

# Fetalpathologie der Neuralrohrdefekte – ein Überblick über 68 NTD-Fälle

## Fetal Pathology of Neural Tube Defects – An Overview of 68 Cases

### Autoren

Katharina Schoner<sup>1</sup>, Roland Axt-Fliedner<sup>2</sup>, Rainer Bald<sup>3</sup>, Barbara Fritz<sup>4</sup>, Juergen Kohlhase<sup>5</sup>, Thomas Kohl<sup>6</sup>, Helga Rehder<sup>1,7</sup>

### Institute

- 1 Institut für Pathologie, AG Fetalpathologie, Philipps-Universität Marburg, Marburg
- 2 Pränatalmedizin und gynäkologische Sonografie, Universität Gießen, Gießen
- 3 Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum Leverkusen, Leverkusen
- 4 Zentrum für Humangenetik, UKGM – Marburg, Marburg
- 5 Praxis für Humangenetik – Zentrum für Präimplantationsdiagnostik, Freiburg
- 6 Deutsches Zentrum für Fetalchirurgie & minimal-invasive Therapie (DZFT), Gießen
- 7 Institut für Medizinische Genetik, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

### Schlüsselwörter

Neuralrohrdefekte, Spina bifida, Enzephalozele, Chiari-II-Malformation, Fetalpathologie

### Key words

neural tube defects, spina bifida, encephalocele, Chiari II malformation, fetal pathology

eingereicht 3. 12. 2016

revidiert 7. 2. 2017

akzeptiert 10. 2. 2017

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-103459>  
Geburtsh Frauenheilk 2017; 77: 495–507 © Georg Thieme  
Verlag KG Stuttgart · New York | ISSN 0016-5751

### Korrespondenzadresse

Dr. med. Katharina Schoner  
Institut für Pathologie, AG Fetalpathologie,  
Philipps-Universität Marburg  
Baldingerstraße, 35043 Marburg  
schoner@med.uni-marburg.de



Supporting Information:  
<https://doi.org/10.1055/s-0043-103459>

### ZUSAMMENFASSUNG

**Einleitung** Neuralrohrdefekte zeigen weltweit eine Prävalenz von 1–2 : 1000 unter Neugeborenen. Sie beruhen auf einer gestörten Neurulation in der 3.–4. Entwicklungswoche und stellen damit die früheste Manifestation einer Organfehlbildung dar. Neuralrohrdefekte lassen sich in kraniale Dysraphien mit Anenzephalie oder Meningoencephalozele und spinale Dysraphien mit oder ohne Meningomyelozele einteilen. In isolierter Form sind sie multifaktoriell bedingt und in Mitteleuropa mit einem empirischen Wiederholungsrisiko von 2% behaftet. Als assoziierte Fehlbildung treten sie zumeist sporadisch auf und in monogenen Syndromen folgen sie einem Mendel-Erbgang mit hohem Wiederholungsrisiko.

**Patienten** Die Untersuchungen erfolgten an 68 Feten, die uns nach Pränataldiagnose eines Neuralrohrdefekts und Schwangerschaftsabbruch zur Obduktion überstellt worden waren.

**Ergebnisse** Die Rate von Neuralrohrdefekten in unserem fetalpathologischen Obduktionsgut betrug 8%, bezogen auf die Feten mit Fehlbildungen 11%. Der Anteil der Anenzephalien, Enzephalozelen und Spinae bifidae lag bei 24 : 18 : 60%\*. Das Geschlechtsverhältnis ergab eine deutliche Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei den kranialen Dysraphien und war ausgeglichen unter den Spina-bifida-Fällen. Die Neuralrohrdefekte variierten in Ausdehnung und Lokalisation. In der großen Mehrzahl der Fälle waren sie lumbosakral gelegen. Isolierte, assoziierte und syndromale Neuralrohrdefekte traten mit einer Häufigkeit von 56 : 23,5 : 20,6% auf. Bei der Mehrzahl der Syndrome stellte der Neuralrohrdefekt ein bisher nicht beobachtetes Merkmal dar.

**Schlussfolgerungen** Eine syndromorientierte fetalpathologische Untersuchung oder zumindest eine fotografische und röntgenologische Dokumentation des fetalen Phänotyps zur Syndromerkennung durch den genetischen Berater sind die Voraussetzungen für die Bestimmung des Wiederholungsrisikos und eine gezielte pränatale Diagnostik bei nachfolgenden Schwangerschaften.

### ABSTRACT

**Introduction** The prevalence of neural tube defects worldwide is 1–2 per 1000 neonates. Neural tube defects result from a disturbance of neurulation in the 3rd or 4th week of development and thus represent the earliest manifestation of organ malformation. Neural tube defects (NTD) are classified into cranial dysraphism leading to anencephaly or meningoencephalocele and spinal dysraphism with or without me-

ningomyelocele. In isolated form they have multifactorial causes, and the empirical risk of recurrence in Central Europe is 2%. As associated malformations they tend to occur sporadically, and in monogenic syndromes they follow Mendelian inheritance patterns with a high risk of recurrence.

**Patients** Autopsies were performed on 68 fetuses following a prenatal diagnosis of NTD and induced abortion.

**Results** The incidence of NTDs in our autopsied fetuses was 8%, and 11% in fetuses with malformations. The percentage of fetuses with anencephaly, encephalocele or spina bifida was 24, 18, and 60%\*, respectively. Analysis of the sex distribution showed a female preponderance in cranial dysraphisms but the sex distribution of spina bifida cases was equal. The extent and localization of NTDs varied, with lum-

bosacral cases clearly predominating. The proportion of isolated, associated and syndromic neural tube defects was 56, 23.5 and 20.6% respectively. In the majority of syndromes, the neural tube defect represented a not previously observed syndromic feature.

**Conclusion** The high proportion of NTDs with monogenic background underlines the importance of a syndrome oriented fetal pathology. At the very least it requires a thorough photographic and radiographic documentation of the fetal phenotype to enable the genetic counsellor to identify a syndromic disorder. This is necessary to determine the risk of recurrence, arrange confirming mutation analyses and offer targeted prenatal diagnosis in subsequent pregnancies.

## Einleitung

Der Neuralrohrdefekt (neural tube defect = NTD) beruht auf einer Verschlussstörung des Neuralrohrs in der 3. und 4. Entwicklungswoche (EW) und stellt als dorsale Dysraphie die früheste Organfehlbildung des Menschen dar [1–3]. Der Neuralrohrverschluss erfolgt von einem mittleren Abschnitt ausgehend nach rostral und kaudal fortschreitend durch aufeinander zuwachsende Neuralwülste und endet mit dem Verschluss des Neuroporus anterior und posterior am 25. bzw. 27. Entwicklungstag. Während die offenen NTDs aus einer Neuralrohrverschlussstörung während der Neurulation resultieren, werden NTDs, die von Haut gedeckt sind, als „Postneurulationsdefekte“ und Folge einer defekten Ablösung des Neuralrohrs vom bedeckenden Ektoderm nach der 4. EW angesehen [2, 4]. So lässt sich der Entwicklungszeitpunkt eines NTD entsprechend seiner Form und Lokalisation zeitlich zuordnen. Das kaudale Drittel entwickelt sich zum Rückenmark, die rostralen zwei Drittel zum Gehirn. In Abhängigkeit von Lokalisation, Ausdehnung und resultierenden Komplikationen ist der NTD perinatal letal oder geht postnatal mit funktionellen Ausfällen wie Inkontinenz, Paresen und sensorischen Einbußen unterhalb der Läsion einher [3].

NTDs beruhen auf primär genetischen, sekundär teratogenen oder multifaktoriellen Störungen der „Organogenese“ [4–6]. Sie können als Ex- oder Anenzephalie (AC), Inienzephalie, Meningoencephalocele (MEC) oder Spina bifida (SB) mit oder ohne Meningomyelozele (MMC) in Assoziation mit Kranioschisis, Rachischisis oder kombinierter Kraniorachischisis auftreten. Aufgrund ihrer exponierten Lage sind NTDs früh im pränatalen Ultraschall zu erkennen [7, 8]. Als präventive Maßnahme hat sich die prä- und postkonzeptionelle mütterliche Folsäuresubstitution bewährt [9]. Auch fetalchirurgische Eingriffe zum Verschluss einer Spina bifida aperta (SBA) und zur Vermeidung von Komplikationen haben sich als erfolgreich erwiesen. Pränatal operierte Kinder zeigen im Vergleich zu erst postnatal an ihrer SBA operierten Kindern eine bessere motorische und sensorische Funktion der unteren Extremitäten, einen Rückgang der Chiari-Malformation Typ II (CM-II), eine auf die Hälfte reduzierte Notwendigkeit zum ventrikuloperitone-

alen Shunt als Hydrozephalustherapie und eine bessere psychomotorische Entwicklung [10–12].

Die bedeutsamste Begleiterscheinung einer Spina bifida ist die Chiari-Malformation, die in 4 Formen auftreten kann [13]. Sie entspricht einer Herniation von Anteilen des Cerebellums und der Medulla oblongata durch ein erweitertes Foramen occipitale magnum in den Wirbelkanal, gefolgt von einer Liquorabflussbehinderung als Ursache eines Hydrocephalus internus [3]. Im Gegensatz zur CM-I, CM-III und -IV ist die CM-II mit einer kaudalen Spina bifida assoziiert und findet sich in ca. 75% der lumbosakralen NTDs, davon in 85,4% mit Hydrozephalus [8]. Der resultierende erhöhte Hirndruck und die Kompression von Kleinhirn, Hirnstamm und zervikalem Rückenmark bedingen u. a. Nervenlähmungen, Atem- und Schluckstörungen [14]. Bei Feten ist das sog. „lemon- und/oder banana sign“ ein sonografischer Hinweis auf eine CM-II. Die Pathogenese der CM-II ist bis dato ungeklärt [13]. Eine der ältesten Theorien ist die Traktionstheorie. Sie postuliert, dass die normale Aszension des kaudalen Rückenmarks durch die Fixierung in Höhe der lumbosakralen Spina bifida verhindert ist. Eine andere Theorie hält den Hydrozephalus für das primäre Ereignis und die Herniation und sogar die Spina bifida im Gefolge einer druckbedingten Ruptur für sekundär. Eine 3. Theorie stellt eine mangelnde Dehnung des embryonalen Ventrikelsystems durch den frühen Liquorverlust bei NTD in den Vordergrund. Dies führe über einen verminderten Anreiz des Knochenwachstums zu einer Hypoplasie der Fossa posterior und bei normalem Hirnwachstum zur Herniation. Die durch den Platzmangel ausbleibende pontine Streckung der Medulla oblongata sei für ihre Verlängerung und charakteristische Z-förmige Knickung verantwortlich. Keine der Theorien vermag jedoch für sich allein die komplexen Zusammenhänge am kraniozervikalen Übergang hinreichend erklären [15, 16].

Die Prävalenz der NTDs in Europa lag in den 70er-Jahren noch bei ~2 pro 1000 Geburten [17]. Mit der Pränataldiagnostik sind die Prävalenzzahlen zum Zeitpunkt der Geburt inzwischen auf <1% gesunken [18, 19]. Es besteht jedoch eine starke Schwankungsbreite von 0,2–10% in unterschiedlichen geografischen Regionen und Populationen [3]. Dies wird eindrucksvoll durch die 9-fach höhere Prävalenzrate in Irland (8%) im Vergleich zu jener in Japan (0,9%) belegt [18, 20, 21]. Nasofrontale Enzephalozelen

sind in Europa mit einer Prävalenz von 1:40–50000 selten, finden sich aber 10-fach häufiger in Südostasien. In Nordthailand erreichte die Inzidenz sogar 1:3500 [22]. In der Frühschwangerschaft ist eine höhere Rate an NTDs zu vermuten [17, 23]. Eine japanische Studie weist bei Ersttrimester-Embryonen, die aus sozialmedizinischer Indikation abortiert wurden, eine 4-fach höhere NTD-Inzidenz (3,4–6,7%) nach [24]. Unter frühen Spontanaborten wurden NTDs in 3,6–8,8% beobachtet. Die meisten hiervon waren chromosomal auffällig [18, 25, 26].

Im Folgenden werden wir über 68 fetale Neuralrohrdefekte aus unserem bisher 815 Fälle umfassenden fetalen Obduktionsgut berichten und hierbei vorrangig auf phänotypische Verteilungsmuster, syndromale Zuordnung und diesbezügliche Konsequenzen für Wiederholungsrisiko und pränatale Diagnostizierbarkeit eingehen.

## Material und Methode

Es wurden fetalpathologische Obduktionen an 68 Feten nach pränataler Ultraschalldiagnose eines Neuralrohrdefekts durchgeführt. Das Einzugsgebiet des Untersuchungsguts umfasste Pränatalzentren der „alten“ Bundesländer, seit 2010 jedoch vorwiegend die Pränatalmedizin am Universitätsklinikum Gießen und Marburg (UKGM).

Die fetalpathologischen Obduktionen beinhalteten die Ermittlung der Körpermaße, eine sorgfältige Inspektion des äußeren Erscheinungsbilds, insbesondere auch des fazialen Aspekts, die Eröffnung der Körperhöhlen mit Organentnahme, deren lupenoptisch gestützte makroskopische Präparation (LUXO Lupenleuchte WAVE PLUS 3,5 dpt Glamox Luxo Lighting GmbH, Hildesheim), die mikroskopische Untersuchung sowie die gesonderte neuropathologische Begutachtung des zentralen Nervensystems. Die genannten Untersuchungsschritte wurden fotografisch unter Verwendung eines Repröstativs mit motorisch höhenverstellbarem Kameraträger (Kaiser Fototechnik GmbH & Co. KG, Buchen) dokumentiert. Die Fotografien wurden mit Digitalkamera (Canon Power Shot G5) erstellt. Die Kamera war zur Kontrolle der Aufnahmen mit einem Monitor als vergrößernem Display und mit PC zur weiteren Bildbearbeitung (Adobe Photoshop) und Archivierung auf zentralen Servern verbunden.

Röntgenologische Untersuchungen erfolgten mithilfe eines Röntgenvollschutz-Tischgeräts (Faxitron x-ray – LX-60, Rohde & Schwarz GmbH & Co. KG, Köln). Die Feten wurden auf den Röntgenplatten mit Klebeband fixiert. Die Belichtungsdauer betrug bei den Ganzaufnahmen (p.–a. bzw. a.–p. und seitlich) unter Berücksichtigung der fetalen Größe 3–4,5 s bei 20–35 kV.

Genetische Untersuchungen erforderten den „informed consent“ der Eltern, der mit der Einwilligung zur fetalpathologischen Untersuchung übermittelt wurde. Chromosomenanalysen nach Kurz- oder Langzeitkultur wurden pränatal an Chorionzotten bzw. Amnionzellen oder post abortem an Nabelschnur- bzw. fetalen Gewebeproben, vorzugsweise fetaler Achillessehne, durchgeführt. Für molekulargenetische Analysen wurde Nabelschnur-, fetales Achillessehnen- und Muskelgewebe tiefgefroren asserviert und bei Bedarf genomische DNA gemäß standardisierter Verfahren extrahiert [28]. Für die Mutationsanalyse wurde die DNA in

ein molekulargenetisches Labor versandt. Die Sequenzierung codierender Exons und angrenzender Intronbereiche der zu analysierenden Gene erfolgte nach Amplifizierung mittels PCR (polymerase chain reaction) über Sanger-Sequenzierung. Bei klinischer Diagnose eines auf Mutationen in unterschiedlichen Genen beruhenden Syndroms erfolgte die Analyse über ein NGS-Mutationspanel [29].

## Ergebnisse

Im Marburger fetalpathologischen Obduktionsgut der Jahre 2004 bis 5/2016 wiesen unter 815 Fällen 618 Feten Fehlbildungen auf, davon 68 Feten einen NTD. Induzierte Aborte überwogen mit 64 Fällen. Es handelt sich um Feten aus der 13. bis maximal 36. SSW. Das mütterliche Alter von <20/21–25/26–30/31–35/36–40/41–45 Jahren zeigte eine Verteilung von 3/14/17/25/5/4. Das Verhältnis von „isolierten“ zu „assozierten“ und „syndromalen“ Formen betrug 38:16:14. In unserem Untersuchungsgut betrug die NTD-Rate 8%. Bezogen auf die Fälle mit Fehlbildungen lag sie bei 11% (► **Tab. 1, 2** und **3S**).

### Anenzephalien (AC)

Unter den 68 NTDs fanden sich 16 Anenzephalien (23,5%) mit Krani(o)rachi)schisis, darunter 2 Schnittentbindungen bei diskordanter monochorial-diamnioter und dichorial-triamnioter Mehrlingsgravidität. Das Geschlechtsverhältnis war w:m = 10:6. Die 12 zytogenetisch untersuchten Feten waren unauffällig. Die 16 Anenzephalien gliederten sich in 8 Meroakranie-, 3 Holoakranie- und 5 Kraniorachischisis-Fälle. Im Fetogramm stellte sich die Meroakranie mit Partialdefekten der Ossa parietalia und temporalia sowie des Os frontale und die Holoakranie mit zusätzlichem Teildefekt des Os occipitale bei Spaltung des Foramen occipitale magnum dar (► **Abb. 1 a** bis **d**). Die Kraniorachischisis war begleitet von Defekten angrenzender Wirbelbögen und klaffendem Wirbelkanal. Sie reichte in 2 Fällen bis L1, in 1 Fall bis L2 und 2× bis L5 (► **Abb. 1 e**). Die Kraniorachischisis war begleitet von Kyphoskoliosen bzw. Lordosen. An fazialen Dismorphien sind die lange Nase, die Makrognathie und – bei Defekt des Orbitadachs – die Protrusio bulbi zu nennen (► **Abb. 1 c**). Charakteristisch war auch eine Überlänge der Extremitäten. Der freien Schädelbasis aufliegend zeigte sich eine Membrana cerebrovasculosa. Histologisch fanden sich darin neurale Gewebsinseln neben gefäßreicher Arachnoidea. Die Augen mit Nn. optici distal des Chiasmata waren unauffällig. Die sekundäre Nebennierenhypoplasie ist über eine Hypoplasie bzw. Nekrose der Hypophyse zu erklären.

### Zuordnung zu Krankheitsbildern

Während in 10 Fällen „isolierte“ Anenzephalien vorlagen, konnten mit dem Nachweis einer begleitenden Omphalozele, eines Zwerchfelldefekts und einer Lippen-Kiefer-Gaumen-Spalte (LKGS) 4 Fälle einer Schisisassoziation zugeordnet werden, davon 1× kombiniert mit Amnionruptur-Sequenz. Ein Fall zeigte eine assoziierte pseudomediane LKGS und möglicherweise genetisch bedingte Zebozephalie bzw. Holo prosenzephalie. Ein Fall entsprach einer TRAP-Sequenz. Ein isolierter Fall war ein Wiederholungsfall.

► **Tab. 1** Syndromale und assoziierte Neuralrohrdefekte.

Fall-Nr.	SSW	Geschl.	Typ	Diagnose	NTD-Folge-anomalie	Ursache	syndromspezifische und andere Begleitfehlbildungen
<i>AC assoziiert-monogen?</i>							
AC 5	14.	m	M-AC	Mittellinien-entwicklungs-felddefekt? HPE-Syndr.?	∅	monogen?	Zebozephalie, pseudomed. LKGS (Holoprosenzephaliekomplex)
<i>AC – Assoziation</i>							
AC 6	15 + 4	w	M-AC	Schisisassoz.	∅	sporadisch	LKGS bds.
AC 7	15 + 5	w	M-AC	Schisisassoz./ <b>Amn-R-Seq</b>	∅	sporadisch	amniogene Extremitätendefekte, Omphalozele
AC 8	16 + 2	m	M-AC	Schisisassoz.	∅	sporadisch	CDH bds.
AC 15	23.	w	CRS frontal – L5	Schisisassoz.	∅	sporadisch	LKGS bds., Rippen- u. Wirbeldefekte, HWS-Skoliose
AC 16	19 + 4	m	CRS frontal – L1	<b>TRAP-Sequenz</b> diskord. Zwilling	∅	sporadisch	Acardie, Defekt v. Leber, Milz, Nieren, Pankreas, Gesichts- u. Bauchspalte, Extrem.-def., Kyphoskoliose
n = 6		w:m = 3:3		1 × genetisch? 4 × Schisisassoz. 1/4 Amn-R-Seq 1 × TRAP-Seq.		1 × monogen? 5 × sporadisch	
<i>MEC – Syndrom</i>							
MEC 8	21 + 5	w	hochokzipital groß	<b>13q-Syndrom</b>	Mikro- zephalie	chromosomal sporadisch Ring 13	Def. 1. Finger- u. Zehenstrahl, Herz- u. Nierenfehlbildg. u. a.
MEC 9	18 + 5	m	<b>2-fache MEC</b> hoch- + tiefokz. gedeckt	<b>Meckel-Gruber-Syndrom</b>	DWC	monogen – AR MKS3-Mutation	MEC + polyzystische Nieren u. a. (MKS ohne Polydaktylie)
MEC 10	18 + 4	m	hochokz. klein	<b>Peters-plus-Syndrom</b>	DWC + H	monogen – AR B3GALT1-Mutat. WH	Peters-Anomalie d. vord. Augenkammer, LKGS, PLSVC
MEC 11 + SB 41	16.	w	<b>doppelt</b> hochokz. gedeckt + SB occulta L5–S1	<b>Noonan-Syndrom</b>	SB okz.	monogen – AD PTPN11-Mutat. c.226G>C	Hydrops, Hygroma colli, Herzfehler (HLH) u. a.
MEC 12	18.	m	tiefokz. klein gedeckt	<b>OFD 6</b>	DWC + H	monogen – AR WH	Brachymelie, mesoaxiale Hexadaktylie, HLH, Unterlippenkerbe, hypothalamische Hamartome u. a.
<i>MEC assoziiert-monogen?</i>							
MEC 5 + SB 42	24 + 5	w	<b>doppelt</b> tiefokz. + MMC, Th2–5	Dandy-Walker-Malf. + okz. Zephalozele? (# 6092222)	DWC + H + SB thor	monogen (AD)?	Keil- u. Halbwirbel BWS
MEC 6	21.	m	hochokz. klein, gedeckt	erbl. Fehlbildg.- komplex?	DWC + H	monogen? WH	Balkenagenesie
MEC 7	19.	w	tiefokz. klein, gedeckt	# 6092222?	DWC + H	monogen (AD)?	verkürzte 1. Metacarpalia, Halsrippen

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Syndromale und assoziierte Neuralrohrdefekte. (Fortsetzung)

Fall-Nr.	SSW	Geschl.	Typ	Diagnose	NTD-Folgeanomalie	Ursache	syndromspezifische und andere Begleitfehlbildungen
<i>MEC – Assoziation</i>							
MEC 3	15 + 5	w	nasopharyngeal	Schisisassoz. (Cantrell-Pentalogie)	H?	unbekannt sporadisch?	Thorakogastroschisis, part. Sternum-, Zwerchfell- u. Perikarddef., Herzfehler, Ektopie v. Lunge + Bauchorg., LKGS, Dysmelie unilat
MEC 4	14 + 5	w	okzipitozervikal, groß	Schisisassoziation	? unklar	sporadisch	Inienzephalie, Omphalozele, VSD, CoA
n = 10		w:m = 6:4		5 × Syndrom 3 × ass-monog.? 2 × Schisisass.		1 × chromosomal 4 × monogen 3 × monogen? 2 × sporadisch	
<i>SB – Syndrom</i>							
SB 32	18.	m	LS-MMC L2–S2	Trisomie 18 (Ts 18)	CM-II + H?	chromosomal 47,XY,+18	Daumenstrahldefekt li, GS, faciale Dysmorphien, VSD, 2 Ao-kl. u. a.
SB 33	20 + 4	w	CTLS-SB C1–S3	Ts 18	CM-II + H	chromosomal 47,XX,+18	LWS-Gibbus, CDH re, Omphalozele, VSD, 2-Pulm-Klappen u. a.
SB 34	25.	m	LS-SB L1–S2	Ts 18	CM-II + H?	chromosomal 47,XY,+18	LWS-Kyphose, Radiusaplasie bds., LKGS re, VSD, 2-Pulm + Ao-kl. u. a.
SB 35	21 + 4	w	LS-SB L2–S2	Triploidie	CM-II HPE	chromosomal 69,XXX	Holoprosenz. u. Zebozephalie, Syndaktylie Finger 3–4 u. Zehen 2–3, Zystenniere li u. a.
SB 36	21.	m	LS-SB L2–S1	Bardet-Biedl-Syndrom (BBS)	CM-II, Mikrozeeph., H ∅	monogen – AR BBS4-Mutation WH	Meckel-Syndrom-like: postaxiale Polydaktylie re Hand, Füße bds., medulläre Zystennieren
SB 37	19.	w	LS-MMC L2–S1 + CT-SB occulta	CMNS	CM-II H ∅	monogen AR	SCDO, BWS-Kyphoskoliose, Omphalozele, Urogenitalfehlbildg. u. a.
SB 38	21 + 5	m	L-MMC L2–L5	CMNS	CM-II ∅ H ∅	monogen AR	SCDO, Urogenitalfehlbildg., Klumpfüße u. a.
SB 39	20.	m	LS-MMC L2–S4	Fryns-Syindr. (FS)	CM-II ∅ H ∅	monogen AR Gen unbekannt	Fryns-Syindr.-like Facies, Hydrops, CDH bds., Omphalozele, komplexe Herz-, GI- u. Urogenitalfehlbildg.
SB 40	20.	m	präsakr./vordere MMC L5–S5	Robinow-Syindr. (RS)	CM-II ∅ H ∅	monogen – AD/AR	Hygroma colli, GS, Ohranhängsel, komplexer Herzfehler, Hypospadie, Analatresie u. a.
n = 9		w:m = 3:6		3 × Ts 18 1 × Triploidie 1 × BBS/1 × FS 2 × CMNS/1 × RS		4 × chromosomal 5 × monogen	
<i>SB – Assoziation</i>							
SB 27	15 + 5	m	LS-MMC L2–S1	OEIS	CM-II ∅ HC ∅	sporadisch/multifaktoriell	Omphaloz., Ekstrophie d. Kloake, imperfor. Anus, SB, Skoliose
SB 28	16.	w	LS-MMC L4–S5	OEIS	CM-II H ∅	sporadisch/multifaktoriell	Omphaloz., Ekstrophie d. Kloake, imperf. Anus, SB, Kyphoskoliose
SB 29	20 + 5	w	S-MMC S1–S5	OEIS	CM-II ∅ H ∅	sporadisch/multifaktoriell	Omphaloz., Ekstrophie d. Kloake, imperfor. Anus, SB
SB 30	19.	m	TLS-MMC Th9–S2	CEFD	CM-II + H	sporadisch	Nierenagenesie re

Fortsetzung nächste Seite

► **Tab. 1** Syndromale und assoziierte Neuralrohrdefekte. (Fortsetzung)

Fall-Nr.	SSW	Geschl.	Typ	Diagnose	NTD-Folge-anomalie	Ursache	syndromspezifische und andere Begleitfehlbildungen
SB 31	19.	w	LS-MMC L2-S2	CEFD	CM-II + H	sporadisch	Nierenagenesie bds., Anal-Rektum-Atresie, Müller-Gang-Anomalien, Wirbelanomalien
n = 5		w : m = 3 : 2		3 × OEIS 2 × CEFD		3 × sporad./ multif. 2 × sporadisch	

AC = Anecephalus; Amn-R-Seq = Amnionruptursequenz; AD = autosomal-dominant; ass-monog. = assoziiert-monogen; 2-Ao-/Pulm-kl. = bivalvuläre Aorten-/Pulmonalkappen; Assoz. = Assoziation; AR = autosomal-rezessiv; CDH = kongenitale Diaphragmahernie (Zwerchfelldefekt); CEFD = kaudaler Entwicklungsfelddefekt; CMNS = Casamassima-Morton-Nance-Syndrom; CoA = Aortenisthmusstenose; CTLS/TLS/LS = zerviko-thorako-lumbosakral; GI = gastrointestinal; H(?) = Hydrozephalus (unklar); HLH = hypoplastisches Linksherz; HPE = Holoprosenzephalie; (LK)GS = Lippen-Kiefer- und/oder Gaumenspalte; M-AC = Meroakranie; MEC = Meningoenzephalozele; MMC = Meningomyelozele; MKS = Meckel-Gruber-Syndrom; NTD = Neuralrohrdefekt (Neural Tube Defect); OEIS = Omphalozele-(Kloaken-)Ekstrophie-Anus-imperforatus-Spina-bifida-Komplex; OFD 6 = orofaziodigitales Syndrom Typ 6; PLSVC = persistierende linke V. cava superior (persistent left superior vena cava); SB = Spina bifida; SCDO = spondylokoitale Dysostose; SSW = Schwangerschaftswoche (p. m.); VSD = Ventrikelseptumdefekt; WH = Wiederholungsfall

► **Tab. 2** Zahlenmäßige Verteilung aller NTD-Gruppen.

Σ	w : m	Syndrome	ass-monogen?	Assoziationen	Ø-isoliert	isoliert
AC n = 16 = 23,5%	10 : 6	0/16 = 0%	1/16 = 6,25%	5/16 = 31,25%	6/16 = 37,5%	10/16 = 62,5%
MEC n = 12 = 17,7%	8 : 4	5/12 = 41,6%	3/12 = 25%	2/12 = 16,66%	10/12 = 83,3%	2/12 = 16,7%
SB n = 40 = 58,8%	20 : 20	9/40 = 22,5%	0/40 = 0%	5/40 = 12,5%	14/40 = 35%	26/40 = 65%
NTD n = 68 = 100%	38 : 30	14/68 = 20,6%	4/68 = 5,9%	12/68 = 17,64%	30/68 = 44%	38/68 = 56%

AC = Anecephalus; ass-monog. = assoziiert-monogen; MEC = Meningoenzephalozele; NTD = Neural Tube Defect; SB = Spina bifida

## Meningoenzephalozelen (MEC)

Meningoenzephalozelen fanden sich in 12 der 68 NTD-Fälle (17,7%) mit einem Geschlechtsverhältnis von w:m = 8:4. In 10 Fällen handelte es sich um eine okzipitale MEC. Ein Fall zeigte eine isolierte nasofrontale MEC im Bereich eines Defekts des Os frontale und ethmoidale, exponiert als ungedeckter strangförmiger Prolaps eines rupturierten Enzephalozelensacks. Ein Fall präsentierte sich als nasopharyngeale MEC bei Schisisassoziation (Cantrell-Pentalogie) über einen transsphenoidalen Defekt.

Bei der MEC handelte es sich um einen liquorgefüllten zellenartigen Prolaps von Hirn- und/oder Hirnhautgewebe im Bereich einer umschriebenen Schädelücke. Als okzipitale MEC war sie in der oberen oder unteren Okzipitalschuppe unter Einbeziehung der kleinen Fontanelle bzw. des Foramen occipitale magnum gelegen und hatte in Abhängigkeit ihrer Größe eine Mikrozephalie zur Folge (► **Abb. 2b** und **d**). Die MEC war in 5 Fällen von Haut gedeckt. Im Fall eines Meckel-Gruber-Syndroms (MKS) lag eine „doppelte MEC“ in Höhe des oberen und unteren Os occipitale vor (► **Abb. 2a** und **c**). Doppelte NTDs fanden sich auch als MEC + MMC (Meningomyelozele) beim Noonan-Syndrom und einem Fall mit assoziierter Dandy-Walker-Zyste (► **Abb. 3a** bis **d**). Ein Inienzephalie-Fall zeigte eine Kraniorachischisis mit Übergang der MEC in eine MMC.

## Zuordnung zu Krankheitsbildern

Zwei Fälle entsprachen einer „isolierten“ MEC, einer davon bei maternalem Prägestationsdiabetes (PGD) und Herzfehlbildung eines Geschwisters. Assoziierte LKG- und Bauchspalten oder begleitende Fehlbildungen und Dysmorphien erlaubten in 2 Fällen die Zuordnung zu einer Schisisassoziation bzw. Cantrell-Pentalogie und in 5 Fällen zu einem Syndrom. Unter diesen konnte ein del(13q)-Syndrom (► **Abb. 2d**), ein MKS, ein Peters-plus-Syndrom (PPS) [30], ein Noonan-Syndrom (NS) sowie ein orofaziodigitales Syndrom (OFD6) diagnostiziert werden, letzteres nach molekularem Ausschluss eines Pallister-Hall-Syndroms (► **Tab. 1** und **2**). Die Diagnosen wurden zytogenetisch über ein Ringchromosom 13 bzw. molekulargenetisch in 3 Fällen über Mutationen im *MKS3*-, *B3GALT1*- und *PTPN11*-Gen bestätigt. In 3 syndromalen (MKS, PPS, OFD6) und 3 nicht syndromalen Fällen war die okzipitale MEC mit einer Dandy-Walker-Zyste (DWC) und einem Hydrozephalus assoziiert. Vier Fälle (3 syndromale) waren Wiederholungsfälle (► **Tab. 1** und **2**).

\* Zwei NTD-Fälle mit doppeltem NTD (MEC + MMC) wurden sowohl in der MEC- als auch in der SB-Gruppe geführt und erhöhen somit die Anzahl der SB-Fälle auf 40 + 2.



► **Abb. 1** Anenzephalie bei Meroakranie eines weiblichen Fetus der 18. SSW (a); Anenzephalie bei Holoakranie unter Einbeziehung des Foramen occipitale magnum bei männlichem Fetus der 17 + 2 SSW (b) im Vergleich zur sonografischen Darstellung (d); typische Facies eines Anenzephalus mit Protrusio bulbi infolge Defekt des Orbitadachs, langer Nase und Makrognathie beim Fetus der Abb. a (c); ausgedehnte Kraniorachischisis unter Einbeziehung des Schädels sowie der HWS, BWS und LWS eines weiblichen Fetus in der 16. SSW (e).

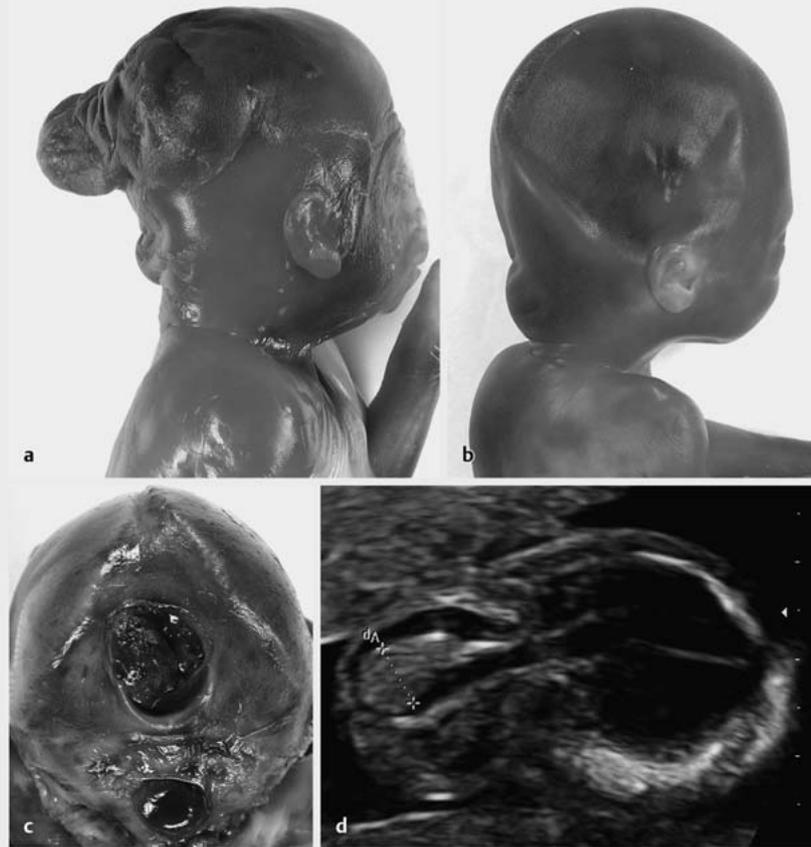
## Spinae bifidae (SB)

Die SB mit und ohne MMC stellte mit 61,8% ( $n = 40 + 2^*$ ) die größte NTD-Gruppe dar. In 2 dieser Fälle\* war sie assoziiert mit einer MEC (s. o.). Das Geschlechtsverhältnis war mit  $w:m = 20 + 2^* : 20$  nahezu ausgeglichen. Ein syndromaler Fall war ein Wiederholungsfall. In 3 isolierten Fällen lag familiäre Belastung vor. Die SB erstreckte sich als SB occulta über 2 (L5–S1) und als SB aperta (SBA) über maximal 10 Wirbel (L1–S5) und war 1 × zervikothorakolumbosakral, 1 × thorakal\*, 1 × thorakolumbal (je 2,38%), 4 × thorakolumbosakral (9,52%), 2 × lumbal (5%), 30 + 1\* × lumbosakral (77,5%), 1 × sakral und in 1 syndromalen Fall (RS s. u.) prä-sakral gelegen. In 29 der 42 Fälle trat die SB mit MMC, d. h. über das Hautniveau erhabener Zystozele auf. Die begleitende Rachischisis zeigte röntgenologisch ein Auseinanderweichen der Wirbelbögen (► **Abb. 5b**). Die MMC war abgedeckt durch eine zarte Membran in einem ovalären Hautdefekt mit wallartig aufgeworfenen Rändern (► **Abb. 4a** und **5c**). Die „Majorform“ war in 7 Fällen begleitet von einer z. T. gibbusförmigen Kypho(skio)se (► **Abb. 5a** und **c**). In 7 Fällen fanden sich Wirbelanomalien, in 1 Fall eine Diastematomyelie. In allen 26 isolierten SB-Fällen ließ sich autoptisch eine CM-II, in 24 davon mit Hydrozephalus nachweisen. Eine CM-II fand sich auch in 6 der 9 syndromalen – 3 × mit Hydrozephalus – und in 3 der 5 Assoziationsfälle, 2 davon mit

Hydrozephalus. Die Hypoplasie der hinteren Schädelgrube und die infolge der verhinderten pontinen Streckung verlängerte und abgelenkte Medulla oblongata waren bereits beim NTD-Fetus erkennbar (► **Abb. 6**). Histologisch fanden sich an SB-Querschnitten prolabierende Meningen und Anteile einer Neuralplatte mit offenem Zentralkanal und damit offenem Liquorraum (► **Abb. 4b** und **c**). Entzündungen waren in keinem Fall nachweisbar.

### Zuordnung zu Krankheitsbildern

26 der 42 SB-Fälle traten isoliert auf. Fünf SB-Fälle lagen in assoziierter Form vor als OEIS-Komplex (Omphalozele, Ekstrophie der Kloake, imperforierter Anus, spinale Anomalien) (3 ×) und als kaudaler Entwicklungsfelddefekt (2 ×). 9 + 1 SB-Fälle ließen sich einem chromosomalen (3 × Ts 18, 1 × Triploidie) oder einem monogenen Syndrom zuordnen. Letztere umfassten die autosomal-rezessiven Syndrome Bardet-Biedl-Syndrom (BBS) [29] und das Fryns-Syndrom (FS), das autosomal-dominante Robinow-Syndrom (RS) und das Noonan-Syndrom (NS) (s. o. unter MEC\*). In 2 Fällen wiesen wir eine schwere spondylokostale Dysostosis mit begleitenden Urogenitalfehlbildungen im Rahmen eines autosomal-rezessiven Casamassima-Morton-Nance-Syndroms (CMNS) nach. Im BBS- und NS-Fall wurde die Syndromdiagnose über einen Mutationsnachweis im *BBS4*- und *PTPN11*-Gen bestätigt.



► **Abb. 2** Doppelte Meningoencephalozele eines männlichen Fetus der 19. SSW mit Meckel-Gruber-Syndrom und *MKS3*-Mutation (a); kleine gedeckte Enzephalozele am okzipitovervikalen Übergang bei einem weiblichen Fetus der 19. SSW mit assoziierter Dandy-Walker-Zyste (b); doppelte Meningoencephalozele bei *MKS* – s. Abb. a – nach Freilegung der hinteren Schädelkalotte (c); große okzipitale Enzephalozele im pränatalen Ultraschall (Transversalebene) mit Prolaps von Großhirnanteilen und konsekutiver Mikrozephalie bei einem weiblichen Fetus der 21 + 5 SSW mit *del(13q)*-Syndrom (Thomas v. Ostrowski, Pränatalmedizin Dorsten) (d).

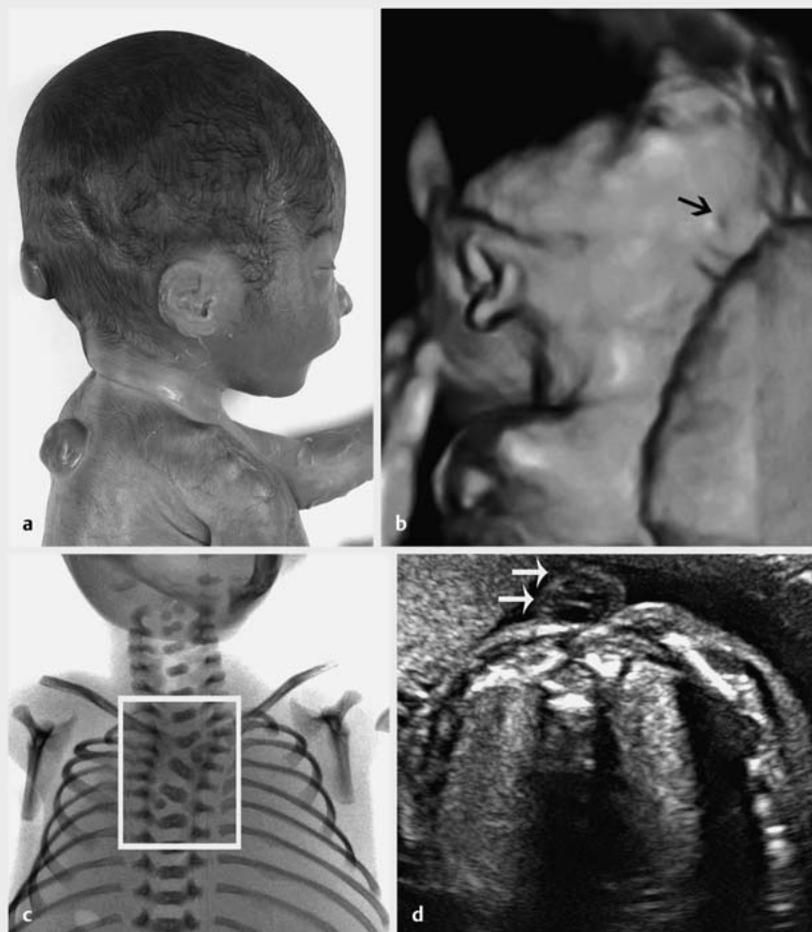
## Pränatale Ultraschallbefunde

Sonografisch war die Ex- bzw. Anecephalie bereits im 1. Trimenon diagnostizierbar. Charakteristisch waren im Längsschnitt eine reduzierte Scheitel-Steiß-Länge bei fehlender Schädelkalotte und eventuell exponiertes, im Fruchtwasser flottierendes Neuralgewebe mit zystisch/soliden Anteilen. Wegen der fehlenden knöchernen Begrenzung war in der Frontalebene das fetale Gesicht nach kranial durch die Orbitae („Froschaugenphänomen“) begrenzt und die Messung des biparietalen Durchmessers nicht möglich.

Bei der MEC wurde der Knochendefekt, durch den Hirngewebe (MEC) oder Hirnhäute (MC) hernierten, und die Verbindung von Zeleninhalt und intrakraniell Raum dargestellt.

Die Diagnose der SBA gelang in der Darstellung der fetalen Wirbelsäule in allen Ebenen. In der Transversal- und Longitudinalebene zeigten eine MMC oder MC eine Ausstülpung über den Ossifikationszentren mit Anhebung der neuronalen Plakode über das Hautniveau. Bei rupturierten MMCs befand sich diese auf Hautniveau mit Unterbrechung der Hautkontur. Ein neurologisches Defizit wurde als Pes equinovarus und eine reduzierte Beinmoto-

rik dokumentiert. Bei offenen spinalen NTDs ließen sich im 2. Trimenon typische intrakranielle Zeichen im Horizontalschnitt erfassen, wie die CM-II, die nicht darstellbare Cisterna magna und das nach kaudal dislozierte, meist hypoplastische Kleinhirn. Das dabei typische „banana sign“ war bei nahezu allen Fällen zu erkennen. Die Zirkulationsstörung des Liquors hatte ein konkaves Einsinken der Scheitelbeine („lemon sign“) zur Folge. Häufig wurde eine Mikrozephalie beobachtet. Die begleitende Hydrozephalie reichte von „borderline“ bis hin zum ausgeprägten Hydrocephalus internus. Eine geschlossene spinale Dysraphie, wie beim Fall einer Diastematomyelie, war schwerer zu erfassen, da sekundäre Schädelveränderungen fehlten. Ein offener NTD war auch schon im 1. Trimenon nachweisbar. Hilfreich war hierbei die Messung der „intracranial translucency“ (IT, 4. Ventrikel) und weiterer Parameter der hinteren Schädelgrube.



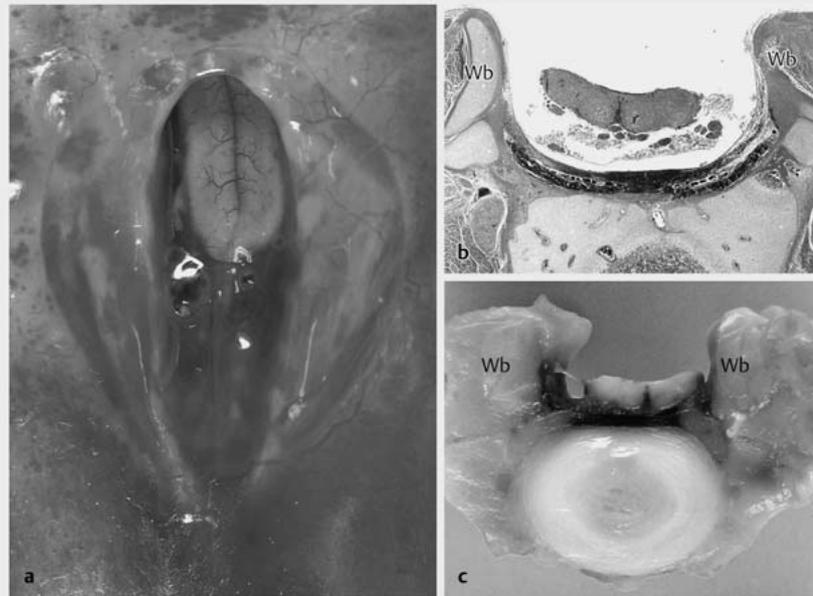
► **Abb. 3** Zweifacher Neuralrohrdefekt mit kleiner partiell überhäuteter okzipitaler Meningoenzephalozele (MEC) und thorakaler Meningomyelozele (MMC) bei einem weiblichen Fetus der 25. SSW (a); MEC im 3-dimensionalen pränatalen Ultraschall (b ↘) und MMC in der Horizontalebene (d ↘); röntgenologisch erkennbare Wirbelkörperfehlbildungen Th2–Th5 im Bereich der MMC (c).

## Diskussion

Bei 618 unserer 815 fetalpathologischen Obduktionen fanden sich Fehlbildungen. 68 der 618 fehlgebildeten Feten (11%) wiesen einen Neuralrohrdefekt (NTD) auf. 23,5% davon waren Anenzephalien (AC), 17,7% Meningoenzephalozelen (MEC) und 61,8%\* zeigten eine Spina bifida (SB) mit oder ohne Meningomyelozele (MMC). Eine vergleichbare Studie aus Kopenhagen erbrachte eine Rate von 14% NTDs unter 693 Feten mit Fehlbildungen. Die Verteilung von AC:MEC:SB lag in dieser wie auch in einer kanadischen Studie bei 43,3:17,5:39,2% bzw. 44:7:49% [31,32]. Diese Diskrepanz im Verteilungsmuster ließe sich in unserem Kollektiv durch eine hohe pränatale Detektionsrate kleiner NTDs erklären. Die Zahl der vom Pränatalzentrum Gießen/Marburg übersandten 38 NTD-Feten ergibt in Relation zur Gesamtzahl der 20363 Schwangerschaften, die im Zeitraum 2004–5/2016 sonografisch überwacht wurden, eine NTD-Rate von 0,19%. Die entspricht den eingangs angegebenen Prävalenzziffern.

Während das Geschlechtsverhältnis bei SB mit  $w:m = 22^*:20$  nahezu ausgeglichen war, fanden sich kraniale NTDs im weiblichen Geschlecht doppelt so häufig ( $w:m = 19:9$ ). Dies ließ sich durch eine retrospektive Analyse von 85 kranialen NTDs aus den Jahren 1976–1983 bestätigen, die ein Geschlechtsverhältnis  $w:m = 56:29$  ergab [pers. Mitteilung H.R.]. Daraus ließe sich folgern, dass betroffene männliche Embryonen mit den schwereren kranialen Defekten vielfach früher absterben und damit nicht erfasst werden. Die Annahme wird gestützt durch ein ausgeglichenes Geschlechtsverhältnis unter frühen NTD-Embryonen [27]. In der Literatur wurde das höhere Risiko für kraniale NTDs im weiblichen Geschlecht mit der Hypothese einer langsameren Wachstumsrate weiblicher Embryonen während der Neurulation und damit längerer Exposition gegenüber schädigenden Einflüssen begründet [33–36].

Doppelte NTDs beobachteten wir als MEC + MMC u. a. beim NS oder als charakteristische doppelte obere und untere okzipitale MEC beim MKS [37]. Die Ausdehnung eines NTD reichte als Spina bifida von 2 (Spina bifida occulta) bis 10 Wirbeln und umfasste als Kraniorachischisis die gesamte Wirbelsäule. Entsprechend der Li-



► **Abb. 4** Lumbosakrale Spina bifida (L2–S1) bei weiblichem Fetus der 19 + 2 SSW mit ovalärem Haut-Weichteil-Defekt und wallartig aufgeworfener Hautbegrenzung, breiter Spaltung der Wirbelbögen (Wb) und freiliegendem Rückenmarkskanal mit exponierter Medulla spinalis in der Aufsicht (a) und am Spina-bifida-Querschnitt (c). Histologisch flache Neuralplatte mit offener Neuralrinne, damit offenem Liquorraum am Querschnitt (HE  $\times$  1,25) (b).

teratur stellten die größte Gruppe die lumbosakralen NTDs mit 77,5% dar [31, 32]. Die SB occulta ist in der Regel asymptomatisch und von Haut bedeckt. Sie stellt – wie in unserem Fall eines Noonan-Syndroms – einen röntgenologischen Zufallsbefund dar oder ist postnatal durch umschriebene Hypertrichosis oder einen Pigmentnaevus auffällig. Eine sakral gelegene vordere Meningozele lässt zunächst an eine Currarino-Trias (ASP-Assoziation = anorektale und sakrale Fehlbildung sowie präsakrale Raumforderung mit Meningozele oder Teratom) denken. In unserem Fall lag jedoch ein Robinow-Syndrom vor. In fast allen unserer Fälle war die sonografische Diagnostik eines NTD pränatal erfolgt, z.T. schon im 1. Trimenon, und ließ sich autoptisch bestätigen. Lediglich beim Peters-plus-Syndrom (PPS) war die MEC klein und beim Noonan-Syndrom (NS) war sie im Nackenhygrom versteckt. So entgingen sie – wie auch die Spina bifida occulta beim NS – als einzige der Detektion im pränatalen Ultraschall.

Das Verhältnis von isolierten, assoziierten und syndromalen NTDs betrug 55,9:23,5:20,6%. Ein Fall entsprach einer Embryopathie bei mütterlichem PGD. Die Berücksichtigung der 4 Fälle mit Assoziation von MEC und Dandy-Walker-Zyste (DWC) und von AC und Zebozephalie als „wahrscheinlich monogen bedingt“ erhöht den Anteil genetischer NTDs auf 26,5%. Während die Assoziation als „überzufällig häufiges Zusammentreffen bestimmter Anomalien unbekannter Ursache“ definiert ist, entspricht ein Syndrom einem „relativ konstanten Merkmalsmuster genetischer Ursache“ – d.h. solange die „teratogenen syndromalen Erscheinungsbilder“ korrekt als „Embryopathie“ bezeichnet werden. Abzugrenzen sind die Assoziationen auch von den „sequenziellen Veränderungen“ wie CM-II und Hydrozephalus. Für die nicht syn-

dromalen NTDs müssen wir auf ein empirisches Wiederholungsrisiko (WR) zurückgreifen, das für die isolierten Formen 2%, d.h. das 10-Fache der geografischen Prävalenz bei einem betroffenen Kind und das 20-Fache bei 2 betroffenen Kindern beträgt [3, 36, 38]. Die Assoziationen und die nicht ererbten strukturellen Chromosomenanomalien, wie das Ringchromosom 13, treten sporadisch auf. Numerische Chromosomenanomalien, als Folge von Fehlverteilungen, werden wesentlich durch das mütterliche Alter bestimmt. Triploidien haben bei Diandrie wie auch bei Dignyie ein vom mütterlichen Alter unabhängiges Wiederholungsrisiko von 1–1,5%. Dagegen folgen monogene Syndrome einem Mendel-Erbgang mit z.T. hohem WR. Es beträgt bei autosomal-rezessiven Erkrankungen, wie u.a. dem Meckel-Gruber-Syndrom (MKS), 25%. Autosomal-dominante Syndrome, wie das Noonan-Syndrom (NS), beruhen zumeist auf einer Neumutation. Damit ist ihr WR nicht erhöht. Ist jedoch ein Elternteil betroffen, besteht ein 50% iges WR; bei Vorliegen eines elterlichen Keimzellmosaiks ist das WR = ~1%. Zudem erlaubt die Syndromdiagnostik gezielte pränatale US-Untersuchungen in nachfolgenden Schwangerschaften, die über die Suche nach einem Einzelmerkmal, wie dem eines NTD, hinausgehen. Bei bekannter Genmutation kann diese auch gezielt pränatal erfasst oder ausgeschlossen werden. Dies unterstreicht die Bedeutung, um nicht zu sagen die Notwendigkeit einer syndromorientierten fetalpathologischen Diagnostik und gezielten Mutationssuche oder zumindest einer fotografischen und röntgenologischen Dokumentation zur Ermöglichung einer retrospektiven Syndromzuordnung.

Unter unseren 14 syndromalen NTDs waren 5 chromosomale, z.T. bereits pränatal erfasste Fälle (Ts 18, Triploidie, del[13q]). Die



► **Abb. 5** Thorakolumbosakrale Spina bifida bei einem männlichen Fetus der 21 + 6 SSW mit gibbusförmiger Kyphose (↘), breiter Spaltung der Wirbelbögen Th8–S2 und thorakolumbosakralen Keil- und Halbwirbeln im seitlichen und p.–a. Röntgenbild (a und b). Dorsalansicht des offenen Wirbelkanals mit exponiertem nekrotischen Neuralgewebe (c).



► **Abb. 6** Chiari-II-Malformation beim weiblichen Fetus der 20. SSW aus ► **Abb. 4**. Schädel und Wirbelkanal dorsal eröffnet, Herniation von Anteilen des Cerebellums und der Medulla oblongata durch das erweiterte Foramen occipitale magnum (\* Absetzungskante) in den Wirbelkanal (a) mit deutlicher Elongation und Z-förmiger Abknickung von Hirnstamm und oberem Zervikalmark sowie hydrozephale erweiterten Seitenventrikeln am Sagittalschnitt durch die rechte Großhirnhemisphäre (b).

Rate von insgesamt 7,4% chromosomaler Neuralrohrdefekte stimmt gut mit den in der Literatur angegebenen Inzidenzzahlen von 6,5–7% überein. Bezogen nur auf die SB-Fälle lag unsere Rate bei 12,5% im Vergleich zu den Literaturdaten von 9–10% [31, 32, 39]. Bei den 9 monogenen Syndromen waren NTD und assoziierte Fehlbildungen z.T. pränatal erkennbar gewesen. Die Syndromzuordnung erfolgte jedoch erst post abortem im Rahmen der fetalpathologischen Begutachtung. Nur beim MKS gehört ein NTD

zum syndromspezifischen Merkmalsmuster [37]. Bei der Ts 18 stellt sie ein häufiges, in 12% unserer Ts-18-Fälle vorkommendes Merkmal dar. Bei Triploidie, del(13q) und SCDO bzw. CMNS wird sie gelegentlich beobachtet. Beim FS wurde kürzlich erstmals ein Fall mit assoziierter Kraniorachischisis beschrieben [40]. Bei allen übrigen unserer Syndromfälle wurde ein NTD bisher nicht beobachtet. Laut „London Dysmorphology Database“ haben 88 Syndrome in ihrem Merkmalspektrum eine MEC und 62 eine MMC

[41]. In dieser Liste fehlen die in unseren Fällen beobachteten Syndrome PPS, NS, OFD6, BBS, FS und RS, die ergänzend hinzugefügt werden könnten. Es sollte bedacht werden, dass Feten mit einer syndromalen Erkrankung schwerer betroffen sein und ungewöhnliche Merkmale aufweisen können, da sich ein Syndrom über das postnatale Erscheinungsbild definiert und Feten mit schwereren Entwicklungsstörungen vielfach pränatal absterben. In 4 Fällen (MKS, PPS, NS, BBS) wurde die klinische Syndromdiagnostik molekular bestätigt. Bei den übrigen Fällen wurden keine molekulargenetischen Analysen durchgeführt.

Unter den Assoziationen sind Schisisassoziation, OEIS und kaudaler Entwicklungsfelddefekt bekannte, sporadisch auftretende Krankheitsbilder. Die Assoziation von MEC mit DWC und von AC und Zebozephalie, die wir in nicht syndromaler Form bei 3 Fällen bzw. 1 Fall beobachteten, weist dagegen auf einen genetischen bzw. monogenen Hintergrund mit erhöhtem WR hin und würde den Anteil genetischer NTDs auf 26,5% erhöhen. Einer dieser 4 Fälle war ja auch ein Wiederholungsfall. Das Fehlbildungsrisiko bei maternalem PGD ist gegenüber dem nicht diabetischer Schwangerer 2–9-fach erhöht. Es betrifft in erster Linie die Herzfehlbildungen, gefolgt von den ZNS-Fehlbildungen, wie z. B. dem NTD. Bemerkenswert dabei ist, dass ein Zusammenhang zwischen PGD und Anenzephalie bzw. Enzephalozele, nicht jedoch zwischen PGD und SB besteht [6, 42]. Unser Fall einer isolierten okzipitalen Enzephalozele bei maternalem PGD und Geschwisterfetus mit Herzfehlbildung unterstreicht diese Gegebenheit.

## Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Studie über die Fetalpathologie von 68 Feten mit Neuralrohrdefekten (NTD) ist die NTD-Rate, bezogen auf die insgesamt 618 Fehlbildungsfälle, mit 11% etwa den in der Literatur angegebenen Raten vergleichbar. Bezüglich der Häufigkeitsverteilung von Anenzephalien (AC), Meningoenzephalozelen (MEC) und Spina-bifida-(SB-)Fällen ist die Anzahl der Feten mit SB oder MEC in unserer Studie deutlich höher. Dies lässt sich z. T. über eine hohe Detektionsrate kleinerer Defekte erklären. Das ausgeglichene Geschlechtsverhältnis bei den kaudalen NTDs und die deutliche weibliche Prädominanz bei den schwereren kranialen NTDs wäre mit einer höheren Sterberate schwer betroffener männlicher Feten in der Frühschwangerschaft vereinbar. Die bedeutsamste Erkenntnis aus unserer Studie ist jedoch der mit bis zu 26,5% hohe Anteil genetisch bedingter NTDs. Hier überwiegen monogene Krankheitsbilder, während nur 7,4% der NTD-Fälle auf prä- oder postnatal erfassbaren Chromosomenanomalien beruhen. Das hohe Wiederholungsrisiko monogener Störungen und die Beobachtung, dass ein NTD vielfach nicht zum Merkmalspektrum eines Syndroms gehört und damit eine auf einen NTD ausgerichtete Ultraschalluntersuchung in nachfolgenden Schwangerschaften nicht zielführend ist, unterstreichen die Bedeutung und auch Notwendigkeit einer syndromorientierten Fetalpathologie, einer gezielten Mutationsuche und einer sorgfältigen fotografischen und röntgenologischen Dokumentation fetaler Fehlbildungen und Dysmorphien. Eine stärkere Einbindung eines in der Syndromologie versierten Fetalpathologen in die Pränatalmedizin

wäre daher wünschenswert und im Interesse der Schwangeren und ihrer Familienplanung sogar erforderlich.

## Danksagung

Unser Dank gilt den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie, Lucia Goldhammer und Elke Reitter (MTA), Petra Krupitza (Fotolabor), Andrea Hofmann (Sekretariat) für technische Assistenz sowie Dr. Anette Rode (Lohfelden) für Patientenkontakt (► **Abb. 3 a**). Wir danken Dr. G. Pantazis (Neuropathologie) und Prof. Dr. R. Moll, Institutsleiter, für ihre Unterstützung. Besondere Anerkennung gilt Astrid Becker (Leverkusen) für herausragende organisatorische und beratende Mitwirkung.

## Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass bei der Erstellung des Beitrags keine Interessenkonflikte im Sinne der Empfehlungen des International Committee of Medical Journal Editors bestanden.

## Literatur

- [1] Larsen W. Human Embryology. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2001: 98–102
- [2] Copp AJ, Greene ND. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol* 2010; 220: 217–230
- [3] Copp AJ, Stanier P, Greene ND. Neural tube defects: recent advances, unsolved questions, and controversies. *Lancet Neurol* 2013; 12: 799–810
- [4] Bassuk AG, Kibar Z. Genetic basis of neural tube defects. *Semin Pediatr Neurol* 2009; 16: 101–110
- [5] Kibar Z, Torban E, McDearmid JR et al. Mutations in VANGL1 associated with neural-tube defects. *N Engl J Med* 2007; 356: 1432–1437
- [6] Gabbay-Benziv R, Reece EA, Wang F et al. Birth defects in pregestational diabetes: defect range, glycemic threshold and pathogenesis. *World J Diabetes* 2015; 6: 481–488
- [7] Wilson RD; SOGC Genetics Committee; special contributor. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; 36: 927–939
- [8] Amari F, Junkers W, Hartge D et al. Prenatal course and outcome in 103 cases of fetal spina bifida: a single center experience. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89: 1276–1283
- [9] Wilson RD, Wilson RD et al.; Genetics Committee. Pre-conception folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid-sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37: 534–552
- [10] Graf K, Kohl T, Neubauer BA et al. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part III: neurosurgical intervention in the first postnatal year. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 47: 158–161
- [11] Johnson MP, Bennett KA, Rand L et al. The Management of Myelomeningocele Study: obstetrical outcomes and risk factors for obstetrical complications following prenatal surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 778.e1–778.e9
- [12] Kohl T. Percutaneous minimally invasive fetoscopic surgery for spina bifida aperta. Part I: surgical technique and perioperative outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 515–524
- [13] Chiari H. Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von Hydrocephalie des Grosshirns. *Dtsch Med Wochenschr* 1891; 27: 1172–1175

- [14] McLone DG, Dias MS. The Chiari II malformation: cause and impact. *Childs Nerv Syst* 2003; 19: 540–550
- [15] Januschek E, Röhrig A, Kunze S et al. Myelomeningocele – a single institute analysis of the years 2007 to 2015. *Childs Nerv Syst* 2016; 32: 1281–1287
- [16] Norman MG, Ludwin SK. Congenital Malformations of the nervous System. In: Davis RL, Robertson DM, eds. *Textbook of Neuropathology*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991: 207–280
- [17] Creasy MR, Alberman ED. Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions. *J Med Genet* 1976; 13: 9–16
- [18] Khoshnood B, Loane M, de Walle H et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: population based study. *BMJ* 2015; 351: h5949
- [19] Frey L, Hauser WA. Epidemiology of neural tube defects. *Epilepsia* 2003; 44 (Suppl. 3): 4–13
- [20] Laurence KM. The Genetics and Prevention of neural Tube Defects. In: Emery AEH, Rimoin DI, eds. *Principles and Practices of medical Genetics*. Vol. I. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983: 232–245
- [21] Dolk H, De Wals P, Gillerot Y et al. Heterogeneity of neural tube defects in Europe: the significance of site of defect and presence of other major anomalies in relation to geographic differences in prevalence. *Teratology* 1991; 44: 547–559
- [22] Flatz G, Sukthomya C. Frontoethmoidal encephalomeningoceles in the population of Northern Thailand. *Hum Genet* 1970; DOI: 10.1007/BF00296297
- [23] Fuhrmann W, Weitzel HK. Maternal serum alpha-fetoprotein screening for neural tube defects. Report of a combined study in Germany and short overview on screening in populations with low birth prevalence of neural tube defects. *Hum Genet* 1985; 69: 47–61
- [24] Nishimura H, Takano K, Tanimura T et al. Normal and abnormal development of human embryos: first report of the analysis of 1,213 intact embryos. *Teratology* 1968; 1: 281–290
- [25] Shepard TH, Fantel AG, Fitzsimmons J. Congenital defect rates among spontaneous abortuses: twenty years of monitoring. *Teratology* 1989; 39: 325–331
- [26] McFadden DE, Kalousek DK. Survey of neural tube defects in spontaneously aborted embryos. *Am J Med Genet* 1989; 32: 356–358
- [27] Coerdts W, Miller K, Holzgreve W et al. Neural tube defects in chromosomally normal and abnormal human embryos. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 410–415
- [28] Sambrook J, Russel D. *Molecular Cloning. A Laboratory Manual*. New York: Cold Spring Harbor; 2001: 6.28–6.30
- [29] Knopp C, Rudnik-Schöneborn S, Eggermann T et al. Syndromic ciliopathies: from single gene to multigene analysis by SNP arrays and next generation sequencing. *Mol Cell Probes* 2015; 29: 299–307
- [30] Schoner K, Kohlhase J, Müller AM et al. Hydrocephalus, agenesis of the corpus callosum, and cleft lip/palate represent frequent associations in fetuses with Peters' plus syndrome and B3GALT1 mutations. Fetal PPS phenotypes, expanded by Dandy Walker cyst and encephalocele. *Prenat Diagn* 2013; 33: 75–80
- [31] Nielsen LA, Maroun LL, Broholm H et al. Neural tube defects and associated anomalies in a fetal and perinatal autopsy series. *APMIS* 2006; 114: 239–246
- [32] Kennedy D, Chitayat D, Winsor EJT et al. Prenatally diagnosed neural tube defects: ultrasound, chromosome, and autopsy or postnatal findings in 212 cases. *AJMG* 1998; 77: 317–321
- [33] Lary JM, Paulozzi LJ. Sex differences in the prevalence of human birth defects: a population-based study. *Teratology* 2001; 64: 237–251
- [34] Seller MJ. Sex, neural tube defects, and multisite closure of the human neural tube. *AJMG* 1995; 58: 332–336
- [35] Martinez Frias ML, Parallo JA, Salvador J et al. Sex ratios in neural tube defects. *Lancet* 1986; 2: 871–872
- [36] Copp AJ, Greene ND. Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* 2013; 2: 213–227
- [37] Rehder H, Labbé F. Prenatal morphology in Meckel's syndrome (with special reference to polycystic kidneys and double encephalocele). *Prenat Diagn* 1981; 1: 161–171
- [38] Harper PS. *Practical genetic Counselling*. 7. Aufl. London: Edward Arnold (Publishers) Ltd.; 2010: 194–196
- [39] Sepulveda W, Corral E, Ayala C et al. Chromosomal abnormalities in fetuses with open neural tube defect: Prenatal identification with ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 23: 352–356
- [40] Singh A, Pilli GS, Bannur H. Craniorachischisis totalis with congenital diaphragmatic hernia – a rare presentation of Fryns syndrome. *Fetal Pediatr Pathol* 2016; 35: 192–198
- [41] Winter RM, Baraitser M. *London Medical Database (LMD) – Dysmorphology Photo Library on CD-Rom Version 3.0*. London: Oxford University Press; 2001
- [42] Garne E, Loane M, Dolk H et al. Spectrum of congenital anomalies in pregnancies with pregestational diabetes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012; 94: 134–140