten eine MRT des Schädels (48% (n=227) auffälliger Befund, 26% (n=128) Normalbefund). Die häufigsten assoziierten morphologische ZNS Auffälligkeiten der weißen Substanz bei 12% (n=57) und Gyrierungsstörungen bei 5% (n=25). 65% (n=310) der Kinder hatten eine Entwicklungsstörung, 45% (n=212) hatten eine Epilepsie, zusätzlich waren kraniofaziale Dysmorphien, ophthalmologische Befunde und außerhalb des ZNS assoziierte Erkrankungen auffällig.

Schlussfolgerungen:

Ursachen und der Phänotyp kindlicher MC sind heterogen, und der hohe Prozentsatz der Kinder mit MC unklarer Genese weist auf weitere Heterogenität hin. Auf Basis der empirischen Datenerfassung soll der diagnostische Algorithmus, insbesondere bei Kindern mit einer primären Mikrozephalie, optimiert werden.

Establishment of a multi-center microcephaly database: pathogenesis and phenotype of children with microcephaly at the Department for Neuropediatrics in Berlin 2000-2010

Mark Pivarsci,^{1,2} Theodor Michael,³ Christoph Hübner,¹ Denise Horn,⁴ Maja von der Hagen,⁵ Angela M. Kaindl¹⁻³

¹ Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

² Institut für Zell- und Neurobiologie, Anatomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

³ Sozialpädiatrisches Zentrum, Charité – Universitätsmedizin Berlin

⁴ Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Charité – Universitätsmedizin Berlin

⁵ Abteilung Neuropädiatrie, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Technische Universität Dresden

Objective:

Microcephaly (MC) is defined as a head circumference more than 2 standard deviations (SD) below the mean for age, gender and ethnicity. The pathogenesis of MC is heterogeneous, the phenotype variable and the spectrum of associated disorders is large. Aim of this study was to generate a data bank comprising (i) the putative pathogenesis of the MC, (ii) the prevalence of structural brain abnormalities, (iii) the phenotype of MC and associated disorders and (iv) the diagnostic steps.

Methods:

In this pilot study, the hospital charts of 473 children (64% boys, 36% girls) with a microcephaly (head circumference < 3. percentile) and treated in the Dept. Neuropediatrics of the Charité between 2000 and 2010 were reviewed, and the data collected in an anonymous form.

Results:

In our cohort, 13% (n=60) had a primary (congenital) and 18% (n=88) a secondary (postnatal) MC; such a classification was not possible in the other patients due a lack of sufficient data. Head circumference and other anthropometric data were proportionate in 48% (n=229) and disproportionate in 51% (n=243) of MC patients.

Etiology of the MC was genetic in 15% (n=70), and the phenotype is highly suspicious of a genetic disorder in 14% (n=67). MC causes further included metabolic diseases in 3% (n=14), craniosynostosis in 2% (n=11) and perinatally brain injury in 25% (n=117) or postnatal brain

injury in 2% (n=10). In 42% (n=199) the pathogenesis remained unclear. 74% (n=355) of the children had a cMRI at a mean age of 14 months, in 48% (n=227) the results were abnormal and in 26% (n=128) MR revealed normal images of the brain. The most frequent structural brain lesions were: White substance anomalies in 12% (n=57) and Gyration anomalies in 5% (n=25) 65% (n=310) of the children had a developmental disability, 45% (n=212) had epilepsy, furthermore craniofacial dysmorphism, ophthalmologic and audiological disorders and extra CNS organ involvement.

Conclusion:

Pathogenesis and phenotype of MC is heterogeneous, and the high percentage of MC of unknown etiology reveals further heterogeneity. On the basis of the empirical data collection, the diagnostic algorithm, especially for children with primary MC, should be optimized.

1. Einleitung

1.1 Definition der Mikrozephalie

Der Begriff Mikrozephalie (MZ) kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Wörtern mikros und kephalē zusammen und bedeutet "kleiner Kopf". Der Begriff Mikrozephalie wird verwendet, wenn der okzipitofrontal gemessene Kopfumfang (KU) unter der 3. Perzentile liegt (Perzentilenbeispiel siehe Abb. 1). Wenn der KU sich schon bei der Geburt unterhalb des Normbereiches befindet, spricht man von einer primären oder kongenitalen Mikrozephalie, weicht er postnatal von der Norm ab, dann von einer sekundären oder postnatalen MZ. In der Literatur werden auch die Ausdrücke genetisch bedingte MZ an Stelle von primärer MZ und erworbene MZ statt sekundäre MZ verwendet (z.B. (35,36)). Eine weitere Einteilung wäre je nach Körpergröße und Körpergewicht in proportionierte und disproportionierte MZ, so läge beispielsweise im Falle einer disproportionierten MZ der KU unter der Norm und der restliche Körper wäre normal oder übermäßig groß und schwer.

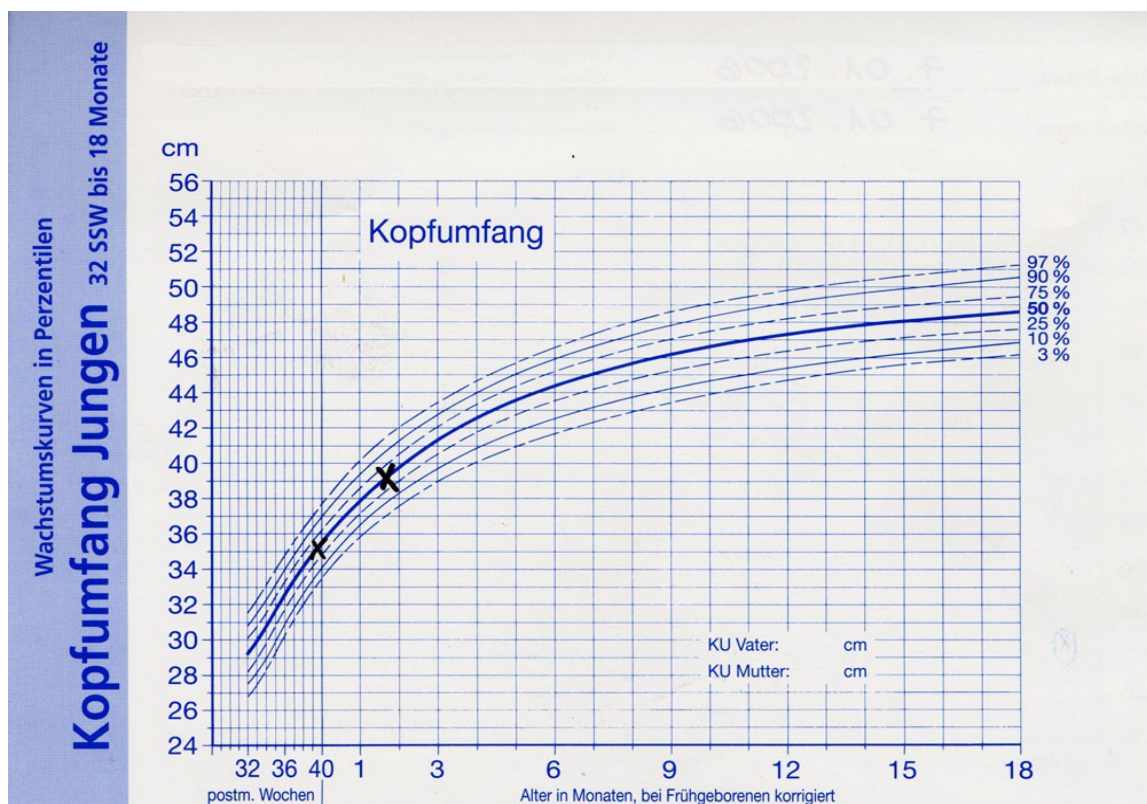


Abb. 1 Kopfwachstum eines Jungen

Die Perzentilenkurve (77) mit dem für einen Jungen eingetragenen Kopfumfangswerten im zeitlichen Verlauf zeigt ein unauffälliges Kopfwachstum.

Epidemiologie der Mikrozephalie

In der Literatur sind unterschiedliche Angaben hinsichtlich der MZ-Prävalenz vorhanden, da von verschiedenen Autoren unterschiedliche Definitionen einer MZ verwendet werden und die Prävalenz sich von Land zu Land je nach Zusammensetzung der Bevölkerung unterscheidet. Das International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research (www.icbdsr.org) gibt beispielsweise in seinem Bericht von 2009 Inzidenzen zwischen 3 MZ-Fällen in Schweden und 160 in Sachsen-Anhalt auf 100,000 Lebendgeburten an. Reiter-Fink et al. beschreiben eine durchschnittliche Prävalenz von MZ-Fällen unter der 10. Perzentile von ca. 1 auf 8,500 Geburten, welche auf 1,6 von 1000 ansteigt, wenn man das erste Lebensjahr mit einbezieht (1). Länderspezifisch für die Vereinigten Staaten geben Ashwal et al. (13) 20,000 jährlich neu diagnostizierte primäre und sekundäre MZ-Fälle an bei einer Bevölkerungsgröße von ca. 310 Millionen (entsprechend 1:15.500).

Mikrozephalie und mögliche Folgen

Häufige klinische Auffälligkeiten bei MZ-Patienten sind nach Ashwal et al. mentale Retardierung in ca. 50% der Fälle, Epilepsie in ca. 40% der Fälle, Zerebralparesen in ca. 20% der Fälle und Sehstörungen in 20-50% der MZ-Fälle (13). Je schwerwiegender die MZ ist, desto ausgeprägter soll die Komorbidität sein, insbesondere die mentale Retardierung (14). Eine mentale Retardierung ist das am häufigsten mit einer Mikrozephalie einhergehende Symptom. Sie beinhaltet alle Formen von kognitiven Entwicklungsstörung im Kindes- und Jugendalter, unabhängig von Ursache und Prognose. Der Zusammenhang zwischen MZ und mentaler Retardierung lässt sich unter anderem dadurch erklären, dass sich sowohl eine mentale Retardierung, als auch eine Mikrozephalie meist auf eine Entwicklungsstörung des Gehirns zurückführen lassen (26).

1.2 Entwicklung

1.2.1 Allgemeine Entwicklung des Gehirns

Im Folgenden sollen kurz, ohne Anspruch auf Vollständigkeit, wesentliche Schritte der Hirnentwicklung erläutert werden, die zum Verständnis der Entstehung einer MZ bedeutsam sind: Nachdem sich das Neuralrohr aus dem Neuroektoderm entwickelt und sich an seinen beiden Enden, insbesondere dem Neuroporus anterior, geschlossen hat, kann die weitere Formbildung des Gehirns stattfinden. Zu Beginn der fünften Schwangerschaftswoche (SSW) wird die segmentale Gliederung des Neuralrohres durch die Ausbildung der drei primären Hirnbläschen ergänzt: Prosenzephalon, Mesenzephalon und Rhombenzephalon. Anschließend

findet eine Weiterentwicklung zu den 5 Hirnbläschen statt: Aus dem Prosencephalon bildet sich das Telencephalon und das Diencephalon. Das Mesencephalon bleibt bestehen. Aus dem Rhombencephalon entsteht zum einen das Metencephalon und zum anderen das Myelencephalon. Gleichzeitig mit der Ausbildung der fünf Hirnbläschen erfolgt die Divertikularisierung, d.h. es werden aus dem Prosencephalon weitere Bläschen gebildet: Die Optikusbläschen, das Infundibulum der Neurohypophyse, das Epiphysenbläschen und insbesondere die beiden lateralen Anteile des Telencephalon, welche die Vorläufer der Großhirnhemisphären sind (siehe Abb. 2). Die enorme Oberflächenvergrößerung wird durch Faltung der Telencephalonoberfläche erreicht, welches dadurch auch die übrigen Hirnteile überdeckt (2).

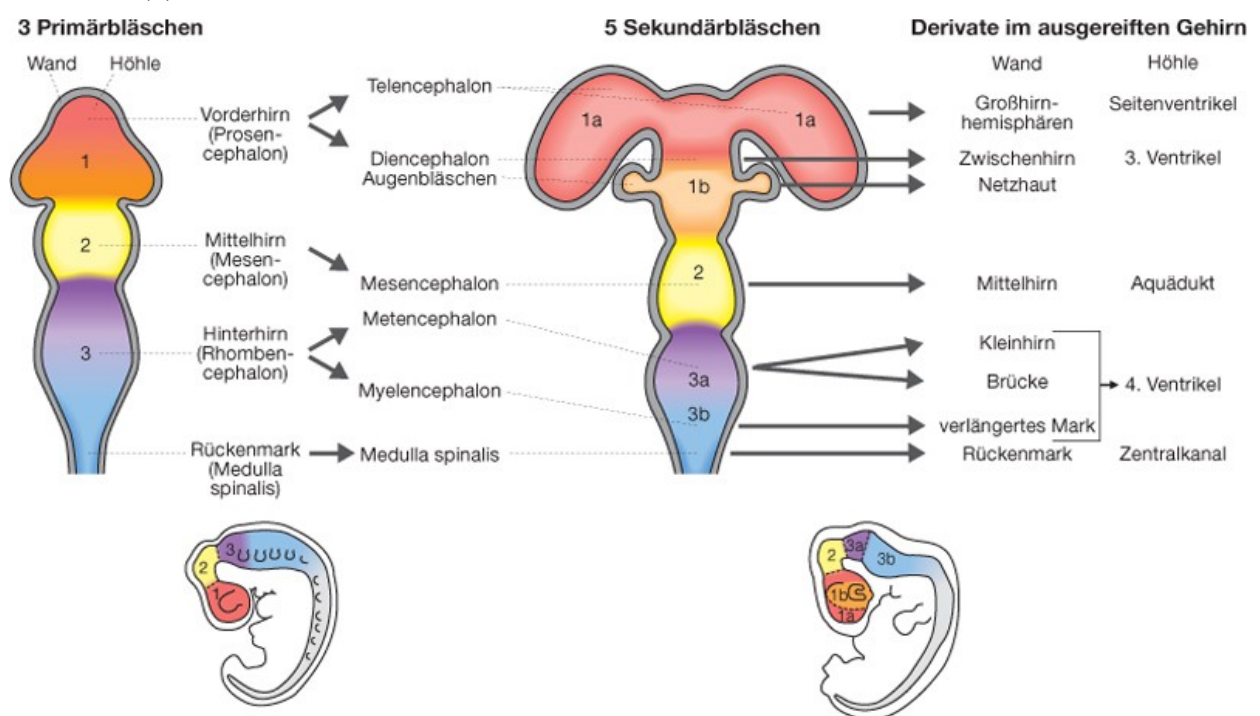


Abb. 2 Entwicklung der verschiedenen Hirnareale

Die (farblich unterteilten) verschiedenen Hirnareale stellen die Entwicklung aus den Vorläuferbläschen und deren Größe im Vergleich zum Rest des Embryos dar (3).

1.2.2 Migrations- und Gyrierungsvorgänge

In der siebten bis achten SSW beginnt die Neurogenese, welche insbesondere in den paraventriculären, subependymalen Wandschichten stattfindet, die auch als germinale Matrixzonen bezeichnet werden (32). Nachdem Neurone hier neu gebildet wurden, beginnt für die ersten Neuronen ungefähr in der 8. SSW der Prozess der Migration. Hierbei wandern die Neurone vom Entstehungsort entlang radiärer Gliafasern zu ihrem Zielgebiet im Neokortex. Es

kommt zu charakteristischen Zonen, bei der das ‚inside-out‘ Phänomen eine Entwicklungsbesonderheit darstellt: Bei der Entstehung des Neokortex bilden die Zellen von innen nach außen die Schichten von sechs bis zwei; hierbei wandern sie nach und nach durch bereits bestehende Nervenschichten (32). Im Verlauf der Entwicklung bilden sich Gyri und Sulci, beginnend mit der sylviischen Fissur in der 15. SSW. Ab der 20. SSW bilden sich dann weitere Gyri und Sulci, meist der Gyrus cinguli und parietookzipitale Gyri, da die Reifung besonders schnell in sensomotorischen und visuellen Bereichen geschieht (4).

1.2.3 Synaptogenese, Myelinisierung und Apoptoseprozesse

Haben die Axone ihre Zielposition erreicht, so kommt es zu vermehrter Synapsenbildung. Synaptische Verschaltungen sind nicht endgültig; vielmehr besteht ein hoher Grad an Plastizität, bei dem eine Vielzahl von Synapsenumbauten ablaufen können (29).

Die Organisation des Kortex schreitet auch postnatal fort. Dies betrifft nicht nur die Gyrierung, sondern auch in bedeutendem Maße die Myelinisierung. Letztere beginnt um den fünften Schwangerschaftsmonat (SSM) und geht über die Geburt bis ins zweite Lebensjahr hinaus (siehe Abb. 3).

Zur Entwicklung des Gehirns gehört auch der programmierte Zelltod von Neuronen, die Apoptose. Während seiner Entwicklung wird das Gehirn mit einem Überschuss an Neuronen ausgestattet, durchschnittlich bleibt nach den Apoptosevorgängen nur die Hälfte der ursprünglichen Gehirnzellzahl übrig (34). Der Grund für diesen entwicklungsbedingten Zelltod scheint unter anderem in der Anpassung der Anzahl innervierter Neurone an die Größe ihrer Zielzellen zu liegen. Es wird vermutet, dass, wie bei allen Zellpopulationen, Neurone zum Überleben eine trophische Unterstützung in Form von bestimmten Wachstumsfaktoren, wie beispielsweise verschiedener Neurotrophine, benötigen. Nur Neurone, welche erfolgreich in der Ausbildung synaptischer Verbindungen und Anregung ihrer Zielzelle zur Bildung von trophischen Substanzen sind, bekommen die Unterstützung der trophischen Faktoren, welche die Apoptose verhindern (38).

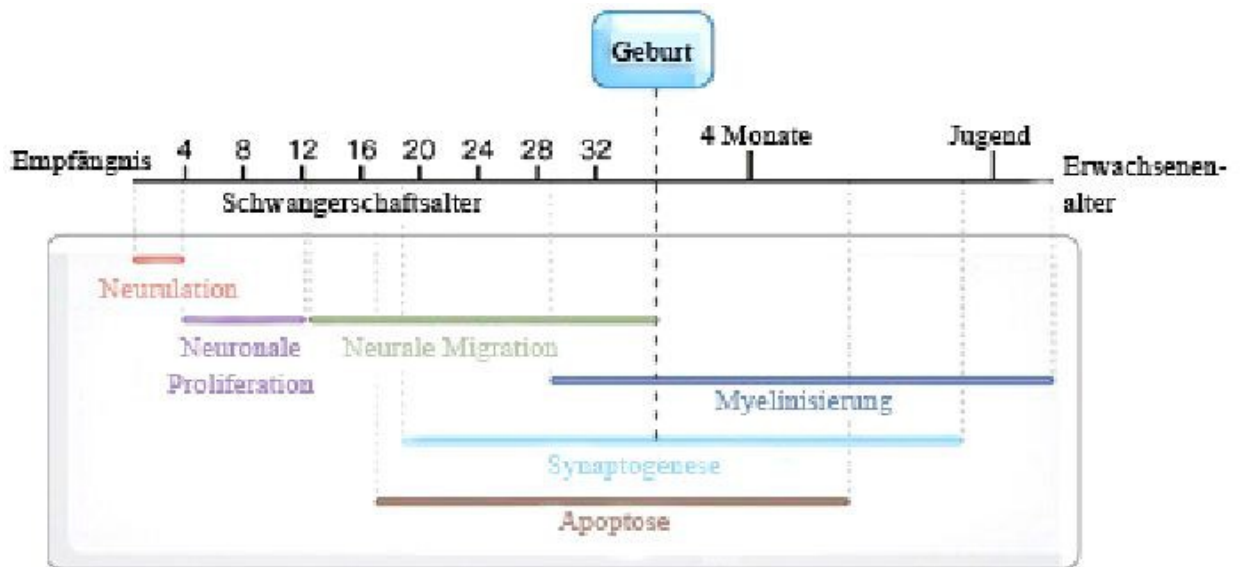


Abb. 3 Zeitlicher Verlauf der Gehirnentwicklung

Die verschiedenen farblich unterteilten Entwicklungsprozesse laufen größtenteils parallel und auch nach der Geburt weiterhin ab (33).

1.2.4 Störungen von Entwicklungsprozessen, die zur Mikrozephalie führen können

Durch verschiedene genetische Erkrankungen, Toxine und Stoffwechselfdefizite kann es zu unterschiedlichsten Fehlbildungen des Gehirns kommen, einige der Ursachen sind in Tabelle 1 aufgeführt. Wichtig für die Betrachtung der Fehlbildungsentstehung ist, dass sich das fetale Gehirn in der 18.-30. SSW in einer raschen Wachstumsphase befindet (auch ‚brain growth spurt‘ Phase genannt, siehe Abb. 4), in der ein Großteil der Neuronen gebildet wird (Wachstumsverlauf siehe Abb. 5). In diesem Zeitfenster ist das Gehirn besonders anfällig für endogene oder exogene Störfaktoren. Es kann zu Migrationsstörungen kommen, bei denen die Neuronen entweder gar nicht oder falsch wandern. Dies äußert sich beispielsweise in der Entstehung einer Lissenzephalie oder in Heterotopien. Im Zeitraum ab der 30. Lebenswoche bis zum zweiten Lebensjahr finden während der Wachstumsphase hauptsächlich Synapsenbildung und Myelinisierung statt. Während dieses Prozesses ist das kindliche Gehirn auch sehr vulnerabel gegenüber Umwelteinflüssen (2). Gleiche Noxen rufen bis zur 28. SSW eine Fehlbildung, später aber eher eine Defektbildung hervor. Übergänge zwischen Fehl- und Defektbildung, wie beispielsweise bei der Schizenzephalie, sind möglich (7).

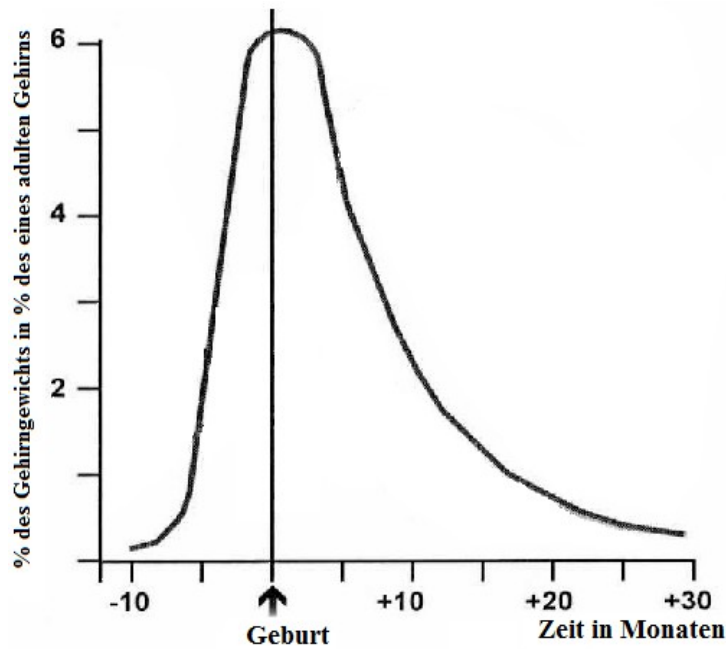


Abb. 4 Gehirnwachstumsschub beim Menschen

Das Gehirn wächst bis zur Geburt überproportional schnell zum Körper, übersetzt nach Dobbin J et al. 1979 (24)

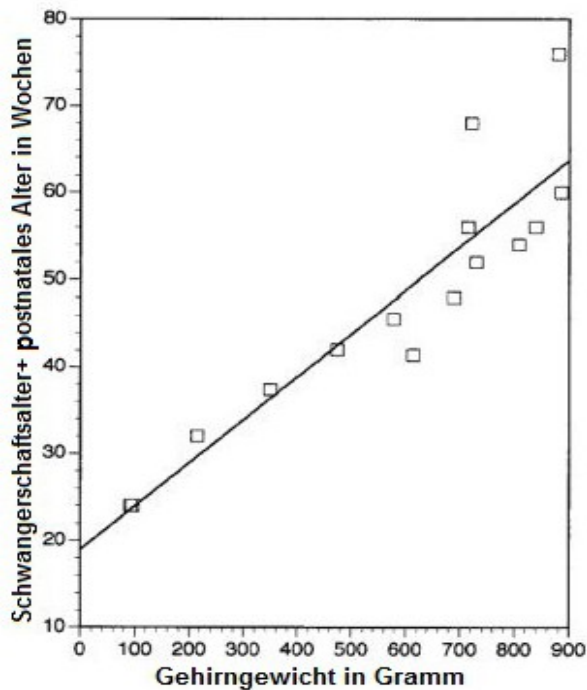


Abb. 5 Zunahme des Gehirngewichts während der Entwicklung

15 gesunde Gehirne wurden 1999 in den USA auf ihre Größe untersucht, Abb. übersetzt nach Zaidel et al. (25)

1.2.5 Entwicklung des Schädels

Bei den meisten Fällen liegt die Ursache einer MZ in einer Entwicklungsstörung oder einer Schädigung des Gehirns. Eine MZ kann aber auch durch ein nicht-physiologisches Schädelwachstum bedingt sein. Während der Hirnschädelbildung entstehen am rostralen Ende des Embryos im Bereich des Hirnbläschens und der Mundbucht mehrere Knorpelzellinseln im Mesenchym. Diese vereinen sich miteinander ehe sie, meist erst in der Kindheit und Jugend, dauerhaft verknöchern und aus den einzelnen Teilen der Schädel wird. Von anatomischer und geburtshilflicher Bedeutung sind die Schädelnähte und die Fontanellen, die als bindegewebige Brücken zwischen den Knochen für eine gewisse Zeit die Verformbarkeit des Schädels erhalten (8). Durch das kontinuierliche Hirnwachstum (die Größe des kindlichen Gehirns verdoppelt sich im ersten Lebensjahr), welches Druck auf die Fontanellen ausübt, ist die Schädelgröße stark abhängig von der endgültigen Hirngröße (23). Kommt es jedoch zu einem frühzeitigen Nahtverschluss wird trotz eines normalen Hirnwachstums ein Mikrozephalus ausgebildet. Bei dieser Art von Mikrozephalus wird das Gehirnwachstum dadurch jedoch nicht zwangsläufig eingeschränkt (39,40). Der frühzeitige Nahtverschluss kann vielfältige Ursachen haben, wie z.B. genetische Ursachen (Morbus Crouzon, Morbus Apert u.a.) oder Umweltfaktoren (z.B. Nikotin während der Schwangerschaft (9)). Bei einem vorzeitigem Verschluss der Koronarnaht entsteht ein Brachycephalus, bei der Sagittalnaht ein Dolichocephalus, bei Verschluss von beiden ein Turrizephalus und bei einem Verschluss der Frontalnaht ein Trigonocephalus (10). An dieser Stelle sei auf ausführlichere Übersichtsarbeiten verwiesen (9,11,12).

1.3 Ursachen einer primären Mikrozephalie

Die Ursachen einer angeborenen Mikrozephalie sind vielfältig. Auf der Internetseite OMIM (Online Mendelian Inheritance in Men) finden sich über 600 Syndrome, in Pubmed erhält man ca. 5500 Treffer bei Eingabe des Suchwortes „microcephaly“ und ca. 1550 Einträge bei Eingabe des Suchwortes „congenital microcephaly“.

Mikrozephalien lassen sich grob einteilen in solche, die durch genetische Anomalien des Kindes entstanden sind, in MZ durch Erkrankungen der Mutter und in MZ durch Teratogene (Umweltfaktoren). Genetische Erkrankungen können sich entweder nur isoliert in Form einer MZ äußern oder zu einem Syndrom führen, bei der die MZ nur ein Symptom von vielen ist. Die einzelnen Inzidenzen der genetischen Anomalien, welche eine Mikrozephalie auslösen können, sind niedrig, die gemeinsame Inzidenz aller genetisch bedingten MZ machen jedoch 20-33% der Ursache aller MZ Patienten aus (41). Eine der häufigsten Syndrome, die mit einer MZ einhergehen ist die Trisomie 21 (Down-Syndrom). Sie besitzt mit einer Inzidenz von 1:1250

Geburten bei unter 25-jährigen die größte Häufigkeit der mit MZ in Verbindung stehenden Anomalien (15). Die Inzidenz der Trisomie wächst mit steigendem Alter der Mutter stark an und beträgt bei einer 45-jährigen Frau sogar 1:30 (42). Zusätzlich zu einer MZ und einer mentalen Retardierung leiden diese Kinder an angeborenen Herzfehlern, Hörverlust, Sehstörungen und weiteren Erkrankungen (42). Eine eher seltenere genetische Ursache von MZ ist die autosomal rezessive primäre Mikrozephalie (MCPH) mit einer Inzidenz von 1:10,000 mit einem hohen Anteil konsanguinen Eltern. Hierbei handelt es sich um die klassische, genetische Erkrankung, bei der Patienten eine isolierte MZ und mentale Retardierung haben, ohne wesentliche weitere Fehlbildungen (deshalb früher auch ‚Microcephalia vera‘ genannt). Ursache ist eine homozygote oder compound heterozygote Mutation in einem MCPH-Gen. Die MZ scheint unter anderem durch eine abnorme Zellteilung von Vorläuferzellen zu entstehen mit vorzeitigem Umschalten der symmetrischen in eine asymmetrische Proliferation und einer daraus resultierenden Depletion der Vorläuferzellen.

Zu den teratogenen Schwangerschaftsinfektionen gehören hauptsächlich die STORCH-Erkrankungen (durch auf den Fetus übertragene Erreger wie Syphilis, Toxoplasmose, Zytomegalie Viren, Röteln Viren und Herpesviren), diese sind für eine Reihe von Fehlbildungen verantwortlich, worunter auch die MZ fallen kann. Doch auch mütterliche Stoffwechselprodukte können eine teratogene Wirkung auf den Fetus haben. Beispielsweise kann bei der mütterlichen Phenylketonurie (PKU) das überschüssige Phenylalanin nicht weiter verstoffwechselt werden, überschreitet in teratogenen Dosen die Plazenta und führt zu intrauterinen Wachstumsstörungen, mentaler Retardierung und kongenitalen Herzfehlern (18). Auch ein nicht gut eingestellter Diabetes mellitus, eine Anämie oder eine durch eine Nierenfunktionsstörung bedingte Urämie kann fruchtschädigend wirken (13). Eine Plazentainsuffizienz gehört ebenfalls zu den häufigeren Schwangerschaftserkrankungen (13), welche zu einer Unterversorgung des Feten führen kann. In Entwicklungsländern kommt es eher durch eine Mangelernährung zu einer Unterversorgung, welche in Form einer global reduzierten allgemeinen Nährstoffunterversorgung oder durch ein Mangel spezifischer Vitamine wie Folsäure (Mangel auch mit Verschlusstörungen des Neuralrohrs verbunden) auftreten kann (28). Bei Unterversorgung kommt es zu einer globalen Dystrophie des Fetus, also einer proportionierten MZ bei der Gewicht und Körperlänge ebenfalls unter der Norm liegen (auch als intrauterine Wachstumsstörung bezeichnet) (13). Globale Wachstumsstörungen können auch durch bestimmte Wachstumsfaktordefizite (z.B. maternale Schilddrüsenunterfunktion) ausgelöst werden (21).

Toxine, bzw. schädigende Umweltfaktoren, sind ebenfalls zahlreich. Neben den in unseren Breitengraden weniger verbreiteten Teratogenen, wie Strahlung oder Quecksilbervergiftungen, gehören Medikamente wie Phenytoin, Retinoide oder Drogen wie Alkohol, Nikotin oder Kokain zu häufigen fetus-schädigenden Substanzen. Nikotin scheint durch seine vasokonstriktorische Wirkung zu einer Plazentainsuffizienz zu führen, jedoch ohne dabei Mikroinfarkte auszulösen (43). Zusätzlich können auch aus den unterschiedlichsten Gründen Infarkte, Blutungen oder exogen verursachte Traumen auftreten, welche den Fetus gefährden (22).

Bei ca. 90% der Patienten mit Mikrozephalie sind mittels kranialer Magnetresonanztomographie (cMRT) Veränderungen nachweisbar, so dass MZ weiter nach folgenden Veränderungen aufgeteilt werden können (nach 13,19):

(I) Mikrolissenzephalien, (II) vereinfachtes Gyrierungsmuster mit normaler Zytoarchitektur aber ohne sekundäre oder tertiäre Gyri, (III) Pachygyrien, (IV) periventrikuläre noduläre Heterotopien und (V) Polymikrogyrien.

Zusätzlich kann nach Hirnstamm-, Corpus Callosum- und Kleinhirnanomalien (Dysplasie, Agenesie, Segmentierungsstörung) unterschieden werden.

1.4 Ursachen einer sekundäre Mikrozephalie

Die Ursachen der sekundären MZ beinhalten ähnlich wie bei der primären MZ genetische Veränderungen, schwere Grunderkrankungen im Kindesalter und Umwelteinflüsse sein (Tab. 1). Genetische Syndrome bei denen Patienten eine sekundäre MZ aufweisen, sind in Tabelle 1 aufgeführt und können ähnlich wie die mit primärer MZ einhergehenden Syndrome nach ihrer Ursache eingeteilt werden. Bei den genetischen Syndromen, die u.a. mit einer sekundären MZ einhergehen, ist das Rett-Syndrom erwähnenswert, das vor allem Mädchen betrifft. Hierbei verläuft die Entwicklung in den ersten 6-18 Lebensmonaten normal bis die neurodegenerative Erkrankung Symptome induziert. Es kommt zur Degeneration von Neuronen; mentale Retardierung, Ataxie und Epilepsie sind häufige Folgen. Ein Leitsymptom sind die typischen (aber nicht immer vorhandenen) Handstereotypien, die sogenannten "Waschbewegungen" der Hände (14). Bei Stoffwechselstörungen wird die Klinik häufig erst postnatal erkennbar, da dann der intakte Stoffwechsel der Mutter, welcher eventuell toxische Metabolite des kindlichen Metabolismus abbauen kann, nicht mehr zur Verfügung steht. Auch metabolische Defizite können nicht mehr ausgeglichen werden, wie sie beispielsweise bei Aminoazidopathien vorhanden sind. Eine Kraniosynostose sollte ebenfalls als Ursache einer sekundären MZ in Betracht gezogen werden.

Insbesondere bei der Geburt kann es zu direktem Blutkontakt zwischen Mutter und Fetus kommen, was eine hohe Infektionsgefahr darstellt. Dadurch kann beispielsweise der Herpes-Simplex-Virus der Mutter auf das Kind übertragen werden (20). Auch postnatal können Infektionen das Gehirn befallen und somit zu einer Störung der Hirnentwicklung, bzw. zu einer Neurodegeneration führen und damit den KU sekundär beeinflussen. Insbesondere bei entzündlichen Prozessen, wie bei einer Meningoenzephalitis, können bleibende Defekte entstehen (21). Auch Mangelzustände, wie beispielsweise Unterernährung, oder Erkrankungen wie eine Hypothyreose können auch postnatal zu einer globalen Wachstumsretardierung führen (22).

Der Geburtsvorgang stellt eine wichtige Hürde für das weitere Kopfwachstum dar, so können beispielsweise traumatische Vorfälle oder Asphyxien langfristige Auswirkungen in Form einer Hirnschädigung nach sich ziehen. Die Geburt sollte termingerecht erfolgen, da extreme Frühgeburtlichkeit ebenfalls ein MZ Risikofaktor ist (13). Ebenso können noch später Umweltfaktoren im Kindesalter wie Traumata (z.B. Battered-Child-Syndrom) zu Hirnschäden führen.

Ursachen der primären und sekundären Mikrozephalie sind in Tabelle 1 übersichtlich und erweitert dargestellt. Manche Erkrankungen können sowohl primäre als auch sekundäre Mikrozephalien hervorrufen, genaue Prozentzahlen zur Verteilung hierzu sind jedoch in der Literatur nicht beschrieben. Die Ursachen wurden jeweils zur am häufigsten beschriebenen MZ-Auftrittsform (primär oder sekundär) zugeordnet.

Tab. 1 Ursachen einer Mikrozephalie

(ohne Anspruch auf Vollständigkeit; (21,22))

Primäre Mikrozephalie	Sekundäre Mikrozephalie
<p>Genetisch</p> <p>Isolierte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Autosomal rezessive MZ • Autosomal dominant MZ • X-rezessive MZ • Chromosomal (,Rearrangments' und Ring Chromosomen) 	<p>Genetisch</p> <p>Angeborene metabolische Störungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glykosylierungsstörung • Mitochondriale Erkrankungen • Peroxisomale Störung • Aminoazidopathien und Organazidopathien • Glukosetransporter-Defekte • Morbus Wilson

Syndrome	Syndrome
<u>Chromosomenaberrationen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Trisomie 21 (Down-Syndrom) • Trisomie 13 (Patau-Syndrom) • Trisomie 18 (Edwards-Syndrom) 	<u>Kraniosynostosen</u> <ul style="list-style-type: none"> • Crouzon-Syndrom • Apert-Syndrom
<u>Contiguous gene-Syndrome</u> <ul style="list-style-type: none"> • 4p Deletion (Wolf-Hirschhorn-Syndrom) • 15q Deletion (Prader-Willi-Syndrom) • 5p Deletion (Cri-du-chat-Syndrom) • 7q11.23 Deletion (Williams-Syndrom) • 22q11 Deletion (Di-George-Syndrom) 	<u>Contiguous gene-Syndrome</u> <ul style="list-style-type: none"> • 17p13.3 Deletion (Miller-Dieker-Syndrom) • 15q11-13 Deletion (Angelman-Syndrom)
<u>Gendefekte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Cornelia-de-Lange-Syndrom • Holoprosenzephalie (isoliert oder syndromatisch) • Smith-Lemli-Opitz-Syndrom • Seckel-Syndrom 	<u>Gendefekte</u> <ul style="list-style-type: none"> • Rett-Syndrom • Ataxia Teleangiectasia • Cockayne-Syndrom • Aicardi-Goutieres-Syndrom • XLAG-Syndrom • Nijmegen-Breakage-Syndrom • Cohen-Syndrom
Erworben	Erworben
<u>Schäden</u> <ul style="list-style-type: none"> • Hämorrhagischer Infarkt • Ischämischer Infarkt • Perinatale Hirnschädigung 	<u>Schäden</u> <ul style="list-style-type: none"> • Traumatische Hirnverletzung (Geburtstrauma, Battered-Child-Syndrom) • Hypoxisch ischämische Enzephalopathie • Hämorrhagischer und ischämischer Apoplex
<u>Infektionen</u> <ul style="list-style-type: none"> • STORCH (Syphilis, Toxoplasmose, <u>O</u>ther microbiological agents, <u>R</u>öteln, <u>C</u>ytomegalie, <u>H</u>erpes simplex) 	<u>Infektionen</u> <ul style="list-style-type: none"> • STORCH • Meningitis und Enzephalitis • HIV Enzephalopathie

<p><u>Teratogene/Medikamente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Alkohol, Strahlung, Kokain, Retinoide, Antiepileptika, Nikotin • Bleivergiftung • Mütterliche PKU • Mütterlicher Diabetes • Urämie der Mutter 	<p><u>Toxine/Medikamente</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bleivergiftung • Chronisches Nierenversagen (z.B. Urämie)
<p><u>Erkrankungen der Mutter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypothyreose • Folsäure Mangel • Plazentainsuffizienz • Mangel-/ Fehlernährung • Anämie 	<p><u>Erkrankungen der Mutter</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mangel-/ Fehlernährung • chronisch konsumierende Erkrankungen

1.5 Ziele und Fragestellung der Studie

Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung der Ursachen der MZ und deren Häufigkeitsverteilung in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Medizinischen Fakultät Charité von 2000-2010. Anschließend sollten die Daten auf folgende zentrale Fragen hin untersucht werden: (I) Wie ist die Verteilung der Häufigkeiten zwischen primären und sekundären MZ? (II) Bei wie vielen Patienten mit Mikrozephalie wurde eine spezifische Diagnose gestellt? (III) So eine Diagnose gestellt wurde, wie wurde hierfür vorgegangen und so keine Diagnose gestellt wurde, welche Untersuchungen wurden bereits veranlasst, um die Ursache der Mikrozephalie abzuklären? (IV) Wie ist die Verteilung der verschiedenen Diagnosen, d.h. sind bestimmte Häufungen zu beobachten? (V) Wieviele der Patienten mit Mikrozephalie leiden, wie in der Literatur beschrieben, unter Komorbiditäten wie mentale oder motorische Retardierung, Epilepsie oder Sehstörungen? (VI) Ein abschließendes Ziel war die Aufstellung einer diagnostischen Leitlinie für Patienten mit einer primären (kongenitalen) MZ.

2 Material und Methoden

Patientenkollektiv

Aus der Patientenkartei der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden alle Kinder mit Mikrozephalie ermittelt, die in den Jahren 2000 bis 2010 in der Klinik behandelt wurden. Hierfür wurden alle Epikrisen aus diesem Zeitraum nach den folgenden Schlagwörtern durchsucht: "Mikrozephalie", "Microcephalie", "Mikrocephalie" und "Microzephalie". Diese Suche ergab 927 Briefe. In einem weiteren Schritt wurde nach der mit MZ einhergehenden "Entwicklungsretardierung" (818 Briefe), bzw. "mentale Retardierung" (345 Briefe), bzw. "Entwicklungsverzögerung" (1439 Briefe) gesucht.

Durch die Kombination der oben genannten Schlagwortsuchen fanden sich 3529 Briefe. Diese wurden nach den unten genannten Ein- und Ausschlusskriterien sortiert.

Einschlusskriterien

Eingeschlossen in die vorliegende retrospektiv-empirische Studie wurden alle in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité betreuten Kinder, bei denen im o.g. Zeitraum eine Mikrozephalie vorlag. Um herauszufinden, ob eine MZ vorlag, wurden geschlechterspezifische, altersabhängige Perzentilenkurven verwendet, bei denen unter Berücksichtigung des korrigierten Gestationsalters die Normalverteilung abgelesen werden kann (44). Mit diesen Perzentilenkurven wurde der in den Briefen genannte Kopfumfang bewertet. Lag dieser unter der 3. Perzentile, so wurde der Patient in die Studie eingeschlossen. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patienten, aus deren Briefen eindeutig hervorging, dass eine Mikrozephalie vorlag, für welche aber kein Kopfumfang angegeben war.

Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen die Arztbriefe keine Kopfumfangangaben enthielten und die Briefe nicht eindeutig darauf hinwiesen, dass eine Mikrozephalie vorlag, wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Patienten mit einem KU über der 3. Perzentile.

Vorgehen

Nach Anwendung oben genannter Ein- und Ausschlusskriterien und Aussortieren mehrfach aufgeführter Briefe (d.h. solche, die in mehreren Suchkategorien vorkamen) fanden sich 1039 Epikrisen von 474 Patienten. Mithilfe dieser Epikrisen wurde eine Mikrozephalie Datenbank

erstellt, in die alle mikrozephalie-relevanten Informationen für die 474 Patienten eingetragen wurden. Da oft mehrere Briefe zu einem Patienten vorlagen, wurden alle gelesen und fehlende Angaben so weit wie möglich durch Heranziehen der Patientenakten ergänzt. Um Informationen zu erfassen, wurde eine umfassende Tabelle erstellt, die hier beschrieben werden soll.

Folgende Informationen wurden den Briefen entnommen:

Allgemeine Patientendaten

In die Basisdaten wurden *Name* und *Vorname* des Patienten aufgenommen. Der *Geburtstag*, das *Geschlecht* und, falls näher beschrieben, die *Herkunft* des Patienten wurden vermerkt. Diese persönlichen Angaben wurden nach Vervollständigung der Datenbank durch einen Code ersetzt aus dem eine Identifizierung der Patienten nicht mehr möglich war.

Ebenfalls notiert wurde das Alter der Patienten bei ihrer letzten Untersuchung, welches mithilfe des Untersuchungsdatums berechnet wurde. Hierbei wurde immer der aktuellste Brief zur Berechnung herangezogen. Die Altersverteilung wurde mit den Kategorien Neugeborenes (unter einem Monat alt), Säugling (ein Monat bis ein Jahr alt), Kleinkind (zwei bis fünf Jahre), Schulkind (sechs bis 14 Jahre), Adolescent (15 bis 18 Jahre) und verstorben erstellt.

Kopfumfangsdaten

In diese Spalten wurden die *Kopfumfänge* eingetragen und die dazugehörige Perzentilen ermittelt. Zur Bestimmung, ob eine proportionierte oder eine disproportionierte Mikrozephalie vorlag, wurden *Körperlänge* und *Körpergewicht* notiert und anhand des Untersuchungsalters die dazugehörigen Perzentilen ermittelt. Falls bereits im Brief genannt wurde auch eingetragen, ob eine *primäre* oder eine *sekundäre MZ* vorlag. Wenn keine Angaben dazu vorlagen wurde dies, soweit möglich, mithilfe des Geburtskopfumfanges bestimmt.

Familienanamnese

Bei der Familienanamnese wurde auf eventuelle *Konsanguinität* der Eltern geachtet, auf die *Kopfumfänge*, die *Körpergewichte* und die *Körperlängen* von *Vater*, *Mutter* und, falls vorhanden, auch auf die der *Geschwister*. Ebenfalls vermerkt wurden häufig genannte *Erkrankungen in der Familie* welche mit Mikrozephalien einhergehen können, wie mentale Retardierung, Epilepsie und Autismus. Weitere MZ-Fälle in der Familie wurden auch ausgewertet.

Schwangerschafts- und Geburtsanamnese

Zur Ursachenfindung einer etwaigen primären MZ wurden auch *Schwangerschaftserkrankungen, Drogen- bzw. Medikamentenkonsum der Mutter, vorzeitige Wehen, Blutungen, Poly- oder Oligohydramnion* und die SSW vermerkt, in der dies beobachtet wurde. Falls erwähnt, wurde auch eine mögliche *intrauterine Wachstumsretardierung* notiert. Komplikationen während der Schwangerschaft, die keine dieser Kategorien zugeordnet werden können, wurden unter *andere Komplikationen* in der Datenbank festgehalten. Die Angaben zur Geburtsanamnese beinhalteten *Schwangerschaftswoche, Kopfumfang, Körpergewicht und Körperlänge bei Geburt* sowie *Apgar-Wert* und *Nabelarterien pH-Wert*. Waren alle vier erstgenannten Werte vorhanden, wurde ermittelt, ob bereits bei Geburt eine Mikrozephalie vorlag oder diese erst im Laufe des postnatalen Lebens auftrat. Des Weiteren wurde untersucht, ob die MZ proportioniert oder disproportioniert war. Frühgeborene wurden nach Keirse (28) in extrem frühe Frühgeborene (<28+0 SSW), sehr frühe Frühgeborene (28+0 bis 31+6 SSW) und mäßig frühe Frühgeborene (32+0 SSW bis 36+6 SSW) eingeteilt. Eine Einteilung der Frühgeborenen nach ihrem Geburtsgewicht in ELBW (extreme low birth weight), VLBW (very low birth weight), LBW (low birth weight) erfolgte nicht, da zum Teil nur Angaben zur SSW und nicht zum Geburtsgewicht vorhanden waren.

Eigenanamnese

Es wurden weiterhin Daten zu Entwicklung und Verhalten vermerkt. Hierzu gehören die Meilensteine der *motorischen Entwicklung* (verzögert oder normal) und spezifisch der Zeitpunkt des *ersten selbstständigen Sitzens* oder *Laufens* in Monaten. Die *mentale Entwicklung* (verzögert oder normal) wurde allgemein und im Hinblick auf die Aspekte *Sprache allgemein* (verzögert oder normal), *Sprachbeginn* (in Monaten), *Schulbesuch* (normale Schule oder Behindertenschule) und *IQ* ergänzt. In unserer Datenbank wurde ebenfalls vermerkt, ob ein Patient *eigenständig essen* konnte und ob eine *Dysphagie* vorlag. Bei den Verhaltensweisen wurde nach Aufmerksamkeitsdefizitssyndrom mit/ohne Hyperaktivität (*ADHS/ADS*), *Autismus-* oder *Aggression* (Fremd- oder Autoaggression) gesucht. Es wurde zudem überprüft ob *Inkontinenzen* (*Urin* oder *Stuhl*) vorlagen und ob der Patient an einer *Epilepsie* litt.

Untersuchungsbefund

Hier wurde nach somatischen Krankheitsaspekten gesucht und vorrangig Erkrankungen des Nervensystems notiert. Es wurde auf Dismorphien, wie *faziale Dismorphien, Extremitätenfehlbildungen* und *Schädelauffälligkeiten* geachtet. Anschließend wurden die

24

verschiedenen Untersuchungsbefunde bzw. Erkrankungen aufgeteilt in solche des *Auges*, des *Hals-Nasen-Ohren Systems*, der *Lunge* und des *Herzens*, des *Genitaltrakts*, des *Gastrointestinaltrakts*, des *Skeletts* und der *Haut und Haare*.

Radiologische Befunde

Hier wurde der Schwerpunkt auf MZ-relevante Untersuchungen gelegt. Dazu gehören die Befunde von *Schädelsonographie* und *Schädel-Magnetresonanztomographie (cMRT) Untersuchungen*. Die Befunde von *Abdomensonographien* wurden auch vermerkt, um mögliche MZ assoziierte Fehlbildungen zu bestimmen. Unter *weitere Untersuchungen* wurden andere radiologische Untersuchungen wie *Computertomographien (CT)* oder *Röntgenthorax-Aufnahmen* vermerkt.

Labordiagnostik

Um biochemische Parameter zu erkennen, die möglicherweise mit einer MZ assoziiert sind, wurde eine Reihe von Laborwerten aus den Briefen entnommen, so sie auffällig waren. Zu den erfassten Routineparametern gehören *Routine Urinstix*, *Differentialblutbild*, *venöse Blutgasanalyse*, *Cholesterin*, *Transaminasen*, *Creatinkinase*, *Kreatinin* bzw. *Kreatinin Clearance*, *Harnstoff*, *Harnsäure* und *sonstige auffällige Routinewerte*.

Zu den betrachteten Stoffwechselfparametern gehörten u.a. *Laktat/Pyruvat Einzelwerte und Ratio*, *Ammoniak*, *Schilddrüsenwerte*, *Aminosäuren im Plasma*, *Aminosäuren im Urin*, *organische Säuren*, *Acylcarnitine*, *Transferrin-Elektrophorese*, *Alpha-1-Fetoprotein*, *Biotinidase*.

Neben STORCH-Antikörpern wurde nach weiteren immunologischen Auffälligkeiten gesucht, da einige MZ verursachende Syndrome ebenfalls mit Immundefekten einhergehen (z.B. Nijmegen-Breakage-Syndrom, schwerer kombinierter Immundefekt (SCID), LIG4-Syndrom). Nach Immundefekten wurde mithilfe von *Immunglobulin-Untersuchungen*, *Impfantikörper gegen Tetanus* (B-Zell-Test), *Lymphozytentransformationstest*, *Lymphozytenoberflächenmarker*, *T-Zell-Rezeptor-V-Profil* (T-Zell-Test) gesucht (78).

Bei den Patienten vorgenommene Liquoruntersuchungen wurden ebenfalls vermerkt. Die verschiedenen Diagnostikmethoden wurden eingeteilt in *Routineuntersuchungen* (Zellzahlen, Glukose, Protein, Zelldifferenzierung), eventuell vorhandenen *Virus Antikörper (Ak) Indices*, *Laktat/Pyruvat-Ratio*, *Aminosäuren*, *Pterine* und eventuell pathologische *Neurotransmitterwerte*. Ebenfalls wurde vermerkt, ob der Patient an einer Meningitis oder Enzephalitis gelitten hatte.

Genetik

Einen wesentlichen Schwerpunkt der Datenbank stellt eine Übersicht über genetische Diagnostik dar. Hierzu wurde jegliche vorhandene genetische Information nach Diagnoseverfahren in die Kategorien *Karyogramm*, *Chromosomenbrückigkeit*, *Array Comparative Genome Hybridization (Array-CGH)* und *spezifische Mutationsanalysen* aufgeteilt.

Nach dem Eintragen der Informationen in die Datenbank wurde diese statisch ausgewertet. Die wichtigsten und relevanten Ergebnisse sollen im Folgenden dargestellt werden.

Die Aufstellung der Datenbank erfolgte erst nach einer eingeholten Genehmigung durch die Ethikkommission mit der Genehmigungsnummer **EA1/212/08**.

3. Ergebnisse

3.1 Allgemeine Patientendaten

Es wurden 474 Patienten in die Datenbank aufgenommen. Davon waren 302 (64%) männlich und 172 (36%) weiblich, dies entspricht einem Geschlechterverhältnis von 1,76:1 (Abb. 6).

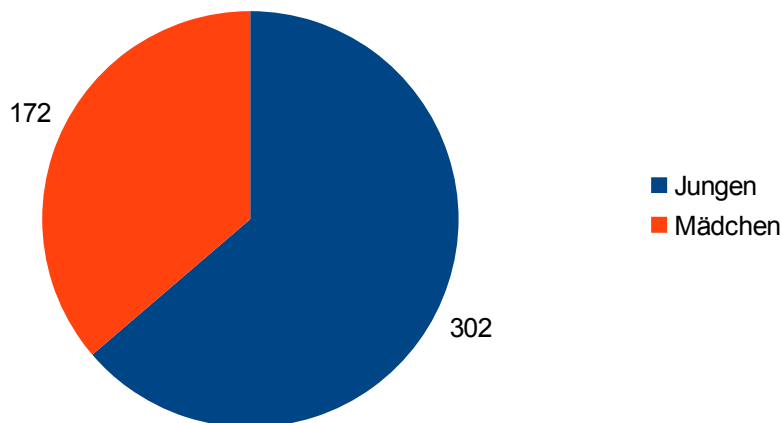


Abb. 6 Geschlechterverhältnis der Patienten

Die Mehrzahl der MZ Patienten war männlich.

Die Altersverteilung der Patienten mit MZ war wie folgt (siehe Abb. 7): 93 Säuglinge (19%), 219 Kleinkinder (46%), 134 Schulkinder (28%) und 28 Adoleszenten (6%). 3 Patienten waren zum Zeitpunkt ihres letzten Arztbriefes verstorben. Aus den Epikrisen ging ebenfalls hervor, dass 61 (ca. 8%) der Patienten nicht-deutscher Herkunft waren, davon 40 männlich und 21 weiblich. Es wurden 26 unterschiedliche Länder genannt, die meisten dieser Patienten kamen aus der Türkei (9 der 61 Patienten=15%).

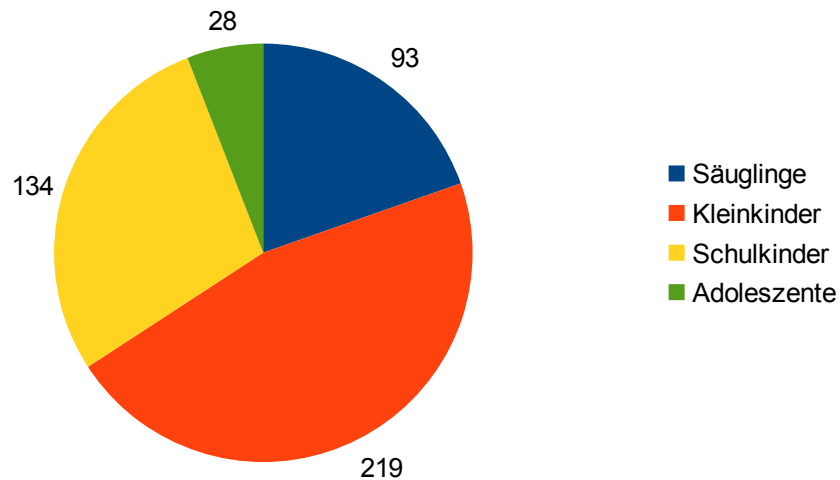


Abb. 7 Altersverteilung der Patienten

Alle Angaben sind absolute Fallzahlen. Der Großteil der 474 Patienten waren Kleinkinder, gefolgt von Schulkindern.

3.2 Kopfumfangsdaten

Die Mikrozephalien der 474 Patienten waren zu etwa gleichen Teilen (1:1,1) proportioniert (229 Fälle, 48%) und disproportioniert (243 Fälle, 51%) (siehe Abb. 8A). Bei 2 Patienten (1%) konnte aufgrund fehlender Angabe von Körpergröße das Verhältnis von Kopfumfang zu den übrigen Körpermaßen nicht berechnet werden. Angaben zu den Kopfumfängen bei Geburt waren nur bei 148 Patienten vorhanden, so dass bei diesen eine weitere Einteilung nach primärer MZ (60 Fälle, 13%) und sekundärer MZ (88 Fälle, 18%) möglich war (siehe Abb. 8B). Unter den Patienten mit primärer MZ hatten 25 eine proportionierte und 35 eine disproportionierte MZ; dies entspricht einem Verhältnis von 1:1,4.

Unter den Patienten mit sekundärer MZ hatten 39 eine proportionierte und 49 eine disproportionierte MZ, entsprechend eines Verhältnisses von 1:1,25 (siehe Abb. 8C).

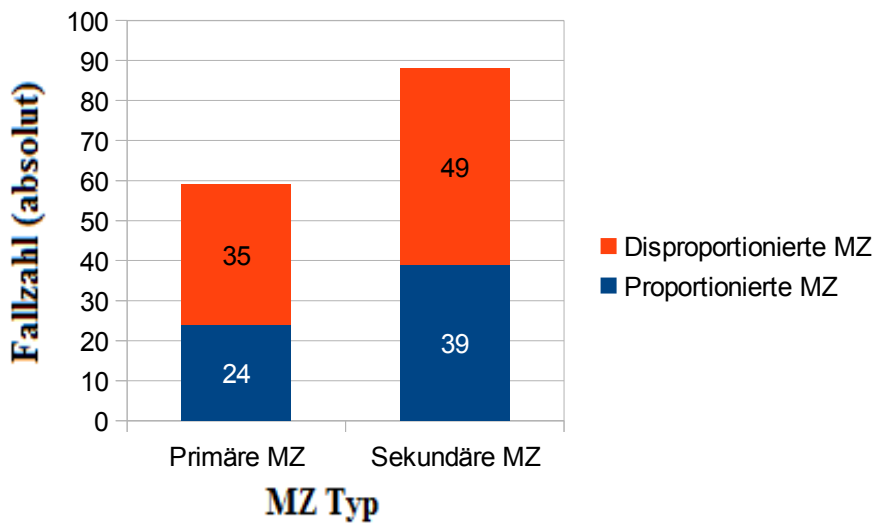
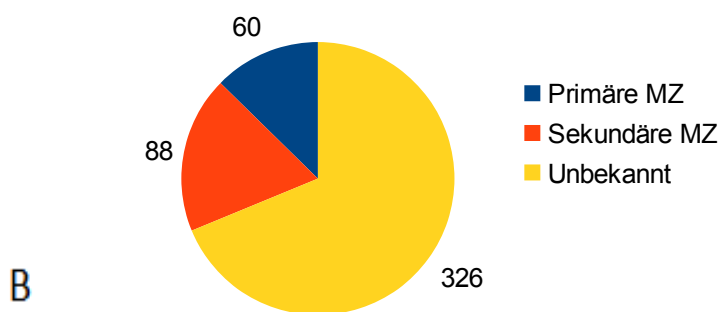
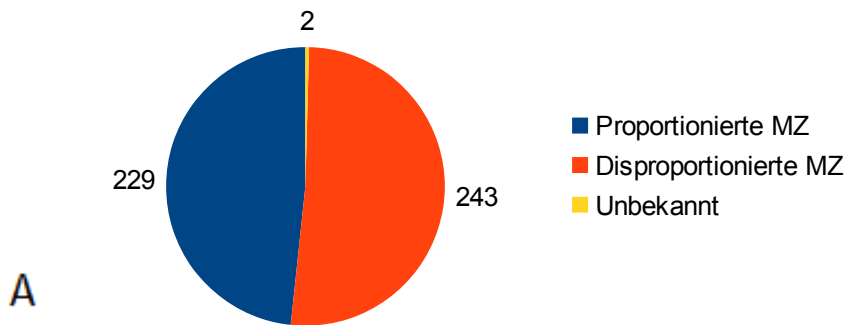


Abb. 8 A,B,C Verteilung der Mikrozephalie-Formen

- A) Proportionsverteilung der Mikrozephalien, alle Angaben sind absolute Fallzahlen
- B) Verteilung von primärer und sekundärer MZ
- C) Darstellung des relativen Anteils der (dis)proportionierten Fälle an allen Patienten mit primärer und sekundärer MZ

3.3 Familienanamnese

Konsanguinität lag bei 81 Patienten mit MZ von 160 Patienten bei denen entsprechende Angaben gemacht wurden vor. Bei Betrachtung der Kopfumfänge der Eltern, lagen 12 der angegebenen 16 paternalen KU im Normbereich, und 4 Väter hatten ebenfalls eine MZ. Angaben zu den KU der Mütter fanden sich bei 22 der Patienten, nur eine Mutter war mikrozephal. Angaben zu weiteren Körpermaßen der Eltern und von Geschwistern fanden sich, auch bei Vorliegen einer MZ eines Geschwisterkindes (in 19 Fällen, bei 16 Fällen keine KU-Angabe), nicht. Angaben hierzu fanden sich in den Epikrisen von 40 der 474 Patienten. Neurologische Erkrankungen in der Familienanamnese wurden bei 60 der 120 Patienten beschrieben (Mehrfachnennungen wurden mitgezählt). Darunter befanden sich Betroffene mit mentaler Retardierung (24 Fälle), Epilepsie (20 Fälle), MZ (21 Fälle), ADHS (4 Fälle) und Autismus (1 Fall). Die restlichen Nennungen sind in diesem Rahmen vernachlässigbar, da sie keine Mikrozephalie assoziierte Erkrankungen enthalten.

3.4 Schwangerschaftsanamnese

Geburtswoche

Angaben zur Schwangerschaftsdauer fanden sich bei 282 der 474 Patienten mit MZ (60%): 159 der Kinder waren zum Termin (33%) und 123 zu früh geboren (26%). Unter den Frühgeborenen fanden sich 32 extrem frühe Frühgeborene (<28. SSW) (6%), 28 sehr frühe Frühgeborene (28. bis 31+6 SSW) (6%) und 61 mäßig frühe Frühgeborene (32. SSW bis 36+6 SSW) (13%).

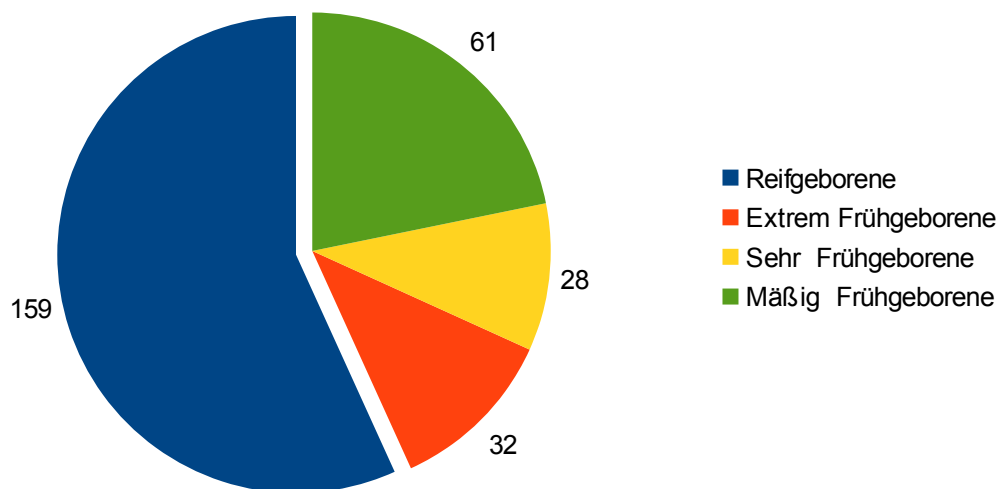


Abb. 9 Geburtszeitpunkte bei Patienten mit Mikrozephalie

Reifgeborene stellen die Mehrheit dar. Nach den mäßig Frühgeborenen stellen die extrem Frühgeborenen einen ebenfalls hohen Anteil dar.

Geburtsmaße

Es fanden sich bei 126 der 474 Kinder Angaben zu den Kopfumfängen am Geburtstermin: Es waren 48 Kinder mikrozephal und 78 normozephal. Es wurden 226 Geburtsgewichte (GG) und 167 Geburtskörperlängen angegeben. Dementsprechend war bei 112 der Patienten, bei denen Angaben zu allen drei relevanten Geburtsmaßen vorhanden waren, eine Einschätzung der Körper-Kopf Proportion möglich. Es wurden

29 Patienten mit einer proportionierten und 17 mit einer disproportionierten (GG oder Geburtskörperlänge (GL) altersgerecht) MZ geboren. 45 Patienten wiesen normale Körpermaße ohne MZ auf, so dass der Kopfumfang erst später von der Norm abwich. 21 hatten ein dystrophes GG oder eine dystrophe GL, wobei diese bei der Geburt einen zunächst altersgerechten Kopfumfang hatten (siehe Abb. 10).

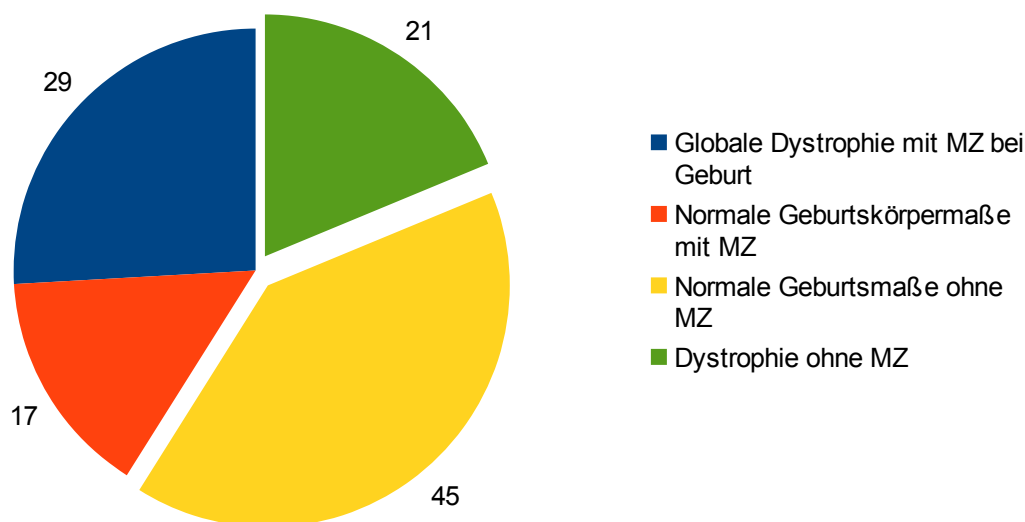


Abb. 10 Geburtsmaße bei Patienten mit Mikrozephalie

Neugeborene mit einem zunächst normalen Kopfumfang (grün und gelb dargestellt) überwiegen, während global dystrophe Neugeborene den Großteil der Patienten mit einer primären MZ (blau und orange dargestellt) ausmachen.

Schwangerschaftserkrankungen

Bei 31 Müttern (6,5%) konnten Schwangerschaftserkrankungen in den Briefen identifiziert werden. Davon führten diese bei 24 Schwangerschaften wahrscheinlich zu der MZ des Kindes: Es wurden 8 Fälle von CMV Infektionen (5 davon immunologisch gesichert), 6 Fälle mit Amnioninfektionssyndrom, 3 Fälle mit schweren Gestosen und je ein Fall mit Toxoplasmose-, Parvovirus B19-, Röteln-, Ringelröteln, Chlamydien-, Hepatitis B- und schwerer Grippefall gefunden. Weitere 7 Erkrankungen waren möglicherweise schädlich für das Kind: Hydronephrose der Mütter (3 Fälle), Borderline-Persönlichkeitsstörungen (2 Fälle), medikamentös behandelte Depression (1 Fall) und Diabetes mellitus(1 Fall).

Andere Schwangerschaftsauffälligkeiten

Zu den 32 (6,7%) beobachteten Auffälligkeiten der Mütter gehörten vorzeitige Wehen (10 Fälle), Plazentainsuffizienzen (7 Fälle), vaginale Blutungen während der Schwangerschaft (7 Fälle), vorzeitige Plazentablösungen (5 Fälle), Cervixinsuffizienzen (2 Fälle) und Plazenta praevia totalis (1 Fall).

Zu den beobachteten Auffälligkeiten bei den Feten gehörten eine intrauterine Wachstumsretardierung bei 15 Fällen (davon 1 Fall von Alkohol in der Schwangerschaft und 1 Fall von CMV Infektion), ein Oligohydramnion bei 3 Fällen (davon 1 Kind mit Wolf-Hirschhorn-Syndrom) und ein Polyhydramnion bei 2 Fällen.

Teratogene Substanzen

Eine Exposition mit potentiell die Entwicklung des Kindes schädigenden Substanzen wie Drogen oder Medikamente wurde durch 19 Mütter (4%) genannt. Zu diesen Substanzen zählen Nikotin (10 Fälle), Alkohol (2 Fälle), Tetrahydrocannabinol (THC; 2 Fälle) und Methadon (1 Fall). Vier Mütter gaben an, während der Schwangerschaft potentiell teratogene Medikamente eingenommen zu haben (Citalopram, Mefloquin, Valproat und Ampicilin).

Geburtskomplikationen

Bei 89 Patienten (19%) traten Komplikationen während der Geburt auf: Eine Asphyxie wurde bei 42 Neugeborenen diagnostiziert, weitere 4 Kinder hatten zumindest einen pathologischen CTG-Befund (CTG, Kardiotokographie), und bei 8 Kinder wurde bei Geburt ein grünes Fruchtwasser als Hinweis auf perinatalen Stress/Sauerstoffmangel beobachtet.

3.5 Eigenanamnese

Mentale und motorische Retardierung

Eine mentale und/oder motorische Retardierung fand sich bei 310 der 474 Patienten (65%): (i) 248 Patienten (52%) hatten eine globale Retardierung, (ii) 27 Patienten (6%) eine isoliert motorische Retardierung und 35 Patienten (7%) eine isoliert mentale Retardierung (siehe Abb. 11).

Eine detaillierte Angabe zum Schweregrad der mentalen Retardierung war nur in 42 Fällen vorhanden: (i) leichte Intelligenzminderung (ICD10 F70) bei 14 Fällen, (ii) mittelgradige Intelligenzminderung (ICD10 F71) in einem Fall, (iii) schwere Intelligenzminderung (ICD10 F72) in einem Fall, (iv) schwerste Intelligenzminderung (ICD10 F71) in einem Fall, (v) nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung (ICD10 F79) in 25 Fällen.

Bei Betrachtung der Korrelation zwischen der MZ-Form und dem Vorliegen einer mentalen, motorischen oder globalen Retardierung fiel auf, dass 166 der 229 Patienten mit einer proportionierten und 142 der 244 Patienten mit einer disproportionierten Mikrozephalie auch eine Retardierung aufwiesen (siehe Abb. 12). Dies entspricht einem Verhältnis von 1,2:1 (167:144 Fälle).

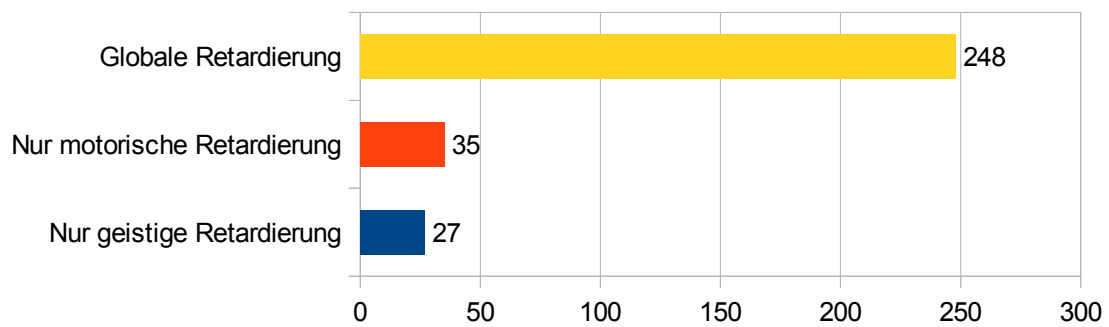


Abb. 11 Mikrozephalie und Entwicklungsretardierung

Es überwiegt die Form der globalen Retardierung, die Verteilung von mentaler und motorischer Retardierung ist ähnlich.

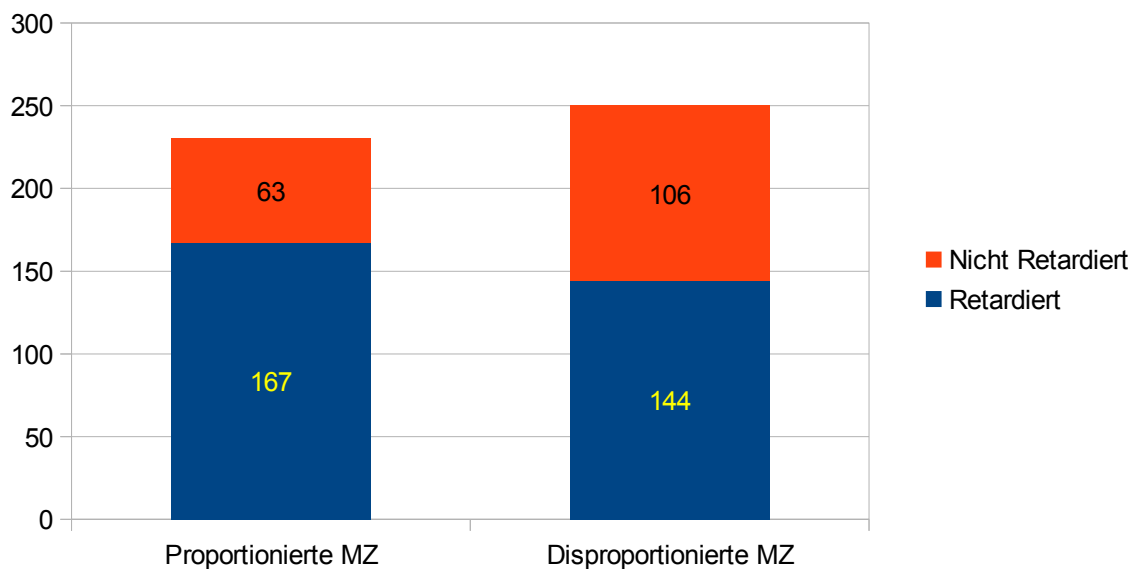


Abb. 12 Auftreten von Entwicklungsretardierung bei Vorhandensein proportionierter und disproportionierter Mikrozephalie

Bei der proportionierten MZ ist der Anteil retardierter Patienten erheblich größer, als bei der disproportionierten.

Sprache

Es waren 93 allgemeine Angaben zu Sprachstörungen und 44 Angaben zum genauen Sprachbeginn der Kinder vorhanden, aber diese konnten wegen der uneinheitlichen Definition von Sprache/Sprachbeginn in den Epikrisen nicht adäquat ausgewertet werden. An eindeutigen Sprechstörungen, wie Dysarthrien, Dyslalien und Dysglossien, litten 12 Patienten.

Schulbesuch

Es waren 66 Angaben zum Schulbesuch der Patienten vorhanden. 30 davon besuchten altersgemäÙe Erziehungseinrichtungen, wie Kindergärten, Gesamtschulen, Hauptschulen und Grundschulen. 36 waren entweder noch in keiner Erziehungseinrichtung oder sie besuchten besonderen Institutionen wie Förderschulen, Behindertenschulen oder Schulen für Autisten.

Intelligenzquotient

Es lagen bei 10 Patienten Angaben zu dem Intelligenzquotienten (IQ) vor. Bei diesen Patienten lag der IQ jeweils unterhalb der Norm.

Essverhalten

37 Patienten, von denen 30 global retardiert waren, konnten nicht eigenständig Essen. Dysphagie (18 Fälle) und Oropharyngeale Dyspraxie (6 Fälle) wurden beobachtet. Bei 13 Patienten gab es keine nähere Beschreibung.

Inkontinenz

Es wurden 21 Fälle von Harninkontinenz (davon 9 Fälle von Enuresis nocturna) und 11 Fälle von Stuhlinkontinenz notiert.

Sozialverhalten

Folgende Auffälligkeiten wurden beim Sozialverhalten festgestellt: Aufmerksamkeitsstörung (14 Fälle), autistische Verhaltensweisen (15 Fälle), aggressive Verhaltensmuster (19 Fälle, davon 10 mit Fremdaggression und 9 mit Autoaggression), schizophrene Verhaltensweisen (19 Fälle) und Pavor nocturnus (3 Fälle). Ebenfalls wurden eine gestörte Schmerzwahrnehmung (3 Fälle) und weitere Verhaltensauffälligkeiten wie Mutismus, Ticstörung und auffälliges Sexualverhalten (je 1 Fall) beobachtet.

Epilepsie

212 Patienten (45%) litten an einer Epilepsie: 23 Fälle (4,4%) mit primärer MZ und 31 Fälle (6,5%) mit sekundärer MZ. Es konnten 66 Fälle (14%) mit einer fokalen und 51 Fälle (11%) mit einer generalisierten Epilepsie identifiziert werden.

3.6 Körperliche Untersuchung

Neurologische Befunde

Bei 181 der 474 Patienten (38%) wurden neurologische Auffälligkeiten festgestellt, und von diesen 181 wiesen 111 Patienten (61%) ebenfalls eine mentale Retardierung auf.

Häufige neurologische Auffälligkeiten bei Kindern mit MZ waren Ataxien (65 Fälle), Tetraparesen (53 Fälle), Hemiparesen (22 Fälle) und extrapyramidale Störungen wie Ataxien, Tremor und Fallneigungen (10 Fälle). Ebenfalls litten Patienten unter Tetraplegien (3 Fälle), Hemiplegien (5 Fälle), Monoparesen (5 Fälle) und Sensibilitäts- und Wahrnehmungsstörungen (4 Fälle). Bei 66 Fällen fielen Störungen von Muskelkraft und –tonus auf: Muskuläre Hypotonie (50 Fälle), Hypertonie (13 Fälle) und wechselnder Muskeltonus (3 Fälle).

Bei 3 Fällen, davon 2 Patienten mit Mikrodeletion 7q36, wurden isolierte Nervenschäden mit Tethered-cord-Syndrom beobachtet, je ein Kind mit MZ hatte zudem eine Spina bifida, eine hereditäre sensorische Neuropathie oder Meningomyelozele. Die Diagnose einer Muskeldystrophie wurde bei 5 Kindern gestellt, dazu gehörten Muskeldystrophien vom Typ Duchenne (2 Fälle), vom Typ Becker (1 Fall) und Muskelerkrankungen unbekannter Genese (3 Fälle). 5 Kinder hatten eine Migräne.

Fazies- und Schädeldysmorphien

Faziale Dysmorphien wurden bei 90 von 474 Patienten (19%) erwähnt: Hierzu zählen Hypertelorismus (13 Fälle, davon 1 Fall mit Mikrodeletion 13q22-13q32 und 1 Wolf-Hirschhorn-Syndrom), Hypotelorismus (4 Fälle, davon 1 Patient mit Mikrodeletion 7q36), Mikrophthalmus (2 Fälle, davon 1 Patient mit Chromosomendeletion 14), Mikro- und/oder Retrognathie (16 Fälle, davon 1 Patient mit Mikrodeletion 7q36), Prognathie (1 Fall), Lippenspalte (2 Fälle) und Progeriatie (1 Fall von Werner-Syndrom). Die restlichen Patienten hatten nicht näher oder unspezifisch bezeichnete Dysmorphien, wie beispielsweise eine breite Stirn, schmale Augenlider, enge Lidspalten, Epikanthi und wulstige Lippen.

Zu den 79 (17%) beobachteten Auffälligkeiten im Mundbereich der Patienten gehörten ‚auffällige‘ Gaumen (31 Fälle), hohe Gaumen (26 Fälle, davon je 1 Patient mit Trisomie 11/22 und ein Patient mit Rett-Syndrom) und Gaumenspalten (5 Fälle). Auffällige Zähne (10 Fälle), Makroglossien (6 Fälle, davon je 1 Fall von Muskeldystrophie Duchenne und Trisomie 21) und Zungenprotrusion (1 Fall) wurden ebenfalls beschrieben.

Zudem wiesen 39 Patienten (8%) Ohrauffälligkeiten wie Größenanomalien, Dysplasien, Einkerbungen, Muscheldystrophien, anormale Ohransätze und präaurikuläre Anhängseln ohne nennenswerte Häufung auf.

In 39 Fällen (8%) wurden Schädelauffälligkeiten wie Plagiocephalien (Patient mit Mitochondropathie), Brachycephalien, Dolichocephalie, Oxycephalien, Assymetrien und andere Deformierungen notiert. 27 Patienten hiervon wiesen Kraniosynostosen auf. Die restlichen 12 Patienten hatten nur geringfügige Auffälligkeiten, wie hohe Schädel oder leicht abgeflachte Hinterköpfe.

Extremitätenauffälligkeiten

58 Patienten (12%) hatten auffällige Extremitäten. Darunter waren verkürzte Arme (3 Fälle), Unterarmauffälligkeiten (Radius und Ellendysplasien, 2 Fälle), Fehlbildungen der Füße (Spitzfuß, Hackenfuß, Klumpfuß, 20 Fälle) und Auffälligkeiten an den Fingern und Zehen (33 Fälle). Zu letzteren gehörten Syndaktylien (7 Fälle, davon 1 Patient mit Mitochondropathie), Poly/Oligdaktylien (7 Fälle), Vierfingerfurchen (6 Fälle, davon zwei mit Trisomie 21), auffällig lange Finger (4 Fälle) hypoplastische Digiti (4 Fälle), Klindaktylien (3 Fälle, davon je 1 Patient mit Mowat-Wilson-Syndrom und mit Mitochondropathie) und angeborene Arthrogyriposis (2 Fälle).

Ophthalmologische Befunde

Bei 180 Patienten (38%) wurden ophthalmologische Auffälligkeiten gefunden (siehe Abb. 13). Hierzu gehörten Strabismus (81 Fälle), Sehschwäche (Myopie und Hyperopie; 29 Fälle), Optikusatropien (21 Fälle, davon 1 Fall mit Deletion Chromosom 14 (q321-qter)), Nystagmen (15 Fälle, ohne Häufung), Ptosis (10 Fälle), Netzhauterkrankungen (wie Retinopathia praematorum oder tapetoretinale Degeneration (8 Fälle, davon 1 Fall mit Mikrodeletion 13q22-13q32)) und andere Erkrankungen (16 Fälle: 6 Katarakte (davon 1 Patient Werner-Syndrom), 2 Astigmatismen, 4 Anisokorien, 2 Stauungspapillen, 2 Konjunktivitiden und 1 Hämangiom).

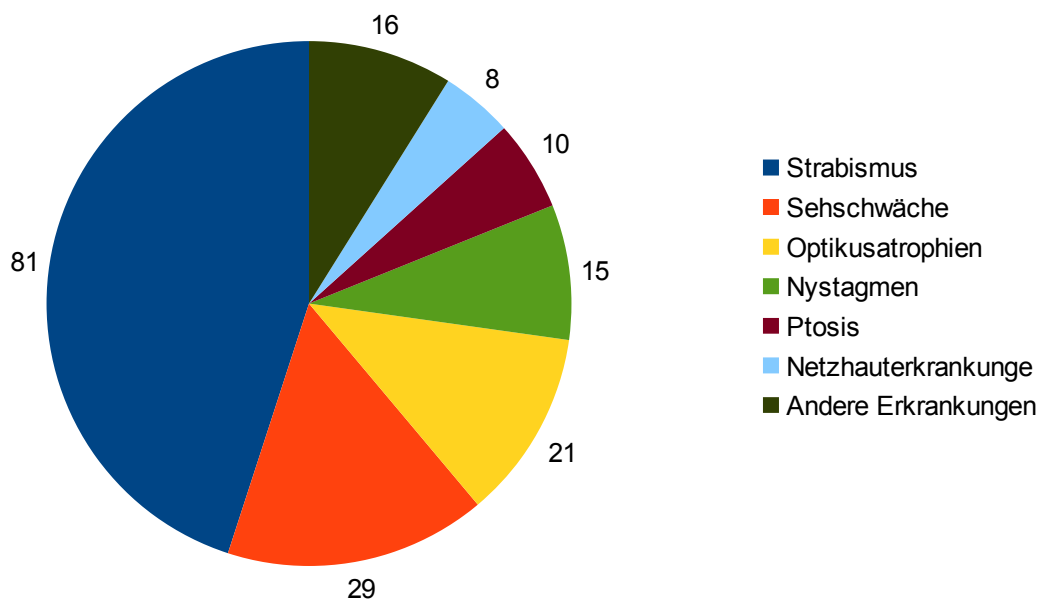


Abb. 13 Auftreten von Augenerkrankungen bei Patienten mit Mikrozephalie

Der Großteil der Patienten litt unter Strabismus, am zweithäufigsten wurde eine Sehschwäche beobachtet, gefolgt von Optikusatrophien.

HNO-Befunde

Es wurden 33 Patienten (7%) beschrieben, die unter Hörstörungen litten. Zudem wurden Gehörgangsatresie (5 Fälle, davon 1 Patient mit Mikrodeletion 1p36), ein Akustikusneurom (Neurofibromatose, 1 Fall), Choanalatresie (1 Fall), Laryngomalazie (2 Fälle, davon 1 Patient mit Trisomie 21) und multinodale Struma (1 Fall) beschrieben.

Kardiologische Befunde

Es wurden 80 Patienten (17%) mit kardiovaskulären Erkrankungen dokumentiert. Diese teilten sich auf in Gefäßstenosen, Infarkte und Entzündungen (insgesamt 26 Fälle, davon 1 Patient mit Mikrodeletion 1p36), persistierende Ducti arteriosi (8 Fälle, davon 4 Frühgeborene, 1 Reifgeborenes, 3 ohne nähere Angaben), Ventrikelseptumsdefekte (19 Fälle), persistierende Foramen ovale (9 Fälle davon 5 Frühgeborene, 2 Normalgeborene, 2 ohne nähere Angaben) und Artriumseptumsdefekte (8 Fälle, davon je 1 Patient mit Trisomie 21 und mit Serin-Biosynthesedefekt). Zudem wurden Patienten mit Herzklappendefekten (14 Fälle, davon je 1

Fall von Werner-Syndrom und mit Trisomie 11/22), Kardiomyopathien (9 Fälle; keine genaueren Angaben, davon 2 Patienten mit Mitochondropathie und 1 Patient mit Mikrodeletion 1p36) und Herzrhythmusstörungen (4 Fälle) genannt.

Urologische und gynäkologische Befunde

Ein Hodenhochstand wurde bei 22 Fällen beschrieben, darunter Kryptochismen (15 Fälle) und Pendelhoden (7 Fälle). Bei weiteren 10 Patienten wurden Malformationen beobachtet, wie Hypospadien (8 Fälle) und Labiencynechien (2 Fälle). Jeweils 1 Fall einer Ovarialzyste, einer Hydrozele, eines schalförmigen Skrotums und eines Hypogonadismus wurden dokumentiert.

Nephrologische Befunde bei Patienten mit MZ waren Nierenfehlbildungen (6 Fälle, davon je 1 Patient mit Mikrodeletion 7q36 und primärer MZ), Nephrocalcinosen (5 Fälle, davon 2 Frühgeborene und 1 Patient mit Alpers-Huttenloch-Syndrom), Harnrückstau (4 Fälle: 2 Fehlbildungen, 2 unbekannter Genese), Niereninsuffizienzen (3 Fälle), Zystennieren (3 Fälle) und Nierenentfernungen (2 Fälle einer Schrumpfniere).

Internistische Befunde

Am häufigsten wurden eine Hepatomegalie (14 Fälle), eine Hernie (11 Fälle, davon 1 Patient mit Rett-Syndrom) und eine Splenomegalie (10 Fälle) beschrieben. Weniger häufig waren Refluxösophagitis (8 Fälle, diese waren allesamt schwere Retardierungsfälle), entzündliche Darmtraktveränderungen (7 Fälle), Atresien im Bereich des Gastrointestinaltrakts (5 Fälle darunter 1 Fall mit Trisomie 21), Leberinsuffizienz (5 Fälle), Gastroschisis (4 Fälle, davon 1 Patient mit Trisomie 21) und Malabsorption (2 Fälle). Vereinzelt wurden Erkrankungen wie Frühgeborenenbridenileus, Alagille-Syndrom und Frühgeborenenendarmperforation beobachtet (je 1 Fall).

Orthopädische Befunde

26 Patienten hatten eine Wirbelsäulenfehlstellung: 19 Skoliose-Fälle (davon 2 Patienten mit Rett-Syndrom), 5 Hyperlordose- und 2 Hyperkyphose Fälle (davon 1 Patient mit Tuberöser Sklerose). Von diesen 26 Patienten hatten 15 eine globale Retardierung, 2 eine isoliert mentale und 2 eine isoliert motorische Retardierung. Zudem wurden Hüftluxationen (8 Fälle), Bandscheibenvorfälle (2 Fälle, davon 1 Patient mit Trisomie 21), Spondylocostale Dysostosen, Osteomyelitiden, Osteopenien, kartilaginäre Exostosen und Syringomelien (je 1 Fall) gefunden.

35 Patienten (7%) wiesen weitere Auffälligkeiten auf wie Thoraxdeformationen (18 Fälle, davon je 1 Patient mit Mikrodeletion 7q36 und mit Trisomie 11/22), Mamillenauffälligkeiten

(akzessorisch, invertiert oder auffällig weiter Abstand (10 Fälle, davon 1 Patient mit Wolf-Hirschorn-Syndrom), Sakralwirbelfehlbildungen (4 Fälle, davon 1 Patient mit Mikrodeletion 7q36) und auffällig kurze Hälse (3 Fälle, ohne Diagnosen).

Dermatologische Befunde

Am häufigsten wurde hier mit 14 Fällen (davon ein Mikrodeletionssyndrom 1p36) die atopische Dermatitis beobachtet, andere Erkrankungen wie Ichtyose, Erythrodermie (Mikrodeletionssyndrom Chromosom 10q), Epidermolysis bullosa, Vitiligo, Neurofibrome und Incontinentia Pigmentia traten nur vereinzelt auf (je 1 Fall). Gestaltauffälligkeiten wie Cafe au Lait Flecken (6 Fälle), Hypertrichose (5 Fälle), weißes Haar (2 Fälle) und Mongolenflecken (1 Fall) wurden ebenfalls beschrieben.

3.7 Radiologische Befunde

Radiologische Befunde waren bei 355 von 474 Patienten (74%) vorhanden. Es wurden 57 Schädelsonographien, 309 cMRTs, 103 Abdomensonographien, 23 CTs und 11 Röntgenthorax-Untersuchungen im Rahmen der diagnostischen Abklärung der Patienten angefertigt. Die Kinder hatten ein Durchschnittsalter von 14 Monaten bei der ersten Schädel-MRT-Untersuchung. In Tabelle 2 ist das Alter der Kinder bei der ersten dokumentierten radiologischen Untersuchung aufgeführt.

Tab. 2 Altersverteilung der Mikrozephalie Patienten bei der ersten zerebralen Bildgebung

Die meisten Untersuchungen wurden mittels MRT im Kleinkindalter durchgeführt. Die Zahlen x/y weisen auf die Anzahl primärer / sekundärer MZ-Fälle hin.

Untersuchungsmethode	Säuglingsalter (<12 Monate)	Kleinkind (12 Monate-3 Jahre)	Frühe Kindheit (3 Jahre-6 Jahre)	Mittlere Kindheit und älter (>6 Jahr)
Schädelsonographie	9 / 19	4 / 2	0 / 0	0 / 0
MRT	19 / 23	17 / 26	7 / 12	6 / 4
CT	3 / 0	1 / 0	0 / 1	0 / 1

Keine radiologischen Auffälligkeiten wiesen 128 Patienten mit MZ (26%) auf. Hingegen fielen bei 227 Patienten (48%), davon bei 216 im cMRT, unterschiedlichste pathologische Befunde auf. Am Häufigsten wurden Auffälligkeiten der weißen Substanz, auch im Sinne eine Entwicklungsverzögerung der Myelinisierung (57 Patienten, 12%, davon eine

Mitochondropathie und eine Deletion 2q) und/oder ein Hydrocephalus (38 Patienten, 8% davon 18 internus, 13 e vacuo, 4 internus+externus, 3 unbekannt) gefunden. Eine nur geringe Dilatation der Ventrikelsysteme wurde hingegen bei 26 Patienten (5,5%) festgestellt. 32 (7%) Patienten wiesen eine Atrophie des Telencephalon (davon 3 Mitochondriopathien und 2 Rett-Syndrome) und 27 (6%) des Rhombencephalon auf (davon 1 Marinesco-Sjögren-Syndrom und 1 Microdeletionssyndrom 10q). Eine Corpus Callosum Agenesie bzw. Hypotrophie wurde bei 39 (9%) Fällen genannt. Weitere bei 51 Patienten (11%) beschriebene Fehlbildungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Bei 25 Patienten waren Hirnblutungen bzw. deren Residuen beobachtet worden, 14 wiesen ischämische Hirnareale oder deren Residuen auf. Zysten wurden in 14 Fällen gefunden (Arachnoidealzysten (6 Fälle), Pinealiszysten (3 Fälle), Rathke- und Plexuszyste (je 1 Fall), und nicht näher bezeichnete Zysten (3 Fälle). Unter den 6 Tumorfällen waren Neurofibrome (2 Fälle), Medulloblastome, Meningeome, tuberöser Sklerosen und Gliome (je 1 Fall). 3 Patienten zeigten Hinweise auf ein Battered-Child-Syndrom. Unspezifische Befunde waren Kalkablagerungen (5 Fälle, davon 1 Aicardi-Goutiere) und nicht näher beschriebene Defektareale (6 Fälle).

Die oben beschriebenen neurologischen Störungen konnten teilweise anhand radiologischer Befunde erklärt werden. Bei 20 der 65 Kinder mit Ataxie wurden keine bildgebenden Verfahren durchgeführt, bei 16 Fällen keine Auffälligkeiten gefunden und bei 29 Fällen gab es Auffälligkeiten in der Bildgebung. Die meisten der oben genannten neurologischen Befunde traten vereinzelt auf, Kleinhirndefekte (7 Fälle), Myelinisierungsstörungen (6 Fälle), Hydrocephali (4 Fälle) und Balkenhypoplasien (4 Fälle) fanden sich gehäuft. Bei 19 der 88 Patienten mit Paresen wurden keine bildgebende Verfahren genannt, bei 10 Fällen keine radiologischen Auffälligkeiten gefunden und bei 59 Patienten gab es Auffälligkeiten in der Bildgebung. Hier wurden Hydrocephali (15 Fälle), Myelinisierungsstörungen (12 Fälle), Gyrierungsstörungen (6 Fälle), Balkenhypoplasien, Kleinhirnatrophien, Gehirnatrophien (je 5 Fälle) und Hirnstammdefekte (4 Fälle) gefunden.

Tab. 3 Fehlbildungen bzw. Defektzustände des Gehirns

Radiologische Auffälligkeit	Patientenzahl
Gesamt, darunter:	227
-Entwicklungsverzögerung der Myelinisierung	57
-Hydrocephalus gesamt	38

-Geringgradige Ventrikeldilatation	26
-Atrophie des Telencephalons	32
-Atrophie des Rhombencephalons	27
-Corpus Callosum Agenesie/Hypotrophie	39
Gyrierungsstörungen gesamt, davon:	25
-Pachygyrie	12
-Polymicrogyrie	7
-Lissenzephalie	6
Andere Kortexfehlbildungen gesamt, davon:	16
-Porenzephalie	11
-Schizenzephalie	5
-Heterotopie	5
-Nicht näher bezeichnet	5
Kleinhirnfehlbildungen:	17
-Dandy Walker	6
-Chiari I	4
-Chiari II	3
-Nicht näher bezeichnet	4
Andere Defekte:	72
-Hirnblutungen	25
-Hirnschämien	14
-Zysten	14
-Tumore	6
-Kalkablagerungen	5
-Battered-Child-Syndrom	3
-Nicht näher bezeichnet	5
Insgesamt untersuchte Patienten	355

3.8 Labordiagnostik

Die Anzahl der untersuchten Patienten und eventuelle Auffälligkeiten sind in Tabelle 4 aufgelistet. Durch die Stoffwechseluntersuchungen konnten die Diagnosen Serin Biosynthese Stoffwechseldefekt (2 Fälle) und neuronale Ceroidlipofuszinose (1 Fall) gestellt werden. Bei der

Stoffwechselfeldiagnostik fielen oftmals unspezifische Veränderungen auf, die entsprechenden Parameter lagen im Verlauf bei Kontrolluntersuchungen meist im Normbereich.

Tab. 4 Ergebnisse der Labordiagnostik bei Patienten mit Mikrozephalie

Untersuchung	Erfasste Patienten	Auffällige Werte
Urinstix	61	6 Harnwegsinfekte
Differentialblutbild	135	26 Anämien 5 Entzündungen
Blutgas	75	8 Azidosen 2 Alkalosen
Cholesterin	59	7 Erhöhungen
Transaminasen	244	29 Erhöhungen
Kreatininkinasen	88	21 Erhöhungen
Kreatin clearance	239	4 Erhöhungen
Harnstoff	144	8 Erhöhungen
Harnsäure	55	5 Erhöhungen
Laktat/Pyruvat	83	11 Ratio Erhöhungen 4 nur Laktat-Erhöpfung 1 nur Pyruvat-Erhöpfung
Ammoniak	35	3 Erhöhungen
Schilddrüsenparameter	95	9 Hypothyreosen, 6 Hyperthyreosen
Aminosäuren im Plasma	81	11 unspezifische Veränderungen (bei 6 Taurinerhöhung) 2 Serin Biosynthesedefekte
Aminosäuren im Urin	94	27 unspezifische Veränderungen (bei 4 Taurinerhöhung)
Organische Säuren	63	7 unspezifische Veränderungen
Acylcarnitine	51	1 erniedrigt 1 erhöht
Transferrin Elektrophorese	40	Keine Auffälligkeiten
Alpha-1-Fetoprotein	3	Keine Auffälligkeiten
Biotinidase	6	1 erniedrigt

Weitere untersuchte
Stoffwechselfparameter

Sulfatide	12	3 erniedrigte Arylsulfatase
Langkettige Fettsäuren	42	3 erhöht
Phospholipide	4	Keine Auffälligkeiten

Neuronale Ceroidlipofuszinose	4	1 auffälliger Befund
Adenosindesaminase	2	Keine Auffälligkeiten
Ketonkörper	4	Keine Auffälligkeiten
Mukopolysaccharide	6	Keine Auffälligkeiten
Galaktosidase	5	Keine Auffälligkeiten

Infektionsdiagnostik

Das Vorliegen von STORCH-Antikörpern als Hinweis auf eine intrauterin übertragene Infektion als Ursache der MZ wurde bei 51 Patienten (11% aller Patienten, 23% der Kinder mit eindeutig primärer MZ) untersucht. Bei diesen Patienten wurden bei 10 CMV-, bei 7 HSV-, bei 5 Röteln-, bei 4 EBV-, bei 2 VZV-, bei 2 Hepatitis B (HBs-Ag), bei einem Toxoplasmose- und bei einem Patienten HHV6-Antikörper der Klasse IgG gefunden. Positive IgM AK wurden für CMV, EBV (je 2 Fälle) VZV und für HSV (je 1 Fall) gefunden. Bei 27 der auf Viren und Bakterien untersuchten Liquorproben wurden in 2 Fällen CMV-IgG Antikörper und in einem Fall Borrelien-Antikörper gefunden. 15 dieser Infektionen wurden höchstwahrscheinlich von der jeweiligen Mutter übertragen, da diese für die dementsprechenden Antikörper positiv war, wobei der genaue Infektionszeitpunkt des Kindes oft nicht zu bestimmen war.

Immunologische Labordiagnostik

Von 17 Patienten (3%) welche auf Immundefekte untersucht wurden, waren 4 Patienten auffällig. Es wurden erniedrigte IgA-, IgG-, IgE- (je 2 Fälle) Werte und allgemeine Hypogammaglobulinämie (1 Fall mit Nijmegen-Breakage-Syndrom) notiert, wodurch sich bei einem Patienten eine Osteomyelitis manifestierte. Alle Befunde von 6 durchgeführten Lymphozytentransformationstests waren unauffällig, ebenso die der beiden T-Zell-Rezeptoruntersuchungen. Bei einem der 3 Lymphozytenoberflächenmarkertests fand sich eine leicht erhöhte Gamma-delta- T-Zellzahl.

9 Patienten besaßen Tetanus Impfantikörper als Hinweis auf eine normale Immunabwehr. Eine eindeutige Diagnose eines Immundefekts konnte nur bei einem Patienten mit Nijmegen-Breakage-Syndrom gestellt werden.

Liquoruntersuchung

Es wurde bei 62 Kindern (13%) eine Liquorroutineuntersuchung durchgeführt. Hierbei wurden Enzephalitiden (4 Fälle, 2 davon Meningokokken-Enzephalitis), erhöhte Liquorproteinwerte (2 Fälle) sowie eine erhöhte Zellzahl ohne Keimnachweis festgestellt (1 Fall). Es fand sich bei 3 von 51 Patienten eine erhöhte Laktat/Pyruvat-Quotient im Liquor. Die Aminosäurezusammensetzung im Liquor wurde bei 26 Patienten untersucht. 9 wiesen erhöhte Werte verschiedener Aminosäuren (Glycin, Threonin, Serin, etc.) auf. Bei 10 Neurotransmitteruntersuchungen wurden keine Auffälligkeiten gefunden. 1 Patient zeigte Anzeichen einer Schrankenstörung. Mithilfe der durchgeführten Liquoruntersuchungen ließen sich nur die oben genannte Verdachtsdiagnose des Vorliegens einer CMV bestätigen, jedoch keine Mitochondriopathie.

3.9 Genetische Befunde

Genetische Untersuchungen wurden bei 163 der 474 Patienten (35%) mit MZ veranlasst, davon waren 32 primäre und 43 sekundäre MZ-Fälle, 88 waren ohne Angaben. Bei fast all diesen wurden Chromosomenanalysen (122 Fälle) und bei knapp über der Hälfte spezifische Mutationsanalysen (99 Fälle) durchgeführt. Nur bei wenigen Patienten erfolgte eine Chromosomenbrüchigkeitsuntersuchung (16 Fälle) und/oder eine Array-CGH (18 Fälle). In 54 Fällen (11%) konnte durch die genetische Untersuchung eine endgültige Diagnose gestellt werden. Am häufigsten wurde die Diagnose eines Rett-Syndroms gestellt (8 Fälle, 2%). Die genauen Ergebnisse der genetischen Untersuchungen sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tab. 5 Genetische Befunde bei Patienten mit Mikrozephalie

(Mehrfachdiagnosen bei 5 Patienten)

Krankheitsbild	Erkrankung	Anzahl
Spezifische Syndrome	Rett-Syndrom	8
	Angelman-Syndrom	2
	Down-Syndrom	2
	Wolf-Hirschhorn-Syndrom	1
	Marinesco-Sjögrens-Syndrom	1
	Micro-Syndrom/WARBM	1
	Thalassämie	1
	Pelizaeus-Merzbacher-Syndrom	1
	Muskeldystrophie Duchenne	2

	Muskeldystrophie Becker	1
	Werner-Syndrom	1
	Currarino-Syndrom	1
	Pallister-Killian-Syndrom	1
	Metachromatische Leukodystrophie	1
	Niemann Pick Krankheit Typ C	1
	Familiäre HSMN 1A (Charcot-Marie-Tooth)	1
	Kabuki-Syndrom	1
	Cornelia-de-Lange-Syndrom	1
	Diggve-Melchior-Clausen-Syndrom	1
	Mowat-Wilson-Syndrom	1
	Nijmegen-Breakage-Syndrom	1
Genmutationen	Primär autosomal rezessive Mikrozephalie (<i>MCPHI</i> -Gen Mutation)	2
	<i>Nibrin/RAD50</i> (DNA Reparatur Protein)-Gen Mutation)	1
	Carnitine Palmitoyltransferase 1A Defizit (<i>CPT1A</i> (<i>Carnitin Palmitoyl Transferase</i>)-Gen Mutation)	1
	<i>MTHFR</i> (Methyltetrahydrofolatreduktase)-Gen Mutation	1
	<i>SCN1A</i> (Natrium Kanal)-Gen Mutation	1
Chromosomen- aberrationen	Partielle Trisomie 6	1
	Trisomie 11/22	1
	Parazentrische Inversion 4q	1
	Deletion Chromosom 14 (q321-qter)	1
	Unbalancierte Deletion Chr12 & Duplikation Chr17	1
	Deletion 13q22 bis 13q32	1
	Deletion 2q	1
	Deletion 6q	1
	Duplikation 16p12.3-p13.11	1
	Mosaik	2
Mikrodeletionen	Mikrodeletion 7q36	3
	Mikrodeletion 1p36	1
	Mikrodeletion 10q	1

	Mikrodeletion 8p12p21	1
Erhöhte Chromosomen Brüchigkeit	<i>Nibrin/RAD50</i> -Gen Mutation) (s.o.) Werner-Syndrom Unbekannte Erkrankung	1 1 1

3.10 Weitere Diagnostik

Von den 37 der 474 Patienten (8%), bei denen Muskelbiopsien entnommen wurden, wiesen 14 (3%) eine Mitochondropathie auf: Pyruvatdehydrogenasemangel (3 Fälle), Leigh-Syndrom (2 Fälle), Alpers-Huttenloch-Syndrom (2 Fälle) und Mängeln von Komplexen in der Atmungskette (7 Fälle). Mit Hilfe der anderen 23 Muskelbiopsien konnte eine Dystrophinopathie bei 3 Kindern diagnostiziert werden und bei je einem Kind fiel eine Typ II Faser Atrophie auf. Es wurde bei 11 Kindern eine Fibroblastenkultur angelegt; bei einem Patient wurde mittels Enzymatik hierdurch ein Pyruvatdehydrogenase Mangel festgestellt.

Bei einem Kind wurde aufgrund einer progredienten Leukodystrophie eine Hirnbiopsie durchgeführt und eine Astrozytose beschrieben, die Ursache blieb jedoch ungeklärt.

3.11 Ursachen der Mikrozephalie

In der nachfolgenden Tabelle 6 wird aus allen Befunden ein Fazit gezogen. Jeder Patient wird der wahrscheinlichsten Ursache seiner MZ zugeordnet. Wenn mehrere MZ Ursachen in Betracht kommen (z.B. Kind konsanguiner Eltern und Geburtskomplikationen), wird der Patient der ebenfalls wahrscheinlichsten Ursache zugeordnet.

Tab. 6 Zusammenfassung der Befunde

Mikrozephalieursache	Anzahl (n)	Anzahl (%)
Genetisch bedingt	70	15%
-davon genetisch nachgewiesen (siehe Tab.9)	51	11%
-davon nicht genetisch eindeutig, jedoch phänotypisch nachgewiesen:		
Mitochondropathien	14	3%
Serin Biosynthesedefekte	2	<1%
Tuberöse Sklerose	1	<1%
Incontinentia Pigmentia	1	<1%
Neuronale Ceroidlipofuszinose	1	<1%
Perinatale Schädigung wahrscheinlich	117	25%

Geburtskomplikationen	70	15%
Schwangerschaftserkrankungen	23	5%
Einnahme teratogener Substanzen	15	3%
Andere Schwangerschaftsauffälligkeiten	9	2%
Postnatale Schädigung	10	2%
Infarkte	3	<1%
Enzephalitiden	3	<1%
Battered Child	3	<1%
Schädelhirntraum	1	<1%
Kraniosynostosen	11	2%
Wahrscheinlich genetisch bedingt bei Konsanguinität der Eltern	67	14%
Unklare Ursache	199	42%
Gesamtpatientenzahl, davon MZ-Angaben bei 148 Patienten:	<u>474</u>	<u>100%</u>
-primär	60	40,5%
-sekundär	88	59,5%

4. Diskussion

4.1 Kohorte

Mikrozephalie bezeichnet ein klinisches Zeichen, welches vielfältige Ursachen haben kann. Sicherlich befassten sich auch deshalb die meisten Studien nur mit einzelnen Aspekten von Patienten mit MZ, wie beispielsweise mit radiologischen Befunden (53) oder der Ausprägung mentaler Retardierung (35). Die wenigsten Arbeiten beschreiben das gesamte Patientenbild von klinisch-radiologischen über laborchemischen bis hin zu genetischen Aspekten (13). Es gibt zwar verschiedenste Angaben zu den Inzidenzen der MZ, zwischen 3 MZ-Fällen in Schweden und 160 in Sachsen-Anhalt auf 100.000 Lebendgeburten (www.icbdsr.org, siehe auch 1.1 der Einleitung), doch kaum ausführlichere Studien hierzu. Oftmals ist die untersuchte Patientengruppe der MZ-Studien zu klein und statistisch kaum aussagekräftig, wie beispielsweise bei Einzelfall- oder Familienstudien. Zudem sind kaum Angaben zum zeitlichen Auftreten und der Häufigkeit einer MZ (primäre oder sekundäre MZ) bei einer bestimmten Erkrankung vorhanden.

In unserer retrospektiven Studie untersuchten wir eine der größten Kohorten mit 474 MZ-Patienten und erstellten eine Datenbank mit anamnestischen, klinischen, laborchemischen, radiologischen und genetischen Angaben. Unsere Kohorte umfasst 172 weibliche und 302 männliche Patienten (Verhältnis 1:1,76) unterschiedlicher Altersgruppen aus unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen mit vielfältigen Krankheitsbildern und dementsprechend mit einer Vielfalt an Symptomen. Wir konnten Daten zur Verteilung der MZ ableiten und neue phänotypische Aspekte genetisch definierter Erkrankungen beschreiben sowie genetisch erstmals beschriebene Krankheiten identifizieren. Leider waren oftmals nicht alle zur Klassifizierung der MZ und des exakten Phänotyps notwendigen Daten vorhanden. In unserer Studie war eine genaue Definition der MZ bei 148 Patienten (32%) möglich. Von diesen Patienten wiesen 60 eine primäre (13%) und 88 eine sekundäre MZ (19%) entsprechend einem Verhältnis von 1:1,76. Die Körper-Kopf-Proportionierung der Patienten dagegen konnte in dieser Studie vollständig erhoben werden (das Verhältnis proportionierter zu dysproportionierter MZ betrug 1,1:1), diese soll später in Zusammenhang mit der mentalen und motorischen Entwicklung diskutiert werden (siehe 4.3).

Im Einklang mit unseren Daten beschrieben Baxter et al. in ihrer prospektiven Studie mit 51 MZ-Kinder die Entwicklung und den IQ der Patienten und einem Mädchen zu Jungen-Verhältnis von 1,13:1 (45). Eine neu erschienene prospektive Studie von Elham et al. welche radiologische Befunde bei 55 MZ Patienten darstellt, weist ein 1:1,3 Mädchen zu Jungen-Verhältnis auf (46). Die Autoren Elham et al. hatten bei ihrer Studie zur Rolle der MRT bei der MZ Diagnostik eine

Verteilung von 20% Patienten mit primärer, 53% mit sekundärer MZ und 27% nicht diagnostizierter Fälle bestimmt. Die betrachtete Patientenzahl beträgt jedoch nur 55 (46).

4.2 Ursachen von MZ

In unserer Studie fanden wir einen hohen Anteil an genetisch bedingter MZ mit 15%, und 3% der MZ traten im Rahmen metabolischer (ebenfalls genetisch bedingter) Erkrankungen auf. Der Anteil an genetisch bedingten MZ liegt sehr wahrscheinlich deutlich höher, wenn man den großen Anteil an konsanguinen Partnerschaften (50%) und die Anzahl an genetisch noch nicht untersuchten Patienten (65%) berücksichtigt. Hinzu kommt, dass Patienten mit vermeintlich ‚perinatalen Hirnschäden‘ auch genetische Erkrankungen aufweisen können und dass Patienten mit Stoffwechselerkrankungen und MZ in einer anderen Abteilung unserer Klinik betreut werden und sich deshalb unserer Studie entziehen.

Unsere Daten sind im Einklang mit der Studie von Ashwal et al. Die Autoren geben für genetisch bedingte MZ eine Prävalenz zwischen 15,5% und 53,3% und für metabolisch bedingte MZ eine Häufigkeit von 1% an. Der Grund für die Diskrepanz der Zahlen bei der genetischen Ursache liegt wahrscheinlich in der unterschiedlichen Patientenzahl und der Struktur der ausgewerteten Studien (13). Das Rett-Syndrom war mit 8 Fällen die häufigste genetische Erkrankung. Nach Hagberg et al. erkrankt eines von 15.000 Mädchen hieran (75). Leonard H. et al. gehörten zu den ersten welche beschrieben, dass auch Jungen am Rett-Syndrom leiden können (76). Auch in unserer Studie wurde ein Junge mit Rett-Syndrom gefunden. Andere genetische MZ Diagnosen kamen nur vereinzelt vor.

Mit 25% war in unserer Studie die Rate der perinatalen Komplikationen eine wichtige Ursache für MZ, und diese Häufigkeit ist im Einklang mit der von Elham et al. berichteten Häufigkeit von 22% (46).

Bei den intrauterinen Infektionen durch STORCH-Erreger fiel der relativ hohe Anteil an CMV-Infektionen mit 8 Fällen (2%) auf (5 Fälle mit mentaler Retardierung, 3 mit Gehirnfehlbildungen und 1 Fall mit Hörstörungen). Der Zeitpunkt der CMV Infektion war oft nicht bekannt. Die übrigen Infektionen dagegen wie Röteln, Toxoplasmose, Ringelröteln etc. waren je bei einer Patientinmutter diagnostiziert worden.

Als einzige hatten Baron et al. prospektiv 62 MZ-Fälle hinsichtlich ihrer Schwangerschaftsinfektionen untersucht und erhielten eine CMV Infektionsrate von 13%, eine im Vergleich zu unserer Erkrankungsverteilung erhöhte Röteln- (18%), HSV- (15%) und Toxoplasmose-Infektionsrate (5%) (52).

Eine bedeutende Ursache für MZ war eine Asphyxie mit 42 Fällen (9%). Diese Häufigkeit liegt weit über dem Durchschnitt der Normalbevölkerung von 3-5 pro 1000 Geburten entsprechend 0,3-0,5 Prozent (63). Dementsprechend ist Asphyxie ein wichtiger zu berücksichtigender Faktor für eine schon vorhandene oder eine noch einsetzende MZ. Nach Cordes et al. lässt sich direkt aus dem Kopfumfangsmessungen nach einer asphyktischen Geburt innerhalb der ersten vier Monaten zu 80% eine sekundäre MZ vorhersagen (64). Ob eine primäre MZ bereits vor der Asphyxie bestanden hat und beide Symptome auf eine gemeinsame genetische Komponente zurückzuführen sind, wurden bisher noch in keiner Studie untersucht.

Die meisten MZ Ursachen wurden schon in der Einleitung genannt und sind in der Literatur beschrieben, jedoch fehlen dort meistens genauere Angaben zur Inzidenz vieler MZ assoziierter Erkrankungen. Die genetischen Untersuchungen unserer Patienten zeigten jedoch auch genetische Veränderungen oder phänotypische Erscheinungen, über die noch keine Arbeiten veröffentlicht wurden (siehe Tab. 7).

Tab. 7 Neue genetische Veränderung bzw. neuer Phänotyp

Genetik	Phänotyp
7q36-Deletion	Faziale Dysmorphie mit Retrogenie, Tethered cord, persistierendes Foramen Ovale, extrarenales Nierenbecken rechts und Hypospadie <u>Neu:</u> Epilepsie
<u>Neu:</u> Parazentrische 4q Inversion	Globale Entwicklungsretardierung, Epilepsie mit atypischen Absencen und tonischen Streckanfällen, rumpfbetonte Muskelhypotonie, Pes equinovarus aductus rechts, Maldezensus testis
Pelizaeus-Merzbacher-Erkrankung <u>Neu:</u> Nachweis einer 11 bp umfassenden Deletion, del([-210]-[-220]), im Bereich der 5'-UTR/Promotorregion des PLP-Gens	Globale Entwicklungsretardierung, Leukodystrophie, Epilepsie mit generalisierten Anfällen, spastische Tetraparese
Verdacht auf Wolf-Hirschhorn-Syndrom	Globale Entwicklungsretardierung,

<u>Neu:</u> Deletion ca. 2,1 Mbp in 4p16.3 Telomerbereich	Epilepsie mit generalisierten und fokalen Anfällen, Hypertelorismus Hüftdysplasie, Strabismus
2q Deletion	Globale Retardierung <u>Neu:</u> Rezidivierende Hypoglykämien
Deletion 13q22-13q32 <u>Neu:</u> Mos45,X/46,XY[10:40],del(13)(q22.1-31.2)	Globale Retardierung, Epilepsie, Taubheit, Amaurosis
Mikrodeletion 10Q	Globale Retardierung, Kleinwuchs, faziale Dysmorphien, Strabismus <u>Neu:</u> Cerebelläre Hypoplasie
Deletion 14q3.2	Globale Retardierung, Kleinwuchs, Epilepsie, komplexe Hirnfehlbildung, Persistierender Ductus Arteriosus und Foramen Ovale, Cava superior Aplasie, muskuläre Hypotonie, Reflux, pulmonale Hypertonie <u>Neu:</u> Heterotopien, Ophthalmien (Mikrophthalmie)
<u>Neu:</u> Kombination aus unbalancierter Deletion Chr12 & Duplikation Chr17	Globale Entwicklungsretardierung, Faziale Dysmorphien, Persistierender Ductus arteriosus, Hypotrophie, Partielle Optikusatrophie und Strabismus convergens,
Verdacht auf Kabuki-Syndrom <u>Neu:</u> Balancierte Translokation zwischen dem langen Arm auf Chromosom 12 und dem kurzen Arm von Chromosom 19 (46, XY,t(12;19)(q22;p13.3).	Motorische Entwicklungsretardierung, Faziale Dysmorphien, Brachydaktylie, Kleinwuchs

4.3 MZ und mentale Entwicklung

In unserer Studie waren 65% der Patienten motorisch, mental oder global retardiert, und 58% hatten eine isoliert mentale Entwicklungsverzögerung. Ashwal et al. fassten in mehreren Studien zusammen, dass ca. 50% der MZ-Fälle eine mentale Retardierung aufweisen (13). Stoler-Porias et al. beschrieben hierzu in ihrer prospektiven Studie zur intrauterin entstehenden MZ bei einer Kohorte von 20 Patienten mit primärer MZ, dass postnatal die mentale Entwicklung stark von der Standardabweichung (SD) des Kopfumfanges abhängt. Bei einem Kopfumfang unter zwei SD sei eine 11%ige, unter der 3SD eine 50-75%ige und unter der 4SD eine 100%ige Wahrscheinlichkeit für eine nicht-normale mentale Entwicklung anzunehmen (53). Auch Hack et al. zeigten in ihrer prospektiven Studie, dass 279 MZ Patienten im Schulalter eine wesentlich geringere mentale Entwicklung aufwiesen als ihre Mitschüler (81). In unserer Studie wurden MZ-Fälle nicht nach ihrer Standardabweichung bewertet, sondern nach ihrer KU-Perzentile wobei die Werte in einem ähnlichen Bereich liegen.

Zu unserem Erstaunen fanden wir, dass mehr Patienten mit proportionierter MZ eine Retardierung aufwiesen als solche mit disproportionierte MZ (1,16:1). In diesem Zusammenhang ist die Studie von Rosman et al. zu erwähnen. Die Autoren untersuchten prospektiv bei 57 MZ Patienten KU, Körperlänge und Körpergewicht, um den Einfluss dieser Größen auf die mentale und motorische Entwicklung der Kinder in Form eines „Entwicklungsquotienten“ zu beschreiben. Die Körperlänge korrelierte nach ihren Ergebnissen am stärksten, der Kopfumfang am wenigsten mit der globalen Entwicklung der Kinder. Illingworth et al. beschrieben dagegen in ihrer prospektiven Studie mit 607 Kinder, dass die Entwicklung des Kindes umso normaler war, je proportionaler die Verhältnisse dieser Größen waren. Dies bedeutet, dass ein Patient mit einem kleinen Kopf und einem kleinen Körper sich eher normal entwickelt als ein Patient mit einem kleinen Kopf und einem normalen Körper (49). Eine prospektive Studie von Nelson et al. bei der 9379 4-Jährigen der KU und der IQ gemessen wurden, zeigte dagegen einen höheren IQ der disproportionierten Kinder (50). Somit erscheint kein direkter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer proportionierten bzw. dysproportionierten MZ und der mentalen Entwicklung.

Bei dem Sozialverhalten der älteren Patienten wurden ebenfalls Auffälligkeiten gefunden.

Es wurden autistisches Verhalten (15 Fälle) und Aufmerksamkeitsstörungen (14 Fälle) dokumentiert. Diese wurden bereits von anderen Autoren im Zusammenhang mit MZ beobachtet (102), und zwischen Frühgeburtlichkeit (einer Hauptursache der MZ) und ADHS wurden bereits klare Zusammenhänge entdeckt (101).

4.4 MZ und Hirn- sowie Augenfehlbildungen

In unserer Studie ist besonderes die hohe Anzahl an ophthalmologischen Anomalien bei 180 Fällen, entsprechend 38% aller MZ Patienten, erwähnenswert. Ashwal et. al geben für ophthalmologische Auffälligkeiten bei MZ-Patienten eine Häufigkeit von 20-50% an. Ein Zusammenhang mit der ebenfalls hohen Anzahl von 181 (38%) Anomalien des zentralen Nervensystems gilt als wahrscheinlich, hierzu gibt die Forschungsgruppe um Ashwal eine Häufigkeit von 20% für Zerebralparenzen an (13). Dies hängt wahrscheinlich mit der Entwicklung des Auges als Ausstülpung des Gehirns zusammen. Aufgrund der oftmals veränderten Gehirnmorphologie (siehe 1.2.4) bei Vorliegen einer MZ ist eine Prädisposition zur Entwicklung einer Epilepie wahrscheinlich; dies wird auch in unserer Studie mit dem Auftreten einer Epilepsie bei 45% der Patienten deutlich. Dies stimmt mit den von Ashwal et al. ermittelten Durchschnittswert von 40% überein (13). In der prospektiven Studie von Abdel-Salam et al. wurde nicht nur die Prävalenz der MZ bei allen Patienten bestimmt (37%), sondern ebenso die Prävalenz von Epilepsie bei primärer und sekundärer MZ. Die Patientenzahl betrug hierbei 66. Mit einer Prävalenz von 67% sind die sekundären MZ-Fälle wesentlich häufiger als die 33%ige Prävalenzrate der primären MZ-Fälle (72). In unserer Studie war die Tendenz hierzu an dem Verhältnis von 6,6% (32 der 212 Epilepsiepatienten) bei sekundärer MZ zu 4,4% bei primärer MZ ebenfalls ablesbar. Das Ergebnis wird auch durch andere Studien gestützt (73,74).

Morphologischen Ursachen für diese neurologischen Auffälligkeiten wurden oftmals durch die radiologische Befunde erkannt: Von den 355 untersuchten Patienten wurden bei 227 (64%) Auffälligkeiten festgestellt. Diese waren von unterschiedlichster Art, Anomalien der weißen Substanz wiesen mit 12% aller Auffälligkeiten hierbei den größten Anteil auf. Adachi Y. et al. wiesen anhand einer retrospektiven Studie mit 119 MZ-Patienten nach, dass der Schweregrad der MZ stark mit dem Anteil an weißer Substanz und den Gyrierungsanomalien korreliert (35). Ähnlich untersuchten Custer DA et al. prospektiv 46 MZ-Fälle verschiedener Schweregrade im Hinblick auf ihre mentale Entwicklung und radiologische Auffälligkeiten. Hierbei stellten sie fest, dass bei mehr als 3 negativen Standardabweichungen des KU bei 80% der Fälle eine Gehirnanomalie festgestellt werden konnte. Zudem schien die Entwicklung der Patienten weniger vom Ausmaß der MZ abzuhängen, sondern eher von den radiologisch sichtbaren Anomalien, wie cerebelläre Atrophie, kortikale Dysplasien, Myelinisierungverzögerungen und Hypoplasie der weißen Substanz (69).

In der prospektiven Studie von Steinlin et al. wurde in 50% der 33 MZ-Fälle eine morphologische MRT Auffälligkeit gefunden, zudem wurde die Überlegenheit des MRT in der MZ Diagnostik gegenüber CT und Sonographie gezeigt (70). Eine aufschlussreiche prospektive

Studie wurde von Basel-Vanagaite et al. durchgeführt. Diese untersuchten 4442 Patienten mit cerebralen radiologischen Auffälligkeiten hinsichtlich des Vorliegens einer MZ und fanden 247 Fälle (6%). Mit 154 Patienten war, wie auch in unserer Studie, Pachygyrie am häufigsten diagnostiziert worden. Dies besagt dementsprechend im Umkehrschluss, dass nicht nur MZ häufig mit einer Gehirnanomalie einhergeht, sondern belegt vice versa, dass Gehirnanomalien unterschiedlichster Genese auch häufig mit MZ assoziiert sind (71). Unsere Studie stützt diese These, da die unterschiedlichsten Veränderungen wie Gyrierungsstörungen (Pachygyrien, Polymicrogyrien, Lissenzephalien), andere Großhirnanomalien (Porencephalien, Schizencephalien und Heterotopien), aber auch Kleinhirnfehlbildungen (Dandy Walker, Chiari I u. II) gefunden wurden. Diese Befunde leiteten die weitere Diagnostik, bedingten aber nur in wenigen Fällen eine spezifische genetische Diagnostik.

4.5 MZ und weitere assoziierte Befunde

Da die meisten körperlichen Befunde der Patienten Folgen ihrer Grunderkrankung und nicht direkt ihrer MZ sind, sollen nur besonders auffällige Werte und Symptome diskutiert werden.

In unserer Studie wurde eine hohe Rate an verschiedensten Anomalien festgestellt; bei 90 Patienten (19%) wurden faziale Dysmorphien gefunden, und 39 Patienten (8%) wiesen Auffälligkeiten der Extremitäten auf. Nach Juan E. Vargas et al. können Fehlbildungen in große Anomalien („major anomalies“) wie Gaumenspalten, Hernien, Hufeisennieren, etc. und in kleinere Anomalien („minor anomalies“), wie kleine Nase, kurzes Kinn, vorspringende Stirn, etc. eingeteilt werden. Ihrer retrospektiven Studie mit 890 Patienten zufolge kommen größere Anomalien ungefähr viermal so häufig bei mikrozephalen Kindern vor, wie bei Normocephalen. Für kleinere Anomalien konnte dies nicht gezeigt werden, in diesen Fällen war ein Untergewicht der Neugeborenen am häufigsten mit kleineren Fehlbildungen assoziiert (67). Smith et al. schrieben hierzu in ihrer prospektiven Studie mit 4412 Patienten, dass bei einem Aufweisen von drei kleinen Anomalien, das Risiko ebenfalls eine großen Anomalie aufzuweisen, ca. 90% beträgt (68).

Geburtskomplikationen machten in unserer Kohorte den Großteil der perinatalen MZ Ursachen von 70 Patienten (15%) aus. Diese traten häufig bei dem hohen Anteil der Frühgeborenen mit MZ in unserer Studie auf, 123 (26%) Patienten wurden zu früh geboren. Diese Häufigkeit einer Frühgeburt in unserer Kohorte liegt mit einer Inzidenz der Frühgeburtslichkeit von ca. 7,6% deutlich über dem Bundesdurchschnitt (82). Bei Frühgeborenen kommt es besonders unter einem Reifealter von 32+0 Schwangerschaftswochen und in zunehmendem Maße bei zunehmender Unreife zu intrazerebralen Blutungen: Für eine Blutung beträgt das Risiko etwa 5–6% für Kinder

<32 Schwangerschaftswochen und etwa 25% für Kinder <26 Schwangerschaftswochen (85). Nach Chiriboga et al. steigt das Risiko bei Frühgeborenen für eine MZ nach einer intraventrikulären Blutung um das 2,5fache, bleibt bei einer bronchopulmonalen Dysplasie jedoch gleich (86). Für die Frühgeburt können mehrere Ursachen verantwortlich sein. Urogenitale Infektionen der Mutter, Schwangerschaftskomplikationen wie Plazentainsuffizienz, Anämien oder Gestosen sind mögliche Gründe. Goldenberg et al. und Steer erläutern die möglichen Ursachen (welche oft auch zu einer mentalen Retardierung führen) in ihren Übersichtsarbeiten (99,100). Auch psychosoziale Auslöser kommen in Betracht (87). Zudem wird auch eine genetische Komponente diskutiert, Romero et al. vermuten eine vermindert exprimierte Anzahl von Entzündungshemmern der Mutter (88), Plunkett et al. eine genetisch bedingte Erhöhung der Uteruskontraktilität (89). Diese Ursachen könnten die hohe Rate an Frühgeborenen in unserer MZ-Kohorte erklären, sicherlich können sowohl MZ als auch Frühgeburtlichkeit gemeinsame Ursachen zugrunde liegen.

Diskutiert wird auch ein Zusammenhang zwischen MZ und angeborenen Herzfehlern. Barbu et al. verglichen 401 Neugeborene mit einem Herzfehler, wie die Fallot'sche Tetralogie oder Aortenhypoplasie, und 401 Neugeborene aus einer Kontrollgruppe in Bezug auf MZ. Dabei fand sich MZ in der Herzfehlergruppe gegenüber der Kontrollgruppe gehäuft an (14% gegenüber 8,5%). Barbu et al. führen dies auf eine Unterversorgung des Gehirns mit Sauerstoff während der Schwangerschaft aufgrund des Herzfehlers zurück (79). Dies ist jedoch umstritten, Bühner und Kaindl führen die MZ und die Herzfehler auf eine gemeinsame genetische Ätiologie zurück (80).

Nicht in jedem Fall sind weitere Erkrankungen vorhanden, wenn eine MZ vorliegt. In unserer Studie wurden Patienten gefunden, in denen MZ nur ein Nebenbefund bei beispielsweise Migräne oder orthopädischen Problemen war. Es ist jedoch auch möglich, dass aufgrund fehlender Daten keine näheren Informationen vorliegen. Dies ist ein Grund dafür, dass keine sicheren Angabe zur normalen Entwicklung in unserer Studie gemacht werden konnten.

Denn es wurden auch MZ-Fälle beobachtet, bei denen keine Symptome auftraten. Dies war vor allem bei der autosomal dominanten MZ der Fall, bei der nur eine leichte mentale Retardierung auftritt, oder sogar normale Intelligenz vorhanden ist (92,93). Auch unkomplizierte autosomal rezessive Formen der MZ wurden beobachtet. J.L. Tolmie et al. beschrieben ein Geschwisterpaar, welches mit einem KU von -5 SD (<3%) geboren wurden. Diese zeigten jedoch außer einem unterdurchschnittlichen IQ keine weiteren klinischen Auffälligkeiten. Der KU der beiden Mädchen änderte sich mit dem Alter kaum; ihre Eltern wiesen keine MZ auf (62).

Bei einer optisch kaum auffälligen MZ ohne neurologische und mentalen Symptomen ist davon auszugehen, dass diese oft undiagnostiziert bleibt. Größere Studien zur normalen Entwicklung bei MZ sind nicht vorhanden.

4.6 Diagnostisches Vorgehen bei MZ

Es sollen diagnostische Vorgehensweisen betrachtet werden, um später eine Leitlinie zur vollständigeren Aufklärung von MZ-Fällen zu erstellen. 199 Fälle (42%) waren in unserer Studie idiopathisch, bei vielen Patienten hiervon war noch keine ausreichende Diagnostik getätigt worden. Dies hatte unterschiedlichste Gründe wie zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch laufende Untersuchungen, erst kürzlich diagnostizierte MZ, MZ ohne weitere neurologische Beschwerden, der Tod des Patienten oder das Ablehnen weiterer Diagnostiken durch die Eltern bzw. dem Umzug der Familie.

Bei 117 (25%) wurde eine perinatale Genese der MZ vermutet, aus diesem Grund ist eine ausführliche Schwangerschaftsanamnese mit Schwerpunkt *STORCH*-Infektionsdiagnostik, sowie eine Sozial- und Familienanamnesenerhebung wichtig. Nach der Geburt sollte bei Frühgeborenen aufgrund ihrer Unreife und ihrer besonderen Behandlung das Routine-Neugeborenen-Screening der MZ Patienten entsprechend angepasst werden (siehe (90)). Auch das vollständige und korrekte Erfassen der Geburtsmaße und ihres Verlaufes ist von Bedeutung, um prognostische Vorhersagen machen zu können (siehe 4.3)

Zur familiären MZ schrieben Leviton et al., dass der Grad der MZ ebenfalls stark abhängig von den Kopfumfängen der Eltern ist. Je kleiner deren KU war, desto höher fiel die negative Standardabweichung des Kopfumfanges aus (36). In unserer Studie war bei den erhobenen KU der Eltern auffallend, dass von den 16 Kopfumfängen der Väter 4 Väter (25%) eine MZ aufwiesen, unter den 22 Müttern dagegen jedoch nur eine Mutter (5%) einen auffälligen KU besaß. Gonçalves et al. fassten die Wahrscheinlichkeit des erneuten Auftretens von MZ in verschiedenen Studien bei Geschwistern zusammen (siehe Tab. 8) (55), bei denen keine Angaben zur Konsanguinität der Eltern gemacht werden. In unserer Studie ließen sich 19 Kinder (4%) mit mikrozephalen Geschwistern finden, von denen vermutlich 3 an einer ähnlichen Erkrankung litten wie die Patienten. Jaffe et al. schätzen im Allgemeinen, dass bei 25-30% der idiopathischen MZ-Fälle die Ursache hereditär bedingt in der Familie liegt (98).

Bei einer eventuellen Verwandtschaft der Eltern steigt jedoch das Risiko einer genetischen Erkrankung zusätzlich und demzufolge auch das einer MZ, es sollte deshalb nach einer eventuellen Konsanguinität der Eltern gefragt werden. In unserer Studie waren die Eltern von 81 Patienten konsanguin, dies entspricht ca. 17% der Gesamtpatientenzahl.

Auch die weltweite Herkunft der Patienten könnte Auswirkungen auf die Deutung der gemessenen Kopfumfänge haben. Leviton et al. schrieben jedoch hierzu, dass es keine wesentlichen Unterschiede zwischen schwarzer und weißer Bevölkerung hinsichtlich des Kopfumfanges gibt (36). Ebenso wurde von Nellhaus 1968 in einer Studie beschrieben, dass die Entwicklung des Kopfumfanges unabhängig von ethnischer Herkunft, Nation und geographischer Herkunft ist (47). Nur bei bestimmten Bevölkerungsgruppen lässt sich eine Häufung MZ relevanter Erkrankungen feststellen, z.B. tritt die „Amish lethal Microcephaly“ insbesondere bei den Amish People auf (84).

Durch Hinweise in der Sozial- und vor allem in der Familienanamnese kann anschließend spezifisch nach genetischen Erkrankungen gesucht werden. Bei unauffälliger Anamnese oder nach beobachteten neurologischen Symptomen sollte nach den häufig vorhandenen radiologischen Anomalien gesucht werden, um das Feld möglicher genetischer Erkrankungen einzugrenzen. Die genetische Diagnostik, welche vor allem bei seltenen Krankheiten umfangreich ausfällt, garantiert nicht immer eine endgültige Diagnose und einen verbesserten Behandlungsplan. Durch das Fehlen von klaren Leitlinien werden in der Literatur unterschiedlichste Herangehensweisen beschrieben (siehe 4.8). Oft wird individuell je nach Fall entschieden. Die Diagnostik bei Patienten mit MZ ist oftmals aufwendig und teuer und zieht meist nur symptomatische Behandlungen nach sich. Trotzdem ist die exakte, auch genetische Diagnosestellung für die betroffenen Patienten und deren Familie aus unterschiedlichen Gründen, nicht zuletzt zur Beratung und zur Einleitung wichtiger Vorsorgeuntersuchungen entscheidend. Mit schnelleren und günstigeren Verfahren (siehe 4.7) könnte durch Früherkennung eventuellen späteren Krankheitssymptomen vorgebeugt werden und auch die Unsicherheit der Eltern über die Krankheit und das Schicksal ihres Kindes gemindert werden. Eine genetische Beratung könnte sich anschließen. Diese Schritte würden trotz teurer Diagnose wiederum Kosteneinsparung zu Folge haben. In Europa wurden im Jahr 2010 798 Milliarden Euro für das Diagnostizieren und Behandeln mentaler und neurologischer Gehirnerkrankungen ausgegeben. 13,8 Milliarden hiervon wurden für Patienten mit Epilepsien und 43,3 Milliarden für Patienten mit mentaler Retardierung verwendet (80).

Tab. 8 Mikrozephalie-Rekurrenz bei Geschwistern von Patienten mit Mikrozephalie

Opitz et al. (59) fanden mit 20% die höchste, Bunder und Carter dagegen mit 0% die geringste Wiederauftrittswahrscheinlichkeit bei Geschwistern aus den USA.

Tabelle nach Gonçalves et al. (55).

Quelle	Wiederauftrittswahrscheinlichkeit bei Geschwistern (%)
Brandon et al. 1959 (56)	6
Bunday und Carter 1974 (57)	0
Bunday and Griffiths 1977 (58)	13
Opitz et al. 1978 (59)	20
Bartley and Hall 1978 (60)	11
Herbst and Baird 1982 (61)	5,9
Tolmie et al. 1987 (62)	10

4.7 Neue diagnostische Ansätze

Um die verschiedenen Ursachen der MZ aufklären zu können, stehen dank des Fortschrittes immer mehr und genauere Diagnostikmethoden zur Verfügung. Durch die Erweiterung des Neugeborenen Screenings um die Tandem-Massenspektrometrie (MS), mit der Aminosäuren- und Acylcarnitin-Konzentrationen bestimmt werden, können eine Vielzahl metabolischer Erkrankungen aufgeklärt werden (94). Auch Array-CGH (95), welche Mikrodeletionen und -duplikationen identifizieren kann, und weitere modernste Techniken, vor allem die Hochdurchsatz-Sequenzierungen, werden eingesetzt. Einzelne Basen umfassende Mutationen können hierbei aktuell nur auf Forschungsbasis per Whole-Exom-Sequenzierung identifiziert werden. Hierbei werden kodierende Genomregionen (Exons) angereichert und anschließend sequenziert. Es wird geschätzt, dass die 180 000 Exone circa 1% des menschlichen Genoms ausmachen. Es wird angenommen, dass diese protein-kodierenden Regionen 85% aller krankheitsverursachenden Mutationen beinhalten (96). Um die restlichen 15% aufzudecken, stellt die komplette Genomsequenzierung eine Herangehensweise dar, die inzwischen auch von einzelnen Forschungsgruppen zur Diagnosestellung erfolgreich angewandt wird. Diese ist geeignet, um die gesamte chromosomale als auch mitochondriale DNA auf einmal zu sequenzieren (96). Ähnlich wie bei der Exomsequenzierung hat sich das Verfahren aufgrund noch hoher Kosten und der Schwierigkeit der Datenauswertung und -interpretation jedoch noch

nicht als Standard etabliert. Eine wesentlich günstigere und ebenfalls sehr präzise Methode stellt der Kingsmore-Test dar, welcher zurzeit erste Anwendungen im klinischen Alltag in den USA findet. Es wird die Sequenz von ca. 2 Millionen DNA Bausteinen gelesen, welche über 7000 Chips verteilt ist und diese nach über 592 autosomal-rezessiven und x-chromosomale Mendelschen Erkrankungen durchsucht (97). Darunter finden sich auch seltene Krankheiten, welche mit bisherigen Diagnosemethoden viel Zeit und Geld kosteten und häufig trotzdem nicht erkannt wurden (siehe vorheriges Kapitel). Mit dem Kingsmore Verfahren könnte die Diagnosestellung in Zukunft schnell und kostengünstig geschehen.

4.8 Leitlinien

In unserer Studie konnte bei 199 der 474 Fälle, d.h. bei 42%, keine Diagnose gestellt werden. Andere Studien zeigten niedrige idiopathische MZ Raten wie 17 % bei Tolmie (45) und 27% bei Elhalm et al. (46). Auffällig war die sehr heterogene Herangehensweise an Patienten mit MZ innerhalb einer Klinik, sowohl in Bezug auf eine detaillierte Anamnese, als auch auf die Diagnostik. Um die Zahlen der idiopathischen MZ in Zukunft zu senken, soll eine zukünftige Untersuchungsleitlinie diskutiert werden. Trotz der relativ hohen Prävalenzrate (siehe 1.1) sind in der Literatur kaum spezifische Leitlinien zur Aufklärung der MZ beschrieben. Michalk beschreibt in seinem Lehrbuch (21), eine Vorgehensweise bei der er mit der phänotypischen Stigmata-suche anfängt und mit der Untersuchung mit Hilfe genetischer Methoden endet. Die ausführlichste Studie, welche sich besonders auf die Evaluation der MZ konzentriert, führten Ashwal et al. (13) durch. Kaindl et al. haben sich spezifisch mit der Diagnostik beschäftigt und eine mögliche Herangehensweise erstellt (Abb. 13).

Nach der Auswertung unserer Studie soll nun ein Vorschlag zur möglichen Herangehensweise beschrieben und mit Kollegen diskutiert werden. Bei einem Kind mit MZ ist es zunächst notwendig, alle MZ relevanten Angaben zu bestimmen. Dies kann beispielsweise in Form eines Fragebogens erfolgen, z.B. nach Kaindl et al. (siehe Anhang 1). Nachdem bestimmt wurde, ob eine primäre oder sekundäre MZ vorliegt (hierbei kann der Mutterpass hilfreich sein), ist eine ausführliche Anamnese durchzuführen. Dabei soll, insbesondere bei Vorliegen einer primären MZ, in der Schwangerschaftsanamnese nach pränatalen Infektionen (STORCH), intrauterinen Wachstumsretardierungen, Frühgeburtslichkeit, Plazentainsuffizienzen, Blutungen und anderen Komplikationen eruiert werden. Es sollte auch nach einer eventuellen Medikamenten- oder Drogeneinnahme (z.B. Alkohol, Kokain, Cannabis) gefragt werden. Unabhängig davon, ob eine maternale Phenylketonurie vorlag, sollte postnatal nach einem Neugeborenen-screening, mit Testung auf Phenylketonurie, geschaut werden. In der Familienanamnese ist auf Konsanguinität

der Eltern, auf die KU der Eltern und Geschwister und auf eventuelle Retardierung, Epilepsie oder andere neurologische Erkrankungen zu achten.

Es sollte auch nach der genauen motorischen und mentalen Entwicklung des Kindes und den Meilensteine des ersten Sitzens, Stehens, Laufens und Sprechens gefragt werden. Ebenfalls eruiert werden sollten auffällige Verhaltensweisen wie autistischen oder hyperaktivem Zügen. Eventuell können bekannte genetische MZ-Erkrankungen in einem Stammbaum dargestellt werden.

Die körperliche Entwicklung in Bezug auf Gewicht, Größe und KU sollte zu verschiedenen Zeitpunkten gemessen und anhand entsprechender Perzentilenkurven beurteilt werden. Auch sollte nach einer bisherigen Behandlung, wie Medikamenteneinnahmen und Operationen, und nach erfolgten Untersuchungen, wie Labordiagnostiken und radiologische Untersuchungen, gesucht werden.

Bei der klinischen Untersuchung ist auf Ansprechbarkeit, Orientierung, Gedächtnis, Sprache, mentale Retardierung (evtl. IQ Test) und andere Verhaltensauffälligkeiten zu achten. Selbstverständlich soll auf alle Krankheiten geachtet werden, dies beinhaltet okuläre, HNO, kardiologische, gastrologische, urologische, gynäkologische, nephrologische, orthopädische, dermatologische und andere Befunde. Die wichtigste Bedeutung kommt der neurologischen Untersuchung zu.

Routine-Stoffwechsel-Untersuchungen (z.B. Aminosäuren im Plasma/Urin, organische Säuren im Urin, Acylcarnitine und Carnitinstatus, Laktat/Pyruvat, Ammoniak, etc.) sollten je nach Verdachtsdiagnosen/Klinik ergänzt werden. Auch genetische Untersuchungen sollten erfolgen. Hierzu zählen als Basisuntersuchung eine Chromosomenanalyse (Karyogramm), eine Untersuchung der Chromosomenbrüchigkeit und eine Array-CGH. Diese sollten bei spezifischen Verdacht ergänzt bzw. ersetzt werden durch spezifischen Genuntersuchungen, beispielsweise einer Chromosomenbrüchigkeitsanalyse bei Immundefekten. Zusätzlich könnten auch genetische Untersuchungen der Eltern stattfinden.

Auch radiologische Befunde sollten mit der Frage nach Hirnfehlbildungen oder Residuen nach perinataler Hirnschädigung angefertigt werden. Bei Neugeborenen eignet sich hierzu aufgrund der noch offenen Fontanelle die Schädelsonographie, bei neurologischen Symptomen oder bei bestimmter Verdachtsdiagnose sollte zusätzlich eine cMRT angefertigt werden. Oftmals ist zur Beurteilung der Myelinisierung eine zweite cMRT nach Abschluss der Myelinisierung notwendig (nach dem zweiten Lebensjahr).

Zusammengefasst sollte das Spektrum der Diagnostik je nach Anamnese und klinischer Untersuchung durchgeführt werden. Beispielsweise ist bei einem Kind mit normaler

61

Entwicklung, bzw. mit einer nur leichten Sprachentwicklungsverzögerung, und einer isolierten MZ ohne weitere Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung wahrscheinlich keine weitere Diagnostik notwendig. Insbesondere wenn in der Familienanamnese unauffällige MZ-Fälle vorhanden sind, ist eine benigne familiäre MZ in Betracht zu ziehen. Bei Stigmata, welche auf eine genetische Erkrankung schließen lassen, sollten jedoch weitere Tests unternommen werden. Ärzte sollten bei der weiteren Untersuchung ebenfalls ihre klinischen Erfahrungen nutzen. Aufgrund unserer Erfahrung durch Analyse des Vorgehens bei 474 Patienten mit MZ wurde ein standardisierter Datenerhebungsbogen (Anhang 1) und ein standardisiertes Vorgehen bei Vorliegen einer primären MZ (siehe Abb. 13) an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité eingeführt.

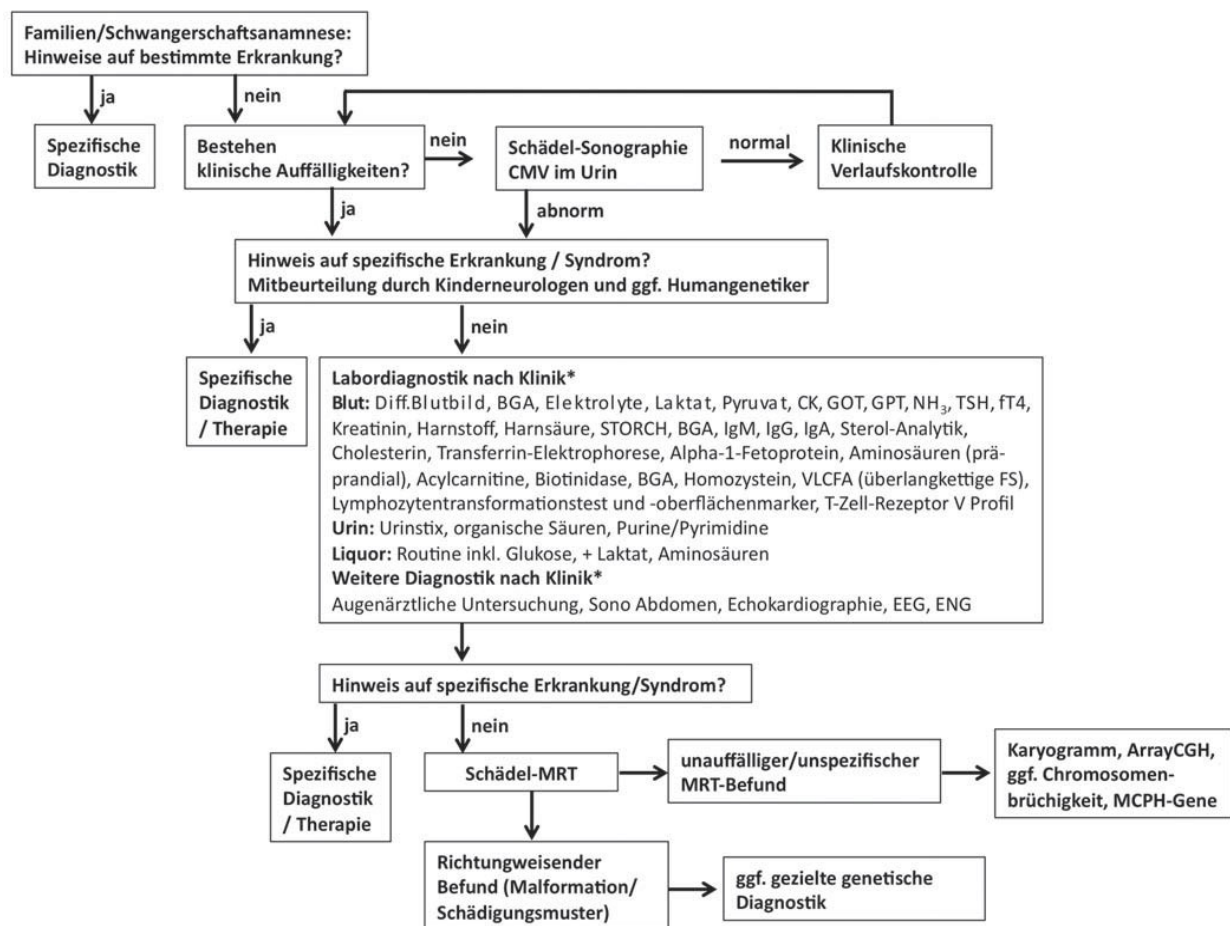


Abb. 13 Vorgehensweise bei Diagnose einer Mikrozephalie

Empfohlene Vorgehensweise bei Mikrozephalie nach Kaindl et al. (103)

4.9 Ausblick

Die Diagnostik der Mikrozephalie ist aufgrund der unzähligen Grunderkrankungen ein nicht leicht überschaubares Gebiet. In Kollaboration mit unserer Klinik erfolgt eine ähnliche Studie zur Erfassung der Ursachen und der Herangehensweise bei Patienten mit MZ zurzeit in der Abteilung Neuropädiatrie des Universitätsklinikum Dresden, um eine größere Patientenzahl zu erhalten und repräsentativere Werte zu erhalten. Um aufwendige spätere Erfassungen der Patienten zu vermeiden, könnte in Zukunft auf eine möglichst frühe Erkennung der MZ und eine Zuweisung an spezialisierte Zentren (Neuropädiatrien) geachtet werden. Dies trifft besonders auf die primäre Mikrozephalie zu, welche direkt bei der Geburt standardisiert erfasst und in Deutschland in ein Patientenregister aufgenommen werden könnte. In möglichst wenigen auf MZ spezialisierte Zentren könnte anschließend bei besonders komplizierten Fällen eine standardisierte Diagnostik stattfinden. Die erhaltenen Daten würden gesammelt und koordiniert allen beteiligten Zentren zur Verfügung gestellt werden. Eine Einsicht in die Arbeit und der Forschung sollte, beispielsweise über das Internet, auch für Betroffene und deren Angehörige ermöglicht werden. Für mentale Retardierung besteht bereits eine ähnliche Plattform (<http://www.german-mrnet.de/>). Auf diese Art wäre es möglich genauere Angaben über Inzidenzen bzw. Prävalenzen, Phänotypen und andere MZ relevante Daten zu erhalten. Damit könnten auch mehr Informationen über das Vorhandensein von MZ bei unauffällig entwickelten Menschen gesammelt werden.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen einer Pilotstudie wurden retrospektiv die Krankengeschichten von 474 Kindern (64% Jungen, 36% Mädchen), welche eine Mikrozephalie (MZ) aufwiesen (Kopfumfang < 3. Perzentile) und im Zeitraum von 2000 bis 2010 in der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, ausgewertet und in einer Datenbank anonymisiert erfasst. Erfasst wurden Basisdaten, Familienanamnese, Schwangerschaftsanamnese, Eigenanamnese, Untersuchungs-, Radiologie-, Labor- und der genetische Diagnostik. Insbesondere die Prävalenz unterschiedlicher ZNS-Malformationen, deren assoziierte Erkrankungen und das diagnostische Vorgehen waren in dieser Studie von besonderem Interesse. Auf Basis der empirischen Datenerfassung soll der diagnostische Algorithmus, insbesondere bei Kindern mit einer primären Mikrozephalie, optimiert werden. In unserer Kohorte gab es fast gleich viele primäre (kongenitale) und sekundäre (postnatale) Mikrozephalien, auch die Verteilung zwischen proportionierter und disproportionierte MZ war ähnlich. Ursächlich waren bei etwa einem Siebtel der Patienten chromosomale/genomische Aberrationen sowie monogene Erkrankungen. Stoffwechseldefekte, Kraniosynostosen und postnatale Hirnschäden waren nur bei wenigen MZ verursachend, im Gegensatz zu perinatalen Schäden, welche etwa ein Viertel der Kinder betrafen. Eine genetische Ursache wurde bei 14% (n=67) auf Grund von Konsanguinität und/oder weiterer Betroffener vermutet. Besonders wichtig ist, dass bei fast der Hälfte (n=199) die Ursache der MC unklar blieb. 74% (n=355) der Kinder erhielten im Durchschnittsalter von 14 Monaten eine MRT des Schädels bei 48% (n=227) gab es einen auffälligen Befund, 26% (n=128) hatten einen Normalbefund. Die häufigsten assoziierten morphologische ZNS-Auffälligkeiten der weißen Substanz bei 12% (n=57) und Gyrierungsstörungen bei 5% (n=25). 65% (n=310) der Kinder hatten eine Entwicklungsstörung, 45% (n=212) hatten eine Epilepsie, zusätzlich waren kraniofaziale Dysmorphien, ophthalmologische Befunde und außerhalb des ZNS assoziierte Erkrankungen auffällig.

Wie erwartet waren der Phänotyp und die Ursachen kindlicher MZ sehr heterogen. Der hohe Prozentsatz der Kinder mit MZ unklarer Genese weist auf Forschungsbedarf hin. Gründe hierfür sind das uneinheitliche Vorgehen in der Praxis und eine genetische Heterogenität bzw. unbekannte Erkrankungen.

6. Literaturverzeichnis

1. Reiter-Fink, Deuter J: Die Mikrozephalie, *Speculum* 2009;27:18-22.
2. Trepel, *Neuroanatomie*, Elsevier Verlag 2008;4:15-27.
3. Ardinger HH, Bartley JA: *J. Craniofac Genet Dev Biol.* 1988;8:53-61.
4. Wagner E: *Pädiatrische Neuroradiologie* Springer-Verlag 2007;3:3-6.
5. Dietrich RB, Bradley WG, Zagaroza EJ: MR evaluation of early myelination patterns in normal and developmentally delayed infants. *Am J. Neuroradiol.* 1988;9:69-76.
6. Thornton GK, Woods CG: Primary microcephaly: Do all roads lead to Rome? *Trends Genet.* 2009;25:501-10.
7. Barkovich AJ: Toxic and metabolic brain disorders. IN:*Pediatric Neuroimaging* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins 2000;3:143-148.
8. Schulze S: *Basics Embryologie*, Elsevier Verlag 2012;1:52-60.
9. Carmicheal SL, et al: Craniosynostosis and maternal smoking. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008;82:78-85.
10. Kerbl R, et al: *Checkliste Pädiatrie.* Georg Thieme Verlag 2007;1:593-595.
11. Kinonis V, et al: Genetics of Craniosynostosis. *Semin Pediatr Neurol* 2007;14:150-161.
12. Ursitti F, et al: Evaluation and management of nonsyndromic craniosynostosis. *Acta Paediatr.* 2011;100:1185-1194.
13. Ashwal, et al: 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, *Neurology.* 2009;73:887-897.
14. Michaelis R, Niemann G: *Entwicklungsneurologie und Neuropädiatrie* 2004;3:151-156.
15. National Institute of Child Health & Human Development 2011
16. Netchine I, et al: IGF1 molecular anomalies demonstrate its critical role in fetal, postnatal growth and brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25:181-90.
17. British Medical Association Smoking and reproductive life: The impact of smoking on sexual, reproductive and child health. BMA London 2004;1:14-20.
18. Rouse B, et al: Maternal phenylketonuria collaborative study (MPKUCS): Facial anomalies, malformations, and early neurological sequelae. *American Journal of Medical Genetics* 1997;69:89-95.
19. Passemard S, Kaindl AM et al: Primary Autosomal Recessive Microcephaly. [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2009 Sep.

20. Robbins, Cotran: Pathological Basis of Disease. Saunders Verlag 2009;8:480.
21. Michalk D: Differentialdiagnose Pädiatrie. Elsevier Verlag 2004;2:97-104.
22. Abuelo D: Microcephaly syndromes. Semin Pediatric Neurology 2007;14:118-127.
23. Woods CG et al: Human microcephaly; Curr Opin Neurobiol. 2004;14:112–117.
24. Dobbing J, Sands J: Comparative aspects of the brain growth spurt. Early Hum Dev. 1979;3:79-83.
25. D.W. Zaidel: Quantitative Morphology of Human Hippocampus Early Neuron Development. Anat Rec. 1999 254;1:87-91.
26. B.W. Richards et al: Mental Retardation: Methods of Diagnosis and Some Recently Described Syndromes. Canadian Medical Association journal 1963;89:1024-9.
27. Kanekar S, Kaneda H, Shively A: Semin Malformations of dorsal induction Ultrasound CT MR. 2011;3:189-99.
28. Copp AJ, Greene ND: Genetics and development of neural tube defects J Pathol. 2010;220:217-30.
29. Jacobsen Developmental Neurobiology. New York: Plenum Press 1991;3.
30. Gortner L: Duale Reihe Pädiatrie. Thieme Verlag 2012;4:340-345.
31. Keirse MJ: New perspectives for the effective treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:618-28.
32. Friese K: Frühgeburt und Frühgeborenes: eine interdisziplinäre Aufgabe. Springer Verlag 2000;1:3-10.
33. Gregory Z, et al: Normal Development of Brain Circuits. Neuropsychopharmacology 2010;35:147-168.
34. Burek MJ, Oppenheim RW: Programmed cell death in the developing nerve system. Brain Pathol. 1996;6:427-446.
35. Y. Adachi et al: Congenital Microcephaly with a Simplified Gyral Pattern: Associated Findings and their Significance. Am J Neuroradiology 2011;32:1123-29.
36. A. Leviton et al: Methodologic issues in epidemiologic studies of congenital microcephaly. Early Human Development 2002;69:91-105.
37. Baltzer J, Friese K: Praxis der Gynäkologie und Geburtshilfe, Thieme Verlag 2006;1:314 f.
38. Raff MC et al: Cell death and control of cell survival in the oligodendrocyte lineage, Cell. 1992;70:31-46.
39. Hill CA, et al: Intracranial volume and whole brain volume in infants with unicoronal craniosynostosis. Cleft Palate Craniofac J. 2011;48:394-8.

40. E.Smallmon, K. Pope et al: Intracranial volume and whole brain volume in infants with sagittalcraniosynostosis [Internet] Department of Pathology and Anatomical Science Univ. Missouri-Columbia 2008
41. Cowie VA: Microcephaly: a review of genetic implications in its causation J Ment Defic Res. 1987;31:229-33.
42. D. Newberger: Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis, America Family Physician 2000;8:837.
43. Lilian M. Kaminsky et al: The Influence of Maternal Cigarette Smoking on Placental Pathology in Pregnancies Complicated by Abruptio. m J Obstet Gynecol. 2007;3:197
44. Arbeitsgruppe Wachstumskurven des Kinderspitals Zürich: Zürcher Longitudinalstudien (1974-2009) 2001;22.
45. Baxter PS, et al: Acquired Microcephaly: Causes, Patterns, Motor and IQ Effects, and Associated Growth Change. Pediatrics 2009;124:590 -595.
46. Elham A, Nawar et al: Magnetic resonance imaging of the brain in the diagnostic evaluatio. Journal of American Science 2011;7:464-474
47. Nellhaus G: Head Circumferences from birth to eighteen years. Pediatrics 1968;41:106-114.
48. N P Rosman et al: Postnatal-Onset Microcephaly: Pathogenesis, Patterns of Growth, and Prediction of Outcome. NeoReviews 2011;127:665-671.
49. R. S. Illingworth: W. Lutz Head circumference of infants related to body weight. Arch Dis Child 1965;40:672-676.
50. Nelson KB, Deutschberger J: Head size at one year as a predictor of four-year IQ. Develop Med Child Neurol 1970;12:487-495
51. Bittles AH. et al: A community genetics perspective on consanguineous marriage. Community Genet. 2008;11:324-30.
52. Baron J, et al: The incidence of cytomegalovirus, herpes simplex, rubella, and toxoplasma antibodies in microcephalic, mentally retarded, and normocephalic children, Pediatrics 196;44:932-939.
53. Stoler-Poria S et al: Microcephaly diagnosed during pregnancy, Harefuah 2010;149:37-40.
54. Dolk H: The predictive value of microcephaly during the first year of life for mental retardation at seven years. Dev Med Child Neurol. 1991;33:974-83.
55. Gonçalves LF et al: Microcephaly [Internet] 2000-08-08-15 Florianopolis, Brazil <http://www.thefetus.net/>

56. Brandon MWG, Kirman BH, William CE: Microcephaly. *J Ment Sci* 1959;105:721-747.
57. Bunday S, Carter CO: Recurrence risk in severe undiagnosed mental deficiency. *J Ment Defic Res* 1974;18:115-134.
58. Bunday S, Griffiths MI: Recurrence risks in families of children with symmetrical spasticity. *Dev Med Child Neurol* 1977;19:179-191.
59. Opitz KM, Kaveggia EG, Durkin-Stamm MV, et al: Diagnostic/genetic studies in severe mental retardation. *Birth Defects* 1978;14:1-38.
60. Bartley JA, Hall BD: Mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown etiology: frequency of occurrence in similarly affected sibs of the proband. *Birth Defects* 1978;14:127-137.
61. Herbst DS, Baird BA: Sib risks for non-specific mental retardation in British Columbia. *American Journal of Medicine Genetics* 1982;13:197-208.
62. Tolmie JL, Mc Nay M, Stephenson JBP: Microcephaly: genetic counseling and antenatal diagnosis after the birth of an affected child. *Am J Med Genet* 1987;27:583-594.
63. V. Soditt: *Notfall + Rettungsmedizin*, Springer Verlag 1999;2:92-94.
64. Cordes I, et al: Early Prediction of the Development of Microcephaly after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy in the Full-Term Newborn Pediatrics 1994;93:703-7.
65. Fidler DJ, Bailey JN: Macrocephaly in autism and other pervasive developmental disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2000;42:737-40.
66. Gillberg C, et al: Head circumference in autism, Asperger syndrome, and ADHD: a comparative study, *Developmental Medicine & Child Neurology* Volume 2007;44:5.
67. Vargas JE et al: Congenital microcephaly: Phenotypic features in a consecutive sample of newborn infants, *J Pediatrics* 2001;139:210-4.
68. Smith MW, Marden DM et al: Congenital anomalies in the newborn infant, including minor infants. *J Pediatr* 1964;64:357.
69. Custer DA, Vezina LD et al: Neurodevelopmental and neuroimaging correlates in nonsyndromal microcephalic children. *J Dev Behav Pediatr.* 2000;21:12-8.
70. M.Steinlin, M.Zürcher, et al: Contribution of Magnetic Resonance Imaging in the Evaluation of Microcephaly. *Neuropediatrics.* 1991;22:184-9.
71. Basel-Vanagaite L, Dobyns WB: Clinical and brain imaging heterogeneity of severe microcephaly. *Pediatric Neurology* 2010;43:7-16.
72. Ghada M.H. Abdel-Salam GMH, et al: Microcephaly and epilepsy, *Egypt J. Neurol. Psychiat. Neurosurg.* 2004;41:495-508.

73. Qazi QH, Reed TE: : A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly. *Clin. Genet.*, 1973;4:46-52.
74. Abdel-Salam G.M.H, Halasz A.A et al: The association of epilepsy with different groups of microcephaly *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2000;42:760-767
75. Hagberg, B., Aicardi, J. et al: A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann. Neurol.* 1983;14: 471-479.
76. Leonard H, Silberstein J: Occurrence of Rett syndrome in boys. *J Child Neurol.* 2001;16:333-8.
77. Brandt I: *Developmental Biology, Prenatal Growth , Human Growth*. Plenum Press 1986;2:185-188.
78. Wahn V, Seger R: Diagnostisches Vorgehen bei Verdacht auf Abwehrschwäche. *Pädiatrische Allergologie und Immunologie Urban & Fischer, München* 1999;1:367-376.
79. Barbu D, Mert I. et al: Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2009;201:43-47.
80. Bühner C, Kaindl AM: Common molecular causes for congenital heart defects and microcephaly. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:7-8.
81. Hack M, et al: Effect of Very Low Birth Weight and Subnormal Head Size on Cognitive Abilities at School Age. *N Engl J Med* 1991;325:231-237.
82. EURO-PERISTAT 1998-2001 The European Perinatal Health Report. [Internet] <http://www.europelistat.com/our-publications/european-perinatal-health-report.html>
83. Hendrik B: Gentests im Internet: Entwicklung mit Risiken. *Dtsch Arztebl* 2002;99:2599.
84. Kelley RI, Robinson D, et al: Amish lethal microcephaly: a new metabolic disorder with severe congenital microcephaly and 2-ketoglutaric aciduria. *Am J Med Genet.* 2002;112:318-26.
85. Neonatalerhebung Hessen 2005 Ärztekammer Westfalen-Lippe
86. Chiriboga CA, et al: Factors associated with microcephaly at school age in a very-low birthweight population, *Developmental Medicine & Child Neurology* Volume 2007;45:796-801.
87. Mändle C, Opitz-Kreuter S: *Das Hebammenbuch: Lehrbuch der praktischen Geburtshilfe*. Schattauer Verlag 2007;5:299-305.

88. Romero R, et al: Identification of fetal and maternal single nucleotide polymorphisms in candidate genes that predispose to spontaneous preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:431-34.
89. Plunkett J, Doniger S, et al: Evolutionary genomic approach to identify genes involved in human birth timing. *PLoS Genet.* 2011;4:365.
90. Wayne PA: Newborn Screening Guidelines for Premature and/or Sick Newborns; Proposed Guideline. *Clinical and Laboratory Standards Institute* 2008;31.
91. Olesen J, et al: The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2012;19:155-62.
92. Paul Merlob, et al: Autosomal dominant isolated ('uncomplicated') microcephaly. *Journal of Medical Genetics* 1988;25:750-753.
93. Haslam RHA, Smith DW: Autosomal dominant microcephaly. *J Pediatr* 1979;95:701-5.
94. Schoen EJ, et al: Cost-benefit analysis of universal tandem mass spectrometry for newborn screening. *Pediatrics.* 2002;110:781-6.
95. Shinawi M, Cheung SW: The array CGH and its clinical applications. *Drug Discov Today* 2008;13:760–70
96. Choia M, Scholla UI, et al: Genetic diagnosis by whole exome capture and massively parallel DNA sequencing. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:19096–19101.
97. Kingsmore SF, et al: Adopting orphans: comprehensive genetic testing of Mendelian diseases of childhood by next-generation sequencing. *Expert Rev Mol Diagn.* 2011;11:855-68.
98. Jaffe M, et al: The dilemma in prenatal diagnosis of idiopathic microcephaly. *Dev Med Child Neurol.*1987;29:187-9.
99. Goldenberg RL, et al: Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371:75 – 84.
100. Steer P: The epidemiology of preterm labour. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005;112:1–3.
101. Lindström K, Lindblad F. et al: Preterm Birth and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Schoolchildren. *Pediatrics* 2011;127:858-865.
102. Crepel, Thienpont B, et al: Microcephaly associated with a familial balanced translocation t(5;18)(q35.2;q22.3):gene expression studies in lymphoblastoid cell-lines. *Dipartimento di scienze statistiche* 2011;21

103. Wiczorek D, Kaindl A.M et al: Diagnostik bei Kindern mit primärer Mikrozephalie.
Neuropädiatrie in Klinik und Praxis 2013;01:214-226

7. Anhang

MIKROZEPHALIE ERFASSUNGSBOGEN			
Patientenetikett: <input type="checkbox"/> m <input type="checkbox"/> w		Datum: _____	
		Behandelnder Arzt: _____	
KLASSIFIKATION: <input type="checkbox"/> Primäre <input type="checkbox"/> Sekundäre Mikrozephalie (MZ) <input type="checkbox"/> Isolierte <input type="checkbox"/> Syndromale MZ		<input type="checkbox"/> Proportionierte <input type="checkbox"/> Dysproportionierte MZ <input type="checkbox"/> Verdachtsdiagnose:	
SCHWANGERSCHAFTS-ANAMNESE			
Maternale Serologien: Toxoplasmose: <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> nicht erfolgt <input type="checkbox"/> unklar Röteln (Impfung?): <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> nicht erfolgt <input type="checkbox"/> unklar CMV: <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> nicht erfolgt <input type="checkbox"/> unklar HIV: <input type="checkbox"/> positiv <input type="checkbox"/> negativ <input type="checkbox"/> nicht erfolgt <input type="checkbox"/> unklar Weiteres:			
Schwangerschaft: Intrauterine Wachstumsretardierung: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar Maternaler Drogenabusus: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar Medikation während Schwangerschaft: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar Maternale Erkrankung: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar Maternales PKU Screening: <input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Pathologisch <input type="checkbox"/> nicht erfolgt/unklar Bitte ggf. beschreiben: Andere Komplikationen:			
Plazentahistologie: <input type="checkbox"/> Unauffällig <input type="checkbox"/> Pathologisch <input type="checkbox"/> nicht erfolgt/unklar Bitte ggf. beschreiben:			
GEBURTS-ANAMNESE			
<input type="checkbox"/> Reifgeborenes <input type="checkbox"/> Frühgeborenes, SSW-Woche: _____ <input type="checkbox"/> Spontan <input type="checkbox"/> Sectio/Vakuum: _____ Apgar: Komplikationen, bitte beschreiben:			
ENTWICKLUNG / EIGENANAMNESE			
Meilensteine (Altersangabe): Drehen: Sitzen: Stehen: Laufen: Erste Worte: Trocken tagsüber: Trocken nachts:			
Epilepsie: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja: Verhaltensauffälligkeiten: <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:			
Weitere Erkrankungen/Operationen: Medikation:			
WACHSTUM (Absolutwerte und %/SDS):			
@ Geburt (U1):	Kopfumfang:	Größe:	Gewicht:
@ 3 Monate (U3):	Kopfumfang:	Größe:	Gewicht:
@ später (Alter: ___):	Kopfumfang:	Größe:	Gewicht:
@ Letzte Messwerte:	Kopfumfang:	Größe:	Gewicht:
FAMILIENANAMNESE:			
Konsanguinität: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar Geschwister betroffen: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> unklar Wenn ja, bitte ausführen:			

Mutter Geb.Datum:	Kopfumfang:	<input type="checkbox"/> psychomotorische Retardierung:
Vater Geb.Datum:	Kopfumfang:	<input type="checkbox"/> psychomotorische Retardierung:
BITTE STAMMBAUM ANFÜGEN !		
UNTERSUCHUNGSBEFUND (bitte ggf. Zusatzuntersuchungen angeben):		
Wachheit:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Sprache:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Mentale Retardierung:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:	<input type="checkbox"/> IQ (Test angeben):
Psychol. Untersuchung:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Augen:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
HNO:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Herz/Gefäße:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Nieren/ableitende HW:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Gastrointestinal-Trakt:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Genitale:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Skelett:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Haut/Haare:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Hirnnerven:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Gangbild:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Muskelkraft:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Muskelatrophie:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Muskeltonus:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Extrapyramidale Zeichen:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:	
Tremor:	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja:	
Sensibilität:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Koordination:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	
Weiteres:		
„ROUTINE“LABOR-UNTERSUCHUNGEN:		
Hand Diff.Blutbild:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Transaminasen	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Kreatinin	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
CK	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Laktat/Pyruvat	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Ammoniak	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Harnsäure	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
TSH/ft4	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Weiteres:		
STOFFWECHSELUNTERSUCHUNGEN:		
Aminosäuren im Plasma:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Aminosäuren im Liquor:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Organische Säuren im Urin:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
7-/8-Dehydroxycholesterol:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Acylcarnitine im Plasma:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Homozystein im Plasma:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Alpha-1-Fetoprotein:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Transferrin-Elektrophorese im Serum:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Weiteres:		
GENETISCHE UNTERSUCHUNGEN:		
Karyogramm:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Array-CGH:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Chromosomenbrüchigkeit:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Weitere, spezifische genetische Untersuchung:		
IMMUNOLOGISCHE UNTERSUCHUNGEN:		
Immunglobuline (IgM, G, A, E)n:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Lymphozytentransformationstest:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
T-Zell-Rezeptor V Profil:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Tetanus-Impfantikörper (nach 2. Impfung):	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Glykosaminoglykane im Urin:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Weiteres:		
BILDGEBUNG:		
Schädel-Sonographie:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Schädel-cMRT (Alter_____):	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
Weiteres:		

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Pivarsci Mark, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Erstellung einer Mikrozephalie-Datenbank an der Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie der Medizinischen Fakultät Charité 2000-2010: Ursachen und Einteilung der primären und sekundären Mikrozephalie“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

9. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

10. Danksagung

Hiermit möchte ich vor allem meiner betreuenden Doktormutter PD Dr. Angela Kaindl danken, welche mir dieses spannende Thema zur Verfügung stellte und stets eine zuverlässige Hilfe beim Schreiben dieser Arbeit war. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihr intensiv, professionell und warmherzig begleitet. Danke für das Einführen in die Welt der Wissenschaften!

Auch meiner Familie, welche mich motivierte und mir Geduld gab, danke ich.

Meiner Wohngemeinschaft (WG) und meinen Freunden gelten ebenfalls Dankesworte für die kleine Abwechslung zwischendurch.