

Konsensbasierte AWMF-Leitlinie S2k der Gesellschaft für Neuropädiatrie und weiterer beteiligten Fachgesellschaften und Organisationen

Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie

Entwicklungsstufe: S2k (konsensbasiert)

Federführende Autoren: Prof. Dr. Angela M. Kaindl
Prof. Dr. Maja von der Hagen

Federführende Fachgesellschaft: Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)

Herausgegeben von der Kommission Leitlinien der GNP

Version

vom 1. Oktober 2019

Zitierhinweis

Kaindl AM, Chaoui R, Hahn G, Hehr U, Hennermann J, Horn D, Landwehr-Kenzel S, Moog U, Niller HH, von Bernuth H, Rosenbaum T, Thomale UW, von der Hagen M. S2k-Leitlinie Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie. 2019. AWMF-Leitlinie. Online: www.awmf.org/leitlinien

Korrespondenz

angela.kaindl@charite.de

Leitlinienautoren, Expertengremium, Selbsthilfevertretung (alphabetische Reihenfolge)

Leitlinienautoren

Prof. Dr. Horst von Bernuth, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin, Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Prof. Dr. Rabih Chaoui, Praxis für Pränataldiagnostik, Friedrichstraße 147, 10117 Berlin.

Prof. Dr. Maja von der Hagen, Abteilung Neuropädiatrie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden.

Dr. Gabriele Hahn, Kinderradiologie, Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden.

Prof. Dr. Ute Hehr, Zentrum für Humangenetik Regensburg im Universitätsklinikum, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg.

Prof. Dr. Julia B. Hennermann, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Villa Metabolica, Langenbeckstr. 155131 Mainz.

Prof. Dr. Denise Horn, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Prof. Dr. Angela M. Kaindl, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Neurologie und Sozialpädiatrisches Zentrum, Institut für Zell- und Neurobiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Dr. Sybille Landwehr-Kenzel, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie mit Intensivmedizin, Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Prof. Dr. Dr. Ute Moog, Institut für Humangenetik, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 366, 69120 Heidelberg.

PD Dr. Hans Helmut Niller, Institut für Mikrobiologie und Hygiene Regensburg im Universitätsklinikum, Franz-Joseph-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg.

Prof. Dr. Thorsten Rosenbaum, Sana Kliniken Duisburg, Kinder- und Jugendmedizin, Zu den Rehwiesen 9, 47055 Duisburg.

Prof. Dr. Ulrich-Wilhelm Thomale, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Arbeitsbereich Pädiatrische Neurochirurgie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Expertengremium

Prof. Dr. Felix Berger, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Kardiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Prof. Dr. Dirk Mürbe, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Audiologie und Phoniatrie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin.

PD Dr. Annette Queißer-Wahrendorf, Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Epidemiologie, Langenbeckstr. 155131 Mainz.

Prof. Dr. Daniel J. Salchow, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Augenklinik, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Dr. Anja Schienkiewitz, Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch Institut, Nordufer 20, 13353 Berlin.

Dr. Anna Tietze, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Neuroradiologie, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin.

Selbsthilfevertretung

Dr. Christine Mundlos, ACHSE e.V., c/o DRK Kliniken Berlin, Drontheimer Straße 39, 13359 Berlin.

Beteiligte Fachgesellschaften

Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (APS)
Deutsche Gesellschaft für Immunologie (DGFI)
Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin (DEGUM)
Deutsche Gesellschaft für Perinatal und Geburtsmedizin (DGPBM)
Gesellschaft für pädiatrische Radiologie (GPR)
Gesellschaft für Virologie (GfV)
Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie (DGNC)

Inhaltsverzeichnis

1. Vorwort

2. Ziel, Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie

- 2.1. Ziel
- 2.2. Adressaten
- 2.3. Geltungsbereich

3. Methoden

- 3.1. Methodik der S2k-Leitlinie
- 3.2. Leitlinienautoren
- 3.3. Interessenskonflikte

4. Einleitung

- 4.1. Messung des Kopfumfangs
- 4.2. Definition der Mikrozephalie
- 4.3. Klassifikation der Mikrozephalie
- 4.4. Epidemiologie

5. Anamnese und Untersuchungsbefund

- 5.1. Anamnese
- 5.1.1. Anamnese bei primärer Mikrozephalie
- 5.1.2. Anamnese bei sekundärer Mikrozephalie
- 5.2. Klinischer Untersuchungsbefund
- 5.3. Schädeldeformitäten und Mikrozephalie

6. Diagnostik bei Mikrozephalie

- 6.1. Labordiagnostik
 - 6.1.1. Infektiologische Diagnostik
 - 6.1.1.1. Infektiologische Diagnostik bei primärer Mikrozephalie
 - 6.1.1.2. Infektiologische Diagnostik bei sekundärer Mikrozephalie
 - 6.1.2. Immunologische Diagnostik
 - 6.1.2.1. Immunologische Diagnostik bei primärer Mikrozephalie
 - 6.1.2.2. Immunologische Diagnostik bei sekundärer Mikrozephalie
 - 6.1.3. Stoffwechseldiagnostik
 - 6.1.3.1. Stoffwechseldiagnostik bei primärer Mikrozephalie
 - 6.1.3.2. Stoffwechseldiagnostik bei sekundärer Mikrozephalie
 - 6.1.4. Genetische Diagnostik
 - 6.1.4.1. Genetische Diagnostik bei primärer Mikrozephalie
 - 6.1.4.2. Genetische Diagnostik bei sekundärer Mikrozephalie
- 6.2. Zerebrale Bildgebung
- 6.3. Wertigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen
 - 6.3.1. Kardiologische Diagnostik
 - 6.3.2. Urogenitale/renale Diagnostik
 - 6.3.3. Ophthalmologische Diagnostik
 - 6.3.4. (Päd-)audiologische Diagnostik
 - 6.3.5. Elektrophysiologische Diagnostik (EEG)

7. Pränatale Diagnostik bei Verdacht auf Mikrozephalie

- 7.1. Fetales Sonogramm
- 7.2. Fetales MRT
- 7.3. Pränatale Labordiagnostik
 - 7.3.1. Pränatale infektiologische Diagnostik
 - 7.3.2. Pränatale genetische Diagnostik und Beratung

8. Diagnostischer Algorithmus der Mikrozephalie

- 8.1. Diagnostischer Algorithmus bei pränatalem Verdacht auf Mikrozephalie
- 8.2. Diagnostischer Algorithmus bei primärer Mikrozephalie
- 8.3. Diagnostischer Algorithmus bei sekundärer Mikrozephalie

9. Seltene Erkrankungen / Selbsthilfe

10. Literatur

11. Anhang

- 11.1. Perzentilen- und z-Score-Kurven
- 11.2. Perzentilen- und z-Score-Tabellen
- 11.3. Standardisierter Bogen zur Dokumentation von Anamnese und Status
- 11.4. Tabelle Chromosomenbrüchigkeit

Als separate Dateien auf der AWMF-Internetseite hinterlegt:

- Muster Patienteninformation (mehrsprachig)
- Interessenskonflikterklärungen

1. Vorwort

Mikrozephalie ist ein wichtiges klinisches Zeichen, welches mit neurologischen und oft seltenen Erkrankungen einhergeht und eine große Heterogenität an Ursachen haben kann. Definition und Klassifikation der Mikrozephalie werden national und international uneinheitlich gehandhabt. Für einige wenige Erkrankungen, die mit einer Mikrozephalie einhergehen, liegen bereits evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie durch Leitlinien oder Positionspapiere vor. Für den vorgenannten Fall verweisen wir auf die bereits bestehenden Empfehlungen. Insgesamt bleibt die Studienlage bei vielen Ursachen und in der Klassifikation der Mikrozephalie unbefriedigend, so dass keine oder nur eine unzureichende wissenschaftliche Evidenz vorliegt. Die in der vorliegenden Leitlinie vorgeschlagenen Definitionen und Klassifikationen der Mikrozephalie wurden von epidemiologischen und pathophysiologischen Grundlagen abgeleitet. Die ausgesprochenen Empfehlungen zur Diagnostik beruhen auf wissenschaftlichen Grundlagen und langjährigen klinischen Erfahrungen der Leitliniengruppen-Mitglieder. Es wird einerseits eine Qualitätssicherung angestrebt, andererseits soll auch eine Überdiagnostik bzw. der Einsatz von nicht-evidenz basierenden Verfahren reduziert bzw. vermieden werden.

2. Ziel, Adressaten und Geltungsbereich der Leitlinie

2.1. Ziel der Leitlinie

Mit der vorliegenden S2k-Leitlinie verfolgt die Leitliniengruppe in der thematisch gebotenen Interdisziplinarität die Ziele der Informationsvermittlung über Ursachen der Mikrozephalie, Handlungsempfehlungen für die Klassifikation der Mikrozephalie und Diagnostik bei Vorliegen einer Mikrozephalie. Damit verbunden ist auch das Ziel einer möglichst rechtzeitigen und adäquaten Diagnostik der Mikrozephalie im Kindesalter, die Früherkennung bzw. Vermeidung von Folgeerkrankungen bzw. Komorbiditäten und die Etablierung von Diagnostikstandards. Der Schwerpunkt der Leitlinie liegt im medizinischen Bereich.

2.2. Adressaten

Mit dieser Leitlinie soll Ärzten in Klinik und Praxis ein systematisch entwickelter diagnostischer Algorithmus zur Entscheidungsfindung in der Diagnostik und ggf. Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit Mikrozephalie vorgelegt werden. Adressaten der Leitlinie sind insbesondere Ärzte der Fächer Kinder- und Jugendmedizin, Neuropädiatrie, Perinatalmedizin und Geburtsmedizin, Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Pädiatrische Immunologie, Humangenetik, Radiologie und Ultraschalldiagnostik, Mikrobiologie, Virologie, Kinder- und Neurochirurgie. Die Leitlinie dient zur Information für Hebammen, Pflegepersonal, Patientenverbände und Ärzte insbesondere der Fächer Allgemeinmedizin, Kinderchirurgie, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Neurologie, Augenheilkunde und Phoniatrie. Die Leitlinie kann im ambulanten wie im stationären Versorgungsbereich angewandt werden.

2.3. Geltungsbereich

Der Geltungsbereich der Leitlinie umfasst alle Altersbereiche, wenn keine Altersgruppenspezifikation angegeben ist.

3. Methoden

3.1. Methodik der S2k-Leitlinie

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte durch eine für den Adressatenkreis repräsentative interdisziplinäre Expertengruppe. Die beteiligten Fachgesellschaften wurden in die Leitlinienentwicklung eingebunden. Die Methodik dieser S2k-Leitlinie (konsensbasiert + interdisziplinärer Abgleich) orientiert sich an den Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft wissenschaftlicher medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Zur Formulierung der Empfehlungen erfolgte eine umfangreiche Analyse und Bewertung der internationalen wissenschaftlichen Literatur der Jahre 1995 bis 2016. Die durchgeführte Analyse erfüllt jedoch nicht alle Anforderungen an eine vollständige systematische Aufarbeitung der zur Verfügung stehenden Literatur, nicht zuletzt bedingt durch die enorme inhaltliche Breite des Themas. Aufgrund der unvollständigen systematischen Evidenzaufarbeitung wurde auf eine Graduierung der Empfehlung verzichtet. Die Empfehlungen basieren dennoch auf dem aktuellen Kenntnisstand der

wissenschaftlichen Literatur und wurden mithilfe der langjährigen klinischen Erfahrung der Mitglieder der Leitliniengruppe als Hinweis auf einen Standard in der Diagnostik und Behandlung im Expertenkonsens getroffen. Die Empfehlungen erfolgten in einem modifizierten strukturierten nominalen Gruppenprozess. Bei der Leitlinien-Entwicklung wurden die Kriterien des Deutschen Instruments für Leitlinien-Entwicklung (DELBI) berücksichtigt.

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Text der Leitlinie grammatisch die männliche Form verwendet. Weibliche Bezeichnungen sind damit ausdrücklich eingeschlossen

3.2. Leitlinienautoren

Die Leitliniengruppe setzt sich aus einer interdisziplinären, für den Anwenderkreis repräsentativen Expertengruppe mit spezieller Expertise in der Diagnostik der Mikrozephalie zusammen. Zusätzlich wurden Experten zur Beratung der Leitliniengruppe bezüglich spezifischer Unterthemen hinzugezogen.

3.3. Interessenskonflikte

Alle Mitwirkenden der Leitlinie haben ihre Interessenerklärungen unter Verwendung des Formulars der AWMF vor der Abstimmung der Empfehlungen bei den beiden federführenden Leitlinienautoren eingereicht, die diese Interessenerklärungen geprüft haben. Keiner der Leitlinienautoren weisen bedenkliche Interessenkonflikte auf, deren Ausmaß einen Ausschluss aus der Leitlinien-Arbeit nach den Vorgaben der AWMF rechtfertigen würde. Die dargelegten Interessen der Beteiligten sowie deren Bewertung sind transparent, im Anhang tabellarisch aufgeführt.

4. Einleitung

Mikrozephalie bezeichnet das klinische Zeichen eines signifikant reduzierten okzipitofrontalen Kopfumfangs. Der Begriff Mikrozephalie („kleiner Kopf“) kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Wörtern „mikros“ und „kephalē“ zusammen. Eine Mikrozephalie geht mit einer Reduktion des Hirnvolumens im Vergleich zur Norm einher. Mikrozephalie ist ein häufiges klinisches Zeichen, für das keine einheitliche nationale und/oder internationale Definition und Klassifikation existiert. Mikrozephalie kann mit neurologischen und oft seltenen Erkrankungen sowie anderen die Gesundheit und die Lebensqualität beeinflussenden Komorbiditäten einhergehen. Im Umkehrschluss muss bei Vorliegen einer Mikrozephalie aber kein Krankheitszustand vorliegen. Es besteht bei den Ursachen eine große Heterogenität, was die diagnostische Herangehensweise an einen Patienten mit Mikrozephalie erschwert. Bisher liegen trotz der Prävalenz einer Mikrozephalie nur für einige wenige Erkrankungen, die mit einer Mikrozephalie einhergehen, evidenzbasierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie durch Leitlinien oder Positionspapiere vorliegen. Die einzige, internationale Empfehlung zur Diagnostik der Mikrozephalie wurde von den US-amerikanischen Gesellschaften für Neurologie und Neuropädiatrie im Jahr 2009 erstellt und basiert auf einer systematischen Literaturrecherche der Jahre 1966-2007 (1). Zudem publizierten die federführenden Leitlinienautoren in 2014 einen Vorschlag zum diagnostischen Vorgehen bei Vorliegen einer Mikrozephalie (2).

4.1. Messung des Kopfumfangs

Grundlage der Identifizierung einer Mikrozephalie ist die korrekte Messung des Kopfumfanges. Dieser Prozess birgt Fehlerquellen. So ergab die Erhebung im Rahmen des ‚Geburtenregisters Mainzer Modell‘, dass von den initialen als mikrozephal gemeldeten Neugeborenen nach erneuter Kopfumfangsmessung und Evaluation nur 8% der Kinder tatsächlich eine primäre Mikrozephalie aufwiesen (3).

Die Angabe des indirekt ermittelten **Kopfumfangs *in-utero*** kann eine orientierende Auskunft über das erste Abweichen des Kopfwachstums von der Norm vor der Geburt geben. Beim Feten wird der Kopfumfang sonographisch in der transthalamischen Querschnittsebene gemessen (4, 5). In dieser Ebene sollten beide Thalami, das Cavum septi pellucidi und die knöcherne Kontur des Kopfes zu sehen sein (Abb. 1A). Im Ultraschallgerät wird die Ellipsenfunktion aktiviert und der Umfang an der Außenkontur des Kraniums gelegt (Abb. 1). Im Ultraschall-Screening wird oft der Kopfumfang aus den Messungen des biparietalen und okzipitofrontalen Kopfdurchmessers ermittelt. Bei Abweichen dieses Wertes von der Norm sollte aber der Kopfumfang direkt mit der Ellipsenfunktion gemessen werden (Abb. 1A). Der biparietale Kopfdurchmesser (BPD), der im Mutterpass als Kurve hinterlegt ist, sollte nicht als Maß für eine Mikrozephalie zu Grunde gelegt werden, da z.B. bei Steiß- oder Querlage des Fetus bei

normalem Kopfumfang der BPD oft als klein gemessen wird. Im Fall eines klein gemessenen BPD sollte daher immer der Kopfumfang zusätzlich gemessen werden.

Typischerweise wird **postnatal** zur Bestimmung des frontookzipitalen Kopfumfangs das Maßband von direkt supraorbital bis zur Protuberantia occipitalis angelegt, um die maximale Ausdehnung des Kopfes zu bestimmen (Abb. 1B). Faktoren, die die Messung des Kopfumfangs beeinflussen können (z.B. Frisur, Verband, Ödeme, abnorme Kopfform), sollen dokumentiert werden. Häufige Messungen des Kopfumfangs im frühen Lebensalter sind angesichts des raschen Hirnwachstums in den ersten drei Lebensjahren gerechtfertigt. Der Kopfumfang ist bei der U1, d.h. bei Geburt, oft durch den Geburtsvorgang verändert, so dass eher der U2-Kopfumfang zur Differenzierung zwischen einer primären und sekundären Mikrozephalie herangezogen werden soll. Die Messung der Kopfumfänge der Eltern ist für die Diagnose einer familiären Mikrozephalie erforderlich.

Daraus ergeben sich folgende Empfehlungen (siehe zur Ergänzung Abb. 1):

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die sonographische Messung des pränatalen frontookzipitalen Kopfumfangs sollte an der Außenkontur des Kraniums in der transthalamischen Ebene unter Verwendung der Ellipsen-Funktion erfolgen.	
Empfehlung	Starker Konsens (90%)
Die Messung des postnatalen frontookzipitalen Kopfumfangs soll in der maximalen Ausdehnung des Kopfes erfolgen.	
Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Der postnatale frontookzipitale Kopfumfang soll mindestens zweimal mit einem nicht elastischen Maßband gemessen und gemeinsam mit den anderen anthropometrischen Werten in eine Wachstumskurve eingetragen werden.	
Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Der Kopfumfang der Eltern sollte gemessen werden.	

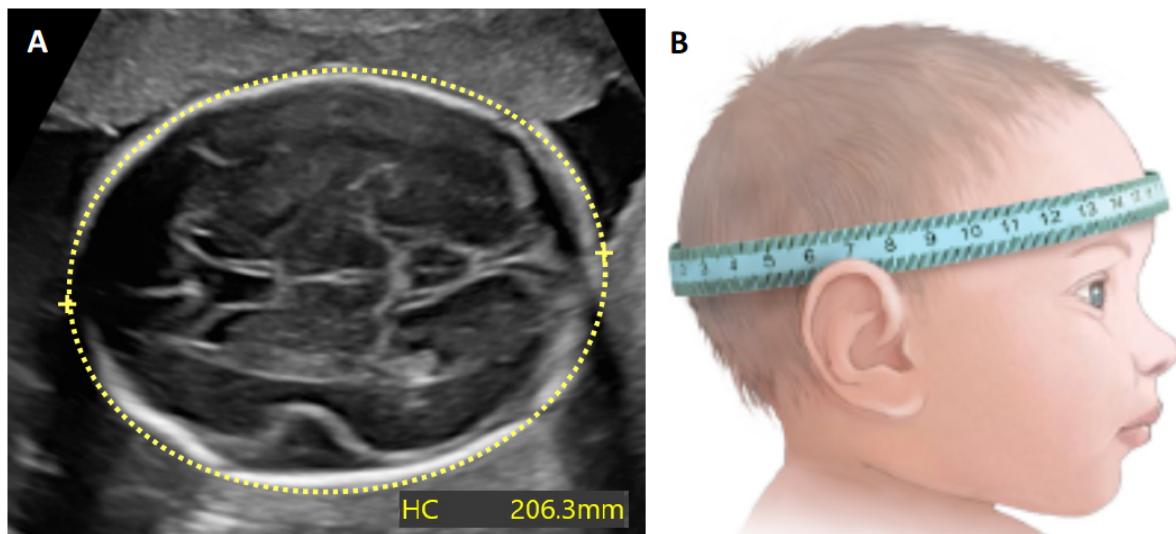


Abb. 1. Pränatale und postnatale Messung des Kopfumfangs. (A) Pränatal wird der Kopfumfang in der transthalamischen Ebene unter Verwendung der Umfang-Funktion gemessen. Der im Beispiel gemessene Kopfumfang von 206 mm bei einem Feten der 23+3 SSW entspricht der 50. Perzentile, (s. Perzentilenkurve im Anhang). (B) Postnatal wird der frontookzipitale Kopfumfang an der Stelle der maximalen Ausdehnung des Kopfes herangezogen. Hierzu wird typischerweise das Maßband von der Stirn - direkt supraorbital - bis zur Protuberantia occipitalis angelegt.

4.2. Definition der Mikrozephalie

Bei der Definition der Mikrozephalie werden international und national uneinheitliche Grenzen und Referenzen angewandt. In Deutschland wird die Anwendung von Perzentilenkurven präferiert und das Vorliegen einer Mikrozephalie mehrheitlich als ein frontookzipitaler Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile definiert. Auch in der bundesweiten Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS-Studie) wurde die 3. Perzentile als Grenze definiert (6).

Insbesondere im angelsächsischen/anglo-amerikanischen Raum bezieht sich die Definition der Mikrozephalie auf Standardabweichungen. Eine Mikrozephalie liegt entsprechend dann vor, wenn ein frontookzipitaler Kopfumfang mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes (-2 SD) bezogen auf Alter, Geschlecht und Ethnizität liegt. Dies entspricht der 2,27. Perzentile. Manche Autoren sind strenger und setzen die Grenze des Kopfumfanges auf einen Wert mit einem Abweichen von mehr als drei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts (-3 SD), entsprechend der 1,3. Perzentile. Wiederum andere Autoren verwenden die Grenzen -2 bzw. -3 SD als Möglichkeit zur Einteilung des Schweregrads der Mikrozephalie. Hier wird in der Literatur eine „milde“ Mikrozephalie mit einem Kopfumfang von mehr als zwei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts (-2 SD) von einer „schweren“ Mikrozephalie mit einem Kopfumfang von mehr als drei Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts (-3 SD) beschrieben (1, 7). Die Anwendung von Standardabweichungen ist für die Beurteilung des Schweregrads einer Mikrozephalie von Nutzen. Die WHO legte in der 2016 erschienenen „Rapid advice guidelines“ zu Komplikationen bei Neugeborenen, welche im Zusammenhang mit einer Zika-Virus-Exposition auftreten, die Definition einer Mikrozephalie bei einem Kopfumfang < -2 SD bezogen auf Alter, Geschlecht und Ethnizität bzw. unter der 3. Perzentile fest (WHO 2016).

Neben der Problematik der Definition werden unterschiedliche Normwert-Kurven zur Auswertung der Kopfumfangsdaten verwendet. Oft werden noch die alten Perzentilenkurven von Prader et al. 1989 verwendet, die auf einer kleinen Kohorte aus der Schweiz von 137 Individuen je Geschlecht im Alter von 0-20 Jahren beruhen (8). Bisher existieren keine guten Referenzkurven für Standardabweichungen in Deutschland; die oft zitierten Kurven von Nellhaus et al. stammen aus dem Jahre 1968 und beruhen auf Auswertungen zu dem Zeitpunkt der veröffentlichten Datensätze (9). Die von der WHO veröffentlichten Standardwerte für Kopfumfänge, die auf einer Untersuchung von ca. 8500 Kindern aus Brasilien, Ghana, Indien, Oman und den USA basieren, können für Kinder in Deutschland und Europa nicht angewandt werden, da diese im Durchschnitt größere Kopfumfänge haben. Das Robert-Koch-Institut (RKI) hat Referenzwerte auf Basis von Untersuchungsdaten der KiGGS-Studie (Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland), die 2003 bis 2006 in Deutschland durchgeführt wurde, publiziert. In die Referenzpopulation wurden 17.158 Kinder und Jugendliche im Alter von 0,25-17,98 Jahren einbezogen (6). Daten zum Kopfumfang liegen von 16.952 Kindern und Jugendlichen vor. Da in KiGGS nur wenige Kinder im Alter von unter 3 Monaten einbezogen wurden, kann die Lücke zwischen Geburt und 3 Monaten (0-0,25 Jahre) durch Hinzunahme eines umfangreichen Datensatzes von Voigt et al. von knapp 2,3 Millionen Geburten aus den Jahren 1995-2000 in Deutschland geschlossen werden (10). Der Kurvenverlauf zwischen den Daten zur Geburt und den KiGGS-Daten wird anhand des Wachstumsverlaufes des WHO-Standards interpoliert (11).

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Eine Mikrozephalie liegt vor, wenn der frontookzipitale Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile oder 2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts für Alter und Geschlecht liegt.	

Ergänzung zur Empfehlung: Wir empfehlen die Verwendung von Standardabweichungskurven zur Definition einer Mikrozephalie. Wir sind uns aber bewusst, dass Perzentilenkurven derzeit in Deutschland präferiert werden und somit die Diagnosestellung meist über diese erfolgt. Sollte eine Mikrozephalie anhand einer Perzentilenkurve diagnostiziert werden, so ist im weiteren Verlauf das Ausmaß der Mikrozephalie anhand von Standardabweichungen zu beurteilen.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Zur Definition und Beurteilung der Ausprägung der Mikrozephalie sollen Standardabweichungen herangezogen werden.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Referenzwerte der KiGGS-Studie (6) sollen in Kombination mit den Neugeborenenwerten der Studie Voigt et al. 2006 (10) der Beurteilung von Kopfumfangswerten zu Grunde gelegt werden.	

Ergänzung zur Empfehlung: Die entsprechenden Kurven zur Auswertung der anthropometrischen Daten stehen im Anhang der Leitlinie zur Verfügung.

Pränatal gibt es ähnlich wie postnatal keine einheitliche Definition der Mikrozephalie. Die meisten Ultraschall-Dokumentationsprogramme verwenden Perzentilenkurven und die Verdachtsdiagnose einer Mikrozephalie besteht oft bei einem Kopfumfang < 5. Perzentile, was -1,65 Standardabweichung entspricht. Besser ist es, in solchen Situationen die 3. Perzentile für das Gestationsalter zugrunde zu legen, entsprechend -1,88 Standardabweichungen. Bei einem Kopfumfang von -2 SD sollten diagnostische Schritte eingeleitet werden, um eine (progrediente) Mikrozephalie rechtzeitig zu erkennen (12). Dies gilt auch, wenn unter prognostischen Aspekten eher eine Grenze des Kopfumfangs von -3 SD sinnvoll erscheint (13).

Die Problematik der Verwendung unterschiedlicher Normwert-Kurven zur Auswertung der Kopfumfangsdaten besteht auch bei der Interpretation pränataler Kopfumfangsdaten. Hier wurden in den letzten 40 Jahren national und international viele Referenzkurven publiziert, die sich aber u.a. ob der Grenzen zwischen „normal“ und „abnorm“ unterscheiden (4, 5, 14-18). In Ultraschallgeräten hinterlegten Dokumentationsprogrammen zur Erstellung eines Ultraschallbefundes sind nicht nur in Deutschland verschiedene Referenzkurven hinterlegt, was eine Vereinheitlichung erschwert. Neuerdings hat eine internationale Arbeitsgruppe viele sonographische Normkurven anhand von mehr als 17.000 Daten erstellt (5). Das Ziel der Gruppe war, die ‘WHO Child Growth Standards’ auf die fetale und neonatale Zeit zu erweitern. Die Arbeitsgruppe Intergrowth-21st bietet u.a. für die Beurteilung eines pränatal ermittelten Kopfumfangs online Kurven, Tabellen und einen Rechner mit hinterlegten Perzentilen- und Standardabweichungs-Werten (z-Score) an (siehe Datei im Anhang und Webseite <https://intergrowth21.tghn.org>). Wir empfehlen die Verwendung dieser Kurven.

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
In der pränatalen Diagnostik liegt der Verdacht auf eine Mikrozephalie vor, wenn der Kopfumfang unterhalb der 3. Perzentile oder mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts (< -2 SD) für das Gestationsalter liegt. Eine Mikrozephalie gilt als gesichert, wenn der Kopfumfang weniger als 3 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwerts (< -3 SD) für das Gestationsalter liegt.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Leitliniengruppe empfiehlt das Heranziehen der Intergrowth-21st-Studie-Referenzwerte (5) zur Beurteilung des pränatalen Kopfumfangs.	

4.3. Klassifikation der Mikrozephalie

Liegt eine Mikrozephalie vor, so hilft eine Klassifikation der Mikrozephalie die weiteren diagnostischen Schritte zu leiten. Die Leitliniengruppe empfiehlt die Verwendung folgender Klassifikationen, wie im Folgenden weiter erläutert und in Abb. 2 graphisch dargestellt:

- primäre oder sekundäre Mikrozephalie
- isolierte, nicht-syndromale oder syndromale Mikrozephalie
- proportionierte oder nicht-proportionierte Mikrozephalie
- familiäre oder nicht-familiäre Mikrozephalie

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Zur Differenzierung zwischen einer primären und sekundären Mikrozephalie sollte der Kopfumfang bei der Vorsorgeuntersuchung U2 herangezogen werden, da der Kopfumfang bei der U1 (am Tag der Geburt bzw. wenige Tage postnatal) oft durch den Geburtsvorgang verändert ist.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Mikrozephalie soll als primär bei der Vorsorgeuntersuchung U2 vorhanden oder sekundär erst im Laufe des Lebens aufgetreten (d.h. nach der Vorsorgeuntersuchung U2) klassifiziert werden.	

Ergänzung zur Empfehlung: Bei Manifestation der sekundären Mikrozephalie im ersten Lebensjahr empfehlen die Autoren die Verwendung des Begriffes einer „frühinfantilen“ Mikrozephalie. Die Autoren der Leitlinie distanzieren sich von einer parallel verwendeten Klassifikation, wonach eine primäre Mikrozephalie mit einer hereditären/genetischen Form und eine sekundäre Mikrozephalie mit einer nicht-genetischen Form gleichgesetzt wird. Hier sollten aus unserer Sicht die Begriffe hereditär/genetisch bzw. erworben verwandt werden.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Leitliniengruppe klassifiziert eine Mikrozephalie als proportioniert , wenn der Kopfumfang und die Körperlänge in gleichem Maße unterhalb -2 SD bzw. der 3. Perzentile liegen. Eine disproportionierte Mikrozephalie liegt vor, wenn die Körperlänge nicht in gleichem Maße wie der Kopfumfang unterhalb -2 SD bzw. der 3. Perzentile liegt.	

Je nach zusätzlichem Vorliegen einer Entwicklungsstörung/Intelligenzminderung, anderer neurologischer oder psychiatrischer Symptome, ZNS-Fehlbildungen und/oder struktureller oder funktioneller Auffälligkeiten anderer Organe oder Gewebe sollte zwischen einer isolierten, einer nicht-syndromalen und einer syndromalen Mikrozephalie unterschieden werden:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Leitliniengruppe klassifiziert eine Mikrozephalie als isoliert , wenn keine weiteren klinischen Auffälligkeiten vorliegen, auch keine Entwicklungsstörung oder Intelligenzminderung.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Leitliniengruppe klassifiziert eine Mikrozephalie als nicht-syndromal , wenn neurologische/psychiatrische Symptome, aber keine Fehlbildungen oder Dysmorphien vorliegen.	

Ergänzung zur Empfehlung: Neurologische oder psychiatrische Symptome umfassen u.a. Entwicklungsstörungen/Intelligenzminderung, Epilepsien, Bewegungsstörungen, Verhaltensauffälligkeiten und Muskelhypotonie ohne morphologisches Korrelat in der zerebralen Bildgebung.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Leitliniengruppe klassifiziert eine Mikrozephalie als syndromal , wenn ZNS-Fehlbildungen vorliegen und/oder zusätzliche Organe und/oder Gewebe strukturell oder funktionell betroffen sind.	

Ergänzung zur Empfehlung: Bei Vorliegen von Hirnfehlbildungen zusätzlich zu einer Mikrozephalie liegt damit definitionsgemäß eine syndromale Mikrozephalie vor. Eine syndromale Mikrozephalie liegt ebenso vor, wenn eine Längenwachstumsstörung vorliegt. Unter der vorgenannten Längenwachstumsstörung sind keine Kinder mit einer Dystrophie gemeint, bei denen zuerst das Längenwachstum und erst im Verlauf der Kopfumfang betroffen ist (siehe auch AWMF-Leitlinie S1 „Gedeihstörungen“, Reg.nr. 068-029).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Von einer familiären Mikrozephalie ist zu sprechen, wenn außer dem Indexpatienten mindestens ein weiteres Familienmitglied 1.-3. Grades eine Mikrozephalie aufweist.	

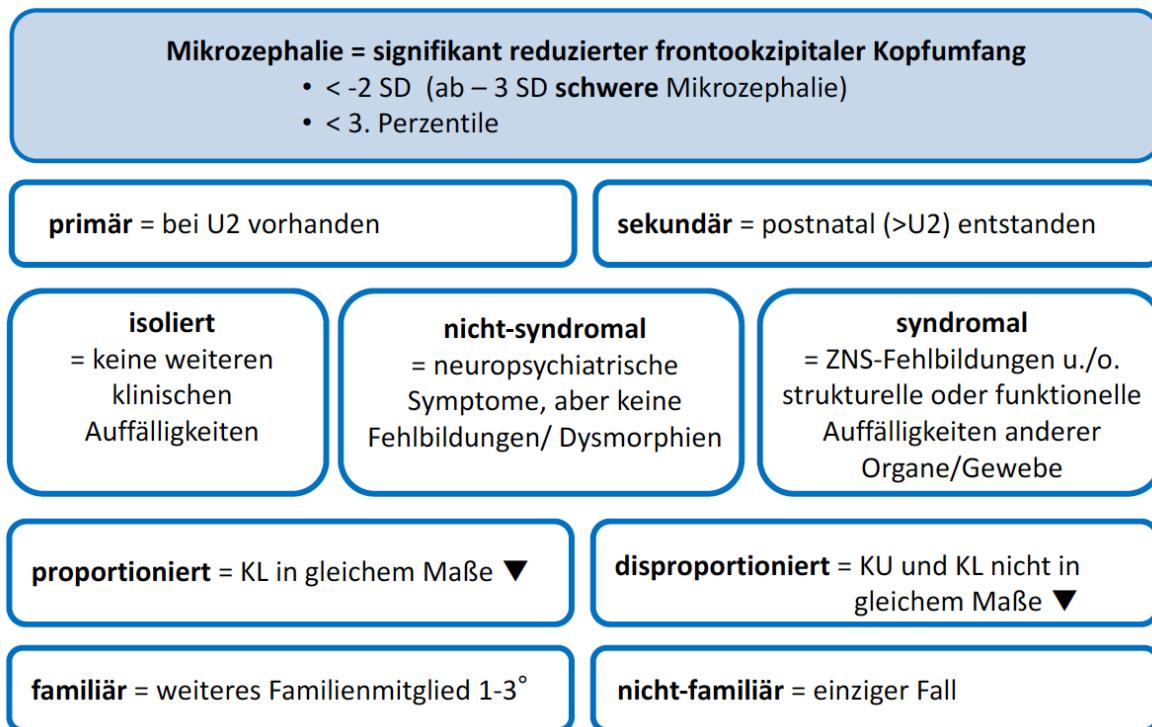


Abb. 2. Definition und Klassifikation der Mikrozephalie. Zur Beurteilung der Kopfumfangsdaten sollen die Referenzwerte der KiGGS-Studie (6) in Kombination mit den Neugeborenenwerten der Studie Voigt et al. 2006 (10) herangezogen werden.

4.4. Epidemiologie

Es liegen national und international keine einheitlichen Daten zu Inzidenz und Prävalenz der Mikrozephalie vor. Die national und international unterschiedlichen Angaben begründen sich neben der unvollständigen Datenerhebung in der uneinheitlichen Definition und Klassifikation der Mikrozephalie, der fehlenden Differenzierung zwischen primärer und sekundärer Form und der fehlenden Erfassung sekundärer Formen bei Perinatalerhebungen. Unter der Annahme einer bisher nicht bestätigten Normalverteilung würden knapp 3% der Bevölkerung eine Mikrozephalie aufweisen (19, 20). In der Literatur variieren die Angaben der Inzidenz einer primären Mikrozephalie zwischen 1:1000 und 1:8500 Lebendgebüten (21-27). Für Deutschland wurden in der Prävalenz- und Inzidenzberechnung des „Geburtenregister Mainzer Modell“ im Zeitraum 1993-2012 bei 65.000 Geburten 140 Kinder mit einer primären Mikrozephalie registriert. Die Zahl entspricht einer Inzidenz der primären Mikrozephalie von 2:1000 Geburten (0,2%) in Deutschland. Von den n=140 Kindern bestand bei 25% (n=35) der V.a. eine syndromale bzw. hereditäre Mikrozephalie und bei 10-15% (n=16) der V.a. eine konnatale Infektion als Ursache der Mikrozephalie. Bei 64% (n=89) der Kinder – von denen 67% (n=60) eine schwere primäre Mikrozephalie aufwiesen - blieb die Genese der Mikrozephalie unklar. Werden die Prävalenzen des Mainzer Geburtenregisters zugrunde gelegt, dann werden in Deutschland pro Jahr ca. 1.600 Kinder (Geburtenzahl im Jahr 2017 n=785.000) mit einer primären Mikrozephalie geboren (Statistisches Bundesamt, www.destatis.de).

Die Angaben zur Prävalenz einer kombinierten Entwicklungsstörung oder Intelligenzminderung bei Mikrozephalie sind nicht einheitlich und liegen Kohorten-abhängig zwischen 11–65% (1, 2). Es scheint eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Mikrozephalie und der Schwere der kognitiven Beeinträchtigung zu bestehen (28-30), und es gibt Hinweise, dass die erworbene Mikrozephalie mit Manifestation vor dem ersten Geburtstag (entsprechend einer frühinfantilen Mikrozephalie) mit einer schwereren Intelligenzminderung korreliert. In Kohorten von Kindern mit psychomotorischer Entwicklungsstörung wird die Prävalenz der Mikrozephalie zwischen 6,5–53%, im Durchschnitt mit 20–24% angegeben (1, 31-34). Aber auch in einer Untersuchung von 1006 Schülern einer Regelschule lag die Prävalenz einer Mikrozephalie bei 1,9% (35).

5. Anamnese und Untersuchungsbefund

5.1. Anamnese

Der erste Schritt bei einem Kind mit Mikrozephalie besteht im Erheben einer ausführlichen Anamnese. In einer retrospektiven Untersuchung der klinischen Verläufe von 680 Kindern und Jugendlichen mit Mikrozephalie führte bei circa einem Drittel der Patienten die Kombination aus Anamnese, Untersuchungsbefund und populationsspezifischen Gegebenheiten zur Einleitung einer gerichteten diagnostischen Abklärung und zu einer Diagnose bzw. Verdachtsdiagnose (2). Die Erhebung einer standardisierten Anamnese unterstützt die weitere Diagnostik und die Evaluation von Komorbiditäten.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen einer Mikrozephalie soll eine ausführliche Anamnese erhoben werden, diese umfasst die Schwangerschafts-, Perinatal-, Eigen-, Familien- und Sozialanamnese.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen einer Mikrozephalie soll der Verlauf des Kopfwachstums anhand der Perzentilen- oder Standardabweichungskurven dokumentiert werden.	

Zur Unterstützung sind wesentliche zu erfragende Aspekte in einem standardisierten Erhebungsbogen im Anhang der Leitlinie aufgeführt.

5.1.1. Anamnese bei primärer Mikrozephalie

Wichtig bei der Evaluation der **Schwangerschaftsanamnese** ist die Erfassung der Vorsorgeuntersuchungen inkl. der infektiologischen Untersuchungen, Monitoring des intrauterinen Wachstums (Entwicklung der Körpermaße *in utero*) und Pränataluntersuchungen wie Sonographie, fetale MRT und genetische bzw. laborchemische Untersuchungen. Es sollte nach dem Prozess der Schwangerschaftsentstehung gefragt werden (spontan, hormon-induziert, Insemination, *In-vitro*-Fertilisation (IVF), Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)). Die Dokumentation der Kopfumfänge im Mutterpass erlaubt möglicherweise eine genauere Bestimmung des Zeitpunktes (Gestationsalter), zu dem die Mikrozephalie erstmals aufgefallen ist, ob es sich dabei um einen isolierten Befund gehandelt hat oder eine globale intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) vorlag. Schwangerschaftskomplikationen müssen gezielt erfragt werden: Traumen (auch Operationen) in der Schwangerschaft, mütterliche Erkrankungen (Phenylketonurie (PKU), onkologische Erkrankungen, Infektionen, schwerste Plazentainsuffizienz), Teratogene, disruptive Ereignisse (z.B. intrauteriner Fruchttod bei Mehrlingsschwangerschaft, vaskuläres Ereignis (Stroke)), Medikamente (besonders Antikonvulsiva (36, 37)), Drogen (besonders Alkohol, Metamphetamin („Crystal“), Kokain (38, 39)), (restriktive) Ernährungsgewohnheiten der Mutter, Schwermetalle (Blei/Quecksilbervergiftungen) oder Bestrahlung. Wir verweisen hier auch auf die beiden S3-AWMF-Leitlinien „Fetale Alkoholspektrumstörungen, FASD-Diagnostik“ (Reg.nr. 022-025) und „Metamphetamin-bezogene Störungen“ (Reg.nr. 038-024). Wichtig ist auch die Erhebung der Reiseanamnese, u.a. mit der Frage, ob während der Schwangerschaft ein Aufenthalt in einem ZIKA-Epidemiegebiet bestand.

In der **Perinatalanamnese** sollten Basisparameter auch anhand des Kinder-Untersuchungsheftes erfasst werden (Schwangerschaftswoche, Geburtsmaße, Geburtsmodus, NapH, APGAR, postnatale Anpassung, Hüfttyp, Hörvermögen, Neugeborenenscreening). Des Weiteren sollte der Verlauf der Neonatalperiode beurteilt werden. Das Vorliegen von Geburtskomplikationen (insbesondere perinatale Asphyxie, Frühgeburtlichkeit, etc.) mit möglicherweise nachfolgenden Komplikationen wie Infektionen oder Beatmungspflichtigkeit sollen gezielt erfragt werden. Von Bedeutung ist darüber hinaus die Vordiagnostik bei Mutter und Kind.

Eine ausführliche **Familienanamnese** erfasst die Konsanguinität der Eltern, Ethnizität, vorangegangene Fehl/Totgeburten der Eltern und Erkrankungen in der Familie (siehe jeweilige Unterkapitel). Dabei ist insbesondere von Bedeutung, ob genetisch bedingte Erkrankungen, Behinderungen, Fehlbildungen oder entwicklungsneurologische Erkrankungen mit oder ohne Mikrozephalie in der Familie bereits bekannt sind oder vermutet werden - vor allem bei bisherigen Kindern, bei den Eltern, Geschwistern der Eltern und deren Kindern. Bestehen derartige Auffälligkeiten in der Familie, sollten die Befunde der betroffenen Angehörigen angefordert und berücksichtigt werden. Die Anamnese und der bisherige klinische Verlauf sollten eine Einschätzung der **Immunkompetenz** ermöglichen und die wesentlichen Charakteristika erfassen, die mit einem Immundefekt assoziiert vorkommen können (siehe Kapitel 6.1.2.).

5.1.2. Anamnese bei sekundärer Mikrozephalie

Das Erheben der Anamnese bei der Abklärung einer sekundären Mikrozephalie unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Anamnese bei Vorliegen einer primären Mikrozephalie, muss aber neben pränatalen und perinatalen Einflussfaktoren ergänzend den weiteren klinischen Verlauf inkl. der neurokognitiven und motorischen Entwicklung und psychosoziale Faktoren, der Schulbildung (z.B. Kindertagesstätte mit Integrationsstatus, Regelschule, Förderschule), weitere Ausbildung, Integration in die Arbeitswelt einschließen. Gerade bei perinatalen Komplikationen wie einer perinatalen Infektion oder hypoxisch-ischämischen Enzephalopathie kann eine sekundäre, meist frühinfantile Mikrozephalie auftreten. Fragen können durch den betreuenden Kinder- und Jugendmediziner oder bei Erwachsenen durch den Hausarzt abgeklärt werden.

Es sollte bei Vorliegen einer sekundären Mikrozephalie anhand des Verlaufs des im Vorsorgeheft vermerkten Kopfwachstums versucht werden, den **Zeitpunkt einzugrenzen**, zu dem das Abweichen der individuellen Kopfumfangskurve auf einen Wert < 3. Perzentile bzw. <-2 SD erstmals erkennbar war. In diesem Zusammenhang ist auch zu eruieren, ob zum gleichen Zeitpunkt ein ähnliches Abweichen von Körperlänge und –gewicht vorlag (siehe auch AWMF-S1-Leitlinie ‚Gedeihstörungen‘, Reg.Nr. 068-029). Es sollte nach **externen Faktoren** gefragt werden, die den perzentilenflüchtigen Kurvenverlauf erklären könnten. Hierzu zählen u.a. ZNS-Infektionen, epileptische Anfälle, interkurrente Erkrankungen, Operationen, Medikamenteneinnahmen, Schädelbestrahlungen, Unfälle mit Schädel-Hirn-Beteiligung, Deprivation.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Beim Vorliegen einer sekundären Mikrozephalie sollte das Alter bei erster Dokumentation des Kopfumfangs < 3. Perzentile bzw. <-2 SD angegeben werden, da dieses einen Rückschluss auf Ursachen zulassen und die Diagnostik leiten kann.	

5.2. Klinischer Untersuchungsbefund

Die pädiatrisch- bzw. internistische-neurologische Untersuchung erfolgt unter besonderer Berücksichtigung der Differenzialdiagnosen und bekannten Komorbiditäten der Mikrozephalie. Zur Unterstützung sind wesentliche zu erfassende Aspekte in einem standardisierten Erhebungsbogen im Anhang aufgeführt (siehe 11.3.).

Beim Patienten gilt es durch Bestimmung der anthropometrischen Daten (mindestens Körperlänge, Gewicht, Kopfumfang) u.a. zu beurteilen, ob eine proportionierte (kombiniert mit Kleinwuchs) oder eine disproportionierte Mikrozephalie vorliegt. Die Berücksichtigung weiterer, über die Mikrozephalie hinausgehender, Auffälligkeiten erlaubt möglicherweise bereits eine Einordnung der Mikrozephalie und die Auswahl ergänzender spezialisierter Untersuchungen. Hier kann die Berücksichtigung von assoziierten Fehlbildungen, Dysmorphiezeichen und kutanen Auffälligkeiten des Kindes erste Hinweise geben (z.B. disproportionierte Schädelform bei Kraniosynostosen, siehe Kapitel 5.3.). Bei der Untersuchung sollte berücksichtigt werden, dass bei syndromaler Mikrozephalie häufig kardiale und urogenitale bzw. Nierenfehlbildungen assoziiert sind (siehe Kapitel 6.3). Die neurologische Untersuchung sollte im Kindesalter eine Einschätzung des Entwicklungsstandes einschließen. Gibt es außer der Mikrozephalie mit Kopfumfang zwischen -2 und -3 SD keinen Anhalt für klinische Auffälligkeiten, ist der Entwicklungsstand des Patienten altersentsprechend bzw. unauffällig und ist das Kopfumfangswachstum im Kindesalter perzentilentreu, so ist eine weitere Diagnostik zu dem Zeitpunkt nicht notwendig. In dem Fall sollte eine klinische Verlaufsbeobachtung über den niedergelassenen Pädiater erfolgen.

Die Einschätzung der **kognitiven und motorischen Entwicklung** ist mitentscheidend für die Klassifikation der Mikrozephalie und damit für die Einleitung weiterer diagnostischer Schritte. Die Indikation zur Durchführung einer Entwicklungsdiagnostik oder Intelligenztestung ergibt sich aus der Anamnese und dem Untersuchungsbefund. Bei klinischem Verdacht eine Entwicklungsstörung oder Intelligenzminderung oder bei unklarem Befund soll aufgrund des hohen Risikos der Entwicklung einer solchen eine Entwicklungsdiagnostik bzw. Intelligenztestung entsprechend der S2k-AWMF-Leitlinie ‚Intelligenzminderung‘ (Reg.nr. 028-042) eingeleitet werden. Gibt es in der klinischen Untersuchung keinen Anhalt für eine Entwicklungsbeeinträchtigung und/oder Intelligenzminderung, eine syndromale Mikrozephalie oder eine spezifische Erkrankung, kann zunächst auf eine weitere neuropsychologische Diagnostik verzichtet werden.

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen einer Mikrozephalie sollen der internistisch-neurologische Status beurteilt und die Kognition und das Verhalten eingeschätzt werden.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Kindern mit Mikrozephalie soll die internistisch-neurologische Untersuchung durch einen Pädiater oder Neuropädiater erfolgen.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Verdacht auf Entwicklungsstörung oder Intelligenzminderung soll eine Entwicklungsdiagnostik bzw. Intelligenztestung erfolgen.	

Kommentar zur Empfehlung: Die altersabhängige Entwicklungsdiagnostik oder neuropsychologische Testung folgt der S2k-AWMF-Leitlinie „Intelligenzminderung“ (Reg.nr. 028-042).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Ergeben sich aus der klinischen Untersuchung des Kindes auffällige Befunde oder können bestimmte Organsysteme nicht ausreichend beurteilt werden, sollten ergänzende Untersuchungen durch entsprechende Fachgruppen erfolgen.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Kindern mit isolierter primärer Mikrozephalie und einem Kopfumfang zwischen -2 und -3 SD kann nach dem Kleinkindesalter auf weitere Verlaufskontrollen verzichtet werden.	

Ergänzung zur Empfehlung: Bei den klinischen Verlaufskontrollen ist insbesondere auf einen perzentilenflüchtigen Verlauf des Kopfumfangs, eine Entwicklungsstörung bzw. Intelligenzminderung und ein fokal-neurologisches Defizit zu achten.

5.3. Schädeldeformitäten und Mikrozephalie

Eine primäre oder frühinfantile sekundäre Mikrozephalie kann Folge einer Wachstumsstörung des Schädelknochens im Rahmen einer Kraniosynostose sein. Unter einer Kraniosynostose versteht man eine frühzeitige Ossifizierung der Wachstumsfugen im Bereich der Schädelknochen. Man unterscheidet primäre von sekundären Kraniosynostosen, wobei es sich bei der primären Form um eine Entwicklungsstörung der Schädelnähte an sich handelt während die sekundäre Form als Folge einer anderen Erkrankung auftritt (40). Es ist eine AWMF-Leitlinie zum Thema „Diagnostik und Therapie von Patienten mit Kraniosynostosen“ in Vorbereitung (AWMF Reg.nr. 007-108).

Bei Vorliegen einer Kraniosynostose kommt es zu typischen und klinisch meist leicht zu erkennenden Schädeldeformitäten mit prominent tastbaren betroffenen Schädelnähten, so dass die Beurteilung der Schädelform bei Patienten mit Mikrozephalie wichtig ist. Zu möglichen Schädeldeformitäten gehören die Dolichocephalie (Längsschädel) oder Scaphocephalie (Kahnschädel) bei Sagittalnahtsynostose, die Trigonocephalie (Dreiecksschädel) bei Frontalnahtsynostose, die vordere Plagiocephalie (asymmetrische Schädelabflachung) bei einseitiger Coronarnahtsynostose oder die hintere Plagiocephalie mit zusätzlicher Asymmetrie der Ohr-Achse bei Lambdanahtsynostose. Sind die Koronarnähte beidseitig betroffen, kommt es typischerweise zu einer Turricephalie (Turmschädel) in Kombination mit einer Brachycephalie (Kurzsädel) (Abb. 3). Somit kann eine einfache Kraniosynostose oft klinisch ohne zusätzliche radiologische Diagnostik erkannt werden (41, 42).

Die Ursache einer primären Kraniosynostose kann multifaktoriell (Interaktion von Umwelteinflüssen mit genetischen Faktoren) oder primär genetisch sein. Eine genetische Ursache wird derzeit bei ca. 25-30% der Patienten mit primärer Kraniosynostose identifiziert, insbesondere, wenn Syndrome wie zum Beispiel das Apert-, Crouzon-, Muenke-, Pfeiffer- oder Saethre-Chotzen-Syndrom vorliegen (40, 43, 44). Aufgrund der Dynamik der aktuell identifizierten genetischen Ursachen verweisen wir zusätzlich auf OMIM (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>) und Orphanet (<https://www.orpha.net>). Ursache einer sekundären Kraniosynostose kann ausbleibendes Hirnwachstum als Folge einer (auch) das Gehirn betreffenden Erkrankung mit reduziertem Hirnwachstum oder mit Hirnatrophie sein. Da sich hierbei zumeist alle Knochennähte gleichzeitig verfrüht verschließen, ergibt sich eher eine harmonisch verkleinerte Kopfform, welche allenfalls lagerungsbedingt eine vordere und hintere Plagiocephalie als Parallelverschiebung aufweisen kann. Zudem können endokrine und metabolische Erkrankungen wie

eine Hyperthyreose oder eine Hypophosphatämie und eine intrakranielle Hypotension (z.B. Überdrainage) zu einer vorzeitigen Verknöcherung auch einzelner Schädelnähte führen.

Ist nur eine Knochennaht beteiligt, so führt dies nach heutigem Kenntnisstand vor allem im Kleinkindesalter nur selten zur Steigerung des intrakraniellen Drucks und/oder zu neurokognitiven Entwicklungseinschränkungen. Die Wahrscheinlichkeit einer intrakraniellen Drucksteigerung und einer sekundären neurokognitiven Entwicklungsstörung ist sehr viel wahrscheinlicher, wenn mehrere Schädelnähte frühzeitig betroffen sind. Somit besteht bei einer nur eine Knochennaht betreffenden Kraniosynostose lediglich eine relative Indikation zu einer plastischen Dekompression oder Rekonstruktion. Allerdings können sich bei stärkerer Ausprägung der Schädeldeformität später im Adoleszenten- oder jungen Erwachsenenalter klinische Symptome eines erhöhten intrakraniellen Drucks zeigen. Im Falle von mehreren beteiligten Knochennähten besteht dagegen die klare Indikation zur operativen Dekompression oder Expansion des Schädels mittels plastischer Rekonstruktionstechniken (45).

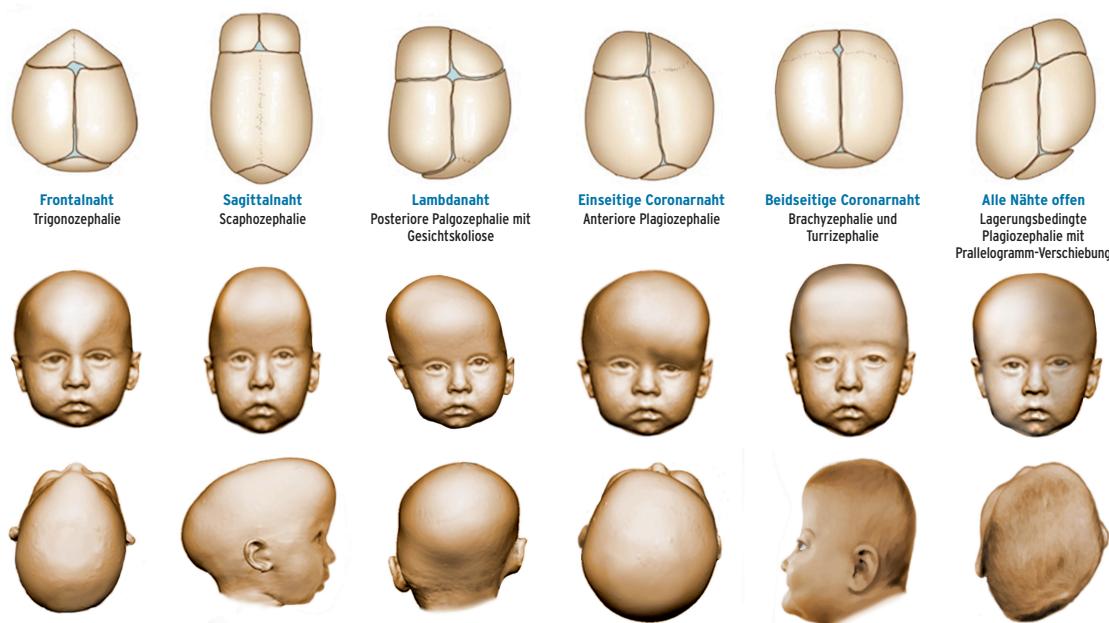


Abb. 3. Typische Schädeldeformitäten bei Kraniosynostose. Eine einfache Kraniosynostose kann meist klinisch ohne zusätzliche radiologische Diagnostik erkannt werden.

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen einer Mikrozephalie soll eine Wachstumsstörung des Schädelknochens (Kraniosynostose) ausgeschlossen werden.	

Empfehlung	Starker Konsens (90%)
Besteht der Verdacht auf eine Kraniosynostose soll der Patient in einer Kraniofazialen Sprechstunde vorgestellt werden.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Verdacht auf Vorliegen einer intrakraniellen Drucksteigerung sollen als Teil der Basisdiagnostik eine Augenarztuntersuchung inkl. Funduskopie und (so möglich) eine Schädelsonographie erfolgen.	

Kommentar zur Empfehlung: Die Diagnose einer Stauungspapille im Rahmen eines erhöhten intrakraniellen Drucks wird in erster Linie nach klinischem Befund gestellt. Ergänzend hat sich die optische Kohärenz-Tomographie (OCT) als sehr hilfreich erwiesen, da mittels dieser die Dicke der peripapillären retinalen Nervenfaserschicht gemessen werden kann. Dies kann in fraglichen Fällen die Entscheidung, ob eine Papillenschwellung vorliegt oder nicht, erleichtern. Darüber hinaus ist die OCT für den longitudinalen Verlauf wichtig, da Veränderungen in der Nervenfaserschichtdicke präzise quantifiziert und somit der Befund um einen objektiven Parameter erweitert werden kann. Die Genauigkeit der Dickenmessung der retinalen Nervenfaserschicht liegt derzeitig bei OCTs bei 2-5 µm.

6. Diagnostik bei Mikrozephalie

6.1. Labordiagnostik

Laborchemische Untersuchungen können zur Differenzierung zwischen einer erworbenen und angeborenen, insbesondere metabolisch- oder infektiologisch-induzierten Mikrozephalie beitragen und in Folge zu einer Diagnose führen. Zudem können mit der Grunderkrankung assoziierte Komplikationen und Komorbiditäten identifiziert werden, wie beispielsweise eine Anämie oder ein Immundefekt. Dennoch gibt es mit wenigen Ausnahmen **keine laborchemischen Screeningparameter** in der Diagnostik der Mikrozephalie. Eine Ausnahme bietet die zeitlich sehr eingeschränkte Möglichkeit einer CMV-Untersuchung (siehe Kapitel 6.1.1) zur Evaluation einer möglichen intrauterinen Infektion in den ersten beiden Lebenswochen. Zudem gibt es einige mit primärer Mikrozephalie einhergehende Immundefekte, die postnatal nicht anhand von Anamnese und Klinik identifizierbar sind, für die aber ein frühzeitiger Therapiebeginn prognoseentscheidend sein kann. Somit ist eine frühzeitige immunologische Basisdiagnostik als Screening-Untersuchung sinnvoll (siehe Kapitel 6.1.3).

Bei Vorliegen einer Dystrophie ist eine Stufendiagnostik entsprechend der AWMF-Leitlinie „Gedeihstörung“ (Reg. 068/002) indiziert. Bei dringendem Verdacht auf Alkoholkonsum in der Schwangerschaft ist eine Bestimmung von Ethylester im Mekonium des Neugeborenen möglich, auch wenn dies keineswegs zur Standarddiagnostik gehört.

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen einer primären Mikrozephalie unklarer Genese sollen eine CMV-Diagnostik in den ersten beiden Lebenswochen und eine immunologische Basisdiagnostik erfolgen (siehe Kapitel 6.1.1. und 6.1.2.).	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Es gibt keine laborchemischen Screeningparameter in der Diagnostik der sekundären Mikrozephalie, sondern die laborchemische Diagnostik sollte vom klinischen Erscheinungsbild geleitet werden.	

6.1.1. Infektiologische Diagnostik bei Mikrozephalie

Virale, bakterielle und parasitäre Infektionen können, wenn auch selten, zu einer Mikrozephalie führen. Die Schätzung der Prävalenz konnataler Infektionen als Ursache einer primären Mikrozephalie bewegt sich in einem breiten Rahmen, je nach Herkunft des Kindes (46). Die Prävalenz konnataler Infektionen als Ursache der primären Mikrozephalie wurde auf 16% aller Mikrozephalien in New York geschätzt (47). Eine retrospektive Multicenter-Studie in Deutschland ergab eine Prävalenz konnataler Infektionen von 6% unter allen Mikrozephalie-Fällen, deren Ursache geklärt werden konnte, wobei 41% der Fälle ungeklärt blieben (2). Die Inzidenzen der relevanten Infektionen divergieren sehr stark.

Am häufigsten sind in Deutschland konnatale Infektionen mit **Zytomegalievirus (CMV)**, Primärinfektion 2-6 von 1000 Neugeborenen) und **Toxoplasma gondii** (1-2 von 1000 Neugeborenen). Das Geburtenregister Mainz schätzt die Inzidenz der Mikrozephalie auf 2 von 1000 Geburten. Bei 10 bis 15% der Fälle mit primärer Mikrozephalie des Geburtenregisters Mainz bestand der Verdacht auf eine konnatale Infektion (21). Die Inzidenzen der durch CMV oder Toxoplasma verursachten Mikrozephalien sind jedoch unbekannt. Konnatale CMV-Infektionen können durch eine Primärinfektion der Mutter in der Schwangerschaft oder durch die Reaktivierung einer bereits länger zurückliegenden und damit latenten CMV-Infektion verursacht werden, insbesondere, wenn die Infektion des Fetus in den ersten 20 SSW erfolgt. CMV-Reaktivierungen führen viel weniger häufig zu fetalen Infektionen und haben im Fall einer fetalen Infektion meist weniger gravierende gesundheitliche Folgen für das Neugeborene als eine CMV-Primärinfektion der Schwangeren (48-52). Weitere Informationen zu Toxoplasmose können Infobox 1 entnommen werden.

Alle anderen Erreger konnataler Infektionen wie VZV, HSV, HIV, LCMV, Rötelnvirus, Treponema pallidum, Zikavirus folgen mit weitem Abstand, so dass Mikrozephalien aufgrund solcher Infektionen als Raritäten einzustufen sind (53) (siehe Infoboxen 2 und 3). Auch weitere virale, bakterielle und parasitäre Infektionen können, wenn auch selten, zu einer Mikrozephalie führen. Die Inzidenzen der relevanten Infektionen divergieren sehr stark. In Infobox 1 werden einzelne wichtige virale, bakterielle und parasitäre Erreger genannt.

Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie

Durch die Zikavirus-Epidemie 2015 in Brasilien wurde das Virus als Ursache einer primären Mikrozephalie weltweit bekannt. Zikavirus-Infektionen wurden in zahlreichen Tropenländern oder -territorien beobachtet, sind allerdings bereits wieder im Abnehmen begriffen (54-57). Beim Erwachsenen sind die Infektionsverläufe häufig symptomlos/arm. In Deutschland wird das Risiko als gering eingeschätzt. Aufgrund der Aktualität der Zikavirus-Epidemie bei Erstellung der Leitlinie werden in der folgenden Infobox die wichtigen Informationen zur kongenitalen Zikavirus Infektion und Mikrozephalie zusammengefasst (Infobox 2).

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (90%)
Bei <u>primärer</u> Mikrozephalie soll im Säuglingsalter eine Untersuchung auf eine kongenitale Infektion mit CMV erfolgen.	

Begründung der Empfehlung: CMV ist die häufigste Ursache einer kongenitalen Infektion. Bei primärer Mikrozephalie ist eine Probenentnahme innerhalb der ersten beiden Lebenswochen, nach Möglichkeit innerhalb der ersten Lebenswoche, für die CMV-Diagnostik anzustreben. Die CMV-Untersuchung ist aber auch im späteren Lebensalter noch sinnvoll. Durch die sehr frühe Probennahme lässt sich eine kongenitale von einer postnatalen Infektion mit großer Wahrscheinlichkeit unterscheiden. Als Probenmaterial für die CMV-PCR ist Urin am besten geeignet. Falls Speichel untersucht wird, ist zu beachten, dass die große Mehrheit der seropositiven stillenden Mütter CMV mit der Muttermilch ausscheidet (58, 59). Bei einer Speichelprobe sollte zwischen dem letzten Stillen und der Probennahme ein Zeitraum von mindestens zwei Stunden liegen. Bei einer positiven Speichelprobe ist die Untersuchung umgehend aus dem Urin des Neugeborenen zu bestätigen. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass die PCR-Kontamination durch Speichel sehr unwahrscheinlich ist (60).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei <u>sekundärer</u> Mikrozephalie unklarer Genese mit Manifestation im ersten Lebensjahr sollte im Säuglingsalter eine Untersuchung auf kongenitale Infektion mit CMV erfolgen.	

Kommentar zur Empfehlung: Die CMV-Untersuchung kann auch nach dem Neugeborenenalter noch sinnvoll sein. Im späteren Lebensalter schließt eine negative CMV-Serologie eine kongenitale CMV-Infektion als Ursache einer Mikrozephalie aus. Bei Nachweis einer positiven Serologie ist die Beweisführung schwieriger. Hier kann der Nachweis einer fetalen Infektion in manchen Fällen durch den ErregerNachweis oder den Nachweis von Antikörpern aus einer für das Neugeborenen-StoffwechselScreening entnommenen Blutprobe auf einer Trockenblutkarte (Guthrie-Karte) erfolgen (49). Die Trockenblutkarten werden in den meisten Bundesländern drei Monate nach der Geburt des Kindes vernichtet. Eine **Trockenblutkarte** kann den Eltern parallel zur Blutentnahme für das NeugeborenenScreening **für eine nachträgliche Diagnostik ausgehändigt** werden und diese z.B. im gelben Untersuchungsheft bis zur Volljährigkeit des Kindes aufbewahrt werden.

Bei der kongenitalen CMV-Infektion können die in Tab. 1 genannten klinisch-radiologischen und laborchemischen Auffälligkeiten auftreten.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Eine gezielte weitere infektiologische Diagnostik sollte bei einer Mikrozephalie in Abhängigkeit von anamnestischen, klinischen, laborchemischen und/oder bildgebenden Auffälligkeiten erfolgen.	

Kommentar zur Empfehlung: Die Leitliniengruppe schließt sich der aktuellen Empfehlung der S2K-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Infektionen“ (AWMF 093-001) an, nach der eine Serumprobe aus der Frühphase jeder Schwangerschaft im jeweiligen Labor für zwei Jahre aufbewahrt werden sollte. Bei Entwicklung einer primären oder sekundären Mikrozephalie kommt eine kongenitale Infektion des Fetus als Ursache in Frage. Eine fetale Infektion ist postnatal nach Monaten oder Jahren meist nicht oder nicht mehr zweifelsfrei zu beweisen. Der Nachweis einer fetalen Infektion wäre zumindest für das erste Lebensjahr möglich, wenn systematisch eine Serumprobe aus der Frühphase jeder Schwangerschaft im Labor archiviert würde. Durch eine vergleichende serologische Untersuchung einer nachgeburtlichen Serumprobe der Mutter mit der archivierten Serumprobe kann eine Serokonversion der Mutter nachgewiesen werden.

Tab. 1. Mögliche Auffälligkeiten bei Neugeborenen mit konnataler CMV-Infektion*

Klinisch-radiologische Auffälligkeiten**	
Allgemeines	<ul style="list-style-type: none"> • Frühgeburtlichkeit • intrauterine Wachstumsretardierung
Haut	<ul style="list-style-type: none"> • Disseminierte Petechien • Verdinikterus (direkte Hyperbilirubinämie) • Purpura • „Blueberry-Muffin-Baby“
ZNS	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrozephalie • Entwicklungsstörung • Epilepsie • Schallempfindungsschwerhörigkeit bis Taubheit • Chorioretinitis inkl. retinale Narben oder Optikusatrophie
Gastrointestinaltrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatosplenomegalie • Enteritis (bis nekrotisierende Enterokolitis)
Respirationstrakt	<ul style="list-style-type: none"> • Pneumonie
Laborchemische Auffälligkeiten	
Klinische Chemie	<ul style="list-style-type: none"> • AST (GOT) > 80 U/L • konjugierte Hyperbilirubinämie
Blutbild	<ul style="list-style-type: none"> • Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie
Liquor	<ul style="list-style-type: none"> • Eiweiß erhöhung

*modifiziert nach (49, 50, 53, 61-64)

**siehe auch Tab. 11 zu möglichen sonographischen Befunden bei konnataler CMV-Infektion

Zur Therapie einer **konnatalen CMV** Infektion bei Neugeborenen kann eine antivirale Therapie mit Ganciclovir (oder Valganciclovir) eingesetzt werden. Der Einsatz dieser Medikamente stellt bei Neugeborenen einen Off-label Versuch dar. Die bisherige Studienlage geht davon aus, dass die frühe virostatiche Therapie das Auftreten weiterer neurosensorischer Schäden verhindern kann (65, 66). Für eine **mütterliche Primärinfektionen** mit CMV in der Frühschwangerschaft existiert seit kurzem ein erfreulicher Therapieansatz mit der intravenösen Applikation von Immunglobulinen während der Schwangerschaft, um eine konnatale Infektion bzw. eine Schädigung des Fetus zu verhindern (63, 67-69). Wir verweisen auf die Empfehlungen des Robert-Koch-Institutes (RKI; www.rki.de).

Infektionen mit Toxoplasma gondii zählen zu häufigsten konnatalen Infektionen. Die Primärinfektion wird im Kindes- und Erwachsenenalter häufig wegen asymptomatischen oder mit nur wenig spezifischen Symptomen („grippaler Infekt“) einhergehenden Verlaufs nicht diagnostiziert. In Deutschland werden pro Jahr nur 7-15 konnatale Infektionen an das RKI (54) gemeldet, aber es wird von einer sehr hohen Untererfassung ausgegangen. Geschätzt treten Infektionen bei ca. 1% aller Schwangeren bzw. 1,3% aller seronegativen Schwangeren auf, und bei ca. 1300 Feten pro Jahr besteht eine Infektion bzw. ca. 340 Neugeborene pro Jahr haben eine symptomatische Toxoplasmose (51, 52). Das größte Gesundheitsrisiko für ein konnatal infiziertes, symptomatisches Kind besteht bei Serokonversion in der 24.-30. Schwangerschaftswoche (70-72). Schwere symptomatische Infektionen sind in der Frühschwangerschaft am höchsten; das Risiko einer diaplazentaren Übertragung dagegen ist in der Spätschwangerschaft am höchsten.

Die typische Trias einer Toxoplasmose-Infektion (Chorioretinitis, Hydrozephalus und zerebrale Verkalkungen) tritt nur bei 2% der symptomatischen Neugeborenen auf, während >80% der Infizierten bei Geburt asymptomatisch sind (73). Die häufigsten sonographischen Befunde sind Hydrozephalus, Mikrozephalie, zerebrale Verkalkung, Oligohydramnion und Hepatosplenomegalie (73). Chorioretinitis ist mit 20-30% die häufigste Spätfolge einer konnatalen Toxoplasmose und kann auch erst im frühen Erwachsenenalter manifest werden (72, 73). Weitere Spätfolgen sind u.a. Hörstörungen, sekundäre Mikrozephalie und Epilepsie (74). Beweisend für eine konnatale Toxoplasmose sind die Persistenz von anti-Toxoplasma-IgG über das 1. Lebensjahr hinaus, der Wiederanstieg von IgG nach Beendigung einer Therapie oder der Nachweis von IgM oder IgA beim Neugeborenen (70). Der Ausschluss einer konnatalen/neonatalen Infektion gelingt beim Nachweis eines Abfalls von IgG unter die Nachweisgrenze nach Beendigung einer spezifischen Therapie (70). Die Therapie mit Pyrimethamin/Sulfadiazin kann eine Negativierung der Toxoplasmose-PCR zur Folge haben.

Die Therapie einer Toxoplasmose-Infektion erfolgt derzeit vor der 16. SSW mit 3 g Spiramycin (3 x 3 Mio IU/Tag), dann mit Pyrimethamin (50 mg am 1. Tag, danach 25 mg/d), Sulfadiazin (< 80 kg KG: 3 g/Td; ≥ 80 kg KG: 4 g/d), Folinsäure (10 mg/d) für mind. 4-6 Wochen (bei positiver PCR aus Fruchtwasser bis zur 36. SSW, bei sonografischem Nachweis von Auffälligkeiten beim Fetus bis zur Geburt). Bei Allergie kommen Sulfonamide und als Alternative Spiramycin zum Einsatz. Regelmäßige Spiegelbestimmung der Wirkstoffe und Kontrolle therapiebedingter Nebenwirkungen sind wichtig, ebenso wie ein Follow-up des Kindes postnatal für mind. 2 Jahre (73, 75).

Infobox 1. Seltene Erreger und Mikrozephalie*

VZV
• fetale Infektion nicht zwingend mit fetaler Erkrankung verbunden (76, 77)
HSV
• nur Einzelfallberichte, keine guten Daten zu intrauterinen Infektionen in Früh-SWS (53, 78-80) • Schätzung aus 1989 in den USA fetales HSV-Syndrom 1:300.000 Geburten (79, 81) • Nachweis von anti-HSV-IgM hat für Diagnostik praktisch keine Bedeutung (82)
Treponema pallidum
• Teil der Routinediagnostik in Frühschwangerschaft laut Mutterschaftsrichtlinien (83) • Primärinfektion bei Erwachsenen in der Regel durch eine Serokonversion diagnostiziert (cave: vorhandene IgG wirken nicht protektiv, somit jederzeit Neuinfektion möglich) • Behandlung von Schwangeren mit fehlender oder unklarer Behandlungsanamnese bei TPPA-Titer > 1:5120 oder einem positiven Lipoidantikörperbefund, selbst bei negativem IgM (84) • Begrenzter Stellenwert einer invasiven Pränataldiagnostik bei infizierten Feten (85) • detaillierte Empfehlungen zur Diagnostik bei Schwangeren, Feten und Neugeborenen bitte der AWMF-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Syphilis“ entnehmen (85).
Parasiten
• Häufigkeit einer durch Parasiten verursachten Mikrozephalie ist unbekannt • Es sind keine Mikrozephalien nach konnataler Infektion mit Plasmodien, Leishmanien, Trypanosomen, Trichomonaden oder humanen Helminthen beschrieben (86-88), aber Mikrozephalie durch konnatale Infektion erscheint bei einigen Parasiten (Plasmodium, Trypanosoma, Leishmania, eventuell Mikrofilarien) möglich. • Parasiten bei entsprechender Herkunft oder Reiseanamnese der Mutter erwägen (im Verdachtsfall an Infektiologen mit tropenmedizinischer Erfahrung wenden). • Malaria-Plasmodien, Trypanosomen, viszerale Leishmania-Spezies, und selten humane Helminthen (Mikrofilarien Oncocerca und Wuchereria; Schistosomen im Tierexperiment) können transplazentar bzw. auf vaginalem Weg (Trichomonas) auf den Fetus übertragen werden • In der Plazenta sequestrierte Parasiten und die lokale Entzündung können den transplazentaren Austausch und Stoffwechsel behindern und zu erniedrigtem Geburtsgewicht, Frühgeburtlichkeit, erhöhter kindlicher Mortalität und Totgeburten führen (88). • Trypanosoma cruzi kann in der chronischen Infektionsphase auch nach Verlassen eines Endemiegebietes vertikal und über mehrere Generationen weitergegeben werden.

*Auswahl, kein Anspruch auf Vollständigkeit

Infobox 2. Zikavirus und Mikrozephalie

Überträger/ Vektor
• Überträgermücken Aedes aegypti und albopictus; Verbreitungsgebiete siehe: https://ecdc.europa.eu/en/disease-vectors/surveillance-and-disease-data/mosquito-maps
Inzidenz in Deutschland und Europa
• In Europa bis 2018 nur Einzelfälle von Mikrozephalien diagnostiziert, die aus dem Höhepunkt der Brasilianischen Zikavirus-Epidemie 2015/2016 stammen und importiert wurden. • Inzidenz der Mikrozephalien in Brasilien wieder stark zurückgegangen, somit in Deutschland eine durch Zikavirus verursachte Mikrozephalie sehr selten; laut Epidemiologischem Jahrbuch des RKI: • In 2016 221 Zikavirus-Infektionen bei Reiserückkehrern und 1 sexuelle Übertragung in Deutschland. 5 infizierte Frauen waren schwanger (57). • In 2017 69 Zikavirus-Infektionen bei Reiserückkehrern mit Schwerpunkt Kuba (40%). Eine infizierte Frau war schwanger. (54).

Fetale Zikavirus-Infektion
<ul style="list-style-type: none"> • Infektion in der Schwangerschaft ist nicht mit Infektion des Feten gleichzusetzen; Häufigkeit der Transmissionsrate und der symptomatischen fetalen Erkrankung sind ungeklärt (89-92). • Risiken einer geschlechtlichen Übertragung der Zikavirus-Infektion und einer dauerhaften, Zikavirus-assoziierten Schädigung werden als so bedeutsam eingeschätzt, dass gemäß einer CDC-Empfehlung Frauen nach einem Aufenthalt in einem Zikavirus-endemischen Gebiet für zwei Monate und Männer für sechs Monate nach Reiserückkehr kein Kind zeugen sollten (93). • Das höchste Risiko einer symptomatischen fetalen Infektion besteht im 1. Trimenon, aber auch späte Infektionen können zu bleibenden Schäden führen (91, 94, 95). • Fetale Zikavirus-Infektion im 1. Trimenon geht mit ausgeprägtem Neurotropismus einher (Folgen u.a. Mikrozephalie, Ventrikulomegalie, diffuse Kalzifizierungen, zerebrale Atrophie, abnorme Gyrierung, neokortikale Hypotrophie/Atrophie, okuläre Anomalien). • Etwa 20% der Fälle in einer Fallstudie gingen ohne Mikrozephalie einher (96). Nach einer fetalen Zikavirus-Infektion kann sich auch eine sekundäre Mikrozephalie entwickeln (97). • Fetale Anomalien konnten in einer kleinen prospektiven Studie erst nach der 20. Schwangerschaftswoche entdeckt werden (95).
Nachweis einer Zikavirus-Infektion in der Schwangerschaft
<ul style="list-style-type: none"> • Nachweis Zikavirus-Infektion: anti-Zikavirus-IgG und -IgM aus Serum und ErregerNachweis mittels PCR aus Blut oder Urin. • IgM-Antikörper sind bis zu 3 Monate nachweisbar. • Sensitivität der PCR ist 2-5 Tage nach Beginn der Symptomatik am höchsten, kann aber auch nach 3 Wochen noch positive Resultate erzielen und ist deshalb auch später indiziert (98). • Der Nachweis von IgG-Antikörpern kann eine durchgemachte Zikavirus-Infektion beweisen (99). • Antikörper gegen andere Flaviviren, die durch Infektion oder Impfung erworben wurden (Dengue, Gelbfieber, FSME) können kreuzreagieren und falsch positive Ergebnisse verursachen.
Nachweis einer Zikavirus-Infektion beim Fetus oder Neugeborenen
<ul style="list-style-type: none"> • Infektionsnachweis: Zikavirus-IgG/IgM aus Serum oder Plasma und Zikavirus-RNA aus Blut, Urin oder Fruchtwasser durch PCR. Negative Befunde schließen eine Infektion des Fetus nicht aus (95); RNA-Nachweis in Amnionflüssigkeit müssen nicht mit bleibenden Schäden des Fetus einhergehen. • Beim mikrozephalen Neugeborenen mit Verdacht auf konnatale Zikavirus-Infektion (z.B. Mückenexposition in Endemiegebieten) sollte innerhalb der ersten beiden Lebenstage o.g. Diagnostik erfolgen (56). • Nationale Referenzzentrum für tropische Infektionserreger, derzeit beim Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin in Hamburg

6.1.1.1. Infektiologische Diagnostik bei primärer Mikrozephalie

Die postnatale Labordiagnostik bei Verdacht auf eine konnatale Infektion mit CMV oder Toxoplasma gondii ist in Tab. 2 zusammengefasst.

Labordiagnose einer konnatalen Infektion mit CMV beim Neugeborenen. Die Diagnose einer konnatalen CMV-Infektion erfolgt beim Neugeborenen mit einer Mikrozephalie vorzugsweise durch den Nachweis von CMV-DNA mittels quantitativer PCR aus Urin, Speichel oder Blut innerhalb der ersten zwei Lebenswochen, am besten innerhalb der ersten Lebenswoche (49, 58). Darüber hinaus ist eine vergleichende serologische Untersuchung eines in der Frühschwangerschaft archivierten mütterlichen Serums (falls vorhanden) mit einem Folgeserum der Mutter aus der Zeit nach der Geburt des Kindes von Bedeutung.

Die serologische Diagnostik aus dem Blut des Neugeborenen ist für den Nachweis einer konnatalen CMV-Infektion nicht sinnvoll, weil bei bis zu 80% der konnatal infizierten Neugeborenen CMV-IgM nicht nachweisbar ist. Ein bereits vorhandener positiver CMV-IgM-Befund beim Neugeborenen kann aber auf eine konnatale Infektion hinweisen. Da IgM-Antikörper unspezifisch reaktiv sein können, muss ein solcher Befund durch direkten PCR-Nachweis aus Urin, Speichel oder Blut des Neugeborenen bestätigt werden (100, 101). Bei einem Nachweis von CMV-IgG beim Neugeborenen kann es sich um mütterliche Leihantikörper handeln. Für detaillierte Empfehlungen zur diagnostischen Vorgehensweise wird auf die S2k-AWMF-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ (Reg.nr. 093/001) verwiesen (102). Bei Unklarheiten in der CMV-Diagnostik empfiehlt es sich, ein Speziallabor, welches Erfahrung mit derartiger Diagnostik hat, zu konsultieren, z. B. das Konsiliarlabor für Zytomegalievirus

mit Schwerpunkt konnatale/postnatale Infektionen, derzeit beim Institut für Medizinische Virologie des Universitätsklinikums Tübingen.

Labordiagnose einer konnatalen Infektion mit *Toxoplasma gondii* beim Neugeborenen. Im Vordergrund der Diagnostik steht die Serologie, d.h. die Bestimmung der anti-Toxoplasma-Antikörper der Klassen IgG, IgM und IgA, und die Avidität der IgG-Antikörper aus dem Serum oder Plasma des Neugeborenen. Darüber hinaus ist eine vergleichende Untersuchung der spezifischen Antikörper zwischen Mutter und Kind im Immunoblot von Bedeutung. Bei Unklarheiten in der Toxoplasmen-Diagnostik empfiehlt es sich, ein Speziallabor, welches Erfahrung mit derartiger Diagnostik hat, zu konsultieren, z. B. das Konsiliarlabor für Toxoplasmose, derzeit beim Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universitätsklinik Göttingen.

Labordiagnose aller anderen Erreger. Für die eventuell durchzuführende Labordiagnose aller anderen Erreger wird auf Tab. 3 und Infoboxen 1 und 2 verwiesen.

6.1.1.2. Infektiologische Diagnostik bei sekundärer Mikrozephalie

Es ist unbekannt, wie häufig eine **konnatale Infektion** nach einer Latenzzeit zu einer sekundären Mikrozephalie führt. Daher sind bei der sekundären Mikrozephalie infektiologische Untersuchungen durchzuführen, wie sie für die primäre Mikrozephalie beschrieben sind. Dies bedeutet, dass auch bei der sekundären Mikrozephalie CMV und *Toxoplasma gondii* im Zentrum der Diagnostik stehen. Eine Labordiagnostik hinsichtlich anderer in Frage kommenden Erreger (siehe 6.1.1.1) ist zu erwägen, wenn entsprechende klinische oder anamnestische Hinweise vorhanden sind. Im Zweifelsfall wird ein infektiologisches Konsil empfohlen (u.a. Infobox 1).

Sollte eine **Meningoenzephalitis im Kindesalter** zu einer sekundären Mikrozephalie führen, so ist die auslösende akute Erkrankung im allgemeinen erinnerlich und oftmals der Erreger bekannt (103-105). Falls die infektiologische Diagnostik während der akuten Erkrankung ohne Ergebnis bleibt, lassen sich bakterielle, fungale, aber auch virale Meningitiserreger retrospektiv meist nicht mehr zweifelsfrei identifizieren. Nach einer Meningoenzephalitis könnte der Nachweis von spezifischen IgG-Antikörpern gegen diverse neurotrope Viren eine Verdachtsdiagnose auch retrospektiv unterstützen. In unklaren Fällen mit entsprechender Anamnese (Tropenaufenthalt, Impfungen?) wird ein infektiologisches Konsil empfohlen.

Tab. 2. Postnatale Labordiagnostik bei Verdacht auf CMV- oder *Toxoplasma gondii*-Infektion.

Erreger	Diagnostik-Methode	Mutter	Kind
CMV	PCR	- PCR kann Primärinfektion und Reaktivierung nicht zuverlässig voneinander unterschieden	- PCR aus Urin, Speichel oder EDTA-Blut in den ersten 2 Lebenswochen (vorzugsweise 1. Woche); später möglichst PCR aus Guthrie-Karte
CMV	Serologie	- Beweis Primärinfektion durch Nachweis Serokonversion in 2 sequentiellen Blutproben (ideal archivierte Vergleichsprobe aus der Früh-SWS oder Zeit kurz vor SWS) -Bestimmung IgG und IgM, niedrige Avidität als Anzeichen für Primärinfektion - Glykoprotein B-AK als Spätmarker - CMV-IgG-negativ bei Mutter bei Geburt schließt CMV als Mikrozephalie-Ursache aus, dann keine CMV-Untersuchung beim Kind	- Serostatus beim Neugeborenen nicht sinnvoll
<i>Toxoplasma gondii</i>	PCR	- nicht indiziert	- nicht indiziert bei Neugeborenen

Toxoplasma gondii	Serologie	<ul style="list-style-type: none"> - bei Verdacht Bestimmung IgG, IgM, IgA und Antikörper-Avidität (wenn positiv, dann Western-Blot) - Toxoplasma-IgG negativ bei der Mutter bei Geburt schließt Toxoplasmose als Mikrozephalie-Ursache aus, dann keine Toxoplasma-Untersuchungen beim Kind 	<ul style="list-style-type: none"> - Neugeborene: IgG, IgM, IgA, Avidität, Western-Blot geeignet zum Nachweis einer kongenitalen Infektion
--------------------------	-----------	---	---

Kommentar zur Tabelle: Für die genannten Erreger gilt, dass zuerst die Mutter untersucht werden sollte. Dies spart bei negativen Ergebnissen Blutentnahmen beim Neugeborenen und vermindert das Risiko einer kindlichen Anämie. Falls bei der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt keine IgG-Antikörper nachzuweisen sind, ist der betreffende Erreger als Ursache einer Mikrozephalie ausgeschlossen, und eine weitere Untersuchung des betreffenden Erregers ist beim Kind für die Diagnostik einer Mikrozephalie unnötig. Eine perinatale Infektion des Neugeborenen kann nicht ursächlich für eine primäre Mikrozephalie sein. Cave: Ein negatives IgG der Mutter zum Zeitpunkt der Geburt schließt die Inkubationsperiode einer kongenitalen Infektion in der unmittelbaren Folgezeit nicht aus. Der Nachweis von IgM-Antikörpern ist generell mit einer hohen Unspezifität belastet. Dies gilt besonders auch in der Schwangerschaft. Bei weiterem Verdacht ist beim Kind für CMV zuerst der Direknachweis des Erregers mittels PCR aus Urin, Speichel oder EDTA-Blut anzustreben, danach die Serologie, falls genügend Probenmaterial vorhanden ist.

Tab. 3. Labordiagnostik und Nachweis seltener Ursachen einer kongenitalen Infektion.

Erreger	Diagnostik-Methode	Mutter	Kind
Zikavirus	PCR	PCR aus Urin + EDTA 2-5 Tage (max. 3 Wochen) nach Beginn Symptomatik	-PCR 1-2 Tage nach Geburt aus Urin, EDTA-Blut, Gewebe, FW
Zikavirus	Serologie	IgG und IgM	Serostatus geringe Bedeutung
VZV	PCR	PCR aus Bläscheninhalt bei Primärinfektion	-PCR aus FW, Chorionzotten, Nabelschnurblut -Erregernachweis aus Blut, Liquor, Gewebe bei NG
VZV	Serologie	Nachweis Serokonversion	- IgG-Serostatus beim NG als Ausgangswert, falls anti-VZV-IgGabe, IgM nicht erforderlich
HSV	PCR	<ul style="list-style-type: none"> -ggf. PCR aus Bläscheninhalt oder Schleimhautabstrichen -Infektion in Spät-SWS: generalisierte neonatale Herpes-Erkrankung möglich -Infektionen in Früh-SWS: nur Einzelfallberichte 	<ul style="list-style-type: none"> -Feten: PCR aus FW, Chorionzotten, Nabelschnurblut -NG: Erregernachweis aus Blut, Liquor und/oder Gewebe
HSV	Serologie	<ul style="list-style-type: none"> -IgM als Hinweis auf Primärinfektion -Infektionen in Früh-SWS: nur Einzelfallberichte 	<ul style="list-style-type: none"> - AK-Bestimmung spielt bei Diagnostik eines fetalen HSV-Syndroms keine Rolle
LCMV	PCR	bei V. a. Primärinfektion in SWS ist PCR aus EDTA-Blut, Serum und/oder Liquor entscheidend	<ul style="list-style-type: none"> - Feten: invasive Diagnostik erwägen; keine Daten zu Sensitivität und Spezifität - NG: LCMV-RNA aus EDTA-Blut, Liquor, Gewebe
LCMV	Serologie	-IgG und IgM bei V. a. Primärinfektion in SWS	IgG und IgM

HIV	PCR	-Bei positivem Suchtest: Viruslast durch PCR aus EDTA-Plasma	-Viruslast aus EDTA-Plasma 4-6 Wochen nach Geburt (wenn negativ Re-Evaluation im 3. LM)
HIV	Serologie	-HIV-Suchtest im 3. Trimenon bei Risikofaktoren -wenn Suchtest positiv: PCR und/oder Western-Blot-Bestätigung	-negativer HIV-Antigen-Antikörper-Kombi-Suchtest mit 18 LM schließt konnatale HIV-Infektion aus (mütterliche AK dann nicht mehr vorhanden)
Rötelnvirus	PCR	-ErregerNachweis durch RT-PCR aus Abstrichmaterial (Rachen, Nase, Zahntaschen) oder Urin bei fehlender Impfung, am besten in den ersten 3 Tagen nach Symptombeginn	-Feten: bis zur 18. SSW Diagnostik aus FW, Chorionzotten und/oder Nabelschnurblut, später nicht mehr empfohlen -NG: Virus-RNA aus Rachen-/Konjunktivalabstrich, Urin
Rötelnvirus	Serologie	-Serostatus inklusive Avidität und anti-E2-IgG (=Hinweis für > 3 Monate zurückliegende Infektion) bei fehlender Impfung - Re-Testung in 2-4 Wochen (Mindestabstand 7 Tage)	- NG: IgM aus Serum
Treponema pallidum	Serologie	-vergleichende Serologie zwischen Mutter und Kind -wenn Mutter bei Geburt Lues-Antikörper-negativ ist, ist Treponema pallidum als Ursache einer Mikrozephalie ausgeschlossen, dann keine Untersuchung beim NG	-Lipoid-IgG-Titer Kind 4x höher Mutter im Serum spricht für konnatale Lues -Abfall der mütterlichen Leihantikörper < Nachweisgrenze in den ersten 6 LM (Lipoid-IgG) bzw. 12 LM (TPPA) spricht gegen eine konnatale Infektion

Abkürzungen: NG=Neugeborene, FW= Fruchtwasser, IG=Immunglobuline, AK=Antikörper, LM=Lebensmonat

6.1.2. Immunologische Diagnostik

Immundefekte gehen eher mit einer primären als mit einer sekundären Mikrozephalie einher. Einige mit Mikrozephalie einhergehende Immundefekte sind zum Zeitpunkt Geburt nicht anhand von Anamnese und Klinik identifizierbar. Da ein rechtzeitiger Beginn prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen in vielen Fällen prognoseentscheidend ist, ist eine frühzeitige immunologische Basisdiagnostik als Screening-Untersuchung aus Sicht der Leitliniengruppe sinnvoll.

Mit zunehmendem Alter erlauben **Anamnese und klinischer Verlauf** oft bereits eine gute Einschätzung der Immunkompetenz. Hier können wesentliche Charakteristika erfasst werden, die gehäuft mit einem Immundefekt assoziiert vorkommen (Tab. 4). Hinweise für eine pathologische Infektionsanfälligkeit sind insbesondere mehrfache oder ungewöhnlich schwer verlaufende Infektionen, die intravenös behandelt werden mussten, Infektionen, die bei adäquater antimikrobieller Therapie ein unzureichendes Ansprechen zeigten, Infektionen durch opportunistische Erreger und Komplikationen nach einer Lebendimpfung. Immundysregulationsphänomene, die ebenfalls als Manifestation eines Immundefektes auftreten können, sind beispielsweise Granulome, Autoimmunität, Erythrodermie, rezidivierende Fieberschübe, die nicht auf eine antibiotische Therapie ansprechen, ungewöhnliche Ekzeme, chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Weitere anamnestische Angaben, die auf einen Immundefekt hinweisen, sind ein verzögerter Nabelschnurabfall (> 3 Wochen postnatal), Dystrophie und Kleinwuchs, Leukämien, Lymphome oder Karzinome, Fibrose parenchymatöser Organe, Nebennierenrindeninsuffizienz, kardiale Fehlbildungen, Todesfälle im Kleinkindesalter, bekannter Immundefekt in der Familie und Konsanguinität der Eltern.

In der **klinischen Untersuchung** sollte ein besonderes Augenmerk auf Zeichen / Symptome gelegt werden, die im Rahmen von Immundefekten oder hämatologischen Grunderkrankungen auftreten können: Teleangiektasien, Café-au-lait-Flecken, Nageldystrophien, orale Leukoplakie, auffällige Gesichtszüge (z. B. fliehendes Kinn, prominenter Nasenrücken, hervorstehende Stirn, tiefer Haaransatz), Radiusstrahl- und Daumenanomalien, Zeichen der Immundysregulation (z. B. Granulome, Erythrodermie, Ekzeme am gesamten Körper mit Auftreten deutlich vor dem 2. Lebensmonat, chronisch entzündliche Darmerkrankungen), Gingivahyperplasie, Intelligenzminderung oder muskuläre Hypotonie.

Tab. 4. Anamnestische und klinische Hinweise auf Immundefekt

Hinweise für pathologische Infektionsanfälligkeit
<ul style="list-style-type: none"> • mehrfache oder ungewöhnlich schwer verlaufende Infektionen • Infektionen durch opportunistische Erreger • Komplikationen nach einer Lebendimpfung
Hinweise für Immundysregulationsphänomene
<ul style="list-style-type: none"> • Granulome • Autoimmunität • Erythrodermie • Ekzeme vor dem 2. Lebensmonat • rezidivierende Fieberschübe • chronisch entzündliche Darmerkrankungen
Weitere Hinweise
<ul style="list-style-type: none"> • Verzögerter Nabelschnurabfall (> 3 Wochen) • Leukämien, Lymphome oder Karzinome • bekannter Immundefekt in der Familie

6.1.2.1. Immunologische Diagnostik bei primärer Mikrozephalie

Bei Vorliegen einer primären Mikrozephalie unklarer Genese soll eine immunologische Basisdiagnostik erfolgen (Tab. 5), wobei diese inkl. der Erfassung der ausführlichen Anamnese, des klinischen Verlaufs und des Untersuchungsbefundes durch den primär betreuenden Pädiater oder Neuropädiater erfolgen kann. Bei allen hämatologischen und immunologischen Untersuchungen sind stets altersentsprechende Normwerte zu beachten (Nachschlagewerk altersentsprechender Normwerte beispielsweise PID ‚Phenotypical Diagnosis App‘).

Ergibt sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Immundefekts (siehe Tab. 4), so ist eine weitere, über die Basisdiagnostik hinausgehende immunologische Diagnostik entsprechend der AWMF-Leitlinie ‚Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts‘ (Reg.no. 112-001) einzuleiten. Weitere, über

die in Tab. 4 hinausgehende Hinweise auf einen Immundefekt sind Dystrophie, Kleinwuchs, Fibrose parenchymatöser Organe, Nebennierenrindeninsuffizienz, Todesfälle im Kleinkindesalter auf Grund einer Infektion in der Familie und unklarer Todesfall im Säuglingsalter in der Familie.

Für Chromosomeninstabilitätssyndrome verweisen wir auf das Kapitel ‚Genetische Diagnostik‘ und auf die entsprechende Tabelle im Anhang. Bei diesen Erkrankungen kann der Immundefekt vorherrschend sein oder sich erst im Laufe des Lebens manifestieren (siehe o.g. AWMF-Leitlinie, Reg.no. 112-001).

Tab. 5. Immunologische Basisdiagnostik bei Mikrozephalie*

- mikroskopisch, differenziertes Blutbild
- Immunglobuline (IgM, IgG, IgA, IgE)
- IgG-Subklassen nach 2. Lebensjahr
- ggf. Impfantikörper (Tetanus, Pneumokokken)**
- ggf. Erregerdiagnostik

*Beachtung der altersentsprechenden Normwerte, **wenn entsprechende Impfungen erfolgt

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen einer primären Mikrozephalie unklarer Genese soll eine immunologische Basisdiagnostik erfolgen.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Basisdiagnostik soll folgende Punkte beinhalten (siehe auch Tab. 5): <ul style="list-style-type: none"> • <u>Hämatologische Untersuchung</u>: mikroskopisch, differenziertes Blutbild unter besonderer Beachtung der altersentsprechenden Normwerte. • <u>Immunologische Untersuchung</u>: IgM, IgG, IgA, IgE; Impfantikörper für Tetanus bei Kindern, die mindestens 2 Impfungen vor mindestens 4 Wochen erhalten haben; Pneumokokken-Impfantikörper bei Kindern, die bereits mit einem Polysachharid-Impfstoff gegen Pneumokokken geimpft wurden. Nach Vollendung des 2. Lebensjahrs soll zusätzlich eine Bestimmung der IgG-Subklassen erfolgen. Eine vorherige Bestimmung der IgG-Subklassen ist auf Grund der verzögerten Reifung nicht hilfreich. • <u>Erregerdiagnostik</u>: Bei Vorliegen einer Infektion soll zusätzlich eine Erregerdiagnostik zur Unterscheidung zwischen bakteriellen, viralen, mykotischen und parasitären Infektionen durchgeführt werden. 	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Eine weiterführende immunologische Diagnostik soll bei auffälligen Befunden in der Basisdiagnostik oder bei Hinweisen entsprechend Tab. 4 durchgeführt werden.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Diese weiterführende immunologische Diagnostik sollte in einer Spezialsprechstunde für Immundefekte bzw. in Abstimmung mit einem in der Immundefektdiagnostik und -behandlung erfahrenen Pädiater erfolgen.	

6.1.2.2 Immunologische Diagnostik bei sekundärer Mikrozephalie

Bei Erkrankungen, die mit Mikrozephalie und Immundefekt einhergehen, ist die Mikrozephalie in der Regel primär. Selten kann auch eine sekundäre Mikrozephalie vorliegen, die häufig fruhinfantil auftritt.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Vorliegen einer sekundären Mikrozephalie und in Tab. 4 aufgeführten Hinweisen auf einen Immundefekt soll eine Basisdiagnostik durchgeführt werden.	

Ergibt sich der Verdacht auf das Vorliegen eines Immundefekts (siehe Tab. 4), so ist eine weitere, über die Basisdiagnostik hinausgehende immunologische Diagnostik entsprechend der AWMF-Leitlinie ‚Diagnostik auf Vorliegen eines primären Immundefekts‘ (Reg.no. 112-001) einzuleiten.

Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Eine weiterführende immunologische Diagnostik soll bei auffälligen Befunden in der Basisdiagnostik oder bei Hinweisen entsprechend Tab. 4 durchgeführt werden.	

6.1.3. Stoffwechseldiagnostik

Die Prävalenz metabolischer Erkrankungen als Ursache einer Mikrozephalie wird auf circa 1% geschätzt (1). Metabolische Erkrankungen führen überwiegend zu sekundären Mikrozephalien.

6.1.3.1. Stoffwechseldiagnostik bei primärer Mikrozephalie

Eine metabolisch-bedingte primäre Mikrozephalie tritt typischerweise nicht isoliert, sondern zusammen mit weiteren klinischen Auffälligkeiten auf. Somit sollte die Diagnostik symptom- bzw. befund-orientiert erfolgen (siehe Abb. 4).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei primärer <u>isolierter</u> Mikrozephalie soll über das Neugeborenen-Screening hinaus keine Stoffwechseldiagnostik erfolgen.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei primärer <u>nicht-isolierter</u> (syndromaler oder nicht-syndromaler) Mikrozephalie soll eine gezielte Stoffwechseldiagnostik, in Abhängigkeit von klinischen, laborchemischen und/oder bildgebenden Auffälligkeiten (siehe auch Abb. 4), erfolgen.	

Einige Konstellationen, die eine gezielte Stoffwechseldiagnostik auslösen, werden auf Grund der Häufigkeit und/oder der Therapiemöglichkeiten im Folgenden erläutert:

Maternale Phenylketonurie: Bei Patienten mit primärer Mikrozephalie in Kombination mit intrauteriner Wachstumsretardierung, fazialen Dysmorphien (wie bei FASD), angeborenen Herzfehlern und Intelligenzminderung soll eine maternale Phenylketonurie ausgeschlossen werden (AWMF LL „Phenylketonurie, maternale Hyperphenylalaninämie, Tetrahydrobiopterin (BH4)-Stoffwechselstörungen“ Reg-no. 027-002). Die Diagnosestellung erfolgt über Bestimmung des Phenylalanins im maternalen Blut. Auch eine bekannte Phenylketonurie der Kindsmutter kann bei unzureichender Stoffwechseleinstellung in der Schwangerschaft eine primäre Mikrozephalie in oben aufgeführter Konstellation verursachen. Der Kopfumfang des Kindes bei Geburt korreliert mit der Höhe der maternalen Phenylalanin-Spiegel während der gesamten Schwangerschaft (106, 107).

Cholesterin-Biosynthese-Defekte: Bei Patienten mit primärer Mikrozephalie in Kombination mit intrauteriner Wachstumsretardierung, mentaler Beeinträchtigung und multiplen Malformationen, v.a. Syndaktylie, kraniofazialer Dysmorphie, Organfehlbildungen, wie angeborenen Herzfehlern (in 50%), Nierenfehlbildungen (in 25%) und bei Jungen Genitalfehlbildungen (in 50% Hypospadie oder bilateraler Kryptorchismus, in 25% genitaler Phänotyp weiblich) soll ein Smith-Lemli-Opitz-Syndrom (SLOS, MIM#270400) ausgeschlossen werden. Eine primäre Mikrozephalie liegt bei 80-84% der Patienten mit einem SLOS (Inzidenz 1:15.000-1:70.000 Geburten). Der Erkrankung liegt ein autosomal-rezessiv vererbter Defekt der 3-β-Hydroxysterol-Delta-7-Reduktase, einem Enzym in der Cholesterin-Synthese, zugrunde. Bei Verdacht auf ein SLOS muss zur Diagnosestellung eine Sterolanalyse im Serum durchgeführt werden. Normale Cholesterin-Serum-Konzentrationen schließen ein SLOS nicht aus, weshalb die alleinige Bestimmung des Serum-Cholesterols zur Diagnosestellung nicht ausreichend ist. Eine genetische Untersuchung des *DHCR7*-Gens sollte zur Diagnosekonfirmation und genetischen Beratung angeschlossen werden (108, 109). Andere seltene Störungen in der Cholesterin-Biosynthese, wie die Lathosterolose (MIM#607330), können ebenfalls mit einer primären Mikrozephalie einhergehen. Das klinische Bild ähnelt dem des SLOS. Diagnostisch wegweisend ist auch hier die Sterolanalyse im Serum. Eine genetische Konfirmationsdiagnostik ist erforderlich (110, 111).

Serin-Stoffwechseldefekte: Bei Patienten mit primärer Mikrozephalie und intrauteriner Wachstumsverzögerung entweder in Kombination mit Muskelhypotonie, epileptischen Anfällen und Entwicklungsretardierung oder in Kombination mit kraniofazialer Dysmorphie, Fehlbildungen der Extremitäten und Ichthyosis soll ein Serin-Mangel (Defekt im Serin-Stoffwechsel, MIM#616657) ausgeschlossen werden (112). Das phänotypische Spektrum reicht von einer schweren letal verlaufenden Verlaufsform, dem Neu-Laxova Syndrom, über eine infantile Verlaufsform mit schwerer neurologischer Beteiligung bis zu einer spät manifesten milderden Verlaufsform. Neben der Mikrozephalie zeigen Patienten mit dem letal verlaufenden Neu-Laxova-Syndrom eine intrauterine Wachstumsverzögerung, kraniofaziale Dysmorphie, Hand- und Fußfehlbildungen sowie Hautveränderungen wie Ichthyosis. Patienten mit einem infantilen Serin-Biosynthese-Defekt (Defizienz

der 3-Phosphoglycerat-Dehydrogenase (MIM#601815) oder der Phosphoserin-Phosphatase (MIM#64023)) weisen neben der Mikrozephalie eine intrauterine Wachstumsverzögerung, Muskelhypotonie sowie bereits postnatal auftretende therapierefraktäre epileptische Anfälle und im Verlauf eine schwere Entwicklungsverzögerung auf. Die Diagnose kann durch die Analyse der Aminosäuren im Blut und im Liquor mit Nachweis erniedrigter Serin-Konzentrationen gestellt werden. Die Aminosäurenanalyse im Blut muss im Nüchternzustand erfolgen (bei Neugeborenen vor der Mahlzeit, bei Kleinkindern nach nächtlicher Nahrungskarenz), da postprandiale Serin-Konzentrationen im Blut normal sein können. Die Analyse der Aminosäuren im Liquor kann nahrungsunabhängig erfolgen. Eine Analyse der Aminosäuren im Urin ist bei der Diagnosestellung nicht hilfreich (113, 114). Auch ein Defekt des Serin-Transporters ASCT1 kann eine Mikrozephalie verursachen. Patienten weisen immer eine Mikrozephalie (in ca. 50% primär) auf, in Assoziation mit einer Muskelhypotonie, ZNS-Fehlbildungen, einer Entwicklungsverzögerung und in ungefähr 50% der Patienten einer Epilepsie. Bei diesen Patienten sind die Serin-Konzentrationen in Blut und Liquor normal; eine Diagnosestellung kann nur molekulargenetisch erfolgen (112, 113).

Mitochondriopathien: Patienten mit Mitochondriopathien können eine primäre Mikrozephalie aufweisen, v.a. bei Pyruvat-Dehydrogenase-Defekten. Bei primärer Mikrozephalie in Kombination mit kraniofazialer Dysmorphie, kongenitaler Laktatämie und neonataler Enzephalopathie muss ein Pyruvat-Dehydrogenase-Defekt ausgeschlossen werden (115). Letzterer wird in vier Untergruppen unterschieden: eine fetale letal verlaufende Form mit neonataler Enzephalopathie und Laktatazidose sowie drei milder Verlaufsformen mit nicht-progressive infantiler Enzephalopathie, Leigh Syndrom oder rezidivierender Ataxie. Die fetale Verlaufsform ist immer mit einer primären Mikrozephalie verbunden, zudem mit bereits postnataler Laktatazidose, fazialen Dysmorphien (wie bei FASD), schweren ZNS-Fehlbildungen (Migrationsstörungen, Kleinhirn- oder Hirnstamm-Hypoplasie), Muskelhypotonie, Tachypnoe und Koma. Patienten versterben in der Regel innerhalb der ersten Lebensmonate. Diagnostisch wegweisend sind die Bestimmung von Laktat und Pyruvat in Vollblut und im Liquor mit Bestimmung der Laktat-Pyruvat-Ratio (im Allgemeinen auf <10 erniedrigt). Zur Diagnosesicherung sind ergänzend die Messung der Enzymaktivität und eine molekulargenetische Analyse erforderlich. Am häufigsten sind X-chromosomal Mutationen im *PDHA1*-Gen (MIM*399592), seltener autosomal-rezessiv vererbte Mutationen in anderen Genen (*PDHB*-, *DLAT*-, *DLD*-, *PDHX*-, oder *PDP1*-Gen). Bei weiblichen Patienten mit Mutation im *PDHA1*-Gen kann die Bestimmung der Enzymaktivität durch die gewebe-abhängige X-Inaktivierung unzuverlässig sein und sollte daher in unterschiedlichen Gewebeproben durchgeführt werden (115-117). Andere Mitochondriopathien gehen selten mit einer primären Mikrozephalie einher. Beispiele hierfür sind Mutationen im *COX15*- oder *COX7B*-Gen mit verminderter Enzymaktivität der Cytochrom C Oxidase. Das klinische Bild eines *COX15*-Defektes kann einem neonatalen Pyruvat-Dehydrogenase-Mangel ähneln, mit Laktatazidose und Enzephalopathie, aber auch Kardiomyopathie (118); ein *COX7B*-Defekt kann sich mit Mikrophthalmie mit linearen Hautläsionen manifestieren. Abhängig von der Klinik sind enzymatische Untersuchungen der Atmungskette sowie molekulargenetische Analyse bzw. eine Paneldiagnostik diagnostisch wegweisend.

CDG-Syndrome: Bei Patienten mit primärer Mikrozephalie in Kombination mit Dysmorphien, zerebralen Fehlbildungen, muskulärer Hypotonie, Epilepsie, Entwicklungsretardierung, Augensymptomen, gastrointestinalen Symptomen oder abnormer Fettverteilung sollte ein CDG-Syndrom (kongenitale Störungen der N-Glykosylierung) ausgeschlossen werden. CDG-Syndrome umfassen eine große Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, die alle häufig eine Mikrozephalie aufweisen. Anhand der unterschiedlichen Muster in der Transferrin-Elektrophorese werden zwei Gruppen von CDG-Syndromen, CDG-I und CDG-II, unterschieden. Bei CDG-II (v. a. bei COG6-CDG und COG7-CDG) ist eine primäre Mikrozephalie häufiger als bei CDG-I (v.a. bei ALG1-CDG, ALG9-CDG und MPI-CDG). Weitere klinische Symptome sind z. B. Fieberschübe bei ALG1-CDG oder eine schwere letal verlaufende Multiorganbeteiligung bei ALG9-CDG. Das Screening auf CDG-Syndrome erfolgt im ersten Schritt mittels isoelektrischer Fokussierung des Transferrins im Serum. Diese Bestimmung ist im Neugeborenenalter nicht aussagekräftig und muss daher bei Verdacht auf ein CDG-Syndrom im zweiten Lebensmonat wiederholt werden. Auffälligkeiten im Routine-Labor wie Koagulopathien, Transaminasen- oder TSH-Erhöhungen können diagnostisch wegweisend sein. Die endgültige Diagnosestellung erfolgt molekulargenetisch; enzymatische Untersuchungen sind zusätzlich möglich (119-122). Störungen der O-Glykosylierung gehen selten mit einer primären Mikrozephalie einher.

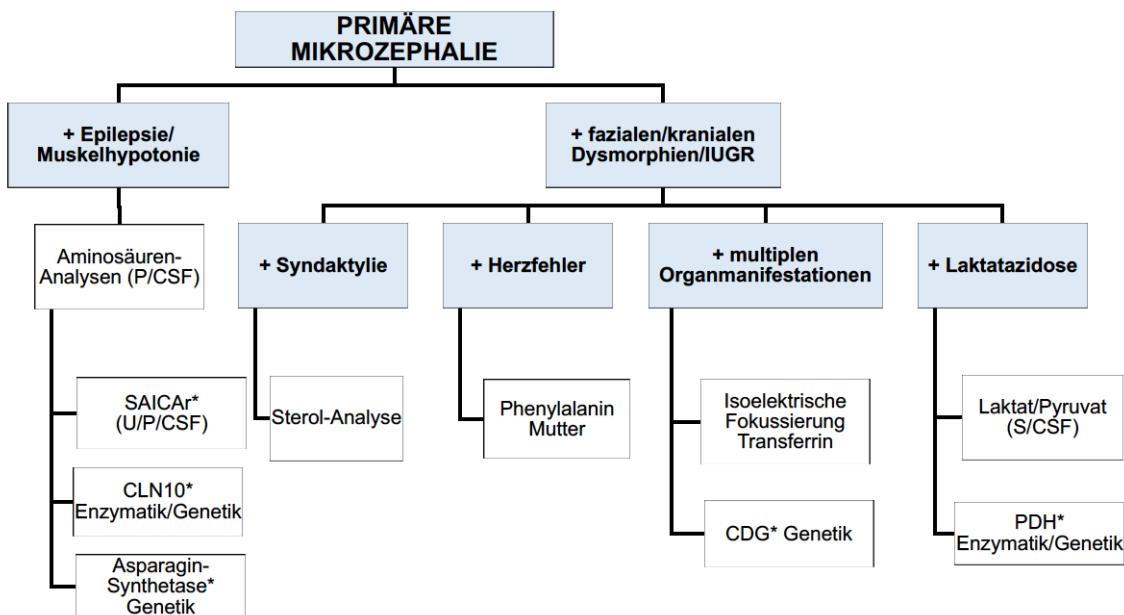


Abb. 4. Überblick über diagnostisches Vorgehen bei primärer Mikrozephalie und Verdacht auf angeborene Stoffwechselerkrankung. *nur bei entsprechender klinischer Symptomatik (s. Tabelle 6). Abkürzungen: IUGR, intrauterine Wachstumsverzögerung; P, Plasma; CSF, Liquor; S, Serum; U, Urin. CDG, Congenital Disorder of Glycosylation; CLN10, neuronale Ceroid-Lipofuszinose Typ 10 (=kongenitale neuronale Ceroid-Lipofuszinose); PDH, Pyruvat-Dehydrogenase; SAICAr, Succinylaminoimidazol-Carboxamid-Ribosid (Bratton-Marshall-Test).

Seltenere angeborene Stoffwechselerkrankungen: Bei Patienten mit primärer Mikrozephalie in Kombination mit anderen schweren klinischen Symptomen müssen auch seltene oder weniger bekannte angeborene Stoffwechselerkrankungen in Erwägung gezogen werden:

Bei Patienten mit primärer Mikrozephalie und Hirnatrophie, Muskelhypotonie, Epilepsie sowie schwerer Entwicklungsstörung kann eine Asparagin-Synthetase-Defizienz (MIM#615574) vorliegen. Patienten weisen eine primäre Mikrozephalie auf, in Kombination mit zerebraler Atrophie und Hirnfehlbildungen, Epilepsie, Hyperekplexie, Muskelhypotonie und schwerer Entwicklungsstörung. Diagnostisch wegweisend kann die Analyse der Aminosäuren in Plasma und Liquor sein, da bei einigen Patienten eine Erniedrigung von Asparagin im Liquor und teilweise auch im Plasma sowie eine Erhöhung von Glutamin in Liquor und Plasma gefunden wurde. Die endgültige Diagnosestellung erfolgt immer mittels molekulargenetischer Analyse des ASNS Gens (123-126).

Ein ähnliches klinisches Bild mit primärer Mikrozephalie, bereits intrauterin beginnenden Krampfanfällen, Hyperekplexie und Hirnfehlbildungen zeigt sich bei Patienten mit kongenitaler neuronaler Zeroidlipofuszinose 10 (CLN 10, Cathepsin D-Mangel, MIM#610127). Die Diagnosestellung erfolgt enzymatisch und per molekulargenetischer Analyse des CLN10 Gens (127). Andere lysosomale Speicherkrankungen gehen seltener mit einer primären Mikrozephalie einher. Ein Beispiel hierfür sind Mukolipidose Typ II und Multipler Sulfatase Mangel (128). Patienten mit Mukolipidose II präsentieren sich bereits neonatal mit kraniofazialer Dysmorphie und Gingivahyperplasie, Nabelhernie und Dysostosis multiplex (MIM#252500). Weitere klinische Symptome sind Organomegalie, Wachstumsverzögerung und eine schwere mentale Entwicklungsstörung. Die Diagnosestellung erfolgt durch Bestimmung mehrerer lysosomaler Enzyme, die bei der Erkrankung typischerweise massiv erhöht sind, sowie einer molekulargenetischen Analyse des GNPTAB Gens. Bei dem Multiplen Sulfatase Mangel kommt es durch Mutationen im Sulfatase Modifying Faktor 1 Gen SUMF1 zu einer Defizienz von 17 verschiedenen Sulfatasen. Die Diagnose wird durch Messungen von Enzymaktivität mehrerer Sulfatasen sowie einer molekulargenetischen Analyse des SUMF1-Gens (MIM#607939) gestellt.

Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie

Weitere seltene Stoffwechselerkrankungen, die sich immer mit einer primären Mikrozephalie manifestieren, sind neonatale Verlaufsformen des Adenylosuccinatlyase-Mangels mit neonataler Enzephalopathie, Muskelhypotonie, Ateminsuffizienz, therapierefraktären epileptischen Anfällen und frühem Tod in den ersten Lebenswochen (MIM#103050). Die Diagnosestellung erfolgt durch den Nachweis von SAICA-Ribosid und Succinyladenosin in Plasma, Liquor oder Urin und molekulargenetischer Analyse (129).

Tab. 6. Stoffwechselerkrankungen mit primärer Mikrozephalie

Erkrankung	Leitsymptome	Laborchemische Diagnostik
Maternale Phenylketonurie	IUGR, faziale Dysmorphie, Herzfehler, ID	-Phenylalanin im maternalen Blut (\uparrow in Plasma, Serum oder Trockenblut)
Sterol-Biosynthese-Defekte (z.B. Smith-Lemli-Opitz-Syndrom)	IUGR, kraniofaziale Dysmorphie, Syndaktylie, Organfehlbildungen, Mittelliniendefekte, genitale Fehlbildungen bei Jungen, ID	-Sterolanalyse im Serum (Typische Sterolprofil- Veränderungen) -Cholesterin im Serum (n)- \downarrow -Molekulargenetik
Serin-Biosynthese-Defekte	IUGR, muskuläre Hypotonie, therapierefraktäre Epilepsie, ID Schwere letale Verlaufsform mit Dysmorphie, Fehlbildungen der Extremitäten, Ichthyose	-Aminosäuren im Plasma (BE nüchtern bzw. präprandial!) <u>und</u> -Aminosäuren im Liquor (Serin Plasma \downarrow , Plasma/Liquor \downarrow) -Molekulargenetik
Mitochondriopathien	Laktaterhöhung, evtl. kraniofaziale Dysmorphie, weitere Organbeteiligungen (v.a. neonatale Enzephalopathie, zerebrale Fehlbildungen)	-Laktat in Blut und Liquor (BE ungestaut), (Laktat im Blut n- \uparrow ; Laktat im Liquor n- \uparrow) -cMRT/cMRS (typische Veränderungen, z.B. Leigh-Syndrom; Laktat-Peak) -Enzymaktivität Pyruvatdehydrogenase/ Atmungskettenenzyme -je nach Klinik Molekulargenetik bzw. Paneldiagnostik
CDG-Syndrome (Congenital Disorders of Glycosylation)	Breites klinisches Spektrum inkl. Dysmorphie, muskuläre Hypotonie, Epilepsie, ID, weitere Symptome wie Schielen, abnorme Fettverteilung	- Transferrin-IEF im Serum (erst <u>nach</u> der Neonatalperiode aussagekräftig; typisches Bandenmuster) -Weitere Hinweise: Koagulopathie, Transaminasen \uparrow , TSH \uparrow
Sehr seltene angeborene Stoffwechselerkrankungen mit primärer Mikrozephalie		
Asparagin-Synthetase-Defizienz	Zerebrale Atrophie, Muskelhypotonie, Epilepsie, Intelligenzminderung	-Aminosäuren in Liquor und Plasma (Asparagin im Liquor \downarrow , im Plasma n- \downarrow ; Glutamin im Liquor \uparrow , im Plasma \uparrow) -Molekulargenetik erforderlich
Neuronale Zeroidlipofuszinose 10 (CLN 10)	Epilepsie (bereits intrauterin!), Hyperekplexie, Hirnfehlbildungen	-Enzymanalyse -Molekulargenetik
Mukolipidose Typ II	Kraniofaziale Dysmorphie, Gingivahyperplasie, Wachstumsverzögerung, Organomegalie, schwere ID, Dysostosis multiplex	-Enzymanalyse mehrerer lysosomaler Enzyme (Enzymaktivität \uparrow in Heparinblut, Serum, Trockenblut) - Molekulargenetik
Multipler Sulfatase Mangel	Kraniofaziale Dysmorphie, Ichthyosis, Wachstumsverzögerung, Organomegalie, schwere ID, Dysostosis multiplex	-Enzymanalyse mehrerer Sulfatasen (Enzymaktivität \downarrow) -Molekulargenetik
Adenylosuccinatlyase-Mangel	Neonatale Manifestation mit Enzephalopathie, Epilepsie, Muskelhypotonie, Ateminsuffizienz, Tod in ersten Lebenswochen	-Nachweis von SAICA-Ribosid/Succinyladenosin in Plasma, Liquor, Urin -Molekulargenetik
Serin-Transporter-Defizienz (ASCT1-Defizienz)	ZNS-Fehlbildungen, Epilepsie, Muskelhypotonie, ID Mikrozephalie nur in 50% primär	-Nur molekulargenetisch möglich - Serin in Plasma und Liquor n

Abkürzungen: ID, Intelligenzminderung; IUGR, intrauterine Wachstumsretardierung; CDG, Congenital Disorders of Glycosylation, IEF, Isoelektrische Fokussierung; BE, Blutentnahme; n, normwertig.

6.1.3.2. Stoffwechseldiagnostik bei sekundärer Mikrozephalie

Angeborene Stoffwechselstörungen führen häufiger zu sekundären als zu primären Mikrozephalien und sind in der Regel Ausdruck entstandener Hirnschäden und somit immer mit neurologischen Symptomen assoziiert. Somit soll eine metabolische Diagnostik bei Patienten mit sekundärer Mikrozephalie unklarer Genese erfolgen, wenn weitere neurologische Symptome wie z.B. Epilepsie, Ataxie, muskuläre Hypotonie, Entwicklungsstörung d.h. eine syndromale oder nicht-syndromale Mikrozephalie vorliegt.

Erkrankungen, die regulär im erweiterten Neugeborenenscreening (AWMF „Neugeborenen-Screening auf angeborene Stoffwechselstörungen und Endokrinopathien“ Reg-No 024-012) erfasst werden, sollten bei Patienten mit einem Migrationshintergrund, die möglicherweise kein Neugeborenenscreening erhalten haben, untersucht und ausgeschlossen werden. Die einzige der im Neugeborenenscreening erfassten Erkrankungen, die mit einer sekundären Mikrozephalie einhergeht, ist die Phenylketonurie. Zur Diagnostik ist die Bestimmung von Phenylalanin im Blut (Plasma, Serum oder Trockenblut) erforderlich (AWMF LL „Phenylketonurie, maternale Hyperphenylalaninämie, Tetrahydrobiopterin (BH4)- Stoffwechselstörungen“ Reg-no 027-002).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei sekundärer <u>nicht-isolierter</u> (syndromaler oder nicht-syndromaler) Mikrozephalie sollte eine gezielte Stoffwechseldiagnostik erfolgen, wenn weitere neurologische Symptome vorliegen (Tab. 7).	

Einige Symptom-Konstellationen, die eine gezielte Stoffwechseldiagnostik auslösen sollten, werden auf Grund ihrer Häufigkeit bzw. aufgrund möglicher Therapien im Folgenden erläutert.

Bei **bereits in den ersten Lebenswochen entstehender, frühinfantiler sekundärer Mikrozephalie** in Kombination mit therapierefraktärer Epilepsie, Muskelhypotonie und/oder Muskelhypertonie, Trinkschwäche, schrillem Schreien und im Verlauf schwerer globaler Entwicklungsstörung müssen der heterogene Molybdän-Kofaktor-Mangel oder ein Sulfat-Oxidase-Mangel (MIM#272300) ausgeschlossen werden. Die zerebrale Bildgebung ergibt postnatal ein Hirnödem und sehr früh eine Hirnatrophie mit progressiver zystischer Leukomalazie. Erster diagnostischer Hinweis ist ein positiver Sulfittest im Urin, der als Bedside-Test einfach durchgeführt werden kann (Streifentest; Durchführung immer im frischen, noch handwarmen Urin!). Vereinzelt sind falsch negative oder falsch positive Ergebnisse im Sulfittest beschrieben. Als Routine-Laborparameter sollte die Harnsäure im Serum bestimmt werden: bei einem Molybdän-Kofaktor-Mangel ist diese erniedrigt (normwertig bei Sulfat-Oxidase-Mangel). Zur weiterführenden Stoffwechseldiagnostik muss Sulfocystein im Urin (Erhöhung bei beiden Erkrankungen) sowie Xanthin und Hypoxanthin im Urin (Erhöhung bei Molybdän-Kofaktor-Mangel, Normwerte bei Sulfat-Oxidase-Mangel) bestimmt werden. Zur Konfirmationsdiagnostik ist eine molekulargenetische Untersuchung erforderlich (Analyse der *MOCD1*-, *MOCD2*-, *GPHN*-Gene für Molybdän-Kofaktor-Mangel Typ A-C; Analyse des *SUOX*-Gens für Sulfat-Oxidase-Mangel) (130-132).

Bei sekundärer Mikrozephalie in Assoziation mit **akuter oder chronischer Enzephalopathie** im Sinne eines „Intoxikationstyps“ muss immer eine metabolische Ursache ausgeschlossen werden. Ursächlich hierfür sind in erster Linie Harnstoffzyklusdefekte oder Organoazidurien (133). Labordiagnostisch ist bei diesen Patienten die Messung folgender Parameter erforderlich: Ammoniak im Blut, Aminosäuren im Plasma, Organische Säuren im Urin, Orotsäure im Urin, Acylcarnitine im Trockenblut. Bei der Abnahme von Ammoniak muss beachtet werden, dass die Entnahme ungestaut erfolgt und die Probe unverzüglich und gekühlt in das Labor versandt wird. Die Entnahme der Aminosäuren im Plasma sollte möglichst 4 Stunden nach der letzten Mahlzeit erfolgen. Zur Beurteilung dieser Stoffwechselparameter ist immer eine genaue Angabe von Medikation und besonderen diätetischen Maßnahmen erforderlich.

Bei Patienten mit sekundärer Mikrozephalie mit **muskulärer Hypotonie, therapierefraktärer Epilepsie und globaler Entwicklungsverzögerung** sollte eine Nichtketotische Hyperglyzinämie (NKH, MIM#605899) ausgeschlossen werden. Die klassische NKH geht mit einem schweren klinischen Bild mit früher Manifestation meist bereits postnatal einher. Die Variante NKH kombiniert das Bild einer klassischen NKH und einer Mitochondriopathie und geht mit Leukenzephalopathie und zum Teil rezidivierenden Laktatämien einher. Zur Diagnosestellung muss die zeitgleiche Bestimmung von Aminosäuren in Plasma und Liquor mit Analyse des Glyzin-Liquor-Plasma-Quotienten ($>0,08$ bei klassischer Nichtketotischer Hyperglyzinämie; $0,02-0,09$ bei variabler NKH) erfolgen. Bei Verdacht auf eine klassische NKH sollte eine genetische Analyse der *GLDC*- und *AMT*-Gene inkl. Deletions-

Duplikations-Analyse erfolgen; bei Verdacht auf eine variante NKH eine genetische Analyse der Gene *BOLA3*, *LIAS* und *IBA57* oder anderer Defekte im Lipoat-Stoffwechsel (134-137).

Störungen im Vitamin B6-Stoffwechsel, die mit einer therapierefraktären Epilepsie und einer Entwicklungsstörung einhergehen, können sich auch mit Mikrozephalie, meist sekundär, selten auch primär (nur bei Mutationen im *PROC*-Gen), manifestieren. Krampfanfälle sprechen typischerweise auf die Gabe von Pyridoxin, Pyridoxalphosphat oder Folinsäure an. Weitere klinische Zeichen wie Anämie, Enterokolitis, Elektrolytveränderungen und Laktatazidose können zudem in der Neonatalperiode auftreten. Angeborene Störungen im Vitamin B6-Stoffwechsel sind der Antiquitin-Mangel (*ALDH7A1*-Gen), der PNPO-Mangel (Pyridox(am)in-Phosphat-Oxidase, *PNPO*-Gen) oder Defekte im *PROC*-Gen. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Analyse von α-Aminoadipin-Semialdehyd, Pipedolinsäure und Piperidein-6-Carboxylat in Urin, Plasma oder Liquor; die Konfirmationsdiagnostik sollte genetisch erfolgen (138, 139).

Auch die bereits in Kapitel 6.1.3.1. erwähnten Störungen im Pyrimidin- und Purin-Stoffwechsel, wie Adenylosuccinatlyase-Mangel oder β-Ureidopropionase-Mangel, können eine sekundäre Mikrozephalie bedingen. Weitere Symptome bei diesen Patienten sind Muskelhypotonie, Entwicklungsretardierung und Epilepsie. Die Diagnosestellung erfolgt durch den Nachweis von Purinen und Pyrimidinen im Urin, SAICA-Ribosid und Succinyladenosin in Plasma, Liquor oder Urin und molekulargenetischer Analyse (129, 140).

Viele der im Kapitel 6.1.3.1. erwähnten angeborenen Stoffwechselerkrankungen können auch mit einer sekundären Mikrozephalie einhergehen, wie Defekte der Serinbiosynthese oder Defekte des Serin-Transporters ASCT1 oder angeborene Störungen der Glykosylierung (CDG-Syndrome).

Bei Patienten mit sekundärer Mikrozephalie in Kombination mit **therapierefraktärer Epilepsie, Entwicklungsstörung und Bewegungsstörungen** wie Ataxie, Dystonie, Chorea soll ein Glukose-1-Transporter-Defekt (GLUT1-Defekt, MIM#606777) ausgeschlossen werden. Die Bewegungsstörungen können dauerhaft oder nur paroxysmal auftreten, v. a. in Fasten- oder in Stresssituationen. Inzwischen sind auch Fälle mit GLUT1-Defekt und initial isolierter Mikrozephalie beschrieben (141). Die Diagnose erfolgt durch die zeitgleiche Bestimmung von Glukose im Serum und im Liquor. Die Blutprobe sollte vor der Lumbalpunktion entnommen werden, um eine Stress-bedingte Hyperglykämie und damit ein ‚falsch-normalen‘ Wert zu vermeiden. Blutentnahme und Lumbalpunktion sollte nach einer Fastenzeit von 4-6 Stunden erfolgen (auch bei Säuglingen). Verdacht auf einen GLUT1-Defekt besteht bei einem Liquorzucker ≤ 10 Perzentile mit einem Liquor-Blut-Zucker-Quotienten ≤ 25 Perzentile und einem Liquorlaktat-Spiegel < 90 Perzentile (142). Bei $> 90\%$ Patienten mit einem GLUT-1-Defekt liegt der Liquor-Blut-Zucker-Quotient bei $< 0,37$, wobei Patienten mit einem leichteren klinischen Verlauf auch Liquor-Blut-Zucker-Quotienten bis 0,59 aufweisen können. Zur Konfirmationsdiagnostik sollte immer eine molekulargenetische Analyse des *SLC2A1*-Gens erfolgen (142-145).

Weitere **seltenere angeborene Stoffwechselstörungen**, die mit einer sekundären Mikrozephalie einhergehen können, sind angeborene Neurotransmitterstörungen. Begleitsymptome dieser Erkrankungen sind Muskelhypertonie/Muskelhypotonie, Entwicklungsretardierung, Epilepsie, Bewegungsstörungen, wie Dykinesie und Dystonie, sowie vegetative Symptome. Die Analyse erfolgt mittels Analyse der Aminosäuren, biogenen Amine und Neurotransmitter im Liquor. Für die Diagnostik hält jedes Labor, das diese Analysen durchführt, spezielle Beschreibungen für die Abnahmekonditionen bereit. Eine molekulargenetische Konfirmationsdiagnostik ist empfehlenswert (146).

Eine sekundäre Mikrozephalie mit Bewegungsstörungen, Entwicklungsstörung, Epilepsie, Muskelhypotonie/Muskelhypertonie, Gedeihstörung und megaloblastärer Anämie kann hinweisend auf eine Remethylierungsstörung, d. h. auf Defekte im Cobalamin-Stoffwechsel oder auf eine Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Defizienz, sein. Die Diagnosestellung erfolgt mittels Analyse der Aminosäuren im Plasma, des Homocysteins im Plasma und der Methylmalonsäure im Urin. Homocystein sollte nüchtern abgenommen werden und umgehend in das Labor versandt werden. Eine molekulargenetische Konfirmationsdiagnostik sollte nach Erhalt der Metabolitendiagnostik veranlasst werden (147, 148).

Einige seltene lysosomale Speicherkrankungen können ebenfalls mit einer sekundären Mikrozephalie einhergehen, in der Regel assoziiert mit Entwicklungsabbau, Epilepsie und anderen Symptomen, wie fazialer Dysmorphie, Dysostosis multiplex, Kontrakturen und Spastik. Hierzu zählen u.a. Mukolipidose II, GM1-/GM2-Gangliosidosen und selten neuronale Ceroidlipofuszinosen. Die Diagnostik erfolgt mittels enzymatischer und genetischer Analyse (149).

Selten können angeborene peroxisomale Störungen, wie die Rhizomelia chondrodysplasia punctata (MIM#215100), können auch mit einer sekundären Mikrozephalie assoziiert sein. Begleitsymptome sind hierbei u.a. faziale Dysmorphien und schwere Entwicklungsverzögerung (150). Die Diagnose erfolgt mittels Bestimmung der sehr langkettigen Fettsäuren im Serum, die Konfirmationsdiagnostik sollte genetisch erfolgen.

Auch die bereits unter Kapitel 6.1.3.1. abgehandelten Mitochondriopathien können mit einer sekundären Mikrozephalien einhergehen, wie Defekte mitochondrialer Aminoacyl-tRNA-Synthetasen, wie z. B. RARS2 oder TARS2. Typische klinische Symptome sind hierbei Enzephalopathien mit Epilepsie und Entwicklungsretardierung; biochemisch kann sich eine Defizienz von Enzymen der Atmungskette zeigen (151-154). Auch Störungen der mitochondrialen Translation können mit einer sekundären Mikrozephalie einhergehen, wie Mutationen im *MTFMT*-Gen. Betroffene Patienten weisen neben der sekundären Mikrozephalie ein Leigh-ähnliches Bild mit Enzephalopathie, mentaler Retardierung, Ataxie und Muskelhypotonie auf (155). Weitere Beispiele für Mitochondriopathien mit sekundärer Mikrozephalie sind Störungen der mitochondrialen Fission, wie Mutationen im *DNM1L*- oder *MFF*-Gen. Klinisch zeigt sich bei einem *DRP1*-Defekt eine Entwicklungsstörung und Schmerzunempfindlichkeit, biochemisch ein Mangel an Komplex IV; bei einem *MFF*-Defekt ein Leigh-ähnliches Bild mit Enzephalopathie, Optikusatrophie und Neuropathie (156, 157).

Eine sekundäre Mikrozephalie ist auch bei der 3-Methylglutaconazidurie beschrieben. Dies ist eine klinisch heterogene Gruppe unterschiedlicher Erkrankungen, die alle eine erhöhte Ausscheidung von 3-Methylglutaconsäure und 3-Methylglutarsäure aufweisen. Diagnostisch wegweisend ist hierbei die Analyse der Organischen Säuren im Urin. Ursächliche Mutationen sind in den Genen *SERAC1*, *TAZ*, *OPA3*, *DNAJC19*, *ATP12*, *ATP5E* und *TMEM70* beschrieben (158-160). Zur Konfirmationsdiagnostik sind molekulargenetische Untersuchungen empfohlen.

Die Kombination von Laktatazidose, ZNS-Fehlbildungen, muskulärer Hypotonie, Intelligenzminderung und fazialer Dysmorphie kann hinweisend auf eine Fumarazidurie sein. Diagnostisch wegweisend ist hierbei Analyse der Organischen Säuren im Urin (Erhöhung der Fumarsäure) und die Analyse der Aminosäuren (Erhöhung von Citrullin, Tyrosin, Methionin). Die Diagnose wird mittels molekulargenetischer Analyse bestätigt (161, 162).

Tab. 7. Angeborene Stoffwechselerkrankungen mit sekundärer Mikrozephalie

Erkrankung	Klinik	Diagnostik
Sekundäre Mikrozephalie mit Manifestation in den ersten Lebenswochen		
Molybdän-Kofaktor-Mangel	Muskelhypotonie, schriller Schrei, Entwicklungsstörung, therapierefraktäre Epilepsie.	-Harnsäure im Serum ↓ -Sulfit-Streifentest im Urin (frisch!) -Sulfocystein im Urin ↑ -Xanthin + Hypoxathin im Urin ↑ -Molekulargenetik
Sulfit-Oxidase-Mangel	Postnatal Hirnödem, Entwicklung von Hirnatrophie mit progressiver zystischer Leukomalazie in den ersten Lebensmonaten	-Harnsäure im Serum n -Sulfit-Streifentest im Urin -Sulfocystein im Urin ↑ -Xanthin + Hypoxathin im Urin n -Molekulargenetik
Sekundäre Mikrozephalie von Screening-Zielkrankheiten		
Phenylketonurie	Wenn nicht früh therapiert: ID, Epilepsie, Verhaltensstörung, Pigmentarmut	-Phenylalanin ↑ in Plasma, Serum oder Trockenblut
Sekundäre Mikrozephalie mit akuter oder chronischer, progressiver Enzephalopathie		
Harnstoffzyklusdefekte	Akute Enzephalopathie mit Koma, Epilepsie, Ataxie, Entwicklungsstörung, rezidivierendes Erbrechen, respiratorische Alkalose	- Ammoniak im Blut ↑ (BE ungestaut, Versand gekühlt, cito) - AS in Plasma + Urin - Orotsäure im Urin - Molekulargenetik
Organooazidurien (cave: bei Organooazidurien auch Makrozephalie möglich: z.B. bei	Akute oder chronisch intermittierende Enzephalopathie mit Koma, muskuläre Hypotonie, Entwicklungsverzögerung,	-Organische Säuren im Urin -Acylcarnitine im Trockenblut -Molekulargenetik

<i>Glutarazidurie Typ I, L-2-Hydroxyglutarazidurie, M. Canavan)</i>	rezidivierendes Erbrechen, Ketoazidose	
Sekundäre Mikrozephalie mit Epilepsie und Muskelhypotonie		
Nichtketotische Hyperglyzinämie (NKH) (Defekt im Glyzin-Cleavage-System)	Postnatale Enzephalopathie mit Muskelhypotonie, therapierefraktäre Epilepsie, Atemstörungen/-insuffizienz	-AS in Plasma und Liquor (zeitgleiche Abnahmen) -Glycin↑ in Liquor und Plasma, Glycin-Liquor/Plasma-Ratio ↑ -Molekulargenetik
Variante NKH (Defekte im Lipoat-Stoffwechsel)	NKH-Klinik plus Leukenzephalopathie und z.T Laktatämie, Optikusatrophie, Kardiomyopathie	-Laktat im Blut -AS in Plasma und Liquor (Glycin↑, Alanin n↑) -Molekulargenetik
Störungen im Vitamin B6-Stoffwechsel	schwere Epilepsie, Entwicklungsstörung, neonatale Anämie, Elektrolytstörung, Laktatazidose; Ansprechen der Anfälle auf Pyridoxin, Pyridoxalphosphat oder Folinsäure	-α-Aminoadipin-Semialdehyd und Pipedicolinsäure in Urin, Plasma oder Liquor (Pipedicolinsäure <u>vor</u> Therapie mit Vitamin B6) -Molekulargenetik
Störungen im Pyrimidin-/Purin-Stoffwechsel	Muskelhypotonie, Entwicklungsstörung, Epilepsie	-Purine und Pyrimidine im Urin -Nachweis von SAICA-Ribosid und Succinyladenosin in Plasma, Liquor oder Urin -Molekulargenetik
Serin-Transporter-Defizienz (ASCT1-Defizienz)	ZNS-Fehlbildungen, Muskelhypotonie, Epilepsie, ID, Mikrozephalie nur in 50% sekundär	-nur molekulargenetisch möglich (Serin im Plasma und Liquor n)
Sekundäre Mikrozephalie mit Epilepsie und Bewegungsstörungen		
Glukose-1-Transporter-Defekt (GLUT1-Defekt)	Therapierefraktäre Epilepsie, Entwicklungsstörung, dauerhafte oder paroxysmale Bewegungsstörungen (Ataxie, Dystonie, Chorea)	-Glukose in Serum und Liquor (zeitgleich, aber BE vor LP); pathologisch: Glukose im Liquor ≤P10, Liquor/Serum ≤P25. -Molekulargenetik
Neurotransmitterstörungen	Muskeltonus- und Entwicklungsstörung, Epilepsie, Bewegungsstörung, vegetative Symptome	-AS, biogene Amine und Neurotransmitter im Liquor -Molekulargenetik
Remethylierungsstörungen (Defekte im Cobalamin-Stoffwechsel und Methylen-Tetrahydrofolat-Reduktase-Defizienz)	Entwicklungsstörung, Epilepsie, Muskelhypotonie/hypertonie, Bewegungsstörung, Gedeihstörung, megaloblastäre Anämie	-AS im Plasma -Homozystein im Plasma ↑ -Methylmalonsäure im Urin ↑ -Molekulargenetik
Sekundäre Mikrozephalie mit fazialer Dysmorphie		
Lysosomale Speichererkrankungen (GM1-/2-Gangliosidosen, Mukolipidose Typ II, NCL) (<i>cave: viele Subtypen sind mit Makrozephalie assoziiert, z. B. Mukopolysaccharidosen</i>)	Große Gesichtszüge, Dysostosis multiplex, Kontrakturen, Spastik, Epilepsie, Entwicklungsstörung	-Screening (Oligosaccharide im Urin) -Enzymatik -Molekulargenetik
Peroxisomale Störungen	Brachyzephalie, weite große Fontanelle, Entwicklungsstörung, Multiorganerkrankung	-Langketige Fettsäuren (VLCFA) im Serum ↑ -Molekulargenetik
Sekundäre Mikrozephalie mit mitochondrialer Affektion		
Mitochondriopathien	Multiorganerkrankung, Enzephalopathie mit Epilepsie, Entwicklungsstörung, Ataxie, evtl. Laktatämie	-Laktat ↑ in Blut und Liquor ↑ -cMRT/cMRS (Laktat-Peak)

		-Panel-Diagnostik
3-Methylglutaconazidurie	Laktatazidose, klinisch heterogenes Bild	-Laktat im Blut ↑ -Organische Säuren im Urin (3-Methylglutaconsäure ↑) -Molekulargenetik
Fumarazidurie	Laktatazidose, ZNS-Fehlbildungen, muskuläre Hypotonie, ID, faziale Dysmorphie	-Organische Säuren im Urin (Fumarsäure ↑) -AS im Plasma (Citrullin ↑, Tyrosin ↑, Methionin ↑) - Molekulargenetik

Abkürzungen: *ID*, Intelligenzminderung; *NG*, Neugeborenes; *BE*, Blutentnahme; *LP*, Liquorpunktion; *n*, normwertig; *NC*, neuronale Ceroidlipofuszinosen; *AS*, Aminosäuren.

6.1.4. Genetische Diagnostik

Die Prävalenz genetischer Ursachen der Mikrozephalie ist nicht bekannt und von dem untersuchten Patientenkollektiv und den verwendeten Methoden abhängig. In der OMIM Datenbank (www.omim.org) finden sich >1400 genetisch bedingte Entitäten, die mit einer Mikrozephalie assoziiert sind (Stand April 2019). Genomweite Sequenzierungen führen hierbei in zunehmendem Maße zum Nachweis einer genetischen Ursache (163). Hinweise auf eine genetische Genese der Mikrozephalie sind eine Zusatzsymptomatik (nicht-syndromale oder syndromale Mikrozephalie) z.B. Wachstumsstörungen, Fehlbildungen und/oder Dysmorphien, spezifische Auffälligkeiten in der Schädel-MRT oder Konsanguinität der Eltern (2, 164). Genetische Befunde sind in zunehmendem Maße therapierelevant und von Bedeutung für das weitere Management (AWMF „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ Reg-no 078-015).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Mikrozephalie und bildgebenden Befunden, die auf eine perinatal erworbene Hirnschädigung hinweisen, ohne dass diese anamnestisch bestätigt werden kann, soll eine Abklärung genetischer Erkrankungen, die mit einem ähnlichen Phänotyp einhergehen, angeboten werden.	

Ergänzung zur Empfehlung: Differentialdiagnostisch sollten bei MR-morphologischen Zeichen einer perinatalen Hirnschädigung (klinischer Verdacht auf eine erworbene Mikrozephalie), die sich anamnestisch oder klinisch nicht sicher eruieren lässt, auch eine genetische Ursache in Betracht gezogen werden. Neben den in Tab. 8 genannten genetischen Ursachen für intrakranielle Verkalkungen/Pseudo-TORCH kommen hier auch beim Bild einer periventrikulären Leukomalazie oder einer Hirnblutung, Mutationen in *TRMT10A*, *COL4A1*, *COL4A2*, *PLOD1*, *ILG* und eine Pyruvat-Dehydrogenase-Defizienz in Betracht (165).

6.1.4.1. Genetische Diagnostik bei primärer Mikrozephalie

Eine gezielte genetische Analyse kann bei einer spezifischen Verdachtsdiagnose primär angefordert werden. Dies ist insbesondere gegeben, wenn bereits in der Familie (Verwandte 1.-3. Grades) eine genetisch bedingte Mikrozephalie bekannt ist. Bei pränataler Diagnose einer Mikrozephalie verweisen wir auf Kapitel 8.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei primärer Mikrozephalie unklarer Genese soll eine genetische Basisdiagnostik mit Chromosomenanalyse und Array-Diagnostik (molekulare Karyotypisierung) erfolgen. Ausnahme ist hierbei das Vorliegen einer isolierten Mikrozephalie mit einem Kopfumfang < -2 SD aber > -3 SD.	

Eine Indikation für eine **weiterführende Diagnostik** und Mitbeurteilung durch einen Neuropädiater mit Spezialkenntnissen in Neurogenetik und/oder einen Humangenetiker ist in verschiedenen Konstellationen gegeben:

- bei primärer Mikrozephalie und vital gefährdetem Patienten bzw. möglicher akuter Verschlechterung des Zustandes
- bei primärer Mikrozephalie mit zusätzlichen Auffälligkeiten d.h. bei syndromaler und nicht-syndromaler Mikrozephalie ohne konkrete Verdachtsdiagnose nach erfolgter Basisdiagnostik

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei schwerer primärer Mikrozephalie (Kopfumfang < -3 SD) sollte die Bildgebung des Kopfes <u>vor</u> der humangenetischen Beurteilung erfolgen.	

Entscheidend ist eine Beurteilung der cMRT durch einen Experten mit kinderneuroradiologischer Erfahrung. Aus den Befunden der Bildgebung ergeben sich oftmals für die weiterführende genetische Diagnostik wegweisende Konstellationen. Bei primärer Mikrozephalie mit einem Kopfumfang oberhalb von -3 SD ist die Reihenfolge der Vorstellung abhängig von der Zusatzsymptomatik.

Eine molekulargenetische Diagnostik (Einzelgen-Analysen, Multi-Gen-Analysen (Panel-Diagnostik), genomweite Analysen (z.B. Exom-Sequenzierung) sollten Befund (Phänotyp)-abhängig eingeleitet werden.

In **Tab. 8** sind **mögliche genetische Ursachen von Hirnfehlbildungen** sowie die mit diesen häufiger assoziierten Gene aufgeführt. Hierbei ist zu beachten, dass die pränatale oder neonatale Bildgebung aufgrund der methodischen Limitationen und Unreife der zerebralen Strukturen nur eine grobe Zuordnung hinsichtlich einer vermuteten neuronalen Migrationsstörung erlauben, ohne dass immer eine klare Differenzierung zwischen Lissenzephalie, Polymikrogyrie oder Dysgyrie möglich ist.

Die molekulargenetische Diagnostik nach Ausschluss von Chromosomenstörungen bei primärer und sekundärer Mikrozephalie sollte in Abhängigkeit von den Befunden der zerebralen Bildgebung, assoziierten klinischen Symptomen und der Familienanamnese erfolgen. Die Anzahl der identifizierten Gene nimmt ständig zu, so dass die hier jeweils angegebenen Gene nur die Core-Gene mit gut etabliertem, wesentlichem Beitrag zur jeweiligen klinischen Konstellation umfassen und keinesfalls vollständige Aufstellungen aller assoziierten Gene darstellen. Aufgrund der großen genetischen Heterogenität kann für fast alle Fragestellungen in der ersten Stufe eine NGS-Paneldiagnostik eingesetzt werden, wobei mindestens für die jeweils genannten Core-Gene eine möglichst vollständige Abdeckung (Typ A-Qualität lt. AWMF S1Leitlinie „Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn, beispielsweise mit Next-Generation Sequencing“; Reg.nr. 078/016) anzustreben ist. Einige der Gene sind sehr GC-reich (z.B. *SHH*, *ARX*) und mittels Next-Generation-Sequenzierung üblicherweise nur unvollständig abzubilden, in diesem Fall ist zum vollständigen Auslesen der kodierenden Sequenz ggf. eine ergänzende Sanger-Sequenzierung erforderlich. Es sollte möglichst auch eine bioinformatische Auswertung zur Suche nach Kopienzahlveränderungen erfolgen.

Beispiele für Ausnahmen, bei welchen ggf. eine **Einzelgen-Diagnostik in einer ersten Stufe** aufgrund einer auffälligen MRT Morphologie indiziert ist:

- bei generalisierter oder occipital betonter Lissenzephalie mit dickem Kortex eine Analyse auf Kopienzahlveränderungen im *LIS1/PAFAH1B1*-Gen (z.B. mittels MLPA)
- bei generalisierter oder frontal betonter Lissenzephalie mit dickem Kortex eines männlichen Patienten, besonders bei Hinweisen auf eine X-chromosomal Vererbung (weitere männliche Angehörige (Bruder, Onkel mütterlicherseits) mit gleichem ZNS-Befund oder weibliche Angehörige (Mutter, Schwester) mit Double cortex) eine Einzelgen-Analyse des *DCX*-Gens

6.1.4.2. Genetische Diagnostik bei sekundärer Mikrozephalie

Allgemeine Hinweise auf eine genetische Genese einer sekundären Mikrozephalie sind die Kombination mit richtungsweisenden weiteren klinischen Auffälligkeiten, wie beispielsweise eine Entwicklungsstörung/Intelligenzminderung (nicht-syndromale Mikrozephalie), Wachstumsstörung oder, weniger häufig als bei der primären Mikrozephalie, spezifische MRT-Befunde (syndromale Mikrozephalie) (2, 164).

Eine gezielte genetische Analyse kann bei entsprechendem gerichtetem Verdacht primär angefordert werden. Dies ist insbesondere gegeben, wenn bereits in der Familie (bei Verwandten 1.-3. Grades) eine genetisch bedingte Mikrozephalie bekannt ist, oder aufgrund der Symptomkombination/des Phänotyps/des klinischen Erscheinungsbildes eine bestimmte monogene Form wahrscheinlich ist (z.B. *LIS1/PAFAH1B1*-assoziierte klassische, occipital betonte Lissenzephalie mit dickem Cortex oder *MECP2*-assoziiertes Rett-Syndrom).

Ansonsten ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei sekundärer Mikrozephalie soll eine genetische Basisdiagnostik mit Chromosomenanalyse und Array-Diagnostik (molekulare Karyotypisierung) erfolgen. Ausnahme ist hierbei das Vorliegen einer isolierten Mikrozephalie mit einem Kopfumfang < -2 SD aber > -3 SD.	

Eine Indikation für eine **weiterführende Diagnostik** und Mitbeurteilung durch einen Neuropädiater mit Spezialkenntnissen in Neurogenetik und/oder einen Humangenetiker ist bei folgenden Konstellationen gegeben:

- bei sekundärer Mikrozephalie und vital gefährdetem Patienten bzw. möglicher akuter Verschlechterung des Zustandes (z.B. bei epileptischer Enzephalopathie)
- bei sekundärer syndromaler oder nicht-syndromaler Mikrozephalie ohne konkrete Verdachtsdiagnose nach erfolgter Basisdiagnostik

Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie

Bei schwerer sekundärer Mikrozephalie (< -3 SD) erfolgt die Bildgebung vorzugsweise vor der Expertenbeurteilung, besonders bei nicht als schwer klassifizierbarer sekundärer Mikrozephalie (-2 bis -3 SD) ist die Diagnostik abhängig von einer evtl. neurologischen Zusatzsymptomatik. Es wird auf die Empfehlungen in Kapitel 6.2. verwiesen. Eine molekulargenetische Diagnostik (Einzelgen-Analysen, Multi-Gen-Analysen (Panel-Diagnostik), genomweite Analysen (z.B. Exom-Sequenzierung) erfolgt befundabhängig.

In Tab. 9 sind auf Grund ihrer Häufigkeit ausgewählte Syndrome mit vorwiegend sekundärer Mikrozephalie aufgeführt. Eine tabellarische Listung von (meist seltenen) Syndromen, die mit Mikrozephalie und erhöhter Chromosomenbrüchigkeit einhergehen, findet sich im Anhang.

Tab. 8. Genetische Diagnostik bei Mikrozephalie in Abhängigkeit von Familienanamnese, klinischen Symptomen und Hirnfehlbildungen.

	Familienanamnese: unauffällig	Familienanamnese: AR*
Isolierte primäre oder sekundäre Mikrozephalie (KU < -2 SD und > -3 SD)		
	abwarten, klinische Verlaufskontrolle	NGS-Panel MCPH inkl. <i>ASPM</i> , <i>WDR62</i> , <i>MCPH1</i> , <i>CENPJ</i> , <i>CEP152</i> , <i>NBN</i>
Nicht-syndromale primäre und sekundäre Mikrozephalie mit		
Moderate-schwere Entwicklungsstörung/ID	Panel für mit ID assoziierten Genen oder Exom-Analyse**	
Syndromale primäre und sekundäre Mikrozephalie mit		
Intrauterine Wachstumsretardierung /Kleinwuchs	NGS-Panel inkl. <i>NBN</i> , <i>TUBA1A</i> , <i>TUBB2B</i> , <i>SHH</i> , <i>SIX3</i> , <i>ASPM</i> , <i>WDR62</i> , <i>CREBBP</i> , <i>EP300</i>	NGS-Panel MOPD, Seckel-Syndrom, MCPH inkl. <i>ASPM</i> , <i>WDR62</i> , <i>MCPH1</i> , <i>CENPJ</i> , <i>CEP152</i> , <i>NBN</i> , <i>PCTN</i> , <i>RNU4ATAC</i> , <i>ORC1</i> , 4, 5, <i>CDT1</i> , <i>CDC6</i> , <i>ATR</i> , <i>LIG4</i> , <i>NHEJ1</i> , <i>XRCC4</i> , <i>RAD50</i> , <i>ATM</i> , <i>STIL</i> ggf. auch Fanconi-Anämie
Muskelschwäche	NGS-Panel Zellweger, O-Glykosylierungsstörungen inkl. <i>POMT1</i> , <i>POMGnT1</i>	
Periventrikuläre noduläre Heterotopien	NGS-Panel inkl. <i>FLNA</i> , <i>ARFGEF2</i> , <i>ERMARD</i> , <i>NEDD4L</i>	NGS-Panel inkl. <i>ARFGEF2</i>
Double cortex/subcorticale Bandheterotopie	NGS-Panel Double cortex inkl. <i>DCX</i> , <i>LIS1</i>	
Lissenzephalie klassisch mit dickem Kortex	Bei generalisierter oder occipital betonter Lissenzephalie mit dickem Kortex zuerst MLPA für <i>LIS1/PAFAH1B1</i> ; sonst oder als Stufe 2 NGS-Panel mind. inkl. <i>LIS1/PAFAH1B1</i> (mit CNV), <i>DCX</i> , <i>TUBA1A</i> , <i>DYNC1H1</i> , <i>TUBG1</i> , <i>TUBB2B</i> , <i>ACTB</i> , <i>ACTG1</i> , <i>KIF5C</i>	
Lissenzephalie mit dünnem Kortex und weiteren ZNS-Fehlbildungen	NGS-Panel inkl. <i>ARX</i> (Agenesie Corpus callosum), <i>RELN</i> (Kleinhirnhypoplasie)	
Lissenzephalie (dicker oder dünner Kortex) mit Kleinhirnhypoplasie	NGS-Panel inkl. <i>TUBA1A</i> , <i>TUBB2B</i> , <i>CDK5</i> , <i>TUBB3</i> , <i>NDE1</i> , <i>RELN</i> , <i>VLDLR</i>	NGS-Panel inkl. <i>CDK5</i> , <i>RELN</i> , <i>VLDLR</i>
Dysgyri: komplexe kortikale Fehlbildungen mit Polymikrogyrie/Lissenzephalie	NGS-Panel inkl. <i>TUBA1A</i> , <i>TUBB2B</i> , <i>TUBB</i> , <i>TUBB3</i> , <i>DYNC1H1</i>	
Polymikrogyrie	NGS-Panel mind. incl. <i>DYNC1H1</i> , <i>GPR56</i> , <i>TUBA1A</i> , <i>TUBB</i> , <i>TUBB2B</i> , <i>TUBB3</i> , <i>POMGnT1</i> , <i>RAB18</i> , <i>RAB3GAP2</i> , <i>RAB3GAP1</i> , <i>WDR62</i>	
Kleinhirnhypoplasie	NGS-Panel inkl. <i>CASK</i> , <i>RELN</i> , <i>VLDLR</i> , Ziliopathien	NGS-Panel inkl. <i>RELN</i> , <i>VLDLR</i>
Pontozerebelläre Hypoplasie	NGS-Panel inkl. <i>TSEN54</i> , <i>TSEN2</i> , <i>RARS2</i>	
Holoprosenzephalie-Spektrum inkl. Septooptischer Dysplasie	NGS-Panel inkl. <i>CDON</i> , <i>DISP1</i> , <i>FGF8</i> , <i>FGFR1</i> , <i>GLI2</i> , <i>SHH</i> , <i>SIX3</i> , <i>SUFU</i> , <i>TGIF1</i> , <i>ZIC2</i> , <i>HESX1</i>	
Hydranenzephalie	NGS-Panel inkl. <i>ARX</i> , <i>FLVCR2</i> , <i>NDE1</i>	
intrakranielle Verkalkungen/Pseudo-TORCH	NGS-Panel inkl. <i>OCLN</i> , <i>ADAR</i> , <i>IFIH1</i> , <i>RNASEH2A</i> , <i>RNASEH2B</i> , <i>RNASEH2C</i> , <i>SAMHD1</i> , <i>TREX1</i>	

*Hinweis auf autosomal-rezessive Vererbung: Geschwister betroffen und/oder Eltern konsanguin;

**SysID database (166); Abkürzungen: ID, Intelligenzminderung; KU, Kopfumfang; NGS, Next-Generation-Sequenzierung; MLPA, Multiplexe ligationsabhängige Sondenamplifikation

Tab. 9. Syndrome mit vorwiegend sekundärer Mikrozephalie, ausgenommen Krankheitsbilder bei Chromosomenstörungen inkl. Mikrodeletionen/duplikationen (alphabetische Reihenfolge).

Syndrom	Symptomatik zusätzlich zur Mikrozephalie	Genetische Grundlage
Angelman-Syndrom (MIM 105830)	-fehlende Sprachentwicklung -Entwicklungsstörung, Ataxie -Verhaltensauffälligkeiten, Lachparoxysmen -EEG-Auffälligkeiten	Autosomal dominant: Maternale Deletion 15q11.2 Imprinting Defekt <i>UBE3A</i> -Mutation
Cockayne-Syndrom (MIM 216400)	-Progrediente neurologische Symptomatik (Ataxie, Epilepsie) -Entwicklungsstörung -postnataler Kleinwuchs -Retinopathie -Beugekontrakturen -verstärkte Photosensitivität	Autosomal rezessiv: <i>ERCC8</i> -Mutationen, u.a.
Cohen-Syndrom (MIM 216550)	-Entwicklungsstörung -Muskuläre Hypotonie -Kleinwuchs -Rumpfadipositas -Retinopathie, Myopie -Neutropenie	Autosomal rezessiv: <i>VPS13B</i> -Mutationen
Cornelia de Lange-Syndrom (MIM 122470 u.a.)	-Entwicklungsstörung -Kleinwuchs, Extremitätenfehlbildung -Faziale Dysmorphie -Gastroösophagealer Reflux -Nierenfehlbildungen -Herzfehler	Autosomal dominant: <i>NIPBL</i> -, <i>RAD21</i> -, <i>SMC3</i> -Mutationen X-chromosomal: <i>SMC1A</i> -Mutationen, u.a.
Kabuki-Syndrom (MIM 147920)	-faziale Dysmorphie -Fingerbeerenspolster -Entwicklungsstörung -Herzfehler -Urogenitale Anomalien	Autosomal dominant: <i>MLL2</i> -Mutationen X-chromosomal: <i>KDM6A</i> -Mutationen
Mowat-Wilson-Syndrom (MIM 235730)	-faziale Dysmorphie -Entwicklungsstörung -Epilepsie -Balkenmangel -Morbus Hirschsprung	Autosomal dominant: <i>ZEB2</i> -Mutationen
Rett-Syndrom (MIM 312750)	-Entwicklungsregression/-störung -Hyperventilation -Ataxie -EEG-Auffälligkeiten	X-chromosomal: <i>MECP2</i> -Mutation
Rubinstein-Taybi-Syndrom (MIM 180849)	-faziale Dysmorphie -breite Endphalangen der Daumen/Großzehen -Kleinwuchs -Entwicklungsstörung	Autosomal dominant: <i>CREBBP</i> -, <i>EP300</i> -Mutationen

6.2. Zerebrale Bildgebung bei Mikrozephalie

In Abhängigkeit von den untersuchten Kohorten weisen über 50% der Kinder und Jugendlichen mit Mikrozephalie Auffälligkeiten in der postnatalen bildgebenden Diagnostik des Zentralnervensystems auf (Magnetresonanztomographie, Computertomographie, zerebrale Sonographie). Die Wahrscheinlichkeit von Auffälligkeiten in der zerebralen Bildgebung ist bei Kindern mit schwerer Mikrozephalie (Kopfumfang < -3 SD) höher als bei Kindern mit milder Mikrozephalie (-2 bis -3 SD). Die Prävalenz von Veränderungen in der zerebralen Bildgebung ist bei Kindern mit Mikrozephalie und Hinweisen auf eine perinatale oder postnatale Hirnschädigung am höchsten (91%), bei Kindern mit einer oder mehreren extrakraniellen Anomalien am zweithäufigsten (67%) und bei Kindern ohne anamnestische oder klinische Hinweise auf eine zerebrale Schädigung am geringsten (36%) (1, 2, 167). Auffällige Befunde in der zerebralen Bildgebung erlauben bei zumindest einem Teil der erworbenen Mikrozephalien Rückschlüsse auf zugrundeliegende Ursachen wie bsw. intrauterine Infektionen oder ischämische Enzephalopathien. Bei genetisch bedingten Mikrozephalien können Fehlbildungen wie z.B. die pontocerebellären Hypoplasien richtungsweisend sein (siehe auch Tab. 7 Kapitel Genetik).

Eine transfontanelläre **Ultraschall**untersuchung setzt eine ausreichend offene Fontanelle voraus, was meist am Ende des 1. Lebensjahres nicht mehr der Fall ist. Die Stärke der Schädel-Sonographie liegt in der raschen Verfügbarkeit, Durchführbarkeit ohne Sedierung des Kindes und fehlenden Strahlenbelastung als ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren. Einen Schwachpunkt der Methode stellt die Auflösung insbesondere im Bereich der hinteren Schädelgrube dar.

Folgende Fragestellungen und Differentialdiagnosen können mit der cerebralen, transfontanellären Sonographie nicht ausreichend untersucht werden:

- Myelinisierungsstörungen
- akute ischämische Infarkte
- Mikroblutungen
- infratentorielle Fehlbildungen, Blutungen, Raumforderungen
- Störungen der neuronalen Proliferation, Migration und Entwicklung
- Hypophysenpathologien

Die **Schädel-MRT** ist die sensitivste Methode in der Diagnostik von Fehlbildungen oder Parenchymsschäden bei Mikrozephalie und stellt damit den Goldstandard dar. Nachteil ist die Notwendigkeit einer Analgosedierung in vielen pädiatrischen Fällen bzw. bei Patienten mit Entwicklungsstörungen oder Intelligenzminderung. Es sollten dezidierte pädiatrische Untersuchungsprotokolle zur Anwendung kommen, und die Bilder durch einen Radiologen mit Erfahrung in der Kinderneurologie beurteilt werden. Zur detaillierten Diagnostik von Migrations-, Proliferations- und Kortex-Entwicklungsstörungen ist eine Untersuchung mit 3 Tesla der mit 1,5 Tesla deutlich überlegen, da das Ausmaß von Gyrierungsstörungen, Heterotopen und fokalen kortikalen Dysplasien (FCD) oftmals erst bei höheren Feldstärken abzuschätzen ist (168-172). Die Wahl der Auflösung des MRT muss jedoch von den Behandlern vor Ort im Einzelfall entschieden werden und ist auch von den verfügbaren Ressourcen abhängig. Insbesondere bei Kindern, die in Sedierung oder Narkose untersucht werden müssen, ist es empfehlenswert primär eine detaillierte 3T-Untersuchung durchzuführen, wenn ein begründeter Verdacht z.B. auf eine strukturelle Epilepsie mit fokal beginnenden Anfällen, eine Gyrierungsstörung, eine Heterotopie und FCDs (169, 173-178) besteht. Dies kann wiederholte Bildgebungen und das Verzögern von Behandlungsoptionen vermeiden.

Die **Computertomographie** (CT) ist auf Grund ihrer eingeschränkten Sensitivität bei der Darstellung von Veränderungen des Hirnparenchyms und der von ihr ausgehenden Strahlenbelastung seltenen Ausnahmen vorbehalten. Hierzu zählen die Notwendigkeit eines 3D-Datensatzes für die Diagnostik und präoperative Planung komplexer Gesichts- und Hirnschädelfehlbildungen.

Bei Bildgebung des ZNS müssen im Kindesalter folgende Faktoren berücksichtigt werden:

- Alter des Kindes (Status der Myelinisierung und der Kortexorganisation)
- Komplikationen durch ggf. notwendige Analgosedierung
- Artefakte durch Implantate wie z.B. Zahnpfosten und damit eingeschränkte Beurteilbarkeit
- MRT-Fähigkeit (z.B. Vorhandensein von Implantaten, Schrittmachern, etc.)

Wiederholungen von MRT-Untersuchungen können evtl. indiziert sein, um eine mögliche Dynamik von beispielsweise neurodegenerativen oder metabolischen Erkrankungen zu erfassen, bei der Suche nach

Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie

,epileptogenen Foci' oder um Pathologien in fortgeschrittenen Myelinisierungsstadien beurteilen zu können. Steht die Suche nach strukturellen Auffälligkeiten bei gleichzeitigem Vorhandensein einer therapierefraktären Epilepsie im Vordergrund, ist eine Untersuchung bei 3 Tesla mit dezidierten Sequenzen indiziert (179).

Die Möglichkeiten und Indikationen der pränatalen Bildgebung werden separat in Kapitel 7 behandelt.

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei primärer Mikrozephalie soll in der Neugeborenenperiode eine transfontanelläre zerebrale Ultraschalluntersuchung erfolgen.	

Empfehlung	Starker Konsens (90%)
Bei sekundärer Mikrozephalie soll falls noch möglich bei Diagnosestellung eine transfontanelläre zerebrale Ultraschalluntersuchung erfolgen.	

Erläuterung der Empfehlung: Die Ausdehnung der großen Fontanelle erlaubt eine Beurteilung des Gehirns meist bis Ende des 1. Lebensjahres. Somit stellt die Schädel-Sonographie bei Nachweis einer sekundären Mikrozephalie vor Verschluss der großen Fontanelle ebenfalls die Diagnostik der ersten Wahl dar.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Patienten mit einer nicht-isolierten Mikrozephalie (syndromale und nicht-syndromale Mikrozephalie) unklarer Genese sollte eine MRT-Untersuchung des Kopfes unter Abwägung des Risikos einer Analgosedierung erfolgen.	

Ergänzung zur Empfehlung: Eine MRT-Untersuchung des Schädels sollte insbesondere bei Vorliegen folgender Zeichen oder Symptome erfolgen: Entwicklungsstagnation oder –regression, Progredienz der Mikrozephalie (Perzentilenflucht), fokal-neurologisches Defizit und/bzw. (therapieschwierige) Epilepsie, schwere Mikrozephalie.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Beurteilung der MRT des Kopfes sollte durch einen Experten mit kinderneuroradiologischer Erfahrung erfolgen.	

Erläuterung der Empfehlung: Die Einholung einer entsprechenden Expertise ist entscheidend, da die nachfolgenden diagnostischen Schritte oft durch die bildmorphologischen Auffälligkeiten gelenkt werden. Hierbei ist gezielt nach Leitbefunden zu suchen, welche richtungsweisend für eine weitere differentialdiagnostische Abklärung sind (siehe Tab. 10).

Tab. 10. Mögliche MRT-Befunde bei der Diagnostik einer Mikrozephalie

Fehlbildungen der zerebralen Mittellinienstrukturen:
- Holoprosenzephalie (alobär, semilobär, lobär, interhemisphärische Fusionsvariante)
- Septooptische Dysplasie
- Balkenagenesie oder -hypoplasie
- Hypoplasie von Pons und/oder Hirnstamm
Aufbauastörungen des Neokortex und weitere neuronale Migrationsstörungen
- Lissenzephalie
- Polymikrogyrie
- Dysgyrie
- Fokale kortikale Dysplasien
- Periventrikuläre noduläre Heterotopien
- Subcortikale Bandheterotopien/Double cortex
- Schizenzephalie
- Vereinfachte Gyrierung
Erweiterte Liquorräume (Progredienz?)
- Innere (Abflussstörung?)
- Äußere (Atrophie?)
- Zysten
Gestörte Myelinisierung
- Verzögert
- Hypomyelinisierung / periventrikuläre Leukomalazie
Auffälligkeiten des Kleinhirns
- Hypoplasie oder Atrophie von Vermis oder Hemisphären, „Molar tooth“
- Zysten
- Blutungen/Infarkte
Weitere ZNS-Befunde
- Verkalkungen
- Blutungen

6.3. Wertigkeit weiterer diagnostischer Maßnahmen

In der ergänzenden Diagnostik liegt ein Schwerpunkt auf der kardialen und nephrologischen Diagnostik, was sich u.a. durch den Zeitpunkt der entsprechenden Entwicklungsschritte, den überlappenden embryologischen Ursprung einiger Gewebe (z.B. die Neuralleiste als gemeinsamer Ursprung von Anteilen des ZNS und des Herzens) und z.T. ähnlichen Pathomechanismen (Zilieng-, Zentrosomen-Erkrankungen) erklären lässt (180-182), und auf der Diagnostik der Sinnesorgane.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Ergeben sich aus der Anamnese und der klinischen Untersuchung des Kindes auffällige Befunde oder können bestimmte Organsysteme nicht ausreichend beurteilt werden, sollten ergänzende Untersuchungen durch entsprechende Fachgruppen erfolgen.	

6.3.1. Kardiologische Diagnostik

Insbesondere Patienten mit syndromalen Mikrozephalien weisen gehäuft angeborene Herzfehler auf. Im Rahmen chromosomal Anomalien wie Trisomien (13, 18, 21), Tetrasomien oder Mikrodeletions-/duplikationssyndrome sind oft eine Mikrozephalie und ein angeborener Herzfehler assoziiert. Stoffwechseldefekte (z.B. PKU, Mitochondriopathien) können Kardiopathien oder Kardiomyopathien hervorrufen, weswegen bei entsprechendem Verdacht eine kardiologische Diagnostik sinnvoll ist. In der Gruppe der erworbenen syndromalen Mikrozephalien sind u.a. die Fetales Alkoholspektrumstörung (FASD) und konnatale Infektionen, z.B. Röteln mit angeborenen Herzfehlern, zu erwägen. Die Häufigkeit der Mikrozephalie bei angeborenen Herzfehlern liegt zwischen 7–24% (182).

Kardiologische Untersuchungen sollten insbesondere bei anamnestisch-klinischen Hinweis auf eine Herzbeteiligung, bei schwerer Mikrozephalie unklarer Genese und bei Vorliegen einer Mikrozephalie mit okulärer Beteiligung erfolgen.

Die kardiologische Untersuchung sollte neben der klinischen Untersuchung eine Blutdruck- und pulsoxymetrische Sauerstoff-Sättigungsmessung an der oberen und unteren Extremität, ein Echo und ein 12-Kanal EKG enthalten.

6.3.2. Urogenitale/renale Diagnostik

Bei syndromalen Mikrozephalien treten gehäuft Fehlbildungen des Urogenital-Traktes auf, die zu einer chronischen Niereninsuffizienz führen können. Diese Fehlbildungen umfassen dystope Nieren, Doppelanlagen oder Agenesien der Nieren oder Ureteren, mikrozystische Dysplasien, Glomerulosklerose(n) oder mesangiale Sklerosen, interstitielle Nephrosen, Glomerulopathien mit nephrotischem Syndrom oder Hypertrophien der Podozyten. Bei der erworbenen syndromalen Mikrozephalie im Rahmen einer FASD sind Fehlbildungen der Niere, der ableitenden Harnwege und des Genitales beschrieben (AWMF „FASD, FASD-Diagnostik“ Reg-No 022-025).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei syndromaler Mikrozephalie unklarer Genese sollte eine Sonographie des Abdomens inkl. der Nieren und ableitende Harnwege erfolgen.	

Eine urogenitale/renale Diagnostik sollte auch bei anamnestisch-klinischen Hinweis auf eine Erkrankung des Urogenitaltraktes erfolgen und bei schwerer Mikrozephalie unklarer Genese erwogen werden. Als nephrologische Basisdiagnostik sollte eine Sonographie der Nieren und ableitenden Harnwege und eine Urinanalyse (Urinstix) erfolgen.

6.3.3. Ophthalmologische Untersuchung

Ophthalmologische Auffälligkeiten werden je nach Literatur bei bis zu 48% der Kinder mit Mikrozephalie beschrieben (183, 184) und umgekehrt weisen bis zu 56% der Kinder mit angeborenen ophthalmologischen Fehlbildungen auch eine Mikrozephalie auf. Zu den mit Mikrozephalie assoziierten angeborenen und erworbenen Fehlbildungen des Auges zählen Mikrophthalmos, Linsensubluxation, Mikrokornea, Hornhautträbung, Iriskolobome, Katarakt, choriotretinale Veränderungen (z.B. Makulaflecke, Pigmentverschiebungen), Optikusanomalien bis zur Optikusatrophie, sowie Nystagmus. Daher sollte die augenärztliche Untersuchung die Beurteilung des Visus, der Stellung und Motilität der Augen, des Vorderabschnittes und des Fundus inklusive der Sehnervenpapille einschließen.

Symptomgesteuert können zusätzliche weitere Untersuchungen, wie die Messung des Augeninnendruckes erforderlich werden.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei nicht-isolierter Mikrozephalie (syndromal und nicht-syndromal) sollte eine ophthalmologische Untersuchung erfolgen. Diese sollte im Kindesalter durch einen pädiatrisch erfahrenen Augenarzt durchgeführt werden.	

6.3.4. (Päd-) audiologische Untersuchung

Für Gehörfehlbildungen, Schwerhörigkeit und Taubheit werden Assoziationsraten von 13–23% mit einer Mikrozephalie angegeben. In einer Untersuchung von Wiznitzer et al. bei 100 Kindern mit komplexen Gehörfehlbildungen oder Hörstörungen hatten 13% eine Mikrozephalie (185). Eine OMIM-Datenbankanalyse der Syndrome mit Mikrozephalie ergab bei 23% der Fälle eine Assoziation von Mikrozephalie, Schwerhörigkeit oder Taubheit (1).

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei nicht-isolierter Mikrozephalie (syndromal und nicht-syndromal) sollte eine päd audiologische Untersuchung erfolgen.	

Die päd audiologische Untersuchung umfasst die klinische Untersuchung mit beidseitiger Ohrmikroskopie und Kopf-Hals-Befund sowie päd audiometrische Messverfahren in Abhängigkeit des Entwicklungsalters des Kindes (S2k-AWMF-Leitlinie „Periphere Hörstörungen im Kindesalter“; Reg.nr. 049/010). Dies schließt die Auswahl entsprechender subjektiver und objektiver Messmethoden und die Berücksichtigung des Ergebnisses des in Deutschland empfohlenen Neugeborenen-Hörscreenings ein. Insbesondere im ersten Lebensjahr soll die Untersuchung von einem erfahrenen Päd audiologen durchgeführt werden. In Bezug auf mögliche Therapieoptionen (konventionelle Hörsysteme, Cochlea-Implantate, etc.) und die Relevanz für Sprachentwicklung und Kommunikationsverhalten sollte eine Hördiagnostik frühestmöglich durchgeführt werden.

6.3.5. Elektrophysiologische Untersuchung (EEG)

Differenzierter ist die Wertigkeit des EEG in der Abklärung der Mikrozephalie zu betrachten. Bis zu 50% der Kinder mit Mikrozephalie weisen im EEG Auffälligkeiten auf (186). Die Prävalenz von Epilepsien bei Kindern mit Mikrozephalie liegt bei 40% (2, 186), wobei die Häufigkeit bei Vorliegen einer sekundären Mikrozephalie höher zu sein scheint (186, 187). Das Vorliegen einer Mikrozephalie stellt darüber hinaus auch einen signifikanten Risikofaktor für die Entwicklung einer therapierefraktären Epilepsie dar (188–190). In der Regel sind die EEG-Befunde nicht spezifisch für bestimmte Formen der Mikrozephalie, sondern lediglich Ausdruck einer neurologischen Störung (nicht-syndromalen oder syndromalen Mikrozephalie), die sowohl zur Mikrozephalie als auch zur Entwicklung der Epilepsie geführt hat. So sind symptomatische Epilepsien ein häufiges Symptom/Komorbidität vieler metabolischer (Kapitel 6.1.3.) oder genetisch bedingter Erkrankungen (Kapitel 6.1.4.).

Zur differentialdiagnostischen Einordnung der Mikrozephalie ist das EEG daher in den meisten Fällen entbehrlich, hat aber für die Klassifikation einer assoziierten Epilepsie und darauf aufbauende Therapieentscheidungen seinen Stellenwert. Bei einzelnen monogenen Erkrankungen kann das EEG die spezifische molekulargenetische Diagnostik leiten (z.B. Angelman Syndrom, Neuronale Ceroidlipofuszinose, einzelne Formen der frühkindlichen epileptischen Enzephalopathie (EIEE)). Epileptische Enzephalopathien („early infantile epileptic encephalopathy“, EIEE) bezeichnen eine heterogene wachsende Gruppe seltener, schwerer frühkindlicher Epilepsien und Enzephalopathien. Die EIEE werden derzeit in mehr als 60 verschiedene Formen unterteilt (Stand Mai 2019) und sind durch einen Beginn der Epilepsie in den ersten Lebensjahren, einen therapierefraktären Verlauf und verschiedene Komorbiditäten gekennzeichnet. Die EIEE gehen mit einer hohen Prävalenz einer mehrheitlich sekundären Mikrozephalie einher.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Eine EEG-Untersuchung soll nicht als Screening-Untersuchung bei Mikrozephalie erfolgen, sondern bei Verdacht auf Vorliegen einer Epilepsie.	

Ergänzung zur Empfehlung: Der Verdacht auf das Vorliegen einer Epilepsie ist nicht nur bei Auftreten möglicher Anfallsäquivalente zu stellen, sondern auch bei Sprachentwicklungsverzögerung bzw. –

Klassifikation und Diagnostik der Mikrozephalie

störung und Entwicklungsregression, die mit einem ESES (Elektrischer Status epilepticus im Schlaf) einhergehen können. Nach Ableitung eines Routine-EEGs ist bei entsprechendem Verdacht eine Schlaf-EEG-Ableitung (Spontanschlaf oder nach Schlafentzug) und/oder eine Langzeit-Video-EEG-Ableitung anzufügen (siehe auch AWMF „Diagnostische Prinzipien bei Epilepsien im Kindesalter“ Reg-No. 022-077).

7. Pränatale Diagnostik bei Verdacht auf Mikrozephalie

Nur ein kleiner Teil der Kinder mit einer primären Mikrozephalie fällt bereits in der Schwangerschaft durch die vorgeburtliche Sonographie im II. oder III. Trimenon auf, denn viele Krankheitsbilder entwickeln sich in den letzten Wochen der Schwangerschaft und entziehen sich der differenzierten sonographischen Diagnostik in der Mitte der Schwangerschaft. Die sonographische Messung des Kopfumfangs wurde in Abschnitt 4.1. erläutert. Für die Definition einer Mikrozephalie beim Feten sowie für Normkurven verweisen wir auf Abschnitt 4.2. Besteht der Verdacht auf eine Mikrozephalie beim Feten, führt dies oft zu einer starken Beunruhigung der Schwangeren und ihrer Familie. Viele Fragen und diagnostischen Schritte sollten multidisziplinär bewältigt werden.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei pränatalem Verdacht auf eine Mikrozephalie soll eine sonographische Untersuchung und Beratung durch einen erfahrenen Pränataldiagnostiker (DEGUM Stufe II oder III oder vergleichbar) erfolgen.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei pränatalem Verdacht auf eine Mikrozephalie sollte eine Schwangere multidisziplinär beraten und weiterbetreut werden, bevorzugt an einem Perinatalzentrum mit multiprofessionellem Team.	

Anmerkung zur Empfehlung: Ein entsprechendes multiprofessionelles Team findet man oft an einem Perinatalzentrum. Es sollte im Rahmen vertraglich etablierter Strukturen bzw. Kooperationen befundabhängig, individuell und kurzfristig eine diagnostische Mitbeurteilung durch weitere Fachärzte ermöglicht werden, u.a. Neuropädiater, Neonatologen, Kinderradiologe, Neuroradiologe oder Humangenetiker. Dies umfasst ebenfalls eine psychosoziale Beratung.

Im Folgenden sind häufige Differentialdiagnosen bei pränatalem Verdacht auf eine Mikrozephalie aufgeführt (modifiziert nach (191)):

- **Termindiskrepanz**, symmetrische intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR), falscher Entbindungstermin, falsche Messung, schmaler biparietal Kopfdurchmesser (BPD) bei Steißlage
- **ZNS-Anomalien** wie Holoprosenzephalie, offene Spina bifida, Enzephalozele
- **Chromosomenstörungen** wie Trisomie 18, 13, Triploidie, Trisomie 21, unbalanzierte Translokationen, **Submikroskopische Chromosomenstörungen** (Mikrodeletionen/duplikationen)
- **Exogene Noxen** wie CMV- oder Zika-Virus-Infektion, Alkohol, Drogen, schlecht eingestellte Phenylketonurie oder Diabetes mellitus
- **Pränataler Insult** wie bei Hypoxie, Fruchttod eines Feten bei monochoriale Zwillingsschwangerschaft, Hirnblutung, Unfall
- **Mikrozephalie bei syndromalen Erkrankungen** wie Cornelia de Lange-Syndrom, Seckel-Syndrom, Microcephalic Osteodysplastic Primordial Dwarfism (MOPD), Smith-Lemli-Opitz-Syndrom
- **Mikrozephalie** ohne extrazerebrale Anomalien, z.B. monogen bedingt, u.a. autosomal-rezessiv vererbte primäre Mikrozephalie

7.1. Fetale Sonographie

Bei Verdacht auf eine fetale Mikrozephalie sollte die Schwangere angesichts der möglicherweise weitreichenden Konsequenzen bei einem Spezialisten für Ultraschall-Diagnostik (DEGUM-Stufe II oder III oder vergleichbar) für die weitere Abklärung vorstellig werden (12). Eine falsch-positive Diagnose durch eine Geburtstermin-Diskrepanz kann geklärt werden, ebenso können offensichtliche Anomalien des ZNS (z.B. offene Spina bifida, Holoprosenzephalie, Enzephalozele) oder assoziierte extrazerebrale Anomalien bei Feten mit genetisch bedingter Grunderkrankung (z.B. Trisomien 18, 13 u.a.) entdeckt und die notwendige genetische Diagnostik besprochen und nach entsprechender Aufklärung auf Wunsch der Schwangeren veranlasst werden. Die Verwendung von hochauflösenden Schallköpfen bietet heutzutage eine hohe Detailerkennung, vor allem in der Beurteilung der fetalen Hirnanatomie zu den verschiedenen Zeitpunkten der Schwangerschaft. Typische sonographische Zeichen, die neben einem kleinen KU die Diagnose einer Mikrozephalie vorgeburtlich erhärten sind ein auffälliges Gesichtsprofil mit fliehender Stirn, ein verbreiterter oder verminderter Subarachnoidalraum, ein auffälliges Ventrikelsystem und auffällige Kortexdicke, eine verzögerte Gyrierung mit Balkendysgenesie

als Zeichen eines „simplified gyral pattern“ und nicht selten die erschwerte intrakranielle Beurteilung durch eine Pseudokraniosynostose.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei einem fetalen Kopfumfang < -2 SD oder < 3. Perzentile soll pränatal weitere Diagnostik angeboten werden (siehe unten).	

Ergänzung zur Empfehlung: Weitere Schritte in der Pränataldiagnostik bei Verdacht auf Mikrozephalie im pränatalen Ultraschall sind (siehe auch Übersichtsarbeiten: (12, 192)):

- **Ultraschall:** Gezielte Ultraschalldiagnostik durch Pränataldiagnostiker mittels hochauflösendem Ultraschall und Verlaufskontrolle des Wachstums
- **Fetales MRT:** Gezielte fetale Schädel-MRT-Untersuchung durch Spezialisten
- **Labordiagnostik:** Infektiologische Diagnostik zum Ausschluss einer möglichen Infektion als Ursache der Mikrozephalie
- **Diagnostische Punktions (z.B. Amnionzentese):** zum Ausschluss einer Chromosomenstörung und je nach Verdacht weitere diagnostische Schritte aus den Fruchtwasserzellen
- **Humangenetische Beratung:** Differentialdiagnostische humangenetische Mitbeurteilung und Beratung durch einen Facharzt für Humangenetik unter Einbeziehung der Ergebnisse invasiver Diagnostik (z.B. Amnionzentese). Befundabhängig Veranlassung einer weiterführenden genetischen Labordiagnostik am fetalen Untersuchungsmaterial, ggf. unter Einbeziehung von Befunden und Proben weiterer Angehöriger.

Sofern durch die Schwangere eine vorgeburtliche differentialdiagnostische Abklärung gewünscht wird (z.B. mittels fetalem MRT oder genetischer Analyse), ist diese über die Möglichkeiten und Grenzen der geplanten Untersuchung inkl. der Möglichkeit eines unauffälligen oder unklaren genetischen Befundes aufzuklären. Im Fall einer geplanten genetischen Untersuchung sollte die ungefähre Untersuchungsdauer sowie der Modus der Befundmitteilung besprochen und dokumentiert werden.

CMV ist die häufigste Ursache einer konnatalen Infektion. In der prä- und postnatalen Sonographie können folgende morphologische Auffälligkeiten auf eine fetale CMV Infektion hinweisen (Tab. 11):

Tab. 11. Mögliche sonographische Auffälligkeiten bei fetaler (CMV-) Infektion (49, 50, 61-64, 102).

Zerebrale Auffälligkeiten	Extrazerebrale Auffälligkeiten	Biometrische Befunde
<ul style="list-style-type: none"> • Ventrikulomegalie, Hydrozephalus • Vergrößerte Cisterna magna • Periventrikuläre Echogenitätserhöhung • Mikrozephalie • Vermishypoplasie • Porenzephalie • periventrikuläre cystische Läsionen • Migrationsstörungen, Lissenzephalie • Corpus callosum Agenesie 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatomegalie • Splenomegalie • intrahepatische Verkalkungen • Hyperechogener Darm • intrauterine Wachstumsretardierung • Oligo-, Polyhydramnion • Plazentamegalie • Aszites, Pleuraerguss, subkutanes Ödem, Hydrops fetalis 	<ul style="list-style-type: none"> • Mikrozephalie • Intrauterine Wachstumsretardierung • Plazentamegalie • Makrozephalie bei Hydrozephalus

7.2. Fetales MRT

Die MRT-Diagnostik hat zunehmend einen wichtigen Platz in der vorgeburtlichen Diagnostik, insbesondere in der Beurteilung des ZNS von Fetten mit einem erhöhten Risiko für zerebrale Anomalien (193). Durch die Untersuchung und Befundung durch einen erfahrenen Neuroradiologen liefert die MRT detaillierte Informationen zu den verschiedenen intrakraniellen Strukturen. Das sonographische Zeichen einer Mikrozephalie kann dabei nicht nur bestätigt, sondern assoziierte intrazerebrale Befunde können zusätzlich gefunden werden, die auf eine mögliche Ätiologie Hinweise geben können. In einer Umfrage von Spezialisten für fetale MRT stellte die Mikrozephalie die dritte Gruppe von Indikationen für eine MRT-Untersuchung nach Anomalien der hinteren Schädelgrube und des Corpus callosum dar (194).

Bei intrauterin erhobenem Ultraschallbefund einer Mikrozephalie und Verdacht auf Strukturanomalien wird eine intrauterine MRT-Untersuchung des Schädelns des Feten ab 20. SSW zur weiteren (195) Abklärung empfohlen, vor allem wenn die Ultraschalldiagnose nicht ausreichend ist.

Die Durchführung einer fetalen MRT sollte entsprechend standardisierten Kriterien erfolgen (siehe dazu die Konsensusgruppen-Empfehlung der ISUOG Gruppe (194)). Mögliche Kontraindikationen für die Durchführung einer fetalen MRT in der Schwangerschaft sind Klaustrophobie oder ausgeprägte Adipositas der Schwangeren.

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (90%)
Bei Verdacht auf eine fetale Mikrozephalie unklarer Genese sollte eine fetale MRT-Untersuchung ab der 20. Schwangerschaftswoche angeboten werden.	

Ergänzung zur Empfehlung: Dies trifft insbesondere zu, wenn ein konkreter Verdacht auf mögliche assoziierte Hirnauffälligkeiten besteht, die Beurteilbarkeit des Gehirns mittels Ultraschall durch die Mikrozephalie assoziierte Pseudokraniosynostose eingeschränkt ist und ein serologischer oder sonographischer Verdacht auf eine fetale Infektion (CMV, ZKV, Toxoplasmose) besteht.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Beurteilung der fetalen MRT sollte durch einen Experten mit Erfahrung auf dem Gebiet der pränatalen Bildgebung erfolgen.	

Besteht bei einem Feten der Verdacht auf eine Mikrozephalie ohne Nachweis zusätzlicher auf eine hereditäre Erkrankung hinweisenden Fehlbildungen sollte eine infektiöse Ätiologie in Betracht gezogen werden. Bei einer infektiös-bedingten Mikrozephalie ist die Mikrozephalie oft nicht das alleinige Zeichen der Infektion (Tab. 11) und die Beteiligung anderer Organsystemen kann oft durch die Sonographie und die fetale MRT dargestellt werden (196).

7.3. Pränatale Labordiagnostik

7.3.1. Pränatale infektiologische Diagnostik

Viele der sogenannten (S)TORCH-Erreger [Treponema pallidum (**Syphilis**, Lues) **Toxoplasma gondii**, **Other** [Varicella-Zoster-Virus (VZV, Windpocken), Humanes Immundefizienzvirus (HIV)], **Rubellavirus** (Röteln), Zytomegalievirus (**Cytomegalovirus**, CMV), **Herpes simplex-Virus** (HSV), Lymphozytäres Choriomeningitisvirus (LCMV)] und neuerdings Zikavirus sind in seltenen Fällen in der Lage, Mikrozephalie, häufiger aber auch andere Symptome, Syndrome und Organschäden zu verursachen(53, 94, 197-207). Nach Einführung der Röteln-Impfung ist die Inzidenz konnataler Röteln-Erkrankungen in Deutschland sehr niedrig (54). In den „Mutterschafts-Richtlinien“ sind allerdings lediglich eine allgemeine Testung auf Lues, eine Kontrolle der Rötelnimmunität, eine Testung auf Toxoplasmose bei begründetem Verdacht und das freiwillige Angebot eines HIV-Suchtests vorgesehen (83). Mit Ausnahme der Toxoplasmose sind Infektionen mit den in den Mutterschaftsrichtlinien genannten Erregern in der Schwangerschaft und daraus resultierende konnatale Infektionen sehr selten. Untersuchungen für CMV werden in den Mutterschaftsrichtlinien nicht spezifisch erwähnt und sind daher auch keine Kassenleistung.

Im Vordergrund der Diagnostik stehen bei Verdacht auf eine fetale Mikrozephalie der Nachweis einer Serokonversion der Mutter von einem seronegativen zu einem seropositiven Status und der Nachweis spezifischer Erreger im Fruchtwasser. Ersteres gelingt selten, da ein Screening auf Infektion u.a. CMV, Toxoplasmose in Deutschland nicht in den Mutterschaftsrichtlinien enthalten ist.

Nachweis einer CMV-Primärinfektion während der Schwangerschaft. Eine Serokonversion der Mutter ist beweisend für eine Primärinfektion. Daher erfordert der Nachweis einer Serokonversion die Verfügbarkeit sequentiell abgenommener Blutproben, wovon die erste negativ und die zweite positiv für CMV-IgG sein muss. Liegt eine archivierte Serumprobe aus den ersten acht bis zehn Wochen der Schwangerschaft vor, was leider häufig nicht der Fall ist, wird diese für den Nachweis der Serokonversion eingesetzt. Liegen keine sequentiellen Proben vor, wird eine differenzierte CMV-Serologie benötigt. Der Nachweis von niedrig avidem CMV-IgG in Kombination mit hohen CMV-IgM-

Werten bei der Mutter spricht für eine Primärinfektion in den letzten drei bis vier Monaten (101, 208, 209). IgG-Antikörper-gegen Glykoprotein B sind nicht eher als etwa drei Monate nach einer Primärinfektion nachweisbar, werden jedoch nicht in allen Fällen gebildet (210, 211). Der fehlende Nachweis von anti-Glykoprotein B-IgG verstärkt daher den Verdacht einer Primärinfektion. CMV-DNA und CMV-IgM sind aber nicht nur bei Primärinfektionen nachweisbar, sondern können auch bei den häufigen CMV-Reaktivierungen nachweisbar sein (101, 208, 212-216).

Der Nachweis von CMV-DNA im Fruchtwasser kann ab der 21. Schwangerschaftswoche und mindestens 13 Wochen nach einer vermuteten Primärinfektion angestrebt werden. Vor der 21. Schwangerschaftswoche und bei zu kurzer Inkubationszeit nach Primärinfektion sind die Sensitivität und die negativen und positiven Vorhersagewerte der Testergebnisse nicht zufriedenstellend (101, 217). Allerdings ist der negativ prognostische Wert einer negativen CMV-PCR aus dem Fruchtwasser für eine konnatale Infektion bzw. Schädigung hoch (61, 67). Für weitergehende Fragen zur CMV-Diagnostik wird auf die S2k-AWMF-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ verwiesen (Reg.nr. 0093/001) (102). Für eine **mütterliche Primärinfektionen** mit CMV in der Frühschwangerschaft existiert seit kurzem ein erfreulicher Therapieansatz mit der intravenösen Applikation von Immunglobulinen während der Schwangerschaft, um eine konnatale Infektion bzw. eine Schädigung des Fetus zu verhindern (63, 67-69). Für den Nachweis einer Primärinfektion beim Erwachsenen spielt der direkte Erregernachweis eine untergeordnete Rolle. Es ist zu beachten, dass eine Primärinfektion in der Schwangerschaft nicht mit einer Infektion des Fetus gleichzusetzen ist, sondern dass die fetale Infektion in Abhängigkeit vom Stadium der Schwangerschaft mit weit divergierenden Inzidenzen zwischen 30 und 77% beobachtet wurde (218-227).

Nachweis einer Toxoplasma-Infektion während der Schwangerschaft. Die Primärinfektion bei Schwangeren läuft meist ohne klinische Symptome ab (70). Falls grippale Symptome oder Lymphknotenschwellungen bei Schwangeren auftreten, erfolgt eine serologische Kontrolle der Toxoplasma-Serologie. Für Immungesunde kann beim Nachweis von IgG-Antikörpern und negativem IgM-Befund eine Immunität als wahrscheinlich angenommen werden.

Nach einer Inkubationszeit von ein bis zwei Wochen können IgM-Antikörper und etwas später IgG-Antikörper nachweisbar sein. Eine Serokonversion der Mutter ist beweisend für eine Primärinfektion. Der Nachweis einer Serokonversion erfordert die Verfügbarkeit sequentiell abgenommener Blutproben, wovon die erste negativ und die zweite positiv für Toxoplasma-IgG sein muss. Liegt keine archivierte Serumprobe aus der Frühschwangerschaft vor, kann der Nachweis von IgM-Antikörpern gegen Toxoplasma gondii ein Hinweis auf eine Primärinfektion der Schwangeren sein. Positive IgM-Befunde sind aber kein Beweis für eine Primärinfektion und sind daher kontrollbedürftig. Positive IgM-Ergebnisse werden unverzüglich durch Bestimmung der Antikörper der Klassen IgG, IgM und IgA, Immunoblotanalysen und Aviditätsbestimmungen abgesichert, bzw. mittels eines oder mehrerer Verlaufsseren nach zwei bis drei Wochen und zu späteren Zeitpunkten kontrolliert. Hochavide IgG-Antikörper schließen eine frische Infektion weitgehend aus. Ein direkter Erregernachweis mittels PCR aus peripherem Blut der Schwangeren ist normalerweise nicht indiziert, weil die Parasitämie meist nur transient und schwach ausgeprägt ist und daher selbst in der Akutphase einer Primärinfektion häufig negative Ergebnisse zu erwarten sind (73).

Die klinische Sensitivität eines Erregerdirektnachweises mittels PCR aus dem Fruchtwasser erreicht insgesamt 64 bis 100%, in Abhängigkeit von der Dauer der Schwangerschaft. Ab der 14. Woche gelingt der Erregernachweis. Nach der 16. Woche gelingt der Erregernachweis häufiger, vorausgesetzt, dass die Infektion der Mutter mindestens vier Wochen zurückliegt. Der optimale Zeitpunkt für den Erregernachweis liegt nach der 18. Woche (Tab. 12). Ein negatives PCR-Ergebnis schließt eine Infektion des Fetus nicht aus (73, 88, 228-230). Bei Unklarheiten in der Toxoplasmen-Diagnostik empfiehlt es sich, ein Speziallabor, welches Erfahrung mit derartiger Diagnostik hat, zu konsultieren, z. B. das Konsiliarlabor für Toxoplasmose, derzeit beim Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universitätsklinik Göttingen.

Eine 6 Wochen bis 6 Monate vor der Schwangerschaft zugezogene Infektion mit Toxoplasma gondii kann normalerweise nicht auf den Fetus übertragen werden, außer im Fall einer Toxoplasmose-Reaktivierung im Rahmen einer schweren Immunsuppression, z. B. nach Organtransplantation oder durch eine zusätzliche HIV-Infektion (88, 229). Da serologische Untersuchungen des Nabelschnurbluts keine höhere Sensitivität erreichen, wird heute auf die risikoreiche intrauterine Punktion der Nabelschnur zugunsten der Amniozentese meist verzichtet (73) (Tab. 12).

In einigen europäischen Ländern wurden Screening-Programme etabliert, im Rahmen derer alle Schwangeren regelmäßig (z. B. Frankreich monatlich, Österreich vierteljährlich) auf eine Toxoplasma-Serokonversion untersucht werden. Die dadurch ermöglichte Früherkennung und rechtzeitige

Prophylaxe und Behandlung verhindert eine beträchtliche Anzahl konnataler Infektionen und deren Spätfolgen (231-233). Die Kosten eines Screening-Programms wären durch die Einsparung der mit der Krankheitslast verbundenen Kosten in den meisten Ländern mehr als ausgeglichen (232, 234). Da in Deutschland kein regelmäßiges serologisches Toxoplasma-Screening stattfindet, wird die definitive Diagnose in vielen Fällen zunächst ungewiss bleiben, oder sich auf sonographische Verdachtsmomente stützen. Daraus ergibt sich, dass während der Schwangerschaft eine Therapie bereits im Verdachtsfall eingeleitet und die definitive Diagnostik auf die Zeit nach der Geburt verschoben wird.

Zikaviren wurden 2015 durch die in Brasilien aufgekommene Epidemie als Ursache einer primären Mikrozephalie bekannt gemacht. Aufgrund der Aktualität sind in der Infobox 2 wichtige Informationen zu Zikavirus-Infektion in der Schwangerschaft zusammengefasst.

Labordiagnostik aller anderen Erreger. Für die Labordiagnostik und weitergehende Empfehlungen zur Vorgehensweise bei der Diagnostik von Infektionen bei Schwangeren verweisen wir auf die AWMF-S2k-Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ (Reg.nr. 0093/001)(102) und auf die Empfehlungen des Robert-Koch Institutes (<https://www.rki.de>) und Tabelle 2 und 3.

Hieraus ergeben sich folgende Empfehlungen (siehe auch Tab. 12):

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Verdacht auf fetale Mikrozephalie soll bei der Schwangeren eine Diagnostik auf CMV- und Toxoplasma gondii-Infektion durchgeführt werden.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei einer fetalen Mikrozephalie und entsprechender Anamnese (Herkunft/Reisen) oder klinischen Hinweisen sollte Diagnostik auf andere seltener Erreger einschließlich Zikavirus durchgeführt werden.	

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Wenn bei fetaler Mikrozephalie eine diagnostische Punktions (Amniocentese, Nabelschnurpunktion) für genetische Untersuchungen vorgenommen wird, sollte bei Infektionsverdacht auch eine Probe für infektiologische Untersuchungen gewonnen werden.	

Tab. 12. Pränatale Diagnostik bei Verdacht auf Infektion mit CMV oder Toxoplasma gondii

Erreger	Diagnostik-Methode	Mutter	Feten
CMV	PCR	PCR kann Primärinfektion und Reaktivierung nicht zuverlässig voneinander unterschieden	PCR aus FW ab der 21. SSW, aber mind. 13 Wochen nach Primärinfektion der Schwangeren
CMV	Serologie	-Serokonversion in 2 sequentiellen Blutproben beweist Primärinfektion* -Alternative: IgG + IgM im Serum, niedrige Avidität als Anzeichen einer Primärinfektion; Glykoprotein B-AK als Spätmarker	Serostatus aus Nabelschnurblut nicht sinnvoll
Toxoplasma gondii	PCR	PCR aus Blut meist nicht indiziert, da Parasitämie meist nur kurzzeitig und schwach positiv	PCR aus FW ab 14. SSW (optimal > 18. SSW) und 4 Wochen nach vermuteten Primärinfektion der Schwangeren
Toxoplasma gondii	Serologie	IgG, IgM, IgA und Antikörper-Avidität, wenn positiv auch Western-Blot	PCR aus FW Nabelschnur-Punktion zur AK-Bestimmung meist verzichtbar

*optimal archivierte Vergleichsprobe aus Frühschwangerschaft oder kurz vor Schwangerschaft.

Abkürzungen: FW, Fruchtwasser; SSW, Schwangerschaftswoche; AK, Antikörper

7.3.2. Pränatale genetische Diagnostik und Beratung

Eine Vorstellung der Schwangeren bei einem Facharzt für Humangenetik ist bei Verdacht auf eine Mikrozephalie immer empfehlenswert, um die Schwangere über den Umfang der vorgeburtlichen weiterführenden genetischen Diagnostik, deren Möglichkeiten und Grenzen inkl. der Möglichkeit einer unauffälligen oder unklaren Befundes aufzuklären (AWMF „Humangenetische Diagnostik und genetische Beratung“ Reg-no 078-015). Letztere sollten neben einer diagnostischen Punktion (z.B. Amniosentese) mit Karyotypisierung auch die Durchführung einer Array-CGH-Diagnostik beinhalten, die bei Feten mit Mikrozephalie in 5-10% klinisch bedeutsame Kopienzahlveränderungen hervorbringt (235). Die weitere vorgeburtliche Diagnostik nach unauffälliger Karyotypisierung und ggf. Array-CGH-Untersuchung bzgl. möglicher fetaler monogener Grunderkrankungen mit Mikrozephalie sollte befundabhängig und individuell erfolgen und wird aufgrund des häufig breiten Spektrums an möglichen Differentialdiagnosen üblicherweise als Next-Generation-Paneldiagnostik oder Exomsequenzierung mit Phänotyp-basierter Auswertung erfolgen. Die Detektionsrate ist dabei abhängig von der individuellen Befundkonstellation und liegt bei technischer Umsetzung als klinisches Exom in bisher kleinen Studien zwischen 34% für Feten mit isolierten ZNS-Fehlbildungen inkl. Mikrozephalie und 39% für Feten mit Fehlbildungen in mindestens drei Organsystemen (siehe z.B. (236)).

Oft wird die Diagnose einer Mikrozephalie erst im III. Trimenon gestellt, was die technisch aufwendige Suche nach einer monogenen Erkrankung mittels molekulargenetischer Diagnostik sehr einschränkt. Dennoch kann insbesondere bei Verdacht auf komplexe fetale Grunderkrankung unter Einschluss möglicher Diagnosen mit ungünstiger Langzeitprognose bzw. perinataler gezielter Behandlungsmöglichkeiten (z.B. behandelbare Stoffwechselerkrankungen) eine vorgeburtliche genetische Diagnose wichtige Aspekte zur Geburtsplanung und dem perinatalen Management liefern und sollte auch unter diesem Gesichtspunkt diskutiert werden. Wenn sich eine Schwangere gegen eine vorgeburtliche genetische Diagnostik in der bestehenden Schwangerschaft entscheidet, so sollte insbesondere in Hinblick auf evtl. therapeutische Konsequenzen auf die Möglichkeit einer postnatalen Analyse aus Nabelschnurblut verwiesen und diese ggf. gemeinsam mit der Geburtshilfe geplant werden. Im Fall einer komplexen fetalen Grunderkrankung mit Mikrozephalie und ungünstiger (lebenslimitierender) Prognose ist auf die Möglichkeit der Gewinnung und Asservierung von fetalem Untersuchungsmaterial für evtl. spätere genetische Untersuchungen zur Ursachenklärung und Einschätzung eines evtl. erhöhten Wiederholungsrisikos für weitere Nachkommen hinzuweisen.

Hieraus ergebene sich folgende Empfehlungen:

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei Verdacht auf fetale Mikrozephalie soll der Schwangeren eine Vorstellung bei einem Humangenetiker zur Beratung und ggf. weiterer Diagnostik angeboten werden.	

Anmerkung zu Empfehlung: Es sollte an dieser Stelle erinnert werden, dass die typischen Zeichen einer Infektion wie die intrazerebrale Verkalkungen und Blutungen auch bei einigen genetischen Erkrankungen wie z.B. Aicardi-Goutières-Syndrom (sog. Pseudo-TORCH) oder bei der COL4A1-Mutation vorkommen können.

Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Bei fetaler Mikrozephalie und bildgebenden Befunden, die auf eine intrauterine Infektion hinweisen, ohne dass diese nachgewiesen werden kann, soll eine Abklärung genetischer Erkrankungen, die mit einem ähnlichen Phänotyp einhergehen, angeboten werden (Tab. 8).	

Fazit zur pränatalen Diagnostik der Mikrozephalie

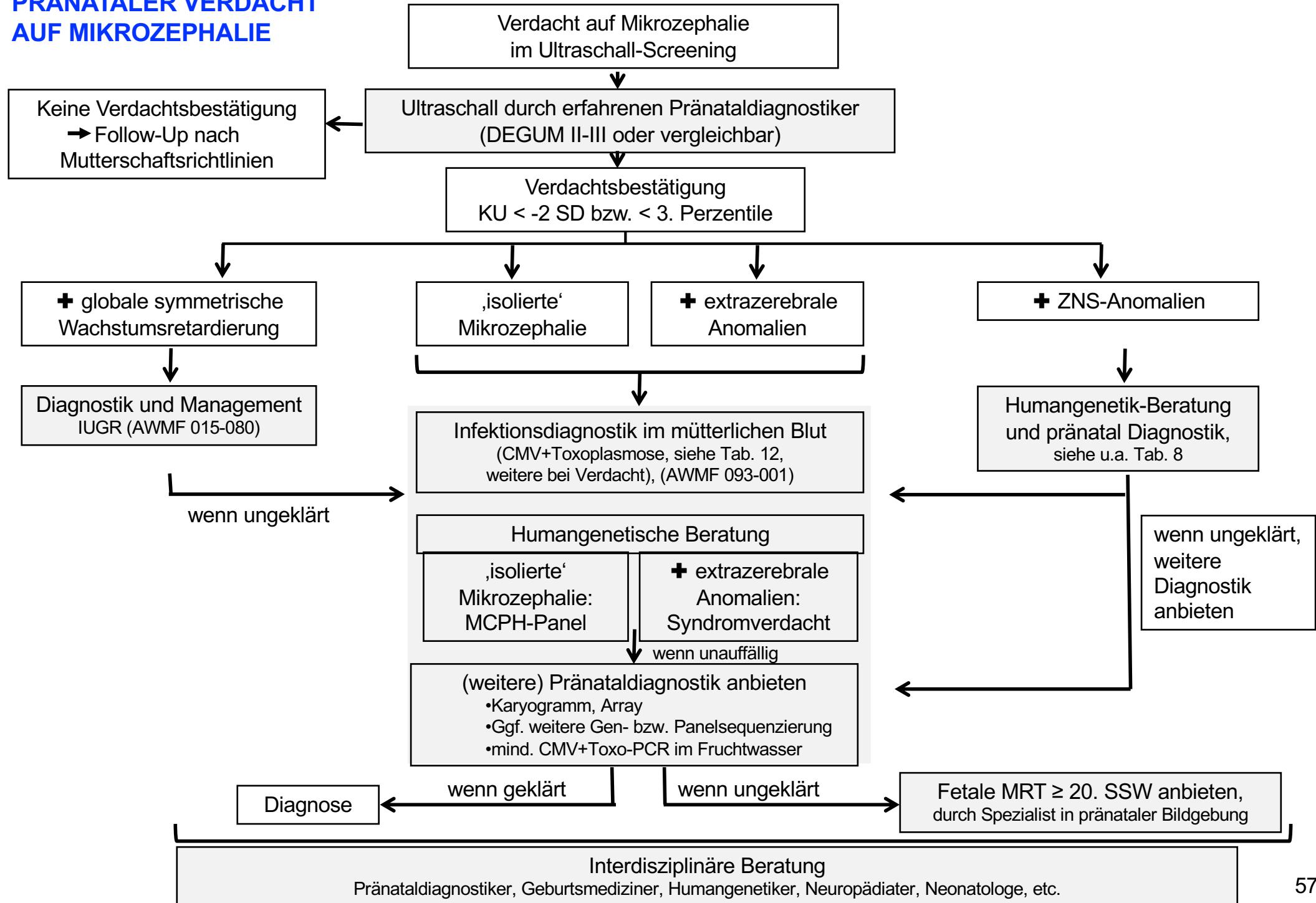
Auch wenn alle Schwangere laut Mutterschaftsrichtlinien mindestens drei Ultraschalluntersuchungen erhalten, bleibt die Mehrheit der Kinder mit einer primären Mikrozephalie vorgeburtlich unentdeckt. Viele der Feten mit einer Mikrozephalie haben zum Zeitpunkt des Ultraschall-Screenings in der Mitte der Schwangerschaft noch einen Kopfumfang im Normbereich. Auch bei guter Bildgebung und Qualifikation des Untersuchers ist der pränatal erkennbare Phänotyp der Mikrozephalie in der Regel unschärfer als der postnatale, die differentialdiagnostischen Überlegungen müssen sich an wenigen Leitsymptomen orientieren [3]. Diese Beobachtung sollte vor allem in der Beratung von Paaren mit möglicher Wiederholung einer Mikrozephalie Berücksichtigung finden.

8. Diagnostischer Algorithmus der Mikrozephalie

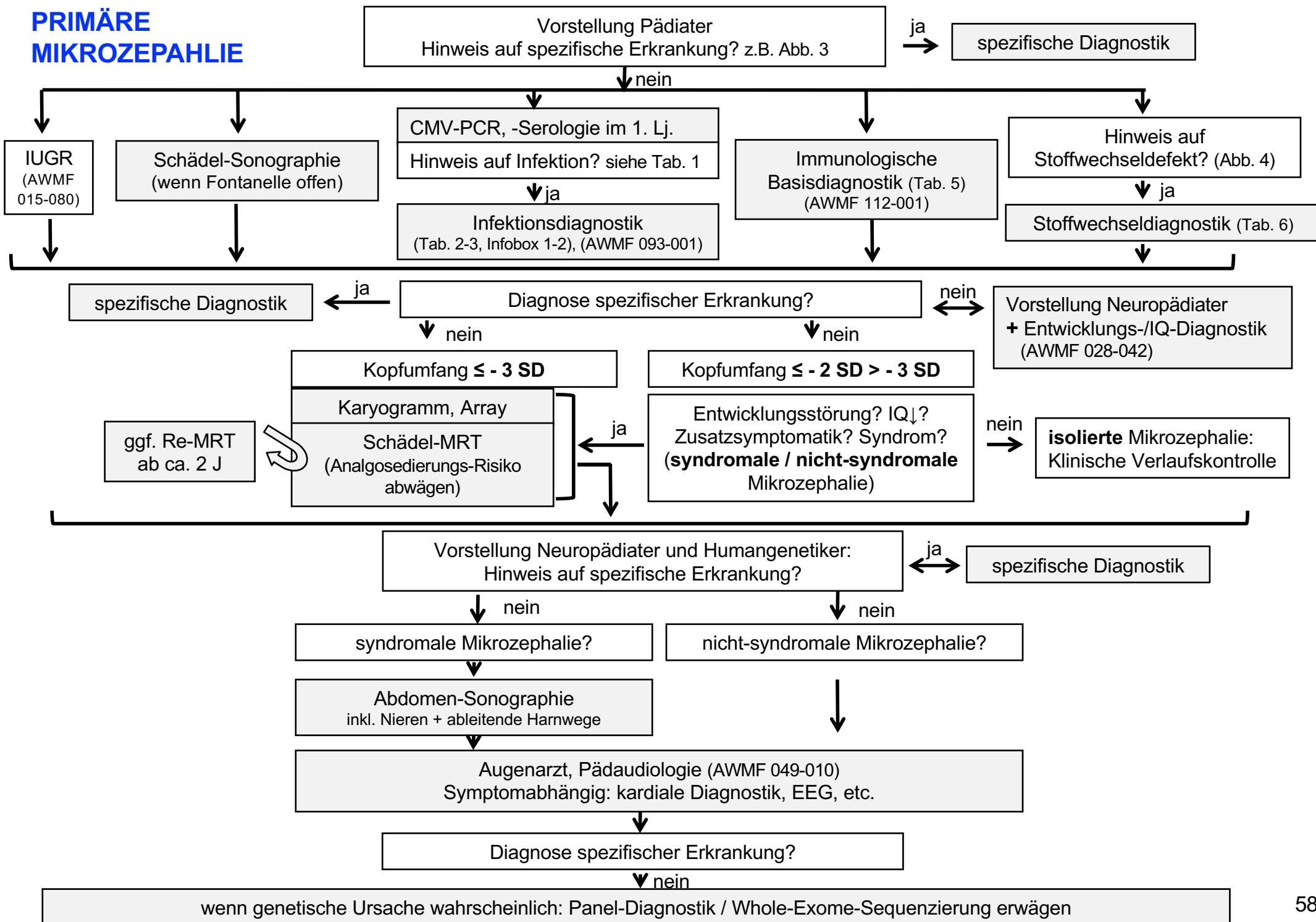
Empfehlung	Starker Konsens (100%)
Die Leitliniengruppe empfiehlt die Verwendung der unter Kapitel 8 aufgeführten diagnostischen Algorithmen bei der Diagnostik von Patienten mit Mikrozephalie.	

- 8.1. Diagnostischer Algorithmus bei pränatalem Verdacht auf Mikrozephalie**
- 8.2. Diagnostischer Algorithmus bei primärer Mikrozephalie**
- 8.3. Diagnostischer Algorithmus bei sekundärer Mikrozephalie**

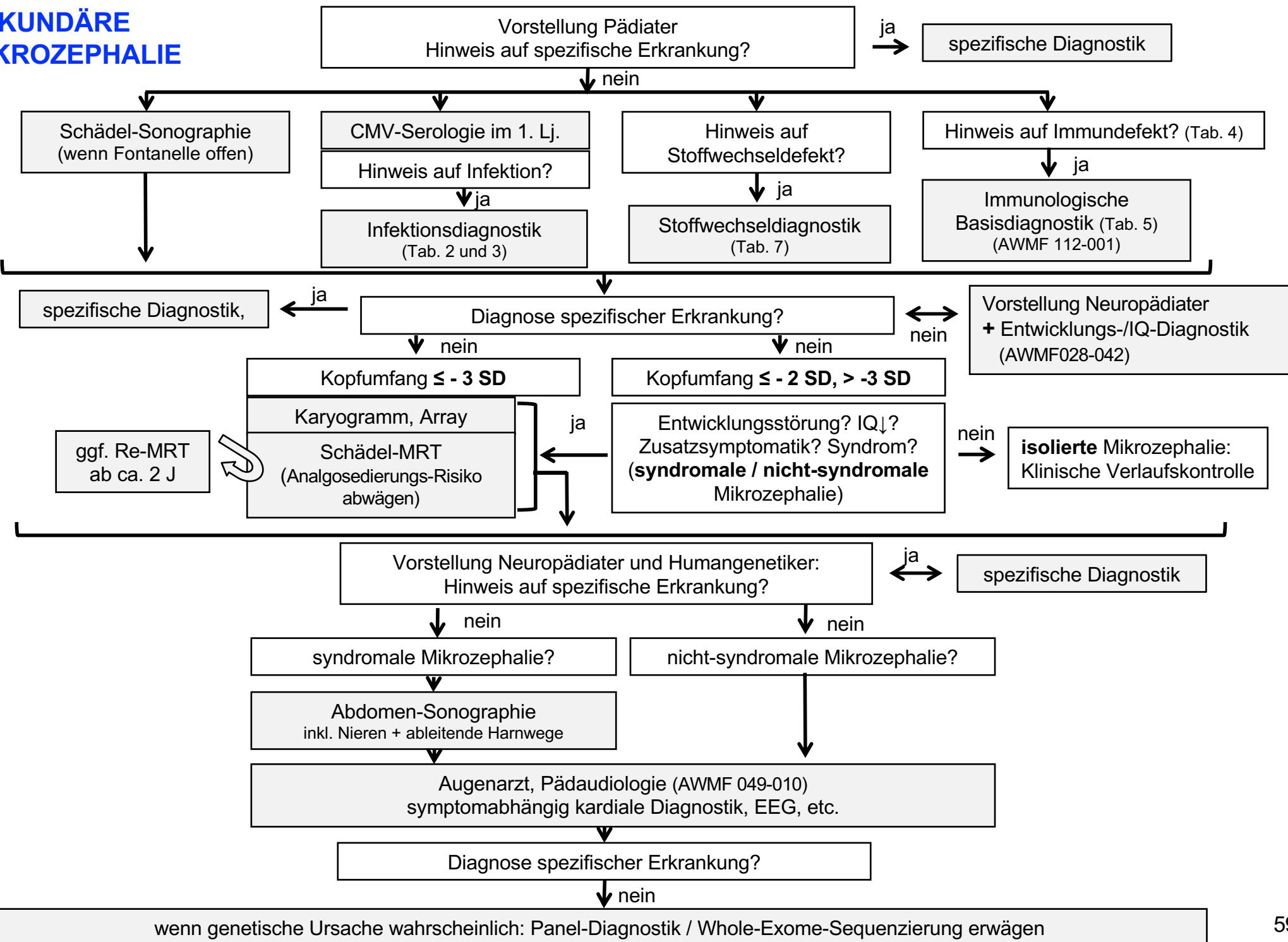
PRÄNATALER VERDACHT AUF MIKROZEPHALIE



PRIMÄRE MIKROZEPHALIE



SEKUNDÄRE MIKROZEPHALIE



9. Seltene Erkrankungen / Selbsthilfe

In der Patientenselbsthilfe übernehmen Betroffene Verantwortung für das eigene Schicksal, für einander, für den Verein und für die Gesellschaft. Sie unterstützen andere Betroffene darin, ihren Weg mit der Erkrankung zu finden und tragen so zur Krankheitsbewältigung bei. Sie vernetzen sich regional, national, international mit anderen Betroffenen, aber auch mit Ärzten, Therapeuten, Wissenschaftlern und anderen Entscheidungsträgern im Gesundheitswesen. Die Patientenselbsthilfe sammelt und verteilt vorhandene Informationen und Wissen zu den jeweiligen Erkrankungen. Sie ist eine Stütze der Forschung und ein Sprachrohr in die Gemeinschaft, um die Lebensqualität und die Versorgung von Betroffenen zu verbessern.

Die Allianz Chronischer Seltener Erkrankungen (ACHSE) e.V. nimmt als Dachorganisation von über 120 Selbsthilfeverbänden für und von Menschen mit Seldenen Erkrankungen die Interessen seiner Mitglieder und der Menschen, die in Deutschland von einer Seltenen Erkrankung betroffen sind, wahr. Ärzte und Therapeuten, die auf der Suche nach Experten, qualitätsgesicherten Informationen oder spezifischen Forschungsaktivitäten im Bereich der Seltenen Erkrankungen sind, können sich an die ACHSE Lotsin, Dr. Christine Mundlos, wenden (christine.mundlos@achse-online.de). Sie vernetzt Akteure aus der Patientenselbsthilfe, Medizin, Wissenschaft und Politik. Darüber hinaus unterstützt die ACHSE Betroffenen-und Angehörigenberatung, Anfragende bei ihren Anliegen, vermittelt Kontakte zu Selbsthilfeorganisationen und gibt Anregungen zum weiteren Vorgehen (beratung@achse-online.de). Mikrozephalie ist eine Fehlbildung, die bei unterschiedlichen seltenen Erkrankungen auftritt. Im Netzwerk der ACHSE werden diese Erkrankungen, die mit einer Mikrozephalie einhergehen, von verschiedenen Patienten-Selbsthilfeorganisationen vertreten. Die Organisationen haben dabei jedoch die jeweilige Erkrankung im Fokus und nicht ein einzelnes Symptom. ACHSE setzt sich für Patientenorientierung im Gesundheitswesen ein und begleitete in diesem Sinne die Entwicklung dieser S2k-Leitlinie.

ACHSE e.V.
c/o DRK Kliniken Berlin Mitte
Drontheimer Str. 39
13359 Berlin
Tel. 030 33 00 70 80
info@achse-online.de
www.achse-online.de

Informationsstrategie Patienten

Mikrozephalie ist eine Fehlbildung des Schädels/des Gehirns, deren Ursachen und Auswirkungen sehr vielfältig sein können und somit unterschiedliche Vorgehensweisen zur diagnostischen Abklärung und Einsatz therapeutischer Verfahren erfordert. Um ein Verständnis für das klinische Zeichen „Mikrozephalie“ und die sich anschließende diagnostische Abklärung sicherzustellen, sollte der Patient/die Patientin/ sollen die Angehörigen folgende Basisinformationen erhalten:

1. Definition der Mikrozephalie
2. Feststellung Vorliegen einer Mikrozephalie
3. Klassifikation einer Mikrozephalie
4. Abklärung Ursache einer Mikrozephalie
5. Ansprechpartner für den Patienten/die Patientin/ die Angehörigen

Hierzu ist eine Patienteninformation in mehreren Sprachen angefügt.

10. Literatur

1. Ashwal S, Michelson D, Plawner L, Dobyns WB, Quality Standards Subcommittee of the American Academy of N, the Practice Committee of the Child Neurology S. 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(11):887-97.
2. von der Hagen M, Pivarcsi M, Liebe J, von Bernuth H, Didonato N, Hennermann JB, et al. Diagnostic approach to microcephaly in childhood: a two-center study and review of the literature. Dev Med Child Neurol. 2014;56(8):732-41.
3. A. Queisser-Luft AW, Gabriela Stolz, Guntram Borck, K. Schlaefer, Bernhard Zabel, Juergen Spranger Klinisches NeugeborenenScreening zur Erfassung angeborener FehlbildungenErgebnisse und Perspektiven des Geburtenregisters Mainzer Modell. Monatsschrift Kinderheilkunde 2001;149:1319-25.
4. Johnsen SL, Wilsgaard T, Rasmussen S, Sollien R, Kiserud T. Longitudinal reference charts for growth of the fetal head, abdomen and femur. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2006;127(2):172-85.
5. Papageorghiou AT, Ohuma EO, Altman DG, Todros T, Cheikh Ismail L, Lambert A, et al. International standards for fetal growth based on serial ultrasound measurements: the Fetal Growth Longitudinal Study of the INTERGROWTH-21st Project. Lancet. 2014;384(9946):869-79.
6. Schienkiewitz A, Schaffrath Rosario A, Dortschy R, Ellert U, Neuhauser H. German head circumference references for infants, children and adolescents in comparison with currently used national and international references. Acta Paediatr. 2011;100(7):e28-33.
7. Tolmie JL, McNay M, Stephenson JB, Doyle D, Connor JM. Microcephaly: genetic counselling and antenatal diagnosis after the birth of an affected child. Am J Med Genet. 1987;27(3):583-94.
8. Prader A, Largo RH, Molinari L, Issler C. Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development. Helv Paediatr Acta Suppl. 1989;52:1-125.
9. Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. Practical composite international and interracial graphs. Pediatrics. 1968;41(1):106-14.
10. Voigt M, Fusch C, Olbertz D, Hartmann K, Rochow N, Renken C, et al. Analyse des Neugeborenenkollektivs der Bundesrepublik Deutschland. Geburtshilfe und Frauenheilkunde. 2006;66(10):956-70.
11. Group WHOMGRS. WHO Child Growth Standards based on length/height, weight and age. Acta Paediatr Suppl. 2006;450:76-85.
12. Chaoui R HU. Prenatal diagnosis of fetal microcephaly. . medgen. 2015;27: 351–61.
13. Stoler-Poria S, Lev D, Schweiger A, Lerman-Sagie T, Malinger G. Developmental outcome of isolated fetal microcephaly. Ultrasound Obstet Gynecol. 2010;36(2):154-8.
14. Chitty LS, Altman DG, Henderson A, Campbell S. Charts of fetal size: 2. Head measurements. Br J Obstet Gynaecol. 1994;101(1):35-43.
15. Kurmanavicius J, Wright EM, Royston P, Wisser J, Huch R, Huch A, et al. Fetal ultrasound biometry: 1. Head reference values. Br J Obstet Gynaecol. 1999;106(2):126-35.
16. Snijders RJ, Nicolaides KH. Fetal biometry at 14-40 weeks' gestation. Ultrasound Obstet Gynecol. 1994;4(1):34-48.
17. Merz E, Wellek S. [Normal fetal growth profile--a uniform model for calculating normal curves for current head and abdomen parameters and long limb bones]. Ultraschall Med. 1996;17(4):153-62.
18. Hansmann M. Ultraschallbiometrie im II. und III. Trimester der Schwangerschaft. Gynäkologe 1978;11:133-55.

19. Dolk H, De Wals P, Gillerot Y, Lechat MF, Ayme S, Cornel M, 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(5):547-59.
20. Abuelo D. Microcephaly syndromes. *Semin Pediatr Neurol*. 2007;14(3):118-27.
21. Morris JK, Rankin J, Garne E, Loane M, Greenlees R, Addor MC, et al. Prevalence of microcephaly in Europe: population based study. *Bmj-British Medical Journal*. 2016;354.
22. Orioli IM, Dolk H, Lopez-Camelo JS, Mattos D, Poletta FA, Dutra MG, et al. Prevalence and clinical profile of microcephaly in South America pre-Zika, 2005-14: prevalence and case-control study. *Bmj-British Medical Journal*. 2017;359.
23. Nawathe A, Doherty J, Pandya P. Fetal microcephaly. *Bmj-British Medical Journal*. 2018;361.
24. Cragan JD, Isenburg JL, Parker SE, Alverson CJ, Meyer RE, Stallings EB, et al. Population-Based Microcephaly Surveillance in the United States, 2009 to 2013: An Analysis of Potential Sources of Variation. *Birth Defects Research Part a-Clinical and Molecular Teratology*. 2016;106(11):972-82.
25. Wiesel A. <A Wiesel 2009.pdf>.
26. Reiter-Fink E DJ. Die Mikrozephalie. . *Speculum – Zeitschrift für Gynäkologie und Geburtshilfe*. 2009;27(4):18-22.
27. Bhide P, Gund P, Kar A. Prevalence of Congenital Anomalies in an Indian Maternal Cohort: Healthcare, Prevention, and Surveillance Implications. *PLoS One*. 2016;11(11):e0166408.
28. Pryor HB, Thelander H. Abnormally small head size and intellect in children. *J Pediatr*. 1968;73(4):593-8.
29. O'Connell EJ, Feldt RH, Stickler GB. Head Circumference, Mental Retardation, and Growth Failure. *Pediatrics*. 1965;36:62-6.
30. Watemberg N, Silver S, Harel S, Lerman-Sagie T. Significance of microcephaly among children with developmental disabilities. *J Child Neurol*. 2002;17(2):117-22.
31. Barmeyer GH. Magic, science, and head circumference. *Rocky Mt Med J*. 1971;68(5):42-4.
32. Desch LW, Anderson SK, Snow JH. Relationship of head circumference to measures of school performance. *Clin Pediatr (Phila)*. 1990;29(7):389-92.
33. Smith RD. Abnormal head circumference in learning-disabled children. *Dev Med Child Neurol*. 1981;23(5):626-32.
34. Somasundaram O, Papakumari R, Rajeswari R, Vijayalakshmi S. Microcephaly. *Indian J Pediatr*. 1976;43(337):21-7.
35. Sells CJ. Microcephaly in a normal school population. *Pediatrics*. 1977;59(2):262-5.
36. Pennell PB, Klein AM, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav*. 2012;24(4):449-56.
37. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579-88.
38. Hansen M, Armstrong PK, Bower C, Baynam GS. Prevalence of microcephaly in an Australian population-based birth defects register, 1980-2015. *Med J Aust*. 2017;206(8):351-6.
39. Barbero P, Lotersztein V, Bronberg R, Perez M, Alba L. Acitretin embryopathy: a case report. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70(10):831-3.
40. Persing JA, Jane JA, Shaffrey M. Virchow and the pathogenesis of craniosynostosis: a translation of his original work. *Plast Reconstr Surg*. 1989;83(4):738-42.
41. Johnson D, Wilkie AO. Craniosynostosis. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(4):369-76.
42. Morriss-Kay GM, Wilkie AO. Growth of the normal skull vault and its alteration in craniosynostosis: insights from human genetics and experimental studies. *J Anat*. 2005;207(5):637-53.
43. Bonaventure J, El Ghazzi V. Molecular and cellular bases of syndromic craniosynostoses. *Expert Rev Mol Med*. 2003;5(4):1-17.
44. Wilkie AOM, Johnson D, Wall SA. Clinical genetics of craniosynostosis. *Curr Opin Pediatr*. 2017;29(6):622-8.

45. Seruya M, Oh AK, Boyajian MJ, Posnick JC, Myseros JS, Yaun AL, et al. Long-term outcomes of primary craniofacial reconstruction for craniosynostosis: a 12-year experience. *Plast Reconstr Surg.* 2011;127(6):2397-406.
46. Devakumar D, Bamford A, Ferreira MU, Broad J, Rosch RE, Groce N, et al. Infectious causes of microcephaly: epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and management. *The Lancet Infectious diseases.* 2018;18(1):e1-e13.
47. Graham KA, Fox DJ, Talati A, Pantea C, Brady L, Carter SL, et al. Prevalence and Clinical Attributes of Congenital Microcephaly - New York, 2013-2015. *MMWR Morbidity and mortality weekly report.* 2017;66(5):125-9.
48. Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;296(1):15-26.
49. Buxmann H, Enders, M., Gembruch, U., Goelz, R., Hamprecht, K., Huzly, D., Kummer, P., Kagan, K.O., Knuf, M., Mertens, T., Nennstiel-Ratzel, U., Roll, C., Wojcinski, M., and Modrow, S. . Management der kongenitalen Zytomegalievirus-Infektion bei Neugeborenen. *Frauenarzt.* 2018;59:394-402.
50. Modrow S, Buxmann, H., Enders, M., Gembruch, U., Goelz, R., Hamprecht, K., Huzly, D., Kummer, P., Kagan, K.O., Knuf, M., Mertens, T., Nennstiel-Ratzel, U., Roll, C., and Wojcinski, M. Management der kongenitalen Zytomegalievirus-Infektion bei Neugeborenen. *Kinder- und Jugendärzt.* 2018;49:107-17.
51. Wilking H, Thamm M, Stark K, Aebsicher T, Seeber F. Prevalence, incidence estimations, and risk factors of Toxoplasma gondii infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *Sci Rep.* 2016;6:22551.
52. Eisenblätter M. Bericht von der 26. Frühjahrstagung des BÄMI vom 27. bis 29. April 2017 in Kloster Banz. *Der Mikrobiologe.* 2017;27(2):87-90.
53. Modrow S, and Huzly, D. S2k-Leitlinie Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. . 2014.
54. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2017. Berlin2018. 240 p.
55. Messina JP, Kraemer MU, Brady OJ, Pigott DM, Shearer FM, Weiss DJ, et al. Mapping global environmental suitability for Zika virus. *Elife.* 2016;5.
56. Baud D, Gubler DJ, Schaub B, Lanteri MC, Musso D. An update on Zika virus infection. *Lancet.* 2017.
57. Robert-Koch-Institut. Infektionsepidemiologisches Jahrbuch für 2016. Berlin2017. 244 p.
58. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet.* 2001;357(9255):513-8.
59. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Kruger DH, Wauer RR, Prosch S. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol.* 2005;43(3):1318-24.
60. Ross SA, Michaels MG, Ahmed A, Palmer AL, Sanchez PJ, Bernstein DI, et al. Contribution of Breastfeeding to False-Positive Saliva Polymerase Chain Reaction for Newborn Congenital Cytomegalovirus Screening. *The Journal of infectious diseases.* 2018;217(10):1612-5.
61. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, et al. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. *Clin Infect Dis.* 2016;63(1):33-8.
62. Chaoui R, Zodan-Marin T, Wisser J. Marked splenomegaly in fetal cytomegalovirus infection: detection supported by three-dimensional power Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002;20(3):299-302.
63. Kagan KO, Sonek J, Hamprecht K. Antenatal treatment options for primary cytomegalovirus infections. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2018;30(6):355-60.

64. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(3):342 e1-9.
65. Humberg A, Leienbach V, Fortmann MI, Rausch TK, Buxmann H, Muller A, et al. Prevalence of Congenital CMV Infection and Antiviral Therapy in Very-Low-Birth-Weight Infants: Observations of the German Neonatal Network. *Klin Padiatr.* 2018;230(5):257-62.
66. McCrary H, Sheng X, Greene T, Park A. Long-term hearing outcomes of children with symptomatic congenital CMV treated with valganciclovir. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;118:124-7.
67. Penka L, Kagan KO, Goelz R, Hamprecht K. Comparison of quantitative real-time PCR and short-term (18-hour) microculture in diagnosis of fetal cytomegalovirus infection: Impact of hyperimmunoglobulin treatment. *Prenatal diagnosis.* 2018;38(12):936-42.
68. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussieres L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):462 e1- e10.
69. Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, et al. Prevention of maternal-fetal transmission of CMV by hyperimmunoglobulin (HIG) administered after a primary maternal CMV infectionin early gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018.
70. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999;353(9167):1829-33.
71. Li XL, Wei HX, Zhang H, Peng HJ, Lindsay DS. A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in Toxoplasma gondii infection. *PLoS One.* 2014;9(5):e97775.
72. Gross U. [Prevalence and public-health-aspects of toxoplasmosis]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2004;47(7):692-7.
73. Mylonas I, Gross U, Hlobil H, Friese K, Wintergerst U. Toxoplasmose. In: Friese K, Mylonas I, Schulze A, editors. *Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen.* 3 ed. Berlin, Heidelberg: Springer; 2013. p. 481-99.
74. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics.* 1980;66(5):767-74.
75. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1545-52.
76. Kustermann A, Zoppini C, Tassis B, Della Morte M, Colucci G, Nicolini U. Prenatal diagnosis of congenital varicella infection. *Prenat Diagn.* 1996;16(1):71-4.
77. Mouly F, Mirlesse V, Meritet JF, Rozenberg F, Poissonier MH, Lebon P, et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):894-8.
78. Florman AL, Gershon AA, Blackett PR, Nahmias AJ. Intrauterine infection with herpes simplex virus. Resultant congenital malformations. *JAMA.* 1973;225(2):129-32.
79. Baldwin S, Whitley RJ. Intrauterine herpes simplex virus infection. *Teratology.* 1989;39(1):1-10.
80. Norgard B, Norgaard M, Czeizel AE, Puho E, Sorensen HT. Maternal herpes labialis in pregnancy and neural tube defects. *Dev Med Child Neurol.* 2006;48(8):674-6.
81. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17(1):1-13.
82. Sauerbrei A, Eichhorn U, Hottenrott G, Wutzler P. Virological diagnosis of herpes simplex encephalitis. *J Clin Virol.* 2000;17(1):31-6.
83. GBA. Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien“). Bundesanzeiger. 2016;AT 19.07.2016 B5.

84. Enders M, Knaub I, Gohl M, Pieper I, Bialek C, Hagedorn HJ. [Congenital syphilis despite prenatal screening? An evaluation of 14 cases]. Zeitschrift fur Geburtshilfe und Neonatologie. 2006;210(4):141-6.
85. Schäfer H, Brockmeyer NH. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Syphilis. 2014.
86. Sanchez Negrette O, Mora MC, Basombrio MA. High prevalence of congenital Trypanosoma cruzi infection and family clustering in Salta, Argentina. Pediatrics. 2005;115(6):e668-72.
87. Mendoza Ticona CA, Cordova Benzaquen E, Ancca Juarez J, Saldana Diaz J, Torres Choque A, Velasquez Talavera R, et al. [The prevalence of Chagas' disease in puerperal women and congenital transmission in an endemic area of Peru]. Rev Panam Salud Publica. 2005;17(3):147-53.
88. Carlier Y, Truyens C, Deloron P, Peyron F. Congenital parasitic infections: a review. Acta tropica. 2012;121(2):55-70.
89. Vouga M, Musso D, Van Mieghem T, Baud D. CDC guidelines for pregnant women during the Zika virus outbreak. Lancet. 2016;387(10021):843-4.
90. Vouga M, Musso D, Panchaud A, Baud D. Clinical management of pregnant women exposed to Zika virus. Lancet Infect Dis. 2016;16(7):773.
91. Brasil P, Pereira JP, Jr., Moreira ME, Ribeiro Nogueira RM, Damasceno L, Wakimoto M, et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. The New England journal of medicine. 2016;375(24):2321-34.
92. de Araujo TV, Rodrigues LC, de Alencar Ximenes RA, de Barros Miranda-Filho D, Montarroyos UR, de Melo AP, et al. Association between Zika virus infection and microcephaly in Brazil, January to May, 2016: preliminary report of a case-control study. Lancet Infect Dis. 2016;16(12):1356-63.
93. Petersen EE, Meaney-Delman D, Neblett-Fanfair R, Havers F, Oduyebo T, Hills SL, et al. Update: Interim Guidance for Preconception Counseling and Prevention of Sexual Transmission of Zika Virus for Persons with Possible Zika Virus Exposure - United States, September 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(39):1077-81.
94. Kleber de Oliveira W, Cortez-Escalante J, De Oliveira WT, do Carmo GM, Henriques CM, Coelho GE, et al. Increase in Reported Prevalence of Microcephaly in Infants Born to Women Living in Areas with Confirmed Zika Virus Transmission During the First Trimester of Pregnancy - Brazil, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(9):242-7.
95. Schaub B, Vouga M, Najibullah F, Gueneret M, Monthieux A, Harte C, et al. Analysis of blood from Zika virus-infected fetuses: a prospective case series. Lancet Infect Dis. 2017;17(5):520-7.
96. Franca GV, Schuler-Faccini L, Oliveira WK, Henriques CM, Carmo EH, Pedi VD, et al. Congenital Zika virus syndrome in Brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. Lancet. 2016;388(10047):891-7.
97. van der Linden V, Pessoa A, Dobyns W, Barkovich AJ, Junior HV, Filho EL, et al. Description of 13 Infants Born During October 2015-January 2016 With Congenital Zika Virus Infection Without Microcephaly at Birth - Brazil. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016;65(47):1343-8.
98. Bingham AM, Cone M, Mock V, Heberlein-Larson L, Stanek D, Blackmore C, et al. Comparison of Test Results for Zika Virus RNA in Urine, Serum, and Saliva Specimens from Persons with Travel-Associated Zika Virus Disease - Florida, 2016. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2016;65(18):475-8.
99. Aubry M, Teissier A, Huart M, Merceron S, Vanhomwegen J, Roche C, et al. Zika Virus Seroprevalence, French Polynesia, 2014-2015. Emerging infectious diseases. 2017;23(4):669-72.
100. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4):680-715.
101. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. Clin Microbiol Infect. 2011;17(9):1285-93.
102. Modrow S, Huzly D. S2k-Leitlinie Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. AWMF, editor. Heidelberg: Springer; 2014 Jun.

103. Singh SC, Gupta M, Kumar D, Kumar R. Outcome of meningitis among children less than 2-year-old in Haryana. *Indian J Pediatr.* 2012;79(12):1651-3.
104. Thelander HE, Goebel G. Microcephalia as a complication of pneumococcal meningitis. *Am J Dis Child.* 1949;77(5):642-6.
105. Wu HM, Huang WY, Lee ML, Yang AD, Chaou KP, Hsieh LY. Clinical features, acute complications, and outcome of *Salmonella* meningitis in children under one year of age in Taiwan. *BMC Infect Dis.* 2011;11:30.
106. Prick BW, Hop WC, Duvekot JJ. Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia in pregnancy: pregnancy complications and neonatal sequelae in untreated and treated pregnancies. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):374-82.
107. Waisbren SE, Rohr F, Anastasio V, Brown M, Harris D, Ozonoff A, et al. Maternal Phenylketonuria: Long-term Outcomes in Offspring and Post-pregnancy Maternal Characteristics. *JIMD Rep.* 2015;21:23-33.
108. Kelly MN, Tuli SY, Tuli SS, Stern MA, Giordano BP. Brothers with Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Pediatr Health Care.* 2015;29(1):97-103.
109. Nowaczyk MJ, Irons MB. Smith-Lemli-Opitz syndrome: phenotype, natural history, and epidemiology. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(4):250-62.
110. Herman GE, Kratz L. Disorders of sterol synthesis: beyond Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2012;160C(4):301-21.
111. Kanungo S, Soares N, He M, Steiner RD. Sterol metabolism disorders and neurodevelopment - an update. *Dev Disabil Res Rev.* 2013;17(3):197-210.
112. Damseh N, Simonin A, Jalas C, Picoraro JA, Shaag A, Cho MT, et al. Mutations in SLC1A4, encoding the brain serine transporter, are associated with developmental delay, microcephaly and hypomyelination. *J Med Genet.* 2015;52(8):541-7.
113. El-Hattab AW, Shaheen R, Hertecant J, Galadari HI, Albaqawi BS, Nabil A, et al. On the phenotypic spectrum of serine biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis.* 2016;39(3):373-81.
114. van der Crabben SN, Verhoeven-Duif NM, Brilstra EH, Van Maldergem L, Coskun T, Rubio-Gozalbo E, et al. An update on serine deficiency disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2013;36(4):613-9.
115. Barnerias C, Saudubray JM, Touati G, De Lonlay P, Dulac O, Ponsot G, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52(2):e1-9.
116. DeBrosse SD, Okajima K, Zhang S, Nakouzi G, Schmotzer CL, Lusk-Kopp M, et al. Spectrum of neurological and survival outcomes in pyruvate dehydrogenase complex (PDC) deficiency: lack of correlation with genotype. *Mol Genet Metab.* 2012;107(3):394-402.
117. Pirot N, Crahes M, Adle-Biassette H, Soares A, Bucourt M, Boutron A, et al. Phenotypic and Neuropathological Characterization of Fetal Pyruvate Dehydrogenase Deficiency. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(3):227-38.
118. Alfadhel M, Lillquist YP, Waters PJ, Sinclair G, Struys E, McFadden D, et al. Infantile Cardioencephalopathy due to a COX15 Gene Defect: Report and Review. *American Journal of Medical Genetics Part A.* 2011;155a(4):840-4.
119. Funke S, Gardeitchik T, Kouwenberg D, Mohamed M, Wortmann SB, Korsch E, et al. Perinatal and early infantile symptoms in congenital disorders of glycosylation. *Am J Med Genet A.* 2013;161A(3):578-84.
120. Morava E, Vodopiutz J, Lefeber DJ, Janecke AR, Schmidt WM, Lechner S, et al. Defining the phenotype in congenital disorder of glycosylation due to ALG1 mutations. *Pediatrics.* 2012;130(4):e1034-9.
121. Rymen D, Winter J, Van Hasselt PM, Jaeken J, Kasapkara C, Gokcay G, et al. Key features and clinical variability of COG6-CDG. *Mol Genet Metab.* 2015;116(3):163-70.

122. Tham E, Eklund EA, Hammarsjo A, Bengtson P, Geiberger S, Lagerstedt-Robinson K, et al. A novel phenotype in N-glycosylation disorders: Gillessen-Kaesbach-Nishimura skeletal dysplasia due to pathogenic variants in ALG9. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(2):198-207.
123. Alfadhel M, Alrifai MT, Trujillano D, Alshaalan H, Al Othaim A, Al Rasheed S, et al. Asparagine Synthetase Deficiency: New Inborn Errors of Metabolism. *JIMD Rep.* 2015;22:11-6.
124. Ben-Salem S, Gleeson JG, Al-Shamsi AM, Islam B, Hertecant J, Ali BR, et al. Asparagine synthetase deficiency detected by whole exome sequencing causes congenital microcephaly, epileptic encephalopathy and psychomotor delay. *Metab Brain Dis.* 2015;30(3):687-94.
125. Ruzzo EK, Capo-Chichi JM, Ben-Zeev B, Chitayat D, Mao H, Pappas AL, et al. Deficiency of asparagine synthetase causes congenital microcephaly and a progressive form of encephalopathy. *Neuron.* 2013;80(2):429-41.
126. Seidahmed MZ, Salih MA, Abdulbasit OB, Samadi A, Al Hussien K, Miqdad AM, et al. Hyperekplexia, microcephaly and simplified gyral pattern caused by novel ASNS mutations, case report. *BMC Neurol.* 2016;16:105.
127. Schulz A, Kohlschutter A, Mink J, Simonati A, Williams R. NCL diseases - clinical perspectives. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(11):1801-6.
128. Alfadhel M, AlShehhi W, Alshaalan H, Al Balwi M, Eyaida W. Mucolipidosis II: first report from Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine.* 2013;33(4):382-6.
129. Jurecka A, Zikanova M, Kmoch S, Tylki-Szymanska A. Adenylosuccinate lyase deficiency. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(2):231-42.
130. Atwal PS, Scaglia F. Molybdenum cofactor deficiency. *Mol Genet Metab.* 2016;117(1):1-4.
131. Bindu PS, Christopher R, Mahadevan A, Bharath RD. Clinical and imaging observations in isolated sulfite oxidase deficiency. *J Child Neurol.* 2011;26(8):1036-40.
132. Zaki MS, Selim L, El-Bassyouni HT, Issa MY, Mahmoud I, Ismail S, et al. Molybdenum cofactor and isolated sulphite oxidase deficiencies: Clinical and molecular spectrum among Egyptian patients. *Eur J Paediatr Neurol.* 2016;20(5):714-22.
133. Kolker S, Valayannopoulos V, Burlina AB, Sykut-Cegielska J, Wijburg FA, Teles EL, et al. The phenotypic spectrum of organic acidurias and urea cycle disorders. Part 2: the evolving clinical phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 2015;38(6):1059-74.
134. Baker M, Markman M, Niu J. Cyclophosphamide-induced severe acute hyponatremic encephalopathy in patients with breast cancer: report of two cases. *Case Rep Oncol.* 2014;7(2):550-4.
135. Hennermann JB, Berger JM, Grieben U, Scharer G, Van Hove JL. Prediction of long-term outcome in glycine encephalopathy: a clinical survey. *J Inherit Metab Dis.* 2012;35(2):253-61.
136. Swanson MA, Coughlin CR, Jr., Scharer GH, Szerlong HJ, BJORAKER KJ, Spector EB, et al. Biochemical and molecular predictors for prognosis in nonketotic hyperglycinemia. *Ann Neurol.* 2015;78(4):606-18.
137. Baker PR, 2nd, Friederich MW, Swanson MA, Shaikh T, Bhattacharya K, Scharer GH, et al. Variant non ketotic hyperglycinemia is caused by mutations in LIAS, BOLA3 and the novel gene GLRX5. *Brain.* 2014;137(Pt 2):366-79.
138. Darin N, Reid E, Prunetti L, Samuelsson L, Husain RA, Wilson M, et al. Mutations in PROSC Disrupt Cellular Pyridoxal Phosphate Homeostasis and Cause Vitamin-B6-Dependent Epilepsy. *Am J Hum Genet.* 2016;99(6):1325-37.
139. Stockler S, Plecko B, Gospe SM, Jr., Coulter-Mackie M, Connolly M, van Karnebeek C, et al. Pyridoxine dependent epilepsy and antiquitin deficiency: clinical and molecular characteristics and recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Mol Genet Metab.* 2011;104(1-2):48-60.
140. van Kuilenburg AB, Dobritzsch D, Meijer J, Krumpel M, Selim LA, Rashed MS, et al. ss-ureidopropionase deficiency: phenotype, genotype and protein structural consequences in 16 patients. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(7):1096-108.
141. Tzadok M, Nissenkorn A, Porper K, Matot I, Marcus S, Anikster Y, et al. The many faces of Glut1 deficiency syndrome. *J Child Neurol.* 2014;29(3):349-59.

142. Leen WG, Wevers RA, Kamsteeg EJ, Scheffer H, Verbeek MM, Willemse MA. Cerebrospinal Fluid Analysis in the Workup of GLUT1 Deficiency Syndrome A Systematic Review. *Jama Neurology*. 2013;70(11):1440-4.
143. De Giorgis V, Veggiotti P. GLUT1 deficiency syndrome 2013: current state of the art. *Seizure*. 2013;22(10):803-11.
144. Pong AW, Geary BR, Engelstad KM, Natarajan A, Yang H, De Vivo DC. Glucose transporter type I deficiency syndrome: epilepsy phenotypes and outcomes. *Epilepsia*. 2012;53(9):1503-10.
145. <Wang D, Pascual JM, De Vivo D. Glucose Transporter Type 1 Deficiency Syndrome 2015..pdf>.
146. Opladen T, Hoffmann GF, Blau N. An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(6):963-73.
147. Huemer M, Mulder-Bleile R, Burda P, Froese DS, Suormala T, Zeev BB, et al. Clinical pattern, mutations and in vitro residual activity in 33 patients with severe 5, 10 methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) deficiency. *J Inherit Metab Dis*. 2016;39(1):115-24.
148. <Carrillo N, Adams D, Venditti CP. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism.pdf>.
149. Mole SE, Williams RE, Cooper JD. Special issue: molecular basis of the NCLs. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(11):1793-4.
150. <Buchert R A peroxisomal disorder of severe intellectual disability, epilepsy, and cataracts due to fatty acyl-CoA reductase 1 deficiency.pdf>.
151. Cassandrini D, Cilio MR, Bianchi M, Doimo M, Balestri M, Tessa A, et al. Pontocerebellar hypoplasia type 6 caused by mutations in RARS2: definition of the clinical spectrum and molecular findings in five patients. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(1):43-53.
152. Diodato D, Ghezzi D, Tiranti V. The Mitochondrial Aminoacyl tRNA Synthetases: Genes and Syndromes. *Int J Cell Biol*. 2014;2014:787956.
153. Glamuzina E, Brown R, Hogarth K, Saunders D, Russell-Eggitt I, Pitt M, et al. Further delineation of pontocerebellar hypoplasia type 6 due to mutations in the gene encoding mitochondrial arginyl-tRNA synthetase, RARS2. *J Inherit Metab Dis*. 2012;35(3):459-67.
154. Kastrissianakis K, Anand G, Quaghebeur G, Price S, Prabhakar P, Marinova J, et al. Subdural effusions and lack of early pontocerebellar hypoplasia in siblings with RARS2 mutations. *Arch Dis Child*. 2013;98(12):1004-7.
155. Haack TB, Klee D, Strom TM, Mayatepek E, Meitinger T, Prokisch H, et al. Infantile Leigh-like syndrome caused by SLC19A3 mutations is a treatable disease. *Brain*. 2014;137(Pt 9):e295.
156. Koch J, Feichtinger RG, Freisinger P, Pies M, Schrodl F, Iuso A, et al. Disturbed mitochondrial and peroxisomal dynamics due to loss of MFF causes Leigh-like encephalopathy, optic atrophy and peripheral neuropathy. *J Med Genet*. 2016;53(4):270-8.
157. Sheffer R, Douiev L, Edvardson S, Shaag A, Tamimi K, Soiferman D, et al. Postnatal microcephaly and pain insensitivity due to a de novo heterozygous DNM1L mutation causing impaired mitochondrial fission and function. *Am J Med Genet A*. 2016;170(6):1603-7.
158. Magner M, Dvorakova V, Tesarova M, Mazurova S, Hansikova H, Zahorec M, et al. TMEM70 deficiency: long-term outcome of 48 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(3):417-26.
159. Tort F, Garcia-Silva MT, Ferrer-Cortes X, Navarro-Sastre A, Garcia-Villoria J, Coll MJ, et al. Exome sequencing identifies a new mutation in SERAC1 in a patient with 3-methylglutaconic aciduria. *Mol Genet Metab*. 2013;110(1-2):73-7.
160. Wortmann SB, Kluijtmans LA, Rodenburg RJ, Sass JO, Nouws J, van Kaauwen EP, et al. 3-Methylglutaconic aciduria--lessons from 50 genes and 977 patients. *J Inherit Metab Dis*. 2013;36(6):913-21.
161. Ottolenghi C, Hubert L, Allanore Y, Brassier A, Altuzarra C, Mellot-Draznieks C, et al. Clinical and biochemical heterogeneity associated with fumarase deficiency. *Hum Mutat*. 2011;32(9):1046-52.

162. Allegri G, Fernandes MJ, Scalco FB, Correia P, Simoni RE, Llerena JC, Jr., et al. Fumaric aciduria: an overview and the first Brazilian case report. *J Inherit Metab Dis.* 2010;33(4):411-9.
163. Rump P, Jazayeri O, van Dijk-Bos KK, Johansson LF, van Essen AJ, Verheij JB, et al. Whole-exome sequencing is a powerful approach for establishing the etiological diagnosis in patients with intellectual disability and microcephaly. *BMC Med Genomics.* 2016;9:7.
164. Herbst SM, Schuierer G, Hehr U. Strukturelle Hirnfehlbildungen mit Mikrozephalie. *medizinische genetik.* 2015;27(4):377-87.
165. Baier RJ. Genetics of perinatal brain injury in the preterm infant. *Front Biosci.* 2006;11:1371-87.
166. Kochinke K, Zweier C, Nijhof B, Fenckova M, Cizek P, Honti F, et al. Systematic Phenomics Analysis Deconvolutes Genes Mutated in Intellectual Disability into Biologically Coherent Modules. *Am J Hum Genet.* 2016;98(1):149-64.
167. Jaworski M, Hersh JH, Donat J, Shearer LT, Weisskopf B. Computed tomography of the head in the evaluation of microcephaly. *Pediatrics.* 1986;78(6):1064-9.
168. Knake S TC, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, Stufflebeam SM, Foley MT, Shiraishi H, Dale AM, Halgren E, Grant PE. 3T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies. A prospective study. *Neurology.* 65(7):1026-31.
169. Phal PM UA, Nesbit GM, Anderson JC, Spencer D, Wang P, Helwig JA, Roberts C, Hamilton BE. Qualitative Comparison of 3-T and 1.5-T MRI in the Evaluation of Epilepsy. *American Journal of Roentgenology.* 2008;191:890-5.
170. Priego G BN, Hurteau-Miller J, Miller E. Does 3T Fetal MRI Improve Image Resolution of Normal Brain Structures between 20 and 24 Weeks' Gestational Age? *AJNR Am J Neuroradiol.* 38(8):1636-42.
171. Victoria T JA, Edgar JC, Zarnow DM, Vossough A, Jaramillo D. Between 1.5-T and 3-T MRI for Fetal Imaging: Is There an Advantage to Imaging With a Higher Field Strength? *AJR Am J Roentgenol.* 2016;206(1):195-201.
172. J A-L. 3 T MRI: Advances in brain imaging. *European Journal of Radiology.* 2008;67(3):415-26.
173. Abud LG TL, Abud TG, Nakiri GS, Santos AC, Dormont D. Partial epilepsy: A pictorial review of 3 TESLA magnetic resonance imaging features. *. Clinics (Sao Paulo).* 2015;70(9):654-61.
174. Bernasconi A CF, Theodore WH, Gill RS, Koepp MJ, Hogan RE, Jackson GD, Federico P, Labate A, Vaudano AE, Blümcke I, Ryvlin P, Bernasconi N. Recommendations for the use of structural magnetic resonance imaging in the care of patients with epilepsy: A consensus report from the International League Against Epilepsy Neuroimaging Task Force. 60. *2019;6:1054-68.*
175. Knake S TC, Wald LL, Wiggins G, Kirk GP, Larsson PG, Stufflebeam SM, Foley MT, Shiraishi H, Dale AM, Halgren E, Grant PE. 3 T phased array MRI improves the presurgical evaluation in focal epilepsies: a prospective study. *Neurology.* 2005;65:1026-31.
176. Ladino LD BP, Rascovsky S, Delgado J, Llano J, Hernández-Ronquillo L, Gómez-Arias B, Téllez-Zenteno JF. Clinical Benefit of 3 Tesla Magnetic Resonance Imaging Rescanning in Patients With Focal Epilepsy and Negative 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging. *Rev Invest Clin.* 68(3):112-8.
177. Mellerio C LM, Chassoux F, Roca P, Alami O, Plat M, Naggar O, Devaux B, Meder JF, Oppenheim C. 3T MRI improves the detection of transmantle sign in type 2 focal cortical dysplasia. *Epilepsia.* 2014;55:117-22.
178. Zijlmans M dKG, Witkamp TD, Huiskamp GM, Seppenwoolde JH, van Huffelen AC, Leijten FS. 3T versus 1.5T phased-array MRI in the presurgical work-up of patients with partial epilepsy of uncertain focus. *J Magn Reson Imaging.* 2009;30:256-62.
179. Ruber T, David B, Elger CE. MRI in epilepsy: clinical standard and evolution. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(2):223-31.
180. McQuillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2010;1184:68-86.

181. Buhrer C, Kaindl AM. Common molecular causes for congenital heart defects and microcephaly. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(2):e7; author reply e-8.
182. Barbu D, Mert I, Kruger M, Bahado-Singh RO. Evidence of fetal central nervous system injury in isolated congenital heart defects: microcephaly at birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(1):e1-7.
183. Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Congenital eye malformations in 212,479 consecutive births. *Ann Genet.* 1997;40(2):122-8.
184. Krauss MJ, Morrissey AE, Winn HN, Amon E, Leet TL. Microcephaly: an epidemiologic analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(6):1484-9; discussion 9-90.
185. Wiznitzer M, Rapin I, Van de Water TR. Neurologic findings in children with ear malformations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1987;13(1):41-55.
186. Abdel-Salam GM, Halasz AA, Czeizel AE. Association of epilepsy with different groups of microcephaly. *Dev Med Child Neurol.* 2000;42(11):760-7.
187. Qazi QH, Reed TE. A problem in diagnosis of primary versus secondary microcephaly. *Clin Genet.* 1973;4(1):46-52.
188. Berg AT, Levy SR, Novotny EJ, Shinnar S. Predictors of intractable epilepsy in childhood: a case-control study. *Epilepsia.* 1996;37(1):24-30.
189. Chawla S, Aneja S, Kashyap R, Mallika V. Etiology and clinical predictors of intractable epilepsy. *Pediatr Neurol.* 2002;27(3):186-91.
190. Aneja S, Ahuja B, Taluja V, Bhatia VK. Epilepsy in children with cerebral palsy. *Indian J Pediatr.* 2001;68(2):111-5.
191. Chaoui R HU. Pränataldiagnostik bei fetaler Mikrozephalie *Medizinische Genetik*; . 04/2015;27(4): 351-361.
192. Guibaud L, Lacalm A. Diagnostic imaging tools to elucidate decreased cephalic biometry and fetal microcephaly: a systematic analysis of the central nervous system. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(1):16-25.
193. Weisstanner C, Kasprian G, Gruber GM, Brugger PC, Prayer D. MRI of the Fetal Brain. *Clin Neuroradiol.* 2015;25 Suppl 2:189-96.
194. Prayer D, Malingen G, Brugger PC, Cassady C, De Catte L, De Keersmaecker B, et al. ISUOG Practice Guidelines: performance of fetal magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49(5):671-80.
195. Lerman-Sagie T, Leibovitz Z. Malformations of Cortical Development: From Postnatal to Fetal Imaging. *Can J Neurol Sci.* 2016;43(5):611-8.
196. Benoit G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32(7):900-5.
197. Blokzijl ML. Human immunodeficiency virus infection in childhood. *Ann Trop Paediatr.* 1988;8(1):1-17.
198. Wiley CA, Belman AL, Dickson DW, Rubinstein A, Nelson JA. Human immunodeficiency virus within the brains of children with AIDS. *Clin Neuropathol.* 1990;9(1):1-6.
199. Civitello LA. Neurologic complications of HIV infection in children. *Pediatr Neurosurg.* 1991;17(2):104-12.
200. Barton LL, Peters CJ, Ksiazek TG. Lymphocytic choriomeningitis virus: an unrecognized teratogenic pathogen. *Emerg Infect Dis.* 1995;1(4):152-3.
201. Wright R, Johnson D, Neumann M, Ksiazek TG, Rollin P, Keech RV, et al. Congenital lymphocytic choriomeningitis virus syndrome: a disease that mimics congenital toxoplasmosis or Cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1997;100(1):E9.
202. Barton LL, Hyndman NJ. Lymphocytic choriomeningitis virus: reemerging central nervous system pathogen. *Pediatrics.* 2000;105(3):E35.

203. Udgirkar VS, Tullu MS, Bavdekar SB, Shaharao VB, Kamat JR, Hira PR. Neurological manifestations of HIV infection. *Indian Pediatr.* 2003;40(3):230-4.
204. Paquet C, Yudin MH, Society of O, Gynaecologists of C. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013;35(1):78-81.
205. Evans C, Chasekwa B, Ntozini R, Humphrey JH, Prendergast AJ. Head circumferences of children born to HIV-infected and HIV-uninfected mothers in Zimbabwe during the preantiretroviral therapy era. *AIDS.* 2016;30(15):2323-8.
206. Oliveira Melo AS, Malinguer G, Ximenes R, Szejnfeld PO, Alves Sampaio S, Bispo de Filippis AM. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):6-7.
207. Calvet G, Aguiar RS, Melo AS, Sampaio SA, de Filippis I, Fabri A, et al. Detection and sequencing of Zika virus from amniotic fluid of fetuses with microcephaly in Brazil: a case study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16(6):653-60.
208. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41(3):192-7.
209. Dollard SC, Staras SA, Amin MM, Schmid DS, Cannon MJ. National prevalence estimates for cytomegalovirus IgM and IgG avidity and association between high IgM antibody titer and low IgG avidity. *Clin Vaccine Immunol.* 2011;18(11):1895-9.
210. Schoppel K, Kropff B, Schmidt C, Vornhagen R, Mach M. The humoral immune response against human cytomegalovirus is characterized by a delayed synthesis of glycoprotein-specific antibodies. *J Infect Dis.* 1997;175(3):533-44.
211. Rothe M, Pepperl-Klindworth S, Lang D, Vornhagen R, Hinderer W, Weise K, et al. An antigen fragment encompassing the AD2 domains of glycoprotein B from two different strains is sufficient for differentiation of primary vs. recurrent human cytomegalovirus infection by ELISA. *J Med Virol.* 2001;65(4):719-29.
212. Lazzarotto T, Guerra B, Spezzacatena P, Varani S, Gabrielli L, Pradelli P, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol.* 1998;36(12):3540-4.
213. Mace M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenat Diagn.* 2004;24(11):861-3.
214. Romanelli RM, Magny JF, Jacquemard F. Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Braz J Infect Dis.* 2008;12(1):38-43.
215. Arora N, Novak Z, Fowler KB, Boppana SB, Ross SA. Cytomegalovirus viruria and DNAemia in healthy seropositive women. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1800-3.
216. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(1):86-102.
217. Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 1994;14(11):1055-9.
218. Bodeus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol.* 1999;93(5 Pt 1):658-60.
219. Revello MG, Zavatttoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis.* 2002;186(4):553-7.
220. Daiminger A, Bader U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG.* 2005;112(2):166-72.
221. Revello MG, Zavatttoni M, Furione M, Fabbri E, Gerna G. Preconceptional primary human cytomegalovirus infection and risk of congenital infection. *J Infect Dis.* 2006;193(6):783-7.
222. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG.* 2008;115(7):830-5.

223. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, et al. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn.* 2013;33(8):751-8.
224. Hadar E, Yoge Y, Melamed N, Chen R, Amir J, Pardo J. Periconceptional cytomegalovirus infection: pregnancy outcome and rate of vertical transmission. *Prenat Diagn.* 2010;30(12-13):1213-6.
225. Bodeus M, Kabamba-Mukadi B, Zech F, Hubinont C, Bernard P, Goubau P. Human cytomegalovirus in utero transmission: follow-up of 524 maternal seroconversions. *J Clin Virol.* 2010;47(2):201-2.
226. Revello MG, Fabbri E, Furione M, Zavattini M, Lilleri D, Tassis B, et al. Role of prenatal diagnosis and counseling in the management of 735 pregnancies complicated by primary human cytomegalovirus infection: a 20-year experience. *J Clin Virol.* 2011;50(4):303-7.
227. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol.* 2011;52(3):244-6.
228. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol.* 2001;97(2):296-300.
229. Montoya JG, Remington JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(4):554-66.
230. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for Toxoplasma gondii in amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* 2010;115(4):727-33.
231. Benard A, Petersen E, Salamon R, Chene G, Gilbert R, Salmi LR, et al. Survey of European programmes for the epidemiological surveillance of congenital toxoplasmosis. *Euro Surveill.* 2008;13(15):18834.
232. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1223-31.
233. Peyron F, Mc Leod R, Ajzenberg D, Contopoulos-Ioannidis D, Kieffer F, Mandelbrot L, et al. Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11(2):e0005222.
234. Stillwagon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis.* 2011;5(9):e1333.
235. Shaffer LG, Rosenfeld JA, Dabell MP, Copfinger J, Bandholz AM, Ellison JW, et al. Detection rates of clinically significant genomic alterations by microarray analysis for specific anomalies detected by ultrasound. *Prenat Diagn.* 2012;32(10):986-95.
236. Normand EA, Braxton A, Nassee S, Ward PA, Vetrini F, He W, et al. Clinical exome sequencing for fetuses with ultrasound abnormalities and a suspected Mendelian disorder. *Genome Med.* 2018;10(1):74.

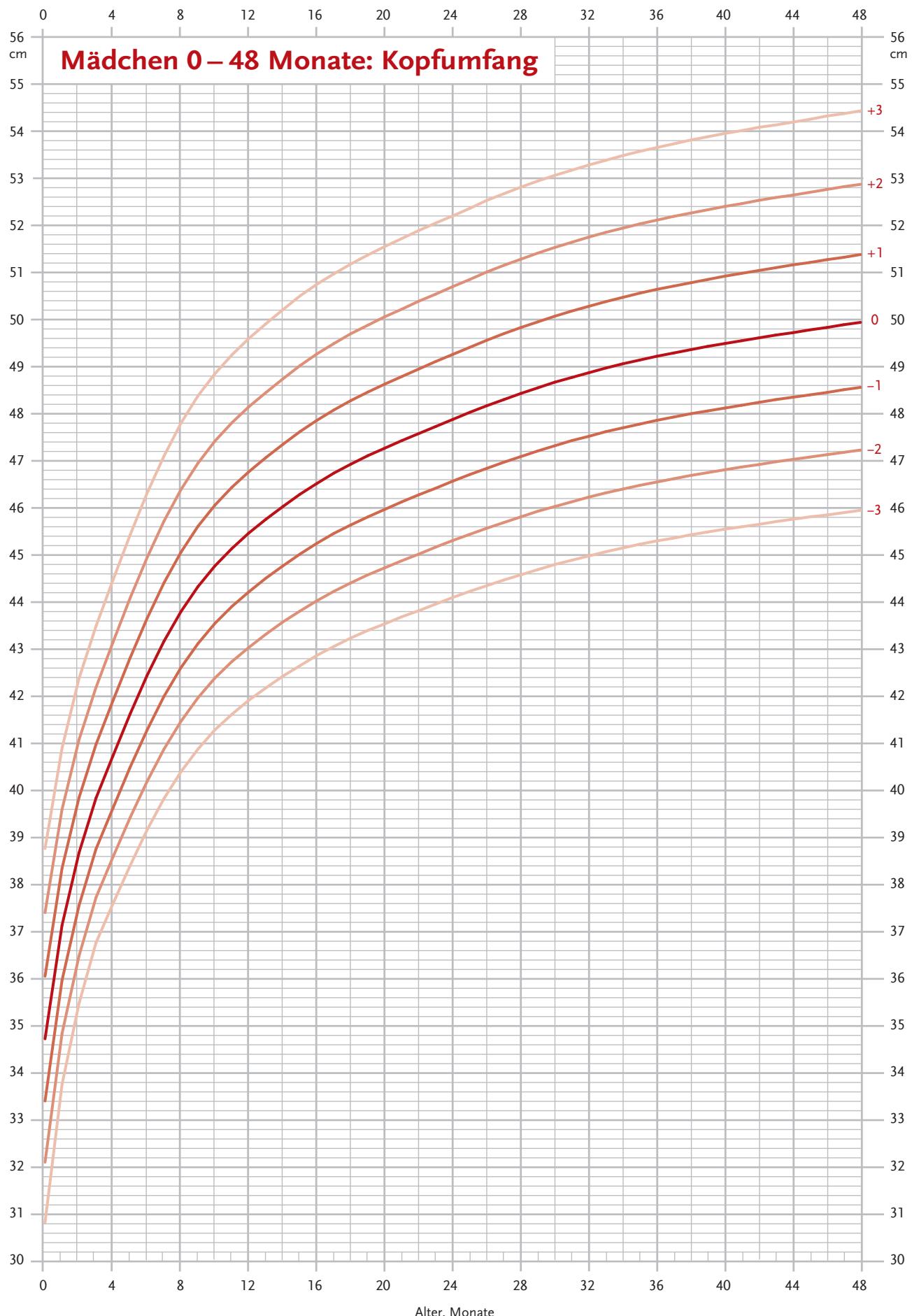
11. Anhang

- 11.1. Perzentilen- und z-Score-Kurven**
- 11.2. Perzentilen- und z-Score-Tabellen**
- 11.3. Standardisierter Bogen zur Dokumentation von Anamnese und Status**
- 11.4. Tabelle Chromosomenbrüchigkeit**

11.1. Perzentilen- und z-Score-Kurven

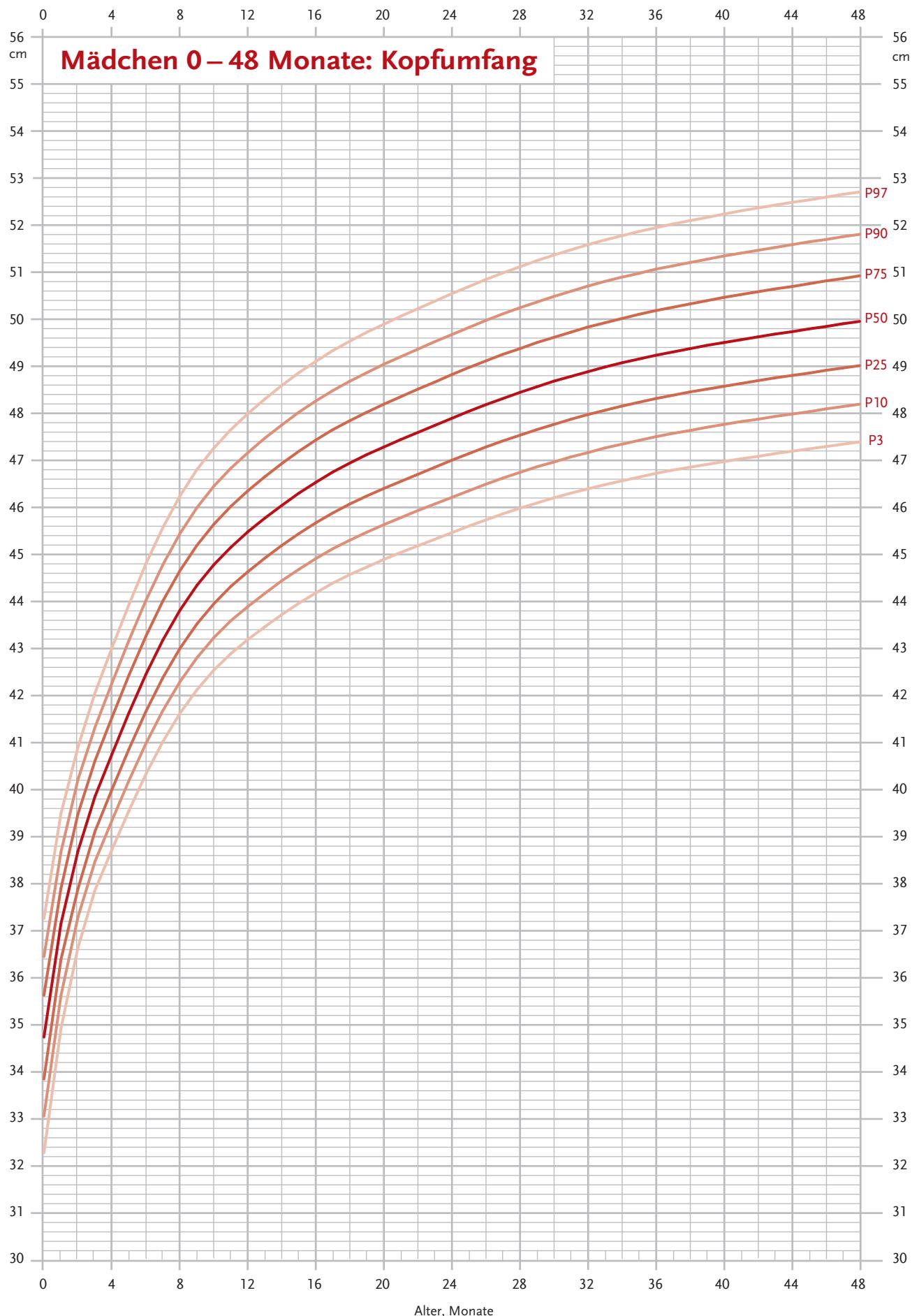


Name: Geb.-Datum:



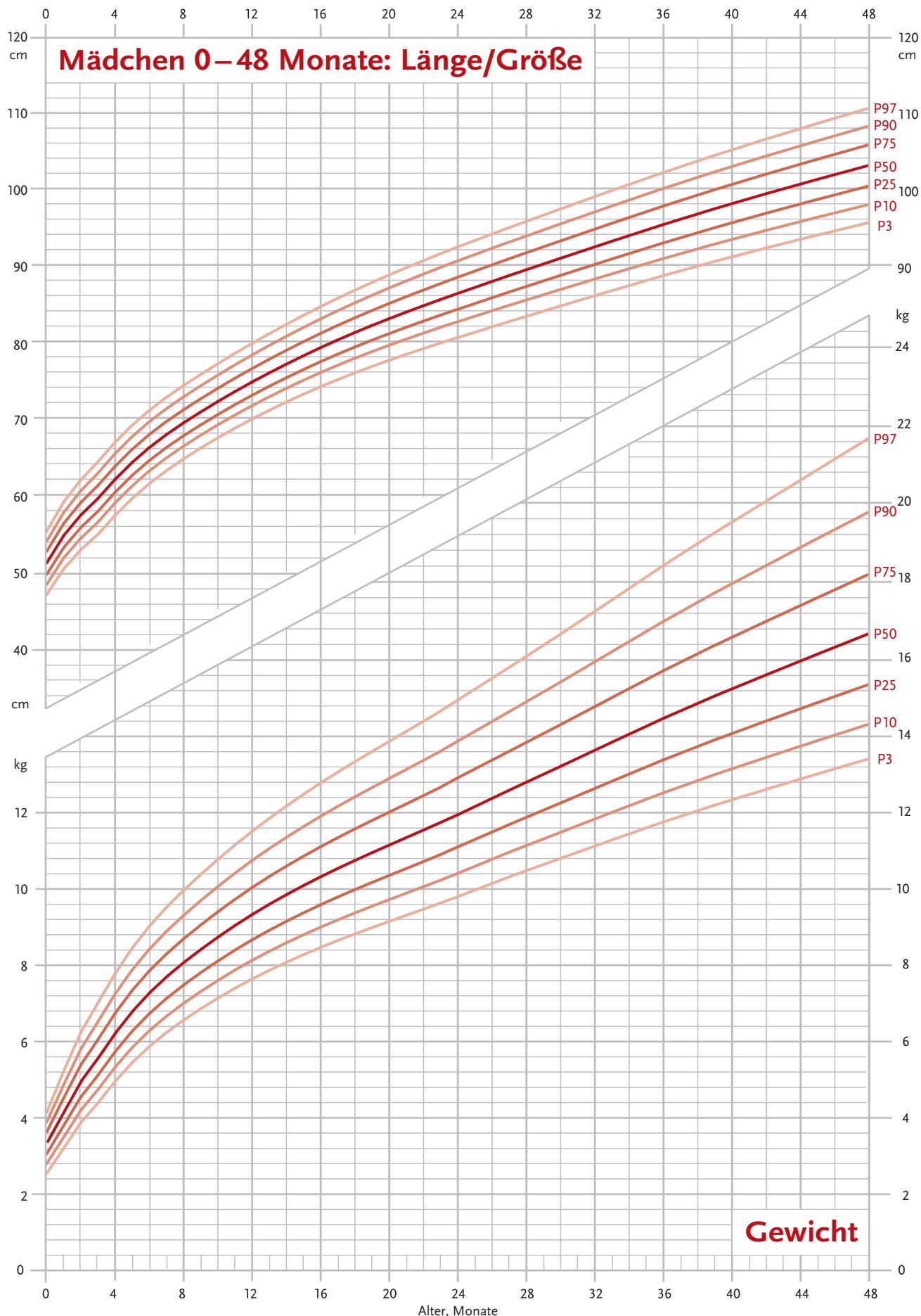


Name: Geb.-Datum:



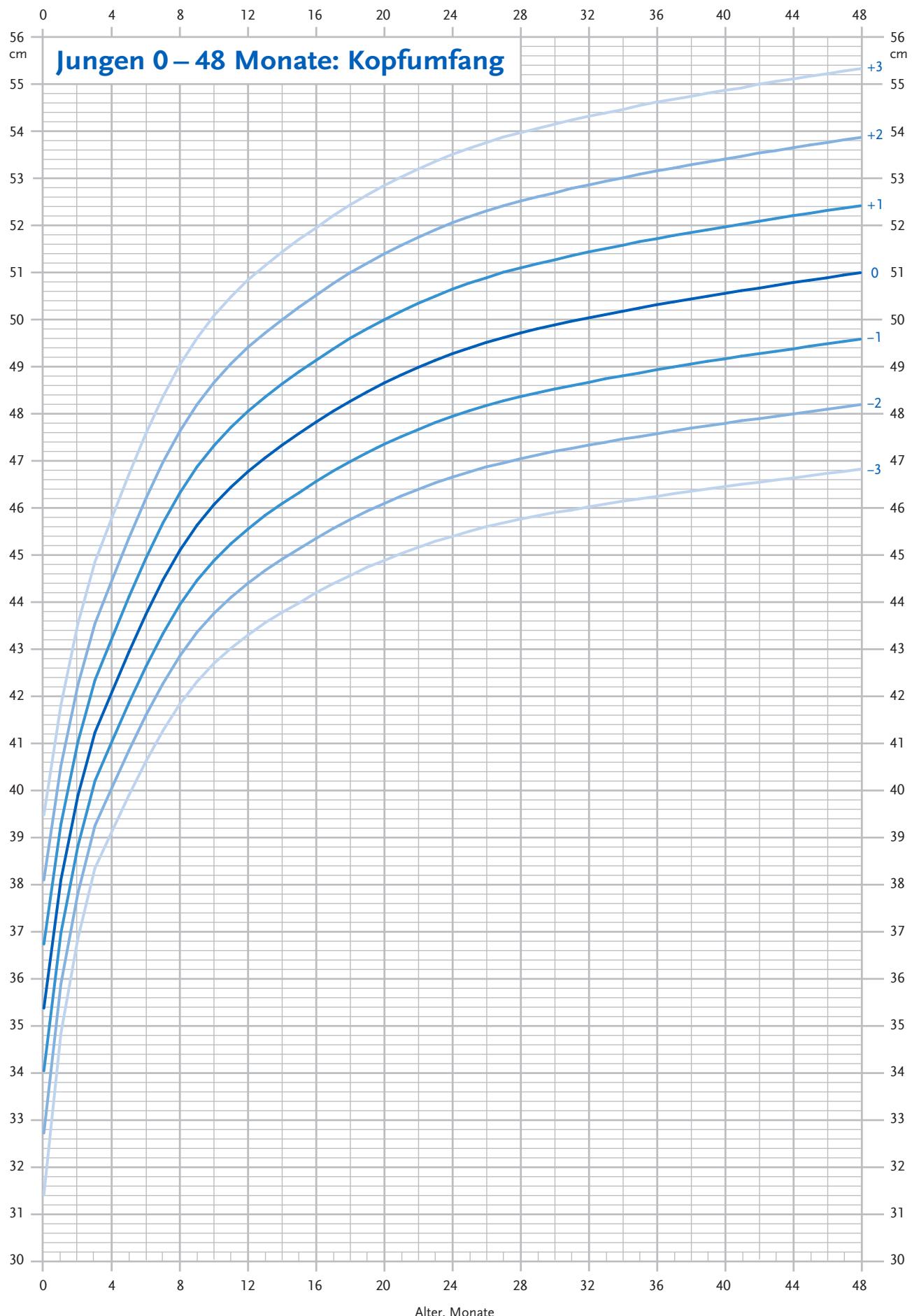


Name: Geb.-Datum:



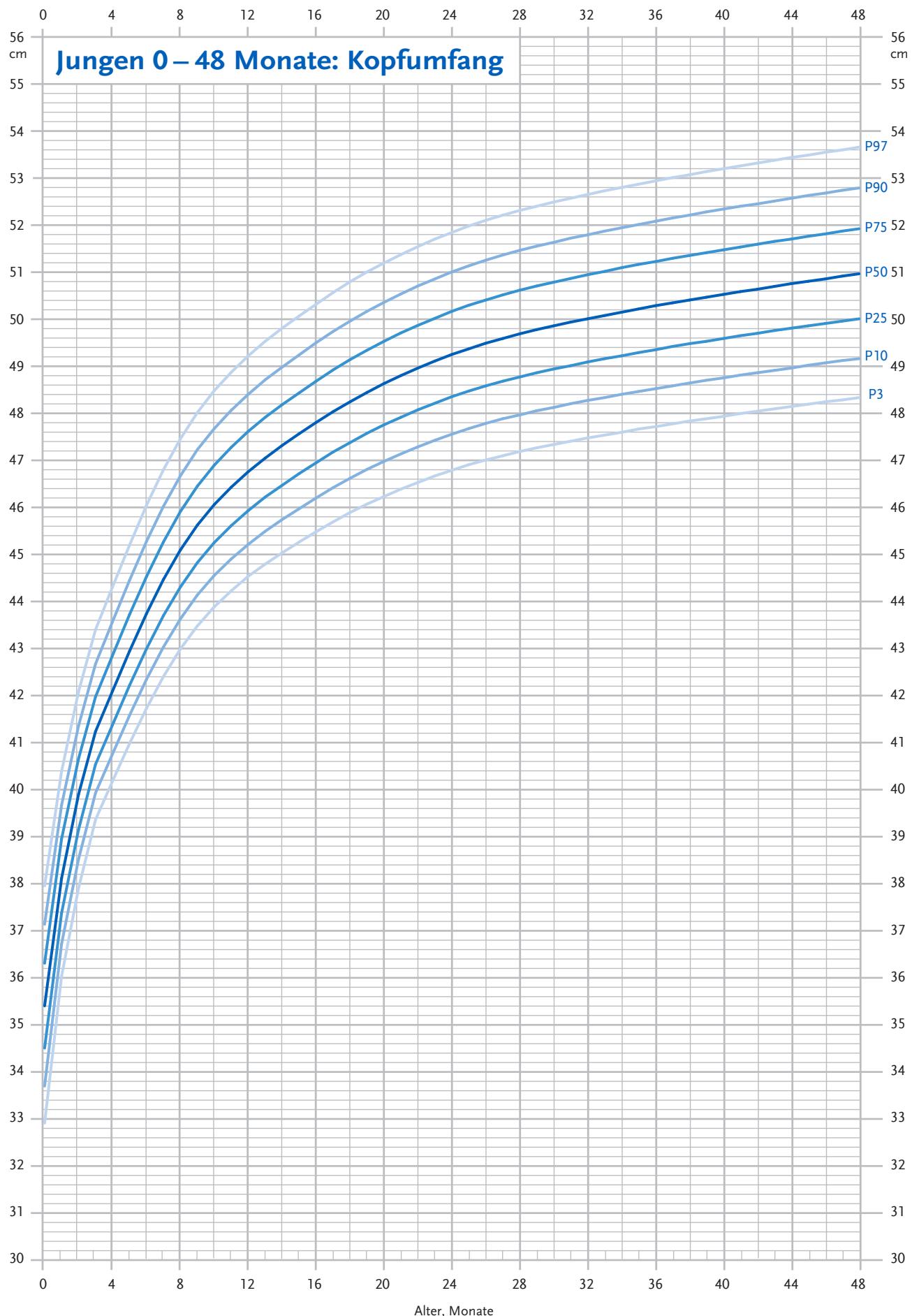


Name: Geb.-Datum:



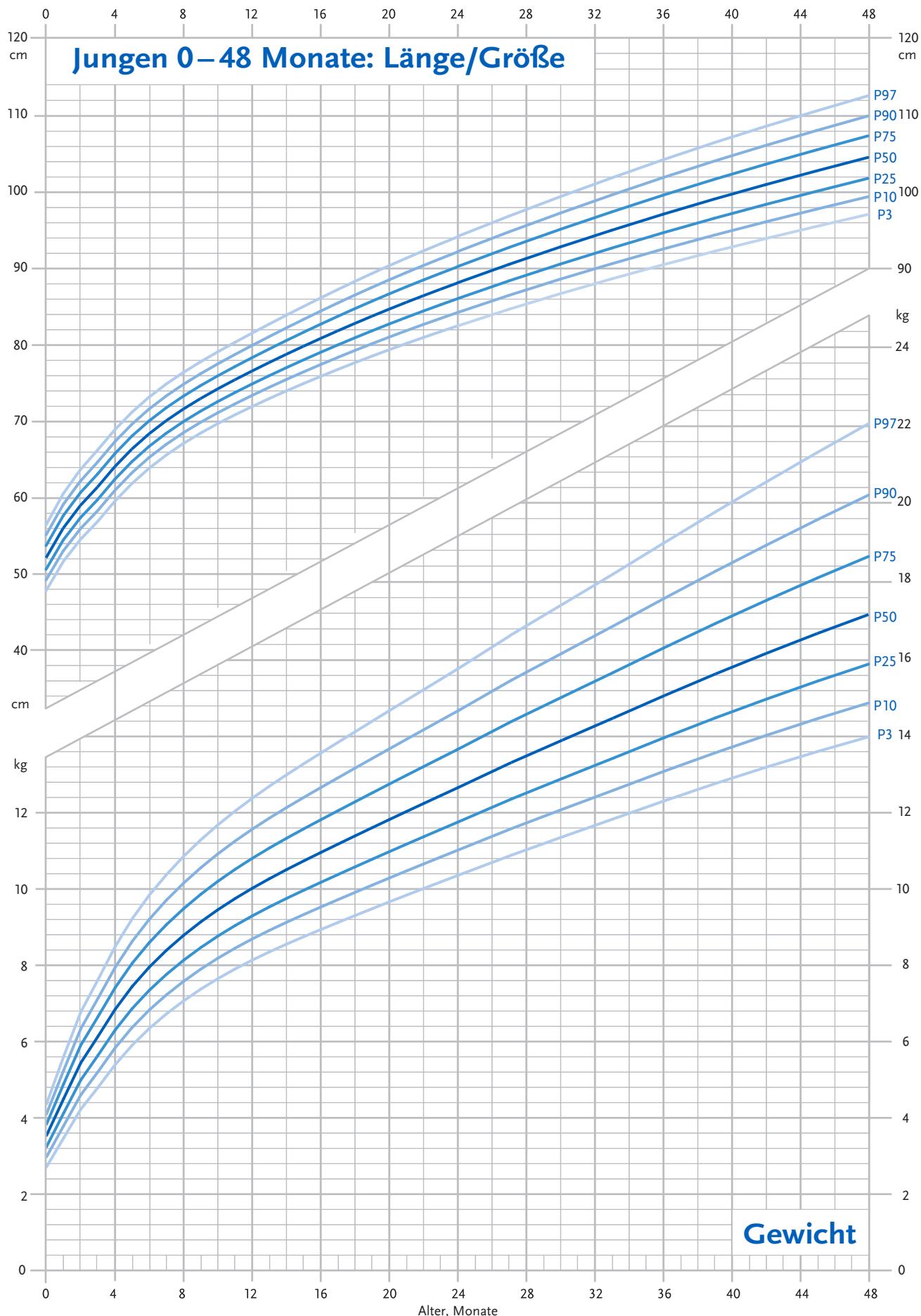


Name: Geb.-Datum:



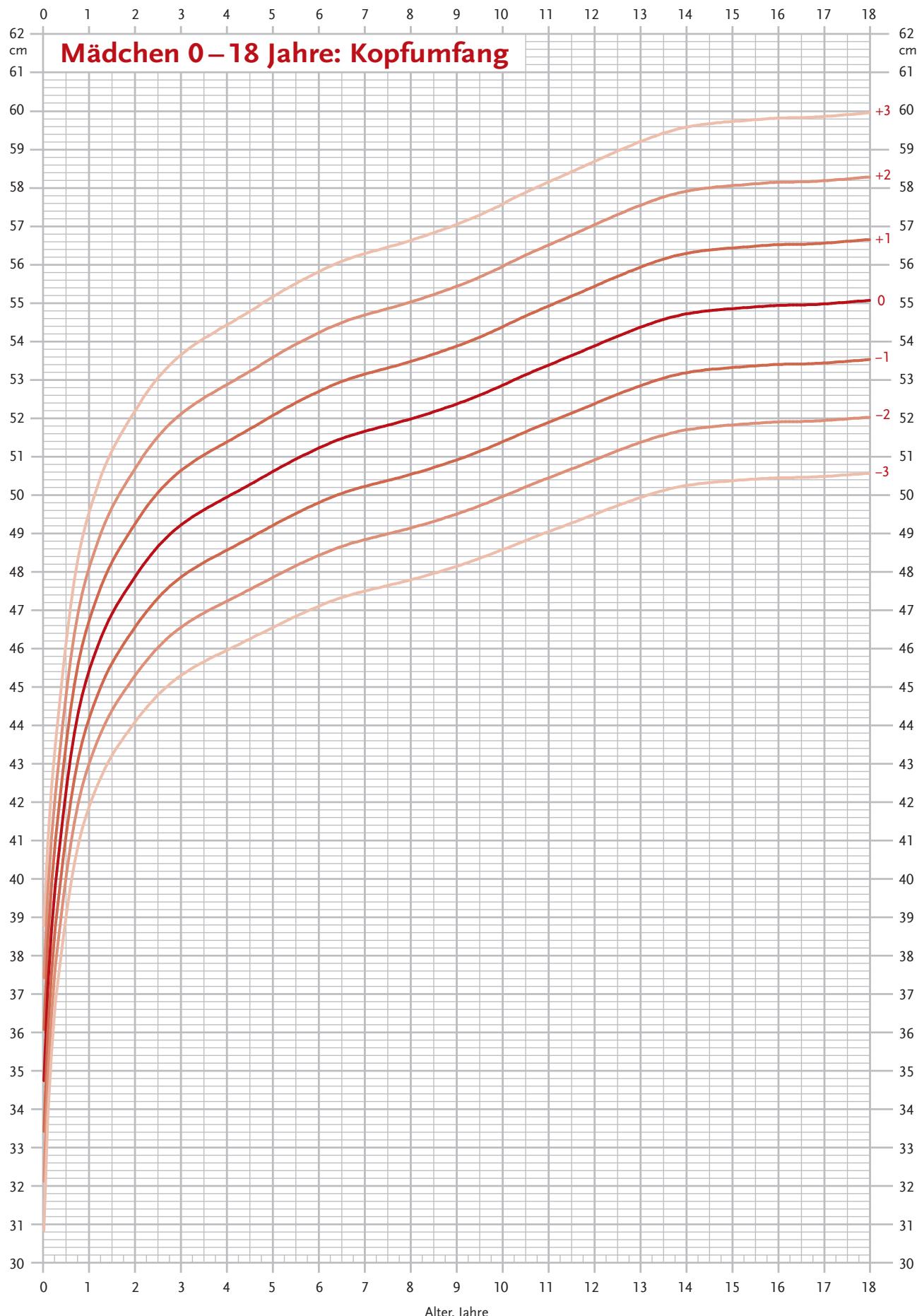


Name: Geb.-Datum:



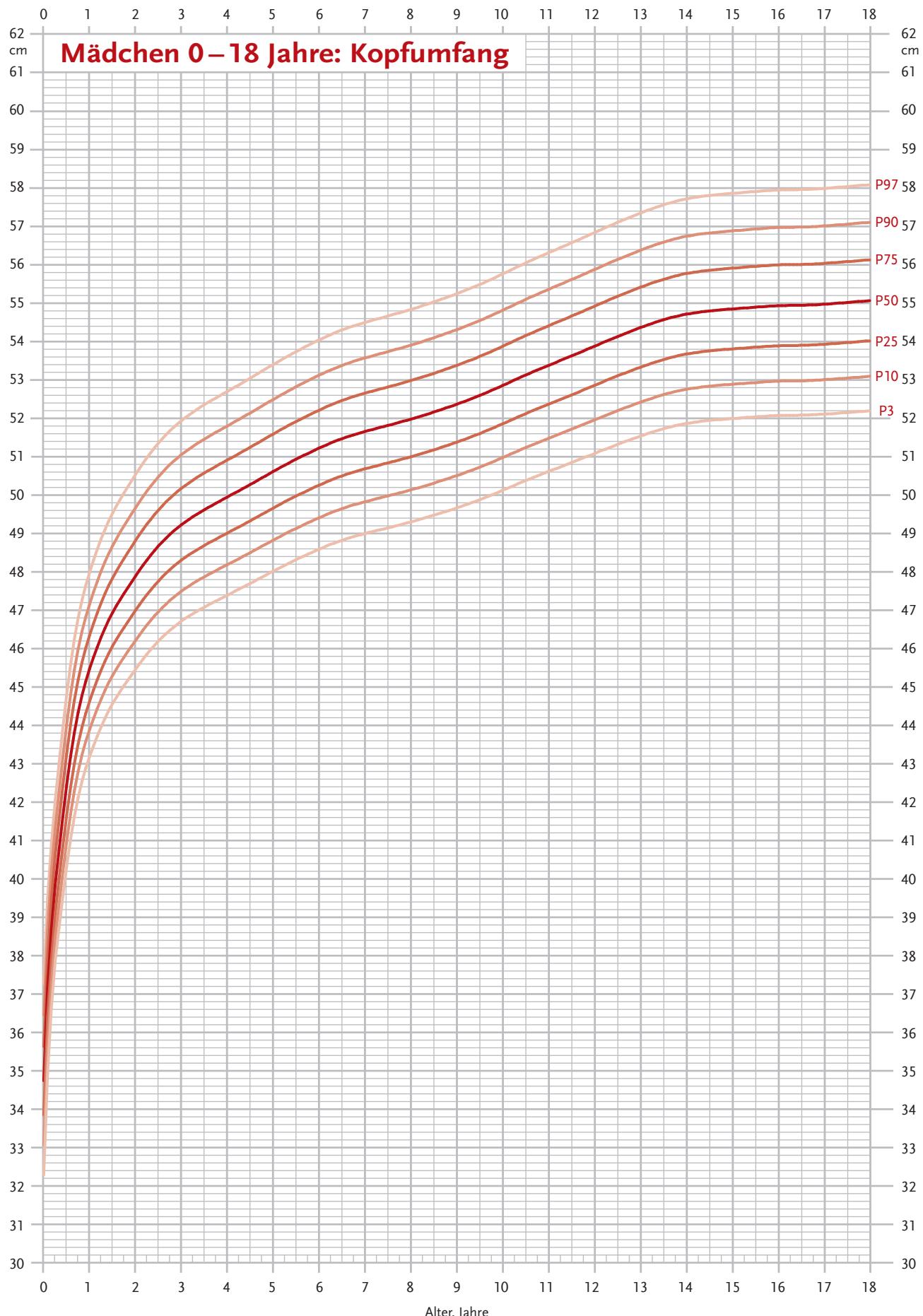


Name: Geb.-Datum:



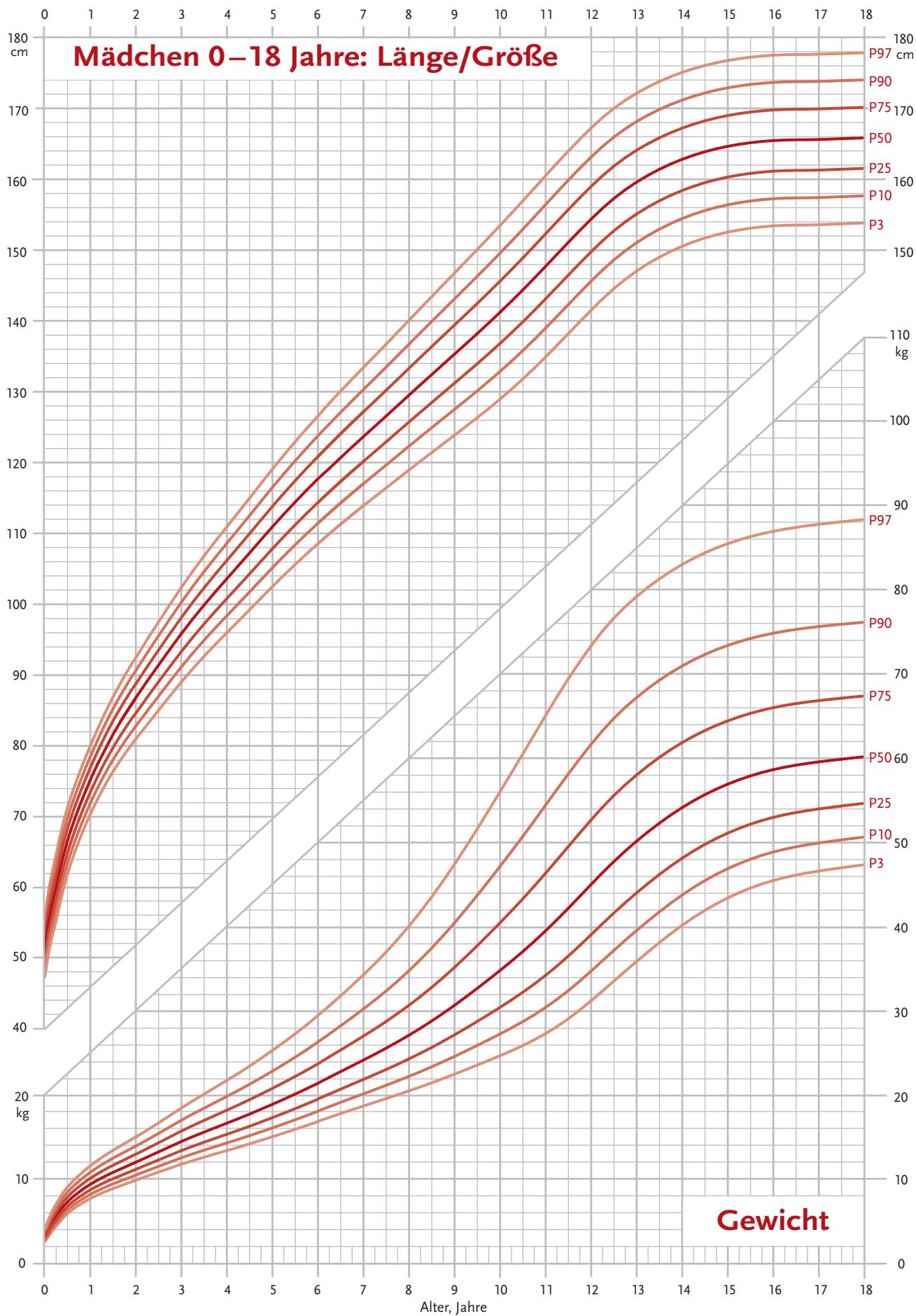


Name: Geb.-Datum:

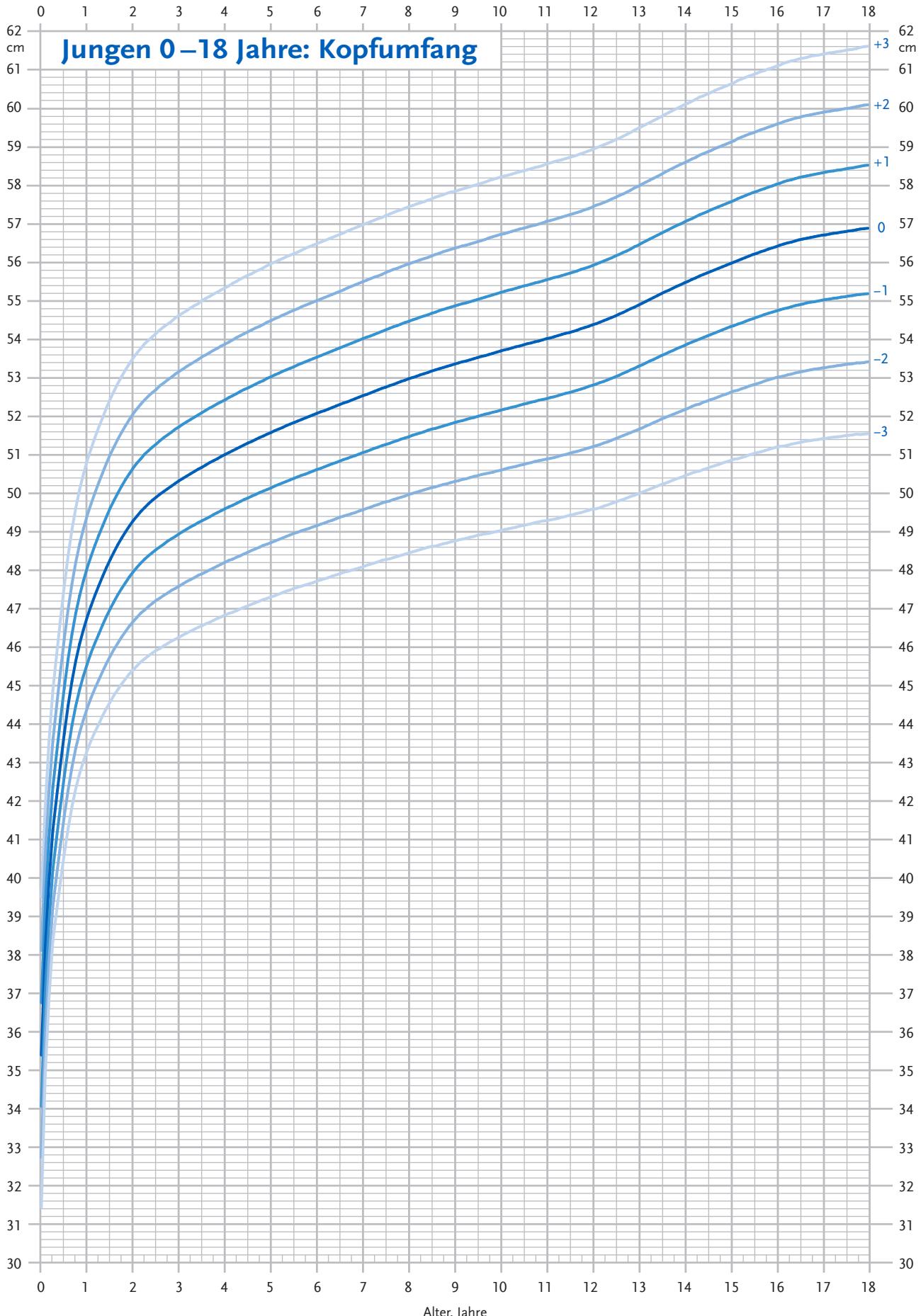




Name: Geb.-Datum:

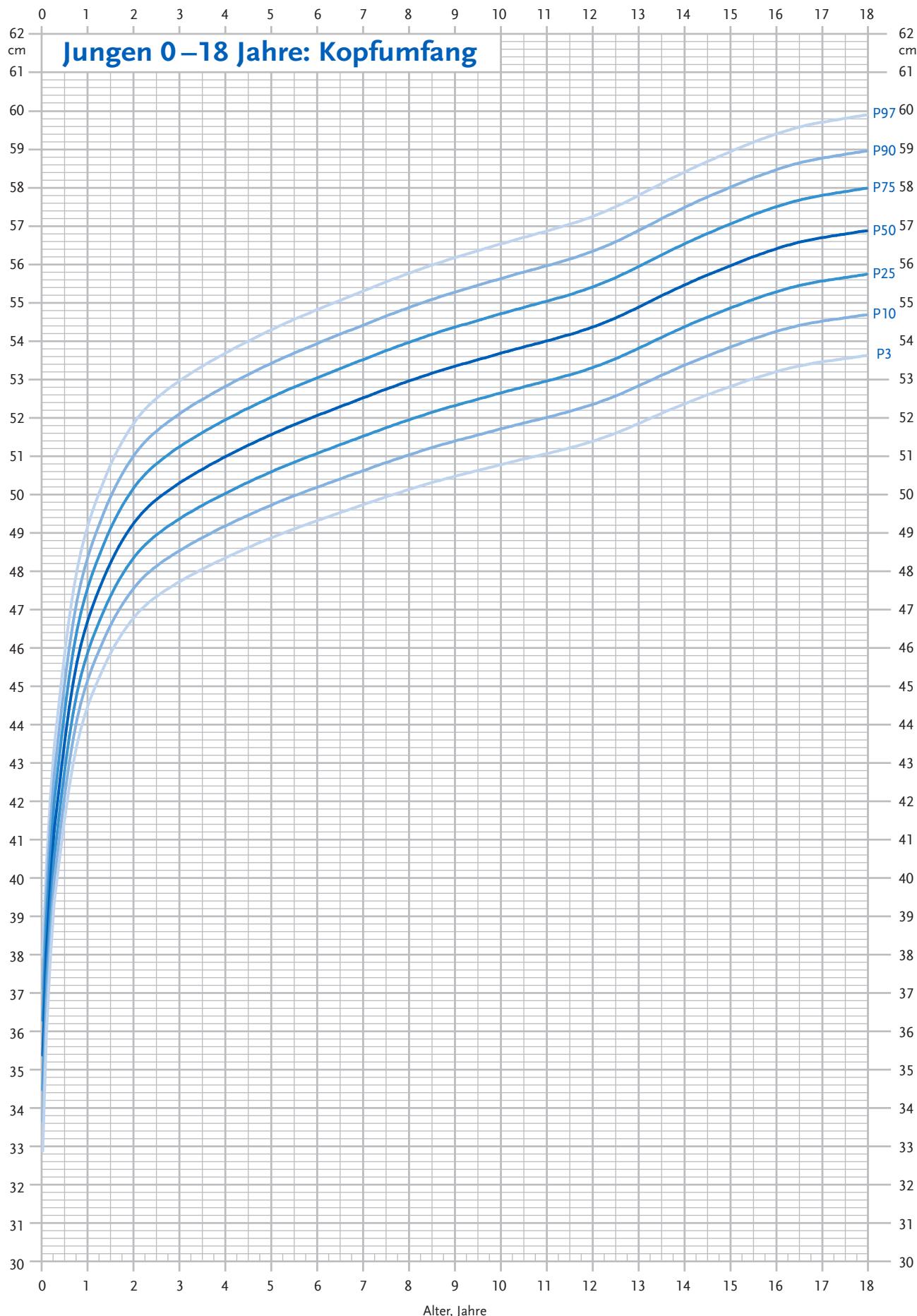


Name: Geb.-Datum:



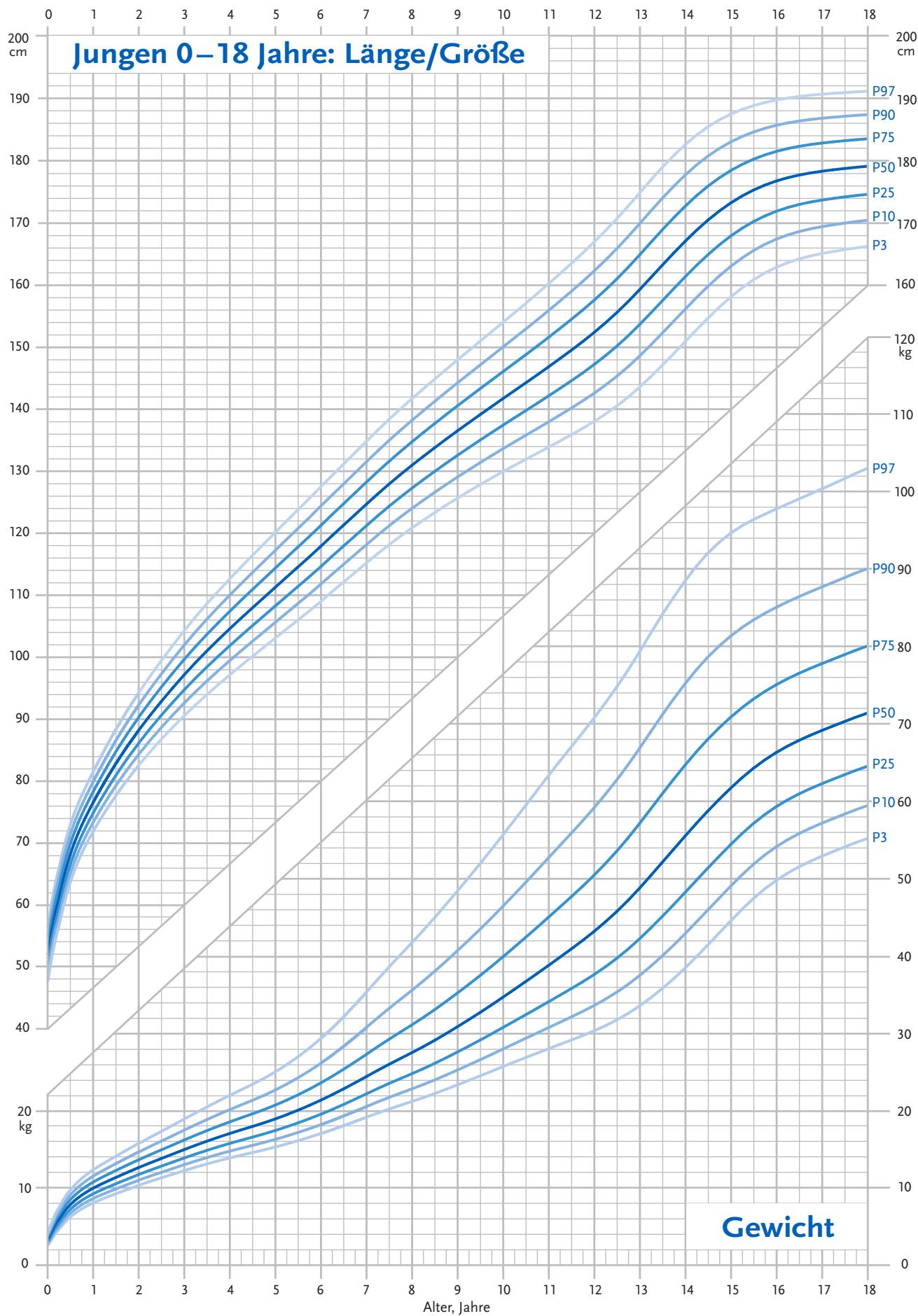


Name: Geb.-Datum:





Name: Geb.-Datum:



11.2. Perzentilen- und z-Score-Tabellen

Tabellenwerte Kopfumfang Mädchen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung						
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	
0	0,0 Monate	30,83	32,11	33,41	34,73	36,06	37,41	38,77
1	1,0 Monate	33,76	34,84	35,97	37,14	38,35	39,6	40,9
2	2,0 Monate	35,48	36,49	37,56	38,68	39,85	41,08	42,38
3	3,0 Monate	36,77	37,73	38,76	39,84	40,98	42,19	43,49
4	4,0 Monate	37,6	38,59	39,63	40,74	41,91	43,15	44,47
5	5,0 Monate	38,4	39,42	40,49	41,62	42,81	44,08	45,42
6	6,0 Monate	39,16	40,19	41,28	42,44	43,65	44,94	46,31
7	7,0 Monate	39,83	40,88	42	43,17	44,41	45,72	47,1
8	8,0 Monate	40,4	41,47	42,61	43,8	45,06	46,39	47,8
9	9,0 Monate	40,88	41,97	43,12	44,33	45,61	46,95	48,38
10	10,0 Monate	41,29	42,39	43,55	44,77	46,06	47,42	48,85
11	11,0 Monate	41,62	42,74	43,91	45,14	46,44	47,81	49,25
12	12,0 Monate	41,92	43,04	44,22	45,47	46,77	48,15	49,6
13	13,0 Monate	42,18	43,32	44,51	45,76	47,07	48,45	49,91
14	14,0 Monate	42,43	43,58	44,77	46,03	47,35	48,74	50,21
15	15,0 Monate	42,65	43,81	45,02	46,29	47,62	49,02	50,5
16	16,0 Monate	42,87	44,03	45,25	46,52	47,86	49,27	50,75
17	17,0 Monate	43,06	44,23	45,46	46,74	48,08	49,49	50,97
18	18,0 Monate	43,24	44,41	45,64	46,93	48,28	49,7	51,18
19	19,0 Monate	43,4	44,58	45,81	47,11	48,46	49,88	51,37
20	20,0 Monate	43,54	44,73	45,97	47,27	48,63	50,06	51,55
21	21,0 Monate	43,69	44,88	46,13	47,43	48,79	50,22	51,72
22	22,0 Monate	43,82	45,02	46,28	47,58	48,95	50,39	51,89
23	23,0 Monate	43,96	45,17	46,42	47,73	49,11	50,54	52,05
24	2,00 Jahre	44,1	45,31	46,57	47,88	49,26	50,7	52,2
25	2,08 Jahre	44,23	45,44	46,71	48,03	49,41	50,85	52,36
26	2,17 Jahre	44,35	45,57	46,84	48,17	49,56	51,01	52,53
27	2,25 Jahre	44,47	45,69	46,97	48,3	49,7	51,15	52,67
28	2,33 Jahre	44,58	45,81	47,09	48,43	49,83	51,28	52,81
29	2,42 Jahre	44,69	45,93	47,21	48,55	49,95	51,41	52,94
30	2,50 Jahre	44,8	46,03	47,32	48,67	50,07	51,53	53,06
31	2,58 Jahre	44,89	46,13	47,43	48,77	50,18	51,64	53,17
32	2,67 Jahre	44,98	46,23	47,52	48,87	50,28	51,75	53,28
33	2,75 Jahre	45,07	46,32	47,62	48,97	50,38	51,85	53,38
34	2,83 Jahre	45,15	46,4	47,7	49,06	50,47	51,94	53,48
35	2,92 Jahre	45,23	46,48	47,78	49,14	50,56	52,03	53,57
36	3,00 Jahre	45,3	46,55	47,86	49,22	50,64	52,11	53,65
37	3,08 Jahre	45,36	46,62	47,93	49,29	50,71	52,19	53,73
38	3,17 Jahre	45,43	46,69	48	49,36	50,78	52,26	53,81
39	3,25 Jahre	45,49	46,75	48,06	49,43	50,85	52,33	53,88
40	3,33 Jahre	45,55	46,81	48,12	49,49	50,92	52,4	53,95
41	3,42 Jahre	45,6	46,87	48,18	49,55	50,98	52,46	54,01
42	3,50 Jahre	45,65	46,92	48,24	49,61	51,04	52,53	54,08
43	3,58 Jahre	45,71	46,98	48,3	49,67	51,1	52,59	54,13
44	3,67 Jahre	45,76	47,03	48,35	49,72	51,16	52,64	54,19
45	3,75 Jahre	45,81	47,08	48,4	49,78	51,21	52,7	54,25
46	3,83 Jahre	45,85	47,13	48,45	49,83	51,27	52,76	54,32
47	3,92 Jahre	45,9	47,18	48,51	49,89	51,32	52,82	54,37
48	4,00 Jahre	45,95	47,23	48,56	49,94	51,38	52,87	54,43
49	4,08 Jahre	46	47,28	48,61	50	51,43	52,93	54,48
50	4,17 Jahre	46,05	47,33	48,66	50,05	51,49	52,98	54,54
51	4,25 Jahre	46,09	47,38	48,72	50,1	51,55	53,05	54,61
52	4,33 Jahre	46,15	47,43	48,77	50,16	51,6	53,1	54,66
53	4,42 Jahre	46,2	47,49	48,82	50,21	51,66	53,16	54,72
54	4,50 Jahre	46,24	47,53	48,87	50,27	51,72	53,22	54,78
55	4,58 Jahre	46,3	47,59	48,93	50,32	51,77	53,27	54,84
56	4,67 Jahre	46,35	47,64	48,99	50,38	51,83	53,33	54,9
57	4,75 Jahre	46,39	47,69	49,04	50,44	51,89	53,4	54,98
58	4,83 Jahre	46,44	47,74	49,09	50,49	51,95	53,46	55,04
59	4,92 Jahre	46,49	47,79	49,15	50,55	52,01	53,52	55,1
60	5,00 Jahre	46,54	47,85	49,2	50,61	52,07	53,58	55,16
61	5,08 Jahre	46,59	47,9	49,26	50,66	52,12	53,64	55,22
62	5,17 Jahre	46,64	47,95	49,31	50,72	52,18	53,7	55,28
63	5,25 Jahre	46,69	48	49,36	50,77	52,24	53,76	55,34
64	5,33 Jahre	46,74	48,05	49,41	50,82	52,29	53,81	55,39
65	5,42 Jahre	46,79	48,1	49,46	50,88	52,34	53,87	55,45
66	5,50 Jahre	46,83	48,15	49,51	50,93	52,4	53,92	55,5
67	5,58 Jahre	46,88	48,2	49,56	50,98	52,45	53,97	55,56
68	5,67 Jahre	46,92	48,24	49,61	51,03	52,5	54,02	55,61
69	5,75 Jahre	46,97	48,29	49,66	51,07	52,55	54,07	55,66

Tabellenwerte Kopfumfang **Mädchen (in cm)**

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung						
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	+3SD
70	5,83 Jahre	47,01	48,33	49,7	51,12	52,6	54,12	55,71
71	5,92 Jahre	47,05	48,38	49,75	51,17	52,64	54,17	55,76
72	6,00 Jahre	47,09	48,42	49,79	51,22	52,69	54,22	55,81
73	6,08 Jahre	47,14	48,46	49,84	51,26	52,74	54,27	55,86
74	6,17 Jahre	47,18	48,5	49,88	51,3	52,78	54,32	55,91
75	6,25 Jahre	47,22	48,54	49,92	51,35	52,83	54,36	55,95
76	6,33 Jahre	47,25	48,58	49,96	51,39	52,87	54,4	56
77	6,42 Jahre	47,29	48,62	50	51,43	52,91	54,44	56,04
78	6,50 Jahre	47,32	48,65	50,03	51,46	52,95	54,48	56,08
79	6,58 Jahre	47,35	48,68	50,07	51,5	52,98	54,52	56,12
80	6,67 Jahre	47,38	48,72	50,1	51,53	53,02	54,56	56,15
81	6,75 Jahre	47,41	48,75	50,13	51,56	53,05	54,59	56,19
82	6,83 Jahre	47,44	48,77	50,16	51,59	53,08	54,62	56,22
83	6,92 Jahre	47,46	48,8	50,19	51,62	53,11	54,65	56,25
84	7,00 Jahre	47,49	48,83	50,21	51,65	53,14	54,68	56,28
85	7,08 Jahre	47,51	48,85	50,24	51,68	53,17	54,71	56,31
86	7,17 Jahre	47,54	48,88	50,27	51,7	53,19	54,74	56,34
87	7,25 Jahre	47,56	48,9	50,29	51,73	53,22	54,76	56,36
88	7,33 Jahre	47,58	48,93	50,32	51,76	53,25	54,79	56,39
89	7,42 Jahre	47,61	48,95	50,34	51,78	53,27	54,82	56,42
90	7,50 Jahre	47,63	48,98	50,37	51,81	53,3	54,85	56,45
91	7,58 Jahre	47,66	49	50,39	51,83	53,33	54,87	56,48
92	7,67 Jahre	47,68	49,03	50,42	51,86	53,35	54,9	56,5
93	7,75 Jahre	47,7	49,05	50,44	51,89	53,38	54,93	56,53
94	7,83 Jahre	47,73	49,08	50,47	51,92	53,41	54,96	56,56
95	7,92 Jahre	47,75	49,1	50,5	51,94	53,44	54,99	56,59
96	8,00 Jahre	47,78	49,13	50,53	51,97	53,47	55,02	56,62
97	8,08 Jahre	47,81	49,16	50,56	52	53,5	55,05	56,66
98	8,17 Jahre	47,83	49,19	50,58	52,03	53,53	55,08	56,69
99	8,25 Jahre	47,86	49,21	50,61	52,06	53,56	55,11	56,72
100	8,33 Jahre	47,89	49,24	50,64	52,09	53,59	55,15	56,75
101	8,42 Jahre	47,92	49,27	50,67	52,12	53,63	55,18	56,79
102	8,50 Jahre	47,95	49,3	50,71	52,16	53,66	55,21	56,82
103	8,58 Jahre	47,97	49,33	50,74	52,19	53,69	55,25	56,86
104	8,67 Jahre	48,01	49,36	50,77	52,22	53,73	55,28	56,89
105	8,75 Jahre	48,04	49,4	50,8	52,26	53,76	55,32	56,93
106	8,83 Jahre	48,07	49,43	50,84	52,29	53,8	55,35	56,96
107	8,92 Jahre	48,1	49,46	50,87	52,32	53,83	55,39	57
108	9,00 Jahre	48,13	49,49	50,9	52,36	53,87	55,43	57,04
109	9,08 Jahre	48,16	49,53	50,94	52,4	53,9	55,46	57,08
110	9,17 Jahre	48,2	49,56	50,97	52,43	53,94	55,5	57,12
111	9,25 Jahre	48,23	49,6	51,01	52,47	53,98	55,54	57,16
112	9,33 Jahre	48,27	49,63	51,05	52,51	54,02	55,58	57,2
113	9,42 Jahre	48,3	49,67	51,09	52,55	54,06	55,62	57,24
114	9,50 Jahre	48,34	49,71	51,13	52,59	54,1	55,67	57,28
115	9,58 Jahre	48,38	49,75	51,17	52,63	54,14	55,71	57,33
116	9,67 Jahre	48,41	49,78	51,2	52,67	54,19	55,76	57,38
117	9,75 Jahre	48,45	49,83	51,25	52,72	54,23	55,8	57,42
118	9,83 Jahre	48,49	49,87	51,29	52,76	54,28	55,85	57,47
119	9,92 Jahre	48,53	49,91	51,33	52,8	54,32	55,89	57,51
120	10,00 Jahre	48,57	49,95	51,38	52,85	54,37	55,94	57,56
121	10,08 Jahre	48,6	49,99	51,42	52,89	54,42	56	57,63
122	10,17 Jahre	48,64	50,03	51,46	52,94	54,47	56,05	57,68
123	10,25 Jahre	48,68	50,07	51,5	52,99	54,51	56,09	57,73
124	10,33 Jahre	48,72	50,11	51,55	53,03	54,56	56,14	57,78
125	10,42 Jahre	48,76	50,16	51,59	53,08	54,61	56,19	57,82
126	10,50 Jahre	48,8	50,2	51,63	53,12	54,65	56,24	57,87
127	10,58 Jahre	48,84	50,24	51,68	53,16	54,7	56,28	57,92
128	10,67 Jahre	48,88	50,28	51,72	53,21	54,74	56,33	57,96
129	10,75 Jahre	48,92	50,32	51,76	53,25	54,78	56,37	58,01
130	10,83 Jahre	48,96	50,36	51,8	53,29	54,83	56,41	58,05
131	10,92 Jahre	49	50,4	51,84	53,33	54,87	56,46	58,1
132	11,00 Jahre	49,03	50,43	51,88	53,37	54,91	56,5	58,14
133	11,08 Jahre	49,07	50,47	51,92	53,41	54,95	56,54	58,19
134	11,17 Jahre	49,11	50,51	51,96	53,45	55	56,59	58,23
135	11,25 Jahre	49,14	50,55	52	53,5	55,04	56,63	58,27
136	11,33 Jahre	49,18	50,59	52,04	53,54	55,08	56,67	58,32
137	11,42 Jahre	49,22	50,63	52,08	53,58	55,12	56,72	58,36
138	11,50 Jahre	49,26	50,67	52,12	53,62	55,17	56,76	58,41
139	11,58 Jahre	49,29	50,7	52,16	53,66	55,21	56,8	58,45

Tabellenwerte Kopfumfang **Mädchen (in cm)**

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung						
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	+3SD
140	11,67 Jahre	49,33	50,74	52,2	53,7	55,25	56,85	58,5
141	11,75 Jahre	49,37	50,78	52,24	53,74	55,29	56,89	58,54
142	11,83 Jahre	49,41	50,82	52,28	53,79	55,34	56,94	58,59
143	11,92 Jahre	49,45	50,86	52,32	53,83	55,38	56,98	58,63
144	12,00 Jahre	49,48	50,9	52,36	53,87	55,42	57,03	58,68
145	12,08 Jahre	49,52	50,94	52,41	53,91	55,47	57,07	58,72
146	12,17 Jahre	49,56	50,98	52,45	53,96	55,51	57,12	58,77
147	12,25 Jahre	49,6	51,02	52,49	54	55,56	57,16	58,81
148	12,33 Jahre	49,64	51,06	52,53	54,04	55,6	57,2	58,86
149	12,42 Jahre	49,67	51,1	52,57	54,08	55,64	57,25	58,9
150	12,50 Jahre	49,71	51,14	52,61	54,12	55,68	57,29	58,95
151	12,58 Jahre	49,75	51,18	52,65	54,16	55,72	57,33	58,99
152	12,67 Jahre	49,78	51,21	52,69	54,2	55,76	57,37	59,03
153	12,75 Jahre	49,82	51,25	52,72	54,24	55,81	57,42	59,07
154	12,83 Jahre	49,85	51,29	52,76	54,28	55,84	57,46	59,11
155	12,92 Jahre	49,89	51,32	52,8	54,32	55,88	57,5	59,16
156	13,00 Jahre	49,92	51,36	52,83	54,36	55,92	57,53	59,2
157	13,08 Jahre	49,95	51,39	52,87	54,39	55,96	57,57	59,23
158	13,17 Jahre	49,99	51,42	52,9	54,43	56	57,61	59,27
159	13,25 Jahre	50,02	51,46	52,94	54,46	56,03	57,65	59,31
160	13,33 Jahre	50,05	51,49	52,97	54,5	56,07	57,68	59,34
161	13,42 Jahre	50,08	51,52	53	54,53	56,1	57,72	59,38
162	13,50 Jahre	50,1	51,54	53,03	54,56	56,13	57,75	59,42
163	13,58 Jahre	50,13	51,57	53,06	54,59	56,16	57,78	59,44
164	13,67 Jahre	50,16	51,6	53,09	54,62	56,19	57,81	59,47
165	13,75 Jahre	50,18	51,62	53,11	54,64	56,22	57,83	59,5
166	13,83 Jahre	50,2	51,65	53,13	54,66	56,24	57,86	59,53
167	13,92 Jahre	50,22	51,67	53,16	54,69	56,26	57,88	59,55
168	14,00 Jahre	50,24	51,69	53,17	54,71	56,28	57,9	59,57
169	14,08 Jahre	50,25	51,7	53,19	54,72	56,3	57,92	59,59
170	14,17 Jahre	50,26	51,71	53,21	54,74	56,32	57,94	59,61
171	14,25 Jahre	50,28	51,73	53,22	54,75	56,33	57,95	59,62
172	14,33 Jahre	50,29	51,74	53,23	54,77	56,35	57,97	59,64
173	14,42 Jahre	50,3	51,75	53,25	54,78	56,36	57,98	59,65
174	14,50 Jahre	50,31	51,76	53,26	54,79	56,37	57,99	59,66
175	14,58 Jahre	50,32	51,77	53,27	54,8	56,38	58	59,67
176	14,67 Jahre	50,33	51,78	53,27	54,81	56,39	58,02	59,69
177	14,75 Jahre	50,34	51,79	53,28	54,82	56,4	58,02	59,69
178	14,83 Jahre	50,34	51,8	53,29	54,83	56,41	58,03	59,71
179	14,92 Jahre	50,35	51,81	53,3	54,84	56,42	58,04	59,71
180	15,00 Jahre	50,36	51,81	53,31	54,84	56,42	58,05	59,72
181	15,08 Jahre	50,37	51,82	53,32	54,85	56,43	58,06	59,73
182	15,17 Jahre	50,38	51,83	53,32	54,86	56,44	58,06	59,73
183	15,25 Jahre	50,38	51,84	53,33	54,87	56,45	58,07	59,74
184	15,33 Jahre	50,39	51,84	53,34	54,87	56,45	58,08	59,75
185	15,42 Jahre	50,4	51,85	53,35	54,88	56,46	58,09	59,76
186	15,50 Jahre	50,4	51,86	53,35	54,89	56,47	58,1	59,77
187	15,58 Jahre	50,41	51,86	53,36	54,9	56,48	58,1	59,77
188	15,67 Jahre	50,42	51,87	53,37	54,9	56,49	58,11	59,78
189	15,75 Jahre	50,42	51,88	53,37	54,91	56,49	58,12	59,79
190	15,83 Jahre	50,43	51,88	53,38	54,92	56,5	58,13	59,8
191	15,92 Jahre	50,43	51,89	53,39	54,92	56,51	58,13	59,8
192	16,00 Jahre	50,44	51,89	53,39	54,93	56,51	58,14	59,81
193	16,08 Jahre	50,44	51,9	53,39	54,93	56,51	58,14	59,81
194	16,17 Jahre	50,44	51,9	53,4	54,93	56,52	58,14	59,81
195	16,25 Jahre	50,44	51,9	53,4	54,94	56,52	58,14	59,82
196	16,33 Jahre	50,44	51,9	53,4	54,94	56,52	58,14	59,82
197	16,42 Jahre	50,45	51,9	53,4	54,94	56,52	58,15	59,82
198	16,50 Jahre	50,45	51,9	53,4	54,94	56,52	58,15	59,82
199	16,58 Jahre	50,45	51,91	53,4	54,94	56,52	58,15	59,82
200	16,67 Jahre	50,45	51,91	53,41	54,95	56,53	58,15	59,83
201	16,75 Jahre	50,46	51,91	53,41	54,95	56,53	58,16	59,83
202	16,83 Jahre	50,46	51,92	53,42	54,95	56,54	58,16	59,84
203	16,92 Jahre	50,47	51,92	53,42	54,96	56,54	58,17	59,84
204	17,00 Jahre	50,47	51,93	53,43	54,97	56,55	58,18	59,85
205	17,08 Jahre	50,48	51,94	53,43	54,97	56,56	58,18	59,86

Tabellenwerte Kopfumfang **Mädchen (in cm)**

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung						
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	+3SD
206	17,17 Jahre	50,48	51,94	53,44	54,98	56,56	58,19	59,86
207	17,25 Jahre	50,49	51,95	53,45	54,99	56,57	58,2	59,87
208	17,33 Jahre	50,5	51,96	53,46	55	56,58	58,21	59,88
209	17,42 Jahre	50,51	51,96	53,46	55	56,59	58,21	59,89
210	17,50 Jahre	50,51	51,97	53,47	55,01	56,6	58,22	59,9
211	17,58 Jahre	50,52	51,98	53,48	55,02	56,6	58,23	59,9
212	17,67 Jahre	50,53	51,99	53,49	55,03	56,61	58,24	59,91
213	17,75 Jahre	50,53	51,99	53,49	55,04	56,62	58,25	59,92
214	17,83 Jahre	50,54	52	53,5	55,04	56,63	58,26	59,93
215	17,92 Jahre	50,55	52,01	53,51	55,05	56,64	58,27	59,94
216	18,00 Jahre	50,55	52,01	53,52	55,06	56,64	58,27	59,95

Tabellenwerte Kopfumfang **Mädchen (in cm)**

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
0	0,0 Monate	32,27	33,05	33,84	34,73	35,62	36,44	37,25
1	1,0 Monate	34,91	35,61	36,38	37,14	37,89	38,66	39,48
2	2,0 Monate	36,63	37,28	37,88	38,68	39,47	40,2	40,89
3	3,0 Monate	37,85	38,46	39,1	39,84	40,6	41,31	42,04
4	4,0 Monate	38,71	39,33	39,99	40,74	41,52	42,25	43
5	5,0 Monate	39,54	40,18	40,85	41,62	42,42	43,16	43,92
6	6,0 Monate	40,32	40,97	41,65	42,44	43,25	44,01	44,79
7	7,0 Monate	41,01	41,67	42,37	43,17	44	44,77	45,56
8	8,0 Monate	41,61	42,28	42,99	43,8	44,64	45,43	46,23
9	9,0 Monate	42,11	42,79	43,51	44,33	45,18	45,98	46,79
10	10,0 Monate	42,53	43,22	43,94	44,77	45,63	46,44	47,25
11	11,0 Monate	42,88	43,58	44,31	45,14	46,01	46,82	47,64
12	12,0 Monate	43,18	43,88	44,62	45,47	46,34	47,15	47,98
13	13,0 Monate	43,45	44,16	44,91	45,76	46,64	47,46	48,29
14	14,0 Monate	43,71	44,43	45,18	46,03	46,92	47,74	48,58
15	15,0 Monate	43,95	44,67	45,43	46,29	47,18	48,01	48,85
16	16,0 Monate	44,17	44,9	45,66	46,52	47,42	48,25	49,09
17	17,0 Monate	44,38	45,11	45,87	46,74	47,64	48,47	49,32
18	18,0 Monate	44,56	45,29	46,06	46,93	47,83	48,67	49,52
19	19,0 Monate	44,72	45,46	46,23	47,11	48,01	48,85	49,71
20	20,0 Monate	44,88	45,62	46,39	47,27	48,18	49,03	49,88
21	21,0 Monate	45,03	45,77	46,54	47,43	48,34	49,19	50,05
22	22,0 Monate	45,17	45,92	46,69	47,58	48,5	49,35	50,21
23	23,0 Monate	45,31	46,06	46,84	47,73	48,65	49,51	50,37
24	2,00 Jahre	45,45	46,2	46,99	47,88	48,81	49,66	50,53
25	2,08 Jahre	45,59	46,34	47,13	48,03	48,96	49,81	50,68
26	2,17 Jahre	45,72	46,48	47,27	48,17	49,1	49,96	50,83
27	2,25 Jahre	45,85	46,61	47,4	48,3	49,24	50,1	50,97
28	2,33 Jahre	45,97	46,73	47,52	48,43	49,36	50,23	51,1
29	2,42 Jahre	46,08	46,85	47,64	48,55	49,49	50,35	51,23
30	2,50 Jahre	46,19	46,95	47,75	48,67	49,6	50,47	51,35
31	2,58 Jahre	46,29	47,06	47,86	48,77	49,71	50,58	51,46
32	2,67 Jahre	46,38	47,15	47,96	48,87	49,82	50,69	51,57
33	2,75 Jahre	46,47	47,25	48,05	48,97	49,91	50,79	51,67
34	2,83 Jahre	46,55	47,33	48,14	49,06	50	50,88	51,76
35	2,92 Jahre	46,63	47,41	48,22	49,14	50,09	50,96	51,85
36	3,00 Jahre	46,71	47,49	48,3	49,22	50,17	51,05	51,93
37	3,08 Jahre	46,78	47,56	48,37	49,29	50,24	51,12	52,01
38	3,17 Jahre	46,84	47,62	48,44	49,36	50,31	51,19	52,08
39	3,25 Jahre	46,9	47,69	48,5	49,43	50,38	51,26	52,15
40	3,33 Jahre	46,96	47,75	48,56	49,49	50,45	51,33	52,22
41	3,42 Jahre	47,02	47,81	48,62	49,55	50,51	51,39	52,29
42	3,50 Jahre	47,07	47,86	48,68	49,61	50,57	51,45	52,35
43	3,58 Jahre	47,13	47,92	48,74	49,67	50,63	51,51	52,41
44	3,67 Jahre	47,18	47,97	48,79	49,72	50,68	51,57	52,47
45	3,75 Jahre	47,23	48,02	48,84	49,78	50,74	51,63	52,52
46	3,83 Jahre	47,28	48,08	48,9	49,83	50,8	51,68	52,58
47	3,92 Jahre	47,33	48,13	48,95	49,89	50,85	51,74	52,64
48	4,00 Jahre	47,38	48,18	49	49,94	50,91	51,79	52,69
49	4,08 Jahre	47,43	48,23	49,06	50	50,96	51,85	52,75
50	4,17 Jahre	47,49	48,28	49,11	50,05	51,01	51,91	52,81
51	4,25 Jahre	47,54	48,33	49,16	50,1	51,07	51,96	52,86
52	4,33 Jahre	47,59	48,39	49,21	50,16	51,13	52,02	52,92
53	4,42 Jahre	47,64	48,44	49,27	50,21	51,18	52,08	52,98
54	4,50 Jahre	47,69	48,49	49,32	50,27	51,24	52,13	53,04
55	4,58 Jahre	47,74	48,55	49,38	50,32	51,3	52,19	53,1
56	4,67 Jahre	47,8	48,6	49,43	50,38	51,35	52,25	53,16
57	4,75 Jahre	47,85	48,66	49,49	50,44	51,41	52,31	53,22
58	4,83 Jahre	47,9	48,71	49,54	50,49	51,47	52,37	53,28
59	4,92 Jahre	47,96	48,76	49,6	50,55	51,53	52,43	53,34
60	5,00 Jahre	48,01	48,82	49,65	50,61	51,58	52,48	53,39
61	5,08 Jahre	48,06	48,87	49,71	50,66	51,64	52,54	53,45
62	5,17 Jahre	48,11	48,92	49,76	50,72	51,7	52,6	53,51
63	5,25 Jahre	48,16	48,98	49,82	50,77	51,75	52,65	53,57
64	5,33 Jahre	48,21	49,03	49,87	50,82	51,81	52,71	53,62
65	5,42 Jahre	48,26	49,08	49,92	50,88	51,86	52,76	53,68
66	5,50 Jahre	48,31	49,12	49,97	50,93	51,91	52,82	53,73
67	5,58 Jahre	48,36	49,17	50,02	50,98	51,96	52,87	53,78
68	5,67 Jahre	48,4	49,22	50,06	51,03	52,01	52,92	53,84
69	5,75 Jahre	48,45	49,27	50,11	51,07	52,06	52,97	53,89

Tabellenwerte Kopfumfang Mädchen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
70	5,83 Jahre	48,49	49,31	50,16	51,12	52,11	53,02	53,94
71	5,92 Jahre	48,54	49,36	50,21	51,17	52,16	53,07	53,99
72	6,00 Jahre	48,58	49,4	50,25	51,22	52,2	53,12	54,04
73	6,08 Jahre	48,62	49,44	50,29	51,26	52,25	53,16	54,08
74	6,17 Jahre	48,67	49,49	50,34	51,3	52,3	53,21	54,13
75	6,25 Jahre	48,71	49,53	50,38	51,35	52,34	53,25	54,17
76	6,33 Jahre	48,74	49,57	50,42	51,39	52,38	53,29	54,22
77	6,42 Jahre	48,78	49,6	50,46	51,43	52,42	53,33	54,26
78	6,50 Jahre	48,81	49,64	50,49	51,46	52,46	53,37	54,3
79	6,58 Jahre	48,85	49,67	50,53	51,5	52,49	53,41	54,33
80	6,67 Jahre	48,88	49,71	50,56	51,53	52,53	53,44	54,37
81	6,75 Jahre	48,91	49,74	50,59	51,56	52,56	53,48	54,4
82	6,83 Jahre	48,94	49,76	50,62	51,59	52,59	53,51	54,43
83	6,92 Jahre	48,96	49,79	50,65	51,62	52,62	53,54	54,46
84	7,00 Jahre	48,99	49,82	50,68	51,65	52,65	53,57	54,49
85	7,08 Jahre	49,02	49,84	50,7	51,68	52,68	53,59	54,52
86	7,17 Jahre	49,04	49,87	50,73	51,7	52,7	53,62	54,55
87	7,25 Jahre	49,07	49,9	50,75	51,73	52,73	53,65	54,58
88	7,33 Jahre	49,09	49,92	50,78	51,76	52,76	53,68	54,6
89	7,42 Jahre	49,11	49,95	50,81	51,78	52,78	53,7	54,63
90	7,50 Jahre	49,14	49,97	50,83	51,81	52,81	53,73	54,66
91	7,58 Jahre	49,16	50	50,86	51,83	52,84	53,76	54,69
92	7,67 Jahre	49,19	50,02	50,88	51,86	52,86	53,79	54,72
93	7,75 Jahre	49,21	50,05	50,91	51,89	52,89	53,81	54,74
94	7,83 Jahre	49,24	50,07	50,94	51,92	52,92	53,84	54,77
95	7,92 Jahre	49,27	50,1	50,96	51,94	52,95	53,87	54,8
96	8,00 Jahre	49,29	50,13	50,99	51,97	52,98	53,9	54,83
97	8,08 Jahre	49,32	50,16	51,02	52	53,01	53,93	54,86
98	8,17 Jahre	49,35	50,18	51,05	52,03	53,04	53,96	54,89
99	8,25 Jahre	49,38	50,21	51,08	52,06	53,07	53,99	54,93
100	8,33 Jahre	49,41	50,24	51,11	52,09	53,1	54,03	54,96
101	8,42 Jahre	49,44	50,27	51,14	52,12	53,13	54,06	54,99
102	8,50 Jahre	49,47	50,3	51,17	52,16	53,16	54,09	55,03
103	8,58 Jahre	49,5	50,34	51,2	52,19	53,2	54,13	55,06
104	8,67 Jahre	49,53	50,37	51,24	52,22	53,23	54,16	55,1
105	8,75 Jahre	49,56	50,4	51,27	52,26	53,27	54,2	55,13
106	8,83 Jahre	49,59	50,43	51,3	52,29	53,3	54,23	55,17
107	8,92 Jahre	49,62	50,47	51,34	52,32	53,34	54,27	55,2
108	9,00 Jahre	49,66	50,5	51,37	52,36	53,37	54,3	55,24
109	9,08 Jahre	49,69	50,53	51,41	52,4	53,41	54,34	55,28
110	9,17 Jahre	49,73	50,57	51,44	52,43	53,45	54,38	55,32
111	9,25 Jahre	49,76	50,61	51,48	52,47	53,49	54,42	55,36
112	9,33 Jahre	49,8	50,64	51,52	52,51	53,52	54,46	55,4
113	9,42 Jahre	49,83	50,68	51,56	52,55	53,56	54,5	55,44
114	9,50 Jahre	49,87	50,72	51,59	52,59	53,61	54,54	55,48
115	9,58 Jahre	49,91	50,76	51,64	52,63	53,65	54,58	55,52
116	9,67 Jahre	49,95	50,8	51,68	52,67	53,69	54,63	55,57
117	9,75 Jahre	49,99	50,84	51,72	52,72	53,73	54,67	55,61
118	9,83 Jahre	50,03	50,88	51,76	52,76	53,78	54,72	55,66
119	9,92 Jahre	50,07	50,93	51,81	52,8	53,82	54,76	55,71
120	10,00 Jahre	50,12	50,97	51,85	52,85	53,87	54,81	55,76
121	10,08 Jahre	50,16	51,01	51,89	52,89	53,92	54,86	55,8
122	10,17 Jahre	50,2	51,06	51,94	52,94	53,96	54,9	55,85
123	10,25 Jahre	50,24	51,1	51,98	52,99	54,01	54,95	55,9
124	10,33 Jahre	50,29	51,14	52,03	53,03	54,06	55	55,95
125	10,42 Jahre	50,33	51,19	52,07	53,08	54,1	55,04	55,99
126	10,50 Jahre	50,37	51,23	52,11	53,12	54,15	55,09	56,04
127	10,58 Jahre	50,41	51,27	52,16	53,16	54,19	55,14	56,09
128	10,67 Jahre	50,45	51,31	52,2	53,21	54,23	55,18	56,13
129	10,75 Jahre	50,49	51,35	52,24	53,25	54,28	55,22	56,18
130	10,83 Jahre	50,53	51,39	52,28	53,29	54,32	55,27	56,22
131	10,92 Jahre	50,57	51,43	52,32	53,33	54,36	55,31	56,26
132	11,00 Jahre	50,61	51,47	52,36	53,37	54,4	55,35	56,31
133	11,08 Jahre	50,65	51,51	52,4	53,41	54,45	55,4	56,35
134	11,17 Jahre	50,68	51,55	52,44	53,45	54,49	55,44	56,39
135	11,25 Jahre	50,72	51,59	52,48	53,5	54,53	55,48	56,44
136	11,33 Jahre	50,76	51,63	52,52	53,54	54,57	55,52	56,48
137	11,42 Jahre	50,8	51,67	52,56	53,58	54,61	55,57	56,52
138	11,50 Jahre	50,84	51,71	52,6	53,62	54,66	55,61	56,57
139	11,58 Jahre	50,88	51,75	52,64	53,66	54,7	55,65	56,61

Tabellenwerte Kopfumfang **Mädchen (in cm)**

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
140	11,67 Jahre	50,92	51,79	52,68	53,7	54,74	55,69	56,65
141	11,75 Jahre	50,96	51,83	52,73	53,74	54,78	55,74	56,7
142	11,83 Jahre	51	51,87	52,77	53,79	54,83	55,78	56,74
143	11,92 Jahre	51,03	51,91	52,81	53,83	54,87	55,83	56,79
144	12,00 Jahre	51,07	51,95	52,85	53,87	54,91	55,87	56,83
145	12,08 Jahre	51,12	51,99	52,89	53,91	54,96	55,91	56,88
146	12,17 Jahre	51,16	52,03	52,93	53,96	55	55,96	56,92
147	12,25 Jahre	51,19	52,07	52,98	54	55,04	56	56,97
148	12,33 Jahre	51,23	52,11	53,02	54,04	55,09	56,05	57,01
149	12,42 Jahre	51,27	52,15	53,06	54,08	55,13	56,09	57,05
150	12,50 Jahre	51,31	52,19	53,1	54,12	55,17	56,13	57,1
151	12,58 Jahre	51,35	52,23	53,14	54,16	55,21	56,17	57,14
152	12,67 Jahre	51,39	52,27	53,17	54,2	55,25	56,21	57,18
153	12,75 Jahre	51,42	52,3	53,21	54,24	55,29	56,25	57,22
154	12,83 Jahre	51,46	52,34	53,25	54,28	55,33	56,29	57,26
155	12,92 Jahre	51,49	52,38	53,29	54,32	55,37	56,33	57,3
156	13,00 Jahre	51,53	52,41	53,32	54,36	55,41	56,37	57,34
157	13,08 Jahre	51,56	52,45	53,36	54,39	55,44	56,41	57,38
158	13,17 Jahre	51,6	52,48	53,39	54,43	55,48	56,45	57,42
159	13,25 Jahre	51,63	52,51	53,43	54,46	55,52	56,48	57,45
160	13,33 Jahre	51,66	52,55	53,46	54,5	55,55	56,52	57,49
161	13,42 Jahre	51,69	52,58	53,49	54,53	55,58	56,55	57,52
162	13,50 Jahre	51,72	52,61	53,52	54,56	55,61	56,58	57,55
163	13,58 Jahre	51,75	52,64	53,55	54,59	55,64	56,61	57,59
164	13,67 Jahre	51,77	52,66	53,58	54,62	55,67	56,64	57,61
165	13,75 Jahre	51,8	52,69	53,6	54,64	55,7	56,67	57,64
166	13,83 Jahre	51,82	52,71	53,63	54,66	55,72	56,69	57,67
167	13,92 Jahre	51,84	52,73	53,65	54,69	55,75	56,72	57,69
168	14,00 Jahre	51,86	52,75	53,67	54,71	55,77	56,74	57,71
169	14,08 Jahre	51,87	52,77	53,68	54,72	55,78	56,75	57,73
170	14,17 Jahre	51,89	52,78	53,7	54,74	55,8	56,77	57,75
171	14,25 Jahre	51,9	52,79	53,71	54,75	55,81	56,79	57,76
172	14,33 Jahre	51,92	52,81	53,73	54,77	55,83	56,8	57,78
173	14,42 Jahre	51,93	52,82	53,74	54,78	55,84	56,81	57,79
174	14,50 Jahre	51,94	52,83	53,75	54,79	55,85	56,82	57,8
175	14,58 Jahre	51,95	52,84	53,76	54,8	55,86	56,83	57,81
176	14,67 Jahre	51,96	52,85	53,77	54,81	55,87	56,84	57,82
177	14,75 Jahre	51,96	52,86	53,78	54,82	55,88	56,85	57,83
178	14,83 Jahre	51,97	52,87	53,79	54,83	55,89	56,86	57,84
179	14,92 Jahre	51,98	52,87	53,79	54,84	55,9	56,87	57,85
180	15,00 Jahre	51,99	52,88	53,8	54,84	55,91	56,88	57,86
181	15,08 Jahre	51,99	52,89	53,81	54,85	55,91	56,89	57,86
182	15,17 Jahre	52	52,9	53,82	54,86	55,92	56,89	57,87
183	15,25 Jahre	52,01	52,9	53,82	54,87	55,93	56,9	57,88
184	15,33 Jahre	52,02	52,91	53,83	54,87	55,94	56,91	57,89
185	15,42 Jahre	52,02	52,92	53,84	54,88	55,95	56,92	57,9
186	15,50 Jahre	52,03	52,92	53,85	54,89	55,95	56,93	57,9
187	15,58 Jahre	52,04	52,93	53,85	54,9	55,96	56,93	57,91
188	15,67 Jahre	52,04	52,94	53,86	54,9	55,97	56,94	57,92
189	15,75 Jahre	52,05	52,95	53,87	54,91	55,97	56,95	57,93
190	15,83 Jahre	52,06	52,95	53,87	54,92	55,98	56,96	57,93
191	15,92 Jahre	52,06	52,96	53,88	54,92	55,99	56,96	57,94
192	16,00 Jahre	52,07	52,96	53,88	54,93	55,99	56,97	57,94
193	16,08 Jahre	52,07	52,97	53,89	54,93	56	56,97	57,95
194	16,17 Jahre	52,07	52,97	53,89	54,93	56	56,97	57,95
195	16,25 Jahre	52,07	52,97	53,89	54,94	56	56,97	57,95
196	16,33 Jahre	52,07	52,97	53,89	54,94	56	56,97	57,95
197	16,42 Jahre	52,07	52,97	53,89	54,94	56	56,98	57,95
198	16,50 Jahre	52,08	52,97	53,9	54,94	56	56,98	57,96
199	16,58 Jahre	52,08	52,97	53,9	54,94	56,01	56,98	57,96
200	16,67 Jahre	52,08	52,98	53,9	54,95	56,01	56,98	57,96
201	16,75 Jahre	52,09	52,98	53,91	54,95	56,01	56,99	57,97
202	16,83 Jahre	52,09	52,99	53,91	54,95	56,02	56,99	57,97
203	16,92 Jahre	52,1	52,99	53,92	54,96	56,02	57	57,98
204	17,00 Jahre	52,1	53	53,92	54,97	56,03	57,01	57,98
205	17,08 Jahre	52,11	53,01	53,93	54,97	56,04	57,01	57,99

Tabellenwerte Kopfumfang **Mädchen (in cm)**

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
206	17,17 Jahre	52,11	53,01	53,94	54,98	56,05	57,02	58
207	17,25 Jahre	52,12	53,02	53,94	54,99	56,05	57,03	58,01
208	17,33 Jahre	52,13	53,03	53,95	55	56,06	57,04	58,02
209	17,42 Jahre	52,14	53,03	53,96	55	56,07	57,04	58,02
210	17,50 Jahre	52,14	53,04	53,97	55,01	56,08	57,05	58,03
211	17,58 Jahre	52,15	53,05	53,97	55,02	56,08	57,06	58,04
212	17,67 Jahre	52,16	53,06	53,98	55,03	56,09	57,07	58,05
213	17,75 Jahre	52,17	53,06	53,99	55,04	56,1	57,08	58,06
214	17,83 Jahre	52,17	53,07	54	55,04	56,11	57,09	58,07
215	17,92 Jahre	52,18	53,08	54,01	55,05	56,12	57,09	58,07
216	18,00 Jahre	52,19	53,09	54,01	55,06	56,12	57,1	58,08

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung							
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	+3SD	
0	0,0 Monate	31,42	32,73	34,05	35,38	36,74	38,1	39,48	
1	1,0 Monate	34,84	35,89	36,97	38,1	39,28	40,52	41,81	
2	2,0 Monate	36,86	37,82	38,82	39,89	41,03	42,24	43,54	
3	3,0 Monate	38,35	39,25	40,2	41,23	42,34	43,54	44,85	
4	4,0 Monate	39,13	40,06	41,04	42,09	43,23	44,46	45,79	
5	5,0 Monate	39,9	40,85	41,86	42,94	44,11	45,36	46,71	
6	6,0 Monate	40,62	41,6	42,63	43,74	44,93	46,2	47,58	
7	7,0 Monate	41,27	42,27	43,33	44,47	45,68	46,97	48,36	
8	8,0 Monate	41,84	42,86	43,95	45,1	46,32	47,63	49,04	
9	9,0 Monate	42,31	43,36	44,46	45,63	46,87	48,19	49,6	
10	10,0 Monate	42,7	43,76	44,88	46,07	47,32	48,66	50,08	
11	11,0 Monate	43,02	44,1	45,24	46,44	47,71	49,06	50,48	
12	12,0 Monate	43,3	44,4	45,55	46,77	48,05	49,41	50,84	
13	13,0 Monate	43,56	44,67	45,84	47,06	48,35	49,71	51,14	
14	14,0 Monate	43,78	44,91	46,09	47,33	48,63	49,99	51,43	
15	15,0 Monate	43,98	45,13	46,32	47,58	48,89	50,26	51,7	
16	16,0 Monate	44,2	45,35	46,56	47,82	49,13	50,51	51,94	
17	17,0 Monate	44,39	45,56	46,78	48,05	49,37	50,76	52,2	
18	18,0 Monate	44,56	45,75	46,98	48,26	49,6	50,99	52,43	
19	19,0 Monate	44,74	45,93	47,17	48,46	49,8	51,19	52,64	
20	20,0 Monate	44,88	46,09	47,35	48,65	49,99	51,39	52,84	
21	21,0 Monate	45,03	46,25	47,51	48,82	50,17	51,57	53,02	
22	22,0 Monate	45,16	46,39	47,66	48,98	50,34	51,74	53,19	
23	23,0 Monate	45,29	46,53	47,81	49,13	50,49	51,9	53,35	
24	2,00 Jahre	45,39	46,65	47,94	49,27	50,64	52,05	53,5	
25	2,08 Jahre	45,5	46,76	48,06	49,39	50,77	52,18	53,63	
26	2,17 Jahre	45,6	46,87	48,17	49,51	50,88	52,3	53,75	
27	2,25 Jahre	45,68	46,95	48,27	49,61	51	52,41	53,87	
28	2,33 Jahre	45,76	47,04	48,36	49,71	51,09	52,51	53,96	
29	2,42 Jahre	45,83	47,12	48,44	49,8	51,18	52,6	54,05	
30	2,50 Jahre	45,9	47,2	48,52	49,88	51,26	52,68	54,14	
31	2,58 Jahre	45,95	47,26	48,59	49,96	51,35	52,78	54,23	
32	2,67 Jahre	46,02	47,33	48,66	50,03	51,43	52,85	54,31	
33	2,75 Jahre	46,08	47,39	48,74	50,1	51,5	52,93	54,38	
34	2,83 Jahre	46,14	47,46	48,8	50,17	51,57	53	54,45	
35	2,92 Jahre	46,19	47,51	48,86	50,24	51,65	53,08	54,54	
36	3,00 Jahre	46,24	47,57	48,93	50,31	51,71	53,15	54,61	
37	3,08 Jahre	46,3	47,63	48,99	50,37	51,78	53,21	54,67	
38	3,17 Jahre	46,35	47,69	49,05	50,43	51,84	53,28	54,73	
39	3,25 Jahre	46,4	47,74	49,11	50,49	51,9	53,34	54,8	
40	3,33 Jahre	46,45	47,79	49,16	50,55	51,96	53,4	54,86	
41	3,42 Jahre	46,5	47,85	49,22	50,61	52,02	53,46	54,91	
42	3,50 Jahre	46,54	47,89	49,27	50,66	52,08	53,53	54,99	
43	3,58 Jahre	46,59	47,94	49,32	50,72	52,14	53,58	55,05	
44	3,67 Jahre	46,63	47,99	49,37	50,78	52,2	53,64	55,1	
45	3,75 Jahre	46,68	48,04	49,43	50,83	52,25	53,7	55,16	
46	3,83 Jahre	46,73	48,09	49,48	50,88	52,31	53,75	55,21	
47	3,92 Jahre	46,77	48,14	49,53	50,94	52,36	53,81	55,27	
48	4,00 Jahre	46,82	48,19	49,58	50,99	52,41	53,86	55,32	
49	4,08 Jahre	46,86	48,24	49,63	51,04	52,47	53,91	55,37	
50	4,17 Jahre	46,89	48,27	49,67	51,09	52,52	53,97	55,44	
51	4,25 Jahre	46,93	48,32	49,72	51,14	52,57	54,03	55,49	
52	4,33 Jahre	46,98	48,36	49,77	51,19	52,63	54,08	55,55	
53	4,42 Jahre	47,02	48,41	49,82	51,24	52,68	54,13	55,6	
54	4,50 Jahre	47,06	48,45	49,86	51,29	52,72	54,18	55,65	
55	4,58 Jahre	47,1	48,5	49,91	51,33	52,77	54,23	55,69	
56	4,67 Jahre	47,14	48,54	49,95	51,38	52,82	54,28	55,75	
57	4,75 Jahre	47,18	48,58	50	51,43	52,87	54,32	55,79	
58	4,83 Jahre	47,22	48,63	50,04	51,47	52,91	54,37	55,84	
59	4,92 Jahre	47,25	48,66	50,08	51,52	52,97	54,43	55,9	
60	5,00 Jahre	47,29	48,7	50,12	51,56	53,01	54,47	55,95	
61	5,08 Jahre	47,32	48,74	50,17	51,61	53,06	54,52	55,99	
62	5,17 Jahre	47,36	48,78	50,21	51,65	53,1	54,56	56,04	
63	5,25 Jahre	47,4	48,82	50,25	51,69	53,15	54,61	56,08	
64	5,33 Jahre	47,44	48,86	50,29	51,74	53,19	54,65	56,13	
65	5,42 Jahre	47,47	48,9	50,33	51,78	53,23	54,7	56,17	
66	5,50 Jahre	47,51	48,94	50,37	51,82	53,27	54,74	56,21	
67	5,58 Jahre	47,54	48,97	50,41	51,86	53,32	54,78	56,25	
68	5,67 Jahre	47,57	49,01	50,45	51,9	53,36	54,83	56,3	
69	5,75 Jahre	47,6	49,04	50,48	51,94	53,4	54,87	56,35	

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung						
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	+3SD
70	5,83 Jahre	47,63	49,07	50,52	51,98	53,44	54,91	56,39
71	5,92 Jahre	47,66	49,11	50,56	52,02	53,48	54,95	56,43
72	6,00 Jahre	47,7	49,14	50,6	52,06	53,52	54,99	56,47
73	6,08 Jahre	47,73	49,18	50,63	52,1	53,56	55,03	56,51
74	6,17 Jahre	47,76	49,21	50,67	52,13	53,6	55,07	56,55
75	6,25 Jahre	47,79	49,25	50,71	52,17	53,64	55,11	56,59
76	6,33 Jahre	47,83	49,28	50,75	52,21	53,68	55,15	56,63
77	6,42 Jahre	47,86	49,32	50,78	52,25	53,72	55,19	56,67
78	6,50 Jahre	47,89	49,36	50,82	52,29	53,76	55,23	56,71
79	6,58 Jahre	47,93	49,39	50,86	52,33	53,8	55,27	56,75
80	6,67 Jahre	47,95	49,42	50,89	52,36	53,84	55,32	56,8
81	6,75 Jahre	47,98	49,45	50,93	52,4	53,88	55,36	56,84
82	6,83 Jahre	48,01	49,48	50,96	52,44	53,92	55,4	56,88
83	6,92 Jahre	48,04	49,52	51	52,48	53,96	55,44	56,92
84	7,00 Jahre	48,07	49,55	51,04	52,52	54	55,48	56,96
85	7,08 Jahre	48,11	49,59	51,07	52,55	54,04	55,52	57
86	7,17 Jahre	48,14	49,62	51,11	52,59	54,07	55,56	57,04
87	7,25 Jahre	48,17	49,66	51,15	52,63	54,11	55,6	57,08
88	7,33 Jahre	48,2	49,69	51,18	52,67	54,15	55,63	57,12
89	7,42 Jahre	48,24	49,73	51,22	52,71	54,19	55,67	57,15
90	7,50 Jahre	48,26	49,76	51,25	52,74	54,23	55,72	57,2
91	7,58 Jahre	48,28	49,78	51,28	52,78	54,27	55,76	57,24
92	7,67 Jahre	48,31	49,82	51,32	52,81	54,31	55,8	57,28
93	7,75 Jahre	48,34	49,85	51,35	52,85	54,34	55,83	57,32
94	7,83 Jahre	48,37	49,88	51,39	52,89	54,38	55,87	57,35
95	7,92 Jahre	48,4	49,91	51,42	52,92	54,42	55,91	57,39
96	8,00 Jahre	48,43	49,95	51,45	52,96	54,45	55,94	57,43
97	8,08 Jahre	48,46	49,98	51,49	52,99	54,49	55,98	57,46
98	8,17 Jahre	48,49	50,01	51,52	53,02	54,52	56,01	57,5
99	8,25 Jahre	48,52	50,04	51,55	53,06	54,56	56,05	57,53
100	8,33 Jahre	48,55	50,07	51,58	53,09	54,59	56,08	57,56
101	8,42 Jahre	48,58	50,1	51,62	53,12	54,62	56,11	57,6
102	8,50 Jahre	48,6	50,13	51,65	53,16	54,66	56,15	57,63
103	8,58 Jahre	48,61	50,15	51,67	53,19	54,69	56,19	57,68
104	8,67 Jahre	48,64	50,18	51,7	53,22	54,73	56,22	57,71
105	8,75 Jahre	48,67	50,21	51,73	53,25	54,76	56,26	57,74
106	8,83 Jahre	48,69	50,23	51,76	53,28	54,79	56,29	57,78
107	8,92 Jahre	48,72	50,26	51,79	53,31	54,82	56,32	57,81
108	9,00 Jahre	48,74	50,29	51,82	53,34	54,85	56,35	57,83
109	9,08 Jahre	48,77	50,31	51,85	53,37	54,88	56,38	57,86
110	9,17 Jahre	48,79	50,34	51,87	53,4	54,91	56,41	57,89
111	9,25 Jahre	48,81	50,36	51,9	53,42	54,93	56,43	57,92
112	9,33 Jahre	48,84	50,39	51,93	53,45	54,96	56,46	57,95
113	9,42 Jahre	48,86	50,42	51,95	53,48	54,99	56,49	57,98
114	9,50 Jahre	48,89	50,44	51,98	53,51	55,02	56,52	58,01
115	9,58 Jahre	48,91	50,47	52,01	53,54	55,05	56,55	58,04
116	9,67 Jahre	48,93	50,49	52,04	53,56	55,08	56,58	58,07
117	9,75 Jahre	48,94	50,51	52,06	53,59	55,11	56,62	58,11
118	9,83 Jahre	48,97	50,53	52,09	53,62	55,14	56,65	58,14
119	9,92 Jahre	48,99	50,56	52,11	53,65	55,17	56,68	58,17
120	10,00 Jahre	49,01	50,58	52,14	53,68	55,2	56,71	58,2
121	10,08 Jahre	49,04	50,61	52,17	53,71	55,23	56,73	58,23
122	10,17 Jahre	49,06	50,64	52,19	53,73	55,26	56,76	58,25
123	10,25 Jahre	49,08	50,66	52,22	53,76	55,28	56,79	58,28
124	10,33 Jahre	49,1	50,68	52,24	53,79	55,31	56,82	58,31
125	10,42 Jahre	49,13	50,71	52,27	53,81	55,34	56,85	58,34
126	10,50 Jahre	49,15	50,73	52,3	53,84	55,37	56,87	58,36
127	10,58 Jahre	49,17	50,76	52,32	53,87	55,39	56,9	58,39
128	10,67 Jahre	49,19	50,78	52,35	53,89	55,42	56,93	58,42
129	10,75 Jahre	49,22	50,81	52,37	53,92	55,45	56,95	58,45
130	10,83 Jahre	49,24	50,83	52,4	53,94	55,47	56,98	58,47
131	10,92 Jahre	49,26	50,85	52,42	53,97	55,5	57,01	58,5
132	11,00 Jahre	49,27	50,87	52,44	54	55,53	57,05	58,54
133	11,08 Jahre	49,29	50,89	52,47	54,02	55,56	57,07	58,57
134	11,17 Jahre	49,31	50,91	52,49	54,05	55,59	57,1	58,6
135	11,25 Jahre	49,33	50,94	52,52	54,08	55,61	57,13	58,63
136	11,33 Jahre	49,36	50,97	52,55	54,11	55,64	57,16	58,65
137	11,42 Jahre	49,38	50,99	52,58	54,14	55,67	57,19	58,68
138	11,50 Jahre	49,41	51,02	52,6	54,16	55,7	57,22	58,71
139	11,58 Jahre	49,43	51,05	52,63	54,19	55,73	57,25	58,74
140	11,67 Jahre	49,46	51,07	52,66	54,22	55,76	57,28	58,77

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung						
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	+3SD
141	11,75 Jahre	49,48	51,1	52,69	54,26	55,8	57,31	58,81
142	11,83 Jahre	49,51	51,13	52,72	54,29	55,83	57,35	58,84
143	11,92 Jahre	49,54	51,16	52,76	54,32	55,86	57,38	58,88
144	12,00 Jahre	49,57	51,19	52,79	54,36	55,9	57,42	58,91
145	12,08 Jahre	49,58	51,22	52,82	54,39	55,94	57,47	58,96
146	12,17 Jahre	49,61	51,25	52,86	54,43	55,98	57,5	59
147	12,25 Jahre	49,65	51,29	52,89	54,47	56,02	57,54	59,04
148	12,33 Jahre	49,68	51,32	52,93	54,51	56,06	57,58	59,08
149	12,42 Jahre	49,72	51,36	52,97	54,55	56,1	57,63	59,12
150	12,50 Jahre	49,75	51,4	53,01	54,59	56,15	57,67	59,17
151	12,58 Jahre	49,79	51,44	53,05	54,64	56,19	57,72	59,21
152	12,67 Jahre	49,82	51,48	53,1	54,68	56,24	57,76	59,26
153	12,75 Jahre	49,86	51,52	53,14	54,73	56,28	57,81	59,31
154	12,83 Jahre	49,9	51,56	53,19	54,78	56,33	57,86	59,36
155	12,92 Jahre	49,93	51,6	53,23	54,82	56,39	57,92	59,42
156	13,00 Jahre	49,97	51,64	53,28	54,87	56,43	57,96	59,47
157	13,08 Jahre	50,01	51,68	53,32	54,92	56,49	58,02	59,52
158	13,17 Jahre	50,05	51,73	53,37	54,97	56,54	58,07	59,57
159	13,25 Jahre	50,09	51,77	53,42	55,02	56,59	58,12	59,62
160	13,33 Jahre	50,13	51,82	53,46	55,07	56,64	58,17	59,67
161	13,42 Jahre	50,17	51,86	53,51	55,12	56,69	58,22	59,72
162	13,50 Jahre	50,21	51,91	53,56	55,17	56,74	58,27	59,77
163	13,58 Jahre	50,24	51,95	53,6	55,22	56,79	58,33	59,83
164	13,67 Jahre	50,28	51,99	53,65	55,26	56,84	58,38	59,88
165	13,75 Jahre	50,32	52,03	53,69	55,31	56,89	58,43	59,93
166	13,83 Jahre	50,36	52,07	53,74	55,36	56,94	58,48	59,98
167	13,92 Jahre	50,39	52,11	53,78	55,4	56,98	58,53	60,03
168	14,00 Jahre	50,43	52,15	53,82	55,45	57,03	58,57	60,08
169	14,08 Jahre	50,47	52,19	53,87	55,49	57,08	58,62	60,12
170	14,17 Jahre	50,51	52,24	53,91	55,54	57,12	58,67	60,17
171	14,25 Jahre	50,54	52,28	53,95	55,58	57,17	58,71	60,22
172	14,33 Jahre	50,56	52,3	53,99	55,63	57,22	58,77	60,28
173	14,42 Jahre	50,6	52,35	54,03	55,67	57,26	58,81	60,31
174	14,50 Jahre	50,63	52,38	54,07	55,71	57,3	58,85	60,36
175	14,58 Jahre	50,67	52,42	54,11	55,75	57,35	58,89	60,4
176	14,67 Jahre	50,7	52,45	54,15	55,79	57,39	58,94	60,45
177	14,75 Jahre	50,73	52,49	54,19	55,83	57,43	58,98	60,49
178	14,83 Jahre	50,77	52,53	54,23	55,87	57,47	59,02	60,53
179	14,92 Jahre	50,8	52,56	54,27	55,91	57,51	59,06	60,57
180	15,00 Jahre	50,83	52,6	54,31	55,95	57,55	59,1	60,61
181	15,08 Jahre	50,87	52,64	54,34	55,99	57,59	59,14	60,65
182	15,17 Jahre	50,88	52,66	54,38	56,03	57,64	59,2	60,71
183	15,25 Jahre	50,91	52,7	54,41	56,07	57,68	59,24	60,75
184	15,33 Jahre	50,94	52,73	54,45	56,11	57,72	59,28	60,79
185	15,42 Jahre	50,98	52,77	54,49	56,15	57,76	59,32	60,83
186	15,50 Jahre	51,01	52,8	54,52	56,19	57,8	59,35	60,86
187	15,58 Jahre	51,04	52,83	54,56	56,22	57,83	59,39	60,9
188	15,67 Jahre	51,06	52,86	54,59	56,26	57,87	59,43	60,94
189	15,75 Jahre	51,09	52,9	54,63	56,29	57,9	59,46	60,97
190	15,83 Jahre	51,12	52,93	54,66	56,33	57,94	59,5	61,01
191	15,92 Jahre	51,15	52,96	54,69	56,36	57,97	59,53	61,04
192	16,00 Jahre	51,18	52,99	54,72	56,39	58,01	59,57	61,08
193	16,08 Jahre	51,2	53,01	54,75	56,43	58,04	59,6	61,11
194	16,17 Jahre	51,21	53,03	54,78	56,46	58,08	59,64	61,16
195	16,25 Jahre	51,23	53,06	54,8	56,49	58,11	59,67	61,19
196	16,33 Jahre	51,26	53,08	54,83	56,51	58,13	59,7	61,22
197	16,42 Jahre	51,28	53,11	54,86	56,54	58,16	59,73	61,24
198	16,50 Jahre	51,3	53,13	54,88	56,57	58,19	59,75	61,27
199	16,58 Jahre	51,32	53,15	54,9	56,59	58,21	59,78	61,29
200	16,67 Jahre	51,34	53,17	54,93	56,61	58,23	59,8	61,31
201	16,75 Jahre	51,35	53,19	54,95	56,63	58,25	59,82	61,34
202	16,83 Jahre	51,37	53,21	54,96	56,65	58,27	59,84	61,36
203	16,92 Jahre	51,38	53,22	54,98	56,67	58,29	59,86	61,37
204	17,00 Jahre	51,4	53,24	55	56,69	58,31	59,88	61,39
205	17,08 Jahre	51,41	53,25	55,02	56,7	58,33	59,9	61,41
206	17,17 Jahre	51,43	53,27	55,03	56,72	58,35	59,91	61,43

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Standardabweichung						
		-3SD	-2SD	-1SD	0SD	+1SD	+2SD	+3SD
207	17,25 Jahre	51,44	53,28	55,05	56,74	58,36	59,93	61,44
208	17,33 Jahre	51,45	53,3	55,06	56,75	58,38	59,94	61,46
209	17,42 Jahre	51,46	53,31	55,08	56,77	58,39	59,96	61,47
210	17,50 Jahre	51,48	53,33	55,09	56,78	58,41	59,98	61,49
211	17,58 Jahre	51,49	53,34	55,11	56,8	58,43	59,99	61,51
212	17,67 Jahre	51,5	53,35	55,12	56,81	58,44	60,01	61,52
213	17,75 Jahre	51,52	53,37	55,14	56,83	58,46	60,03	61,54
214	17,83 Jahre	51,51	53,37	55,15	56,85	58,48	60,05	61,57
215	17,92 Jahre	51,52	53,38	55,16	56,86	58,5	60,07	61,59
216	18,00 Jahre	51,53	53,4	55,17	56,87	58,51	60,08	61,6

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
0	0,0 Monate	32,88	33,67	34,48	35,38	36,29	37,12	37,94
1	1,0 Monate	36,01	36,7	37,36	38,1	38,94	39,66	40,38
2	2,0 Monate	37,89	38,51	39,14	39,89	40,65	41,35	42,08
3	3,0 Monate	39,35	39,92	40,53	41,23	41,97	42,67	43,4
4	4,0 Monate	40,17	40,75	41,37	42,09	42,85	43,57	44,31
5	5,0 Monate	40,97	41,57	42,21	42,94	43,72	44,45	45,2
6	6,0 Monate	41,72	42,34	42,99	43,74	44,53	45,28	46,05
7	7,0 Monate	42,4	43,03	43,7	44,47	45,27	46,03	46,81
8	8,0 Monate	42,99	43,63	44,31	45,1	45,92	46,68	47,47
9	9,0 Monate	43,48	44,14	44,83	45,63	46,46	47,24	48,03
10	10,0 Monate	43,89	44,56	45,26	46,07	46,91	47,69	48,5
11	11,0 Monate	44,23	44,91	45,62	46,44	47,29	48,08	48,89
12	12,0 Monate	44,54	45,22	45,94	46,77	47,63	48,42	49,24
13	13,0 Monate	44,8	45,5	46,23	47,06	47,93	48,73	49,55
14	14,0 Monate	45,04	45,75	46,48	47,33	48,2	49	49,83
15	15,0 Monate	45,27	45,98	46,73	47,58	48,45	49,26	50,09
16	16,0 Monate	45,49	46,21	46,96	47,82	48,7	49,52	50,34
17	17,0 Monate	45,7	46,43	47,19	48,05	48,94	49,76	50,59
18	18,0 Monate	45,9	46,63	47,39	48,26	49,16	49,98	50,82
19	19,0 Monate	46,08	46,82	47,59	48,46	49,36	50,19	51,03
20	20,0 Monate	46,24	46,99	47,77	48,65	49,55	50,38	51,22
21	21,0 Monate	46,4	47,15	47,93	48,82	49,73	50,56	51,4
22	22,0 Monate	46,54	47,3	48,09	48,98	49,89	50,73	51,57
23	23,0 Monate	46,68	47,44	48,23	49,13	50,04	50,88	51,73
24	2,00 Jahre	46,8	47,57	48,37	49,27	50,19	51,03	51,87
25	2,08 Jahre	46,92	47,69	48,49	49,39	50,32	51,16	52,01
26	2,17 Jahre	47,02	47,8	48,6	49,51	50,43	51,28	52,13
27	2,25 Jahre	47,11	47,9	48,7	49,61	50,54	51,39	52,24
28	2,33 Jahre	47,2	47,98	48,79	49,71	50,64	51,49	52,34
29	2,42 Jahre	47,28	48,07	48,88	49,8	50,73	51,58	52,43
30	2,50 Jahre	47,35	48,14	48,96	49,88	50,81	51,66	52,52
31	2,58 Jahre	47,42	48,22	49,03	49,96	50,89	51,75	52,6
32	2,67 Jahre	47,49	48,29	49,11	50,03	50,97	51,82	52,68
33	2,75 Jahre	47,55	48,35	49,18	50,1	51,04	51,9	52,76
34	2,83 Jahre	47,61	48,42	49,24	50,17	51,12	51,97	52,83
35	2,92 Jahre	47,68	48,48	49,31	50,24	51,19	52,04	52,9
36	3,00 Jahre	47,73	48,54	49,37	50,31	51,25	52,11	52,97
37	3,08 Jahre	47,79	48,6	49,44	50,37	51,32	52,18	53,04
38	3,17 Jahre	47,85	48,66	49,5	50,43	51,38	52,24	53,1
39	3,25 Jahre	47,9	48,72	49,55	50,49	51,44	52,31	53,17
40	3,33 Jahre	47,95	48,77	49,61	50,55	51,5	52,37	53,23
41	3,42 Jahre	48,01	48,83	49,67	50,61	51,56	52,43	53,29
42	3,50 Jahre	48,06	48,88	49,72	50,66	51,62	52,48	53,35
43	3,58 Jahre	48,11	48,93	49,78	50,72	51,68	52,54	53,41
44	3,67 Jahre	48,16	48,98	49,83	50,78	51,73	52,6	53,47
45	3,75 Jahre	48,21	49,04	49,88	50,83	51,79	52,66	53,52
46	3,83 Jahre	48,26	49,09	49,93	50,88	51,84	52,71	53,58
47	3,92 Jahre	48,3	49,14	49,98	50,94	51,9	52,77	53,63
48	4,00 Jahre	48,35	49,18	50,03	50,99	51,95	52,82	53,69
49	4,08 Jahre	48,4	49,23	50,08	51,04	52	52,87	53,74
50	4,17 Jahre	48,44	49,28	50,13	51,09	52,05	52,93	53,8
51	4,25 Jahre	48,49	49,33	50,18	51,14	52,1	52,98	53,85
52	4,33 Jahre	48,53	49,37	50,23	51,19	52,16	53,03	53,9
53	4,42 Jahre	48,58	49,42	50,28	51,24	52,21	53,08	53,95
54	4,50 Jahre	48,62	49,46	50,32	51,29	52,25	53,13	54
55	4,58 Jahre	48,66	49,51	50,37	51,33	52,3	53,18	54,05
56	4,67 Jahre	48,71	49,55	50,42	51,38	52,35	53,23	54,1
57	4,75 Jahre	48,75	49,6	50,46	51,43	52,4	53,28	54,15
58	4,83 Jahre	48,79	49,64	50,5	51,47	52,44	53,33	54,2
59	4,92 Jahre	48,83	49,68	50,55	51,52	52,49	53,37	54,25
60	5,00 Jahre	48,87	49,72	50,59	51,56	52,54	53,42	54,29
61	5,08 Jahre	48,91	49,77	50,64	51,61	52,58	53,47	54,34
62	5,17 Jahre	48,95	49,81	50,68	51,65	52,63	53,51	54,39
63	5,25 Jahre	48,99	49,85	50,72	51,69	52,67	53,56	54,43
64	5,33 Jahre	49,03	49,89	50,76	51,74	52,72	53,6	54,48
65	5,42 Jahre	49,07	49,93	50,8	51,78	52,76	53,64	54,52
66	5,50 Jahre	49,1	49,97	50,84	51,82	52,8	53,69	54,57
67	5,58 Jahre	49,14	50	50,88	51,86	52,84	53,73	54,61
68	5,67 Jahre	49,18	50,04	50,92	51,9	52,88	53,77	54,65
69	5,75 Jahre	49,21	50,08	50,96	51,94	52,92	53,81	54,69

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
70	5,83 Jahre	49,25	50,12	51	51,98	52,96	53,85	54,73
71	5,92 Jahre	49,28	50,15	51,03	52,02	53	53,89	54,78
72	6,00 Jahre	49,32	50,19	51,07	52,06	53,04	53,93	54,82
73	6,08 Jahre	49,35	50,22	51,11	52,1	53,08	53,98	54,86
74	6,17 Jahre	49,39	50,26	51,15	52,13	53,12	54,02	54,9
75	6,25 Jahre	49,42	50,3	51,18	52,17	53,16	54,06	54,94
76	6,33 Jahre	49,46	50,33	51,22	52,21	53,2	54,1	54,98
77	6,42 Jahre	49,49	50,37	51,26	52,25	53,24	54,14	55,02
78	6,50 Jahre	49,53	50,4	51,3	52,29	53,28	54,18	55,06
79	6,58 Jahre	49,56	50,44	51,33	52,33	53,32	54,22	55,1
80	6,67 Jahre	49,59	50,48	51,37	52,36	53,36	54,26	55,14
81	6,75 Jahre	49,63	50,51	51,41	52,4	53,4	54,29	55,18
82	6,83 Jahre	49,66	50,55	51,44	52,44	53,44	54,33	55,22
83	6,92 Jahre	49,7	50,58	51,48	52,48	53,48	54,37	55,26
84	7,00 Jahre	49,73	50,62	51,52	52,52	53,51	54,41	55,3
85	7,08 Jahre	49,77	50,65	51,55	52,55	53,55	54,45	55,34
86	7,17 Jahre	49,8	50,69	51,59	52,59	53,59	54,49	55,38
87	7,25 Jahre	49,83	50,73	51,63	52,63	53,63	54,53	55,42
88	7,33 Jahre	49,87	50,76	51,66	52,67	53,67	54,57	55,46
89	7,42 Jahre	49,9	50,8	51,7	52,71	53,71	54,61	55,5
90	7,50 Jahre	49,94	50,83	51,74	52,74	53,75	54,65	55,54
91	7,58 Jahre	49,97	50,86	51,77	52,78	53,78	54,69	55,58
92	7,67 Jahre	50	50,9	51,81	52,81	53,82	54,72	55,62
93	7,75 Jahre	50,03	50,93	51,84	52,85	53,86	54,76	55,65
94	7,83 Jahre	50,06	50,96	51,88	52,89	53,89	54,8	55,69
95	7,92 Jahre	50,1	51	51,91	52,92	53,93	54,83	55,73
96	8,00 Jahre	50,13	51,03	51,94	52,96	53,96	54,87	55,76
97	8,08 Jahre	50,16	51,06	51,98	52,99	54	54,91	55,8
98	8,17 Jahre	50,19	51,09	52,01	53,02	54,03	54,94	55,84
99	8,25 Jahre	50,22	51,13	52,04	53,06	54,07	54,98	55,87
100	8,33 Jahre	50,25	51,16	52,07	53,09	54,1	55,01	55,91
101	8,42 Jahre	50,28	51,19	52,11	53,12	54,14	55,05	55,94
102	8,50 Jahre	50,31	51,22	52,14	53,16	54,17	55,08	55,98
103	8,58 Jahre	50,34	51,25	52,17	53,19	54,2	55,11	56,01
104	8,67 Jahre	50,36	51,28	52,2	53,22	54,24	55,15	56,04
105	8,75 Jahre	50,39	51,31	52,23	53,25	54,27	55,18	56,07
106	8,83 Jahre	50,42	51,33	52,26	53,28	54,3	55,21	56,11
107	8,92 Jahre	50,44	51,36	52,29	53,31	54,33	55,24	56,14
108	9,00 Jahre	50,47	51,39	52,31	53,34	54,36	55,27	56,17
109	9,08 Jahre	50,5	51,42	52,34	53,37	54,39	55,3	56,2
110	9,17 Jahre	50,52	51,44	52,37	53,4	54,42	55,33	56,23
111	9,25 Jahre	50,55	51,47	52,4	53,42	54,44	55,36	56,26
112	9,33 Jahre	50,57	51,49	52,42	53,45	54,47	55,39	56,29
113	9,42 Jahre	50,6	51,52	52,45	53,48	54,5	55,42	56,32
114	9,50 Jahre	50,62	51,55	52,48	53,51	54,53	55,45	56,35
115	9,58 Jahre	50,65	51,57	52,51	53,54	54,56	55,48	56,38
116	9,67 Jahre	50,67	51,6	52,53	53,56	54,59	55,51	56,41
117	9,75 Jahre	50,7	51,63	52,56	53,59	54,62	55,54	56,44
118	9,83 Jahre	50,72	51,65	52,59	53,62	54,65	55,57	56,47
119	9,92 Jahre	50,75	51,68	52,62	53,65	54,68	55,59	56,5
120	10,00 Jahre	50,77	51,71	52,64	53,68	54,71	55,62	56,53
121	10,08 Jahre	50,8	51,73	52,67	53,71	54,73	55,65	56,55
122	10,17 Jahre	50,82	51,76	52,7	53,73	54,76	55,68	56,58
123	10,25 Jahre	50,85	51,78	52,72	53,76	54,79	55,71	56,61
124	10,33 Jahre	50,87	51,81	52,75	53,79	54,82	55,74	56,64
125	10,42 Jahre	50,9	51,83	52,77	53,81	54,84	55,77	56,67
126	10,50 Jahre	50,92	51,86	52,8	53,84	54,87	55,79	56,7
127	10,58 Jahre	50,94	51,88	52,83	53,87	54,9	55,82	56,72
128	10,67 Jahre	50,97	51,91	52,85	53,89	54,93	55,85	56,75
129	10,75 Jahre	50,99	51,93	52,88	53,92	54,95	55,87	56,78
130	10,83 Jahre	51,01	51,95	52,9	53,94	54,98	55,9	56,81
131	10,92 Jahre	51,04	51,98	52,93	53,97	55,01	55,93	56,83
132	11,00 Jahre	51,06	52	52,95	54	55,03	55,96	56,86
133	11,08 Jahre	51,08	52,03	52,98	54,02	55,06	55,98	56,89
134	11,17 Jahre	51,11	52,05	53	54,05	55,09	56,01	56,92
135	11,25 Jahre	51,13	52,08	53,03	54,08	55,12	56,04	56,95
136	11,33 Jahre	51,16	52,11	53,06	54,11	55,14	56,07	56,98
137	11,42 Jahre	51,18	52,13	53,09	54,14	55,17	56,1	57,01
138	11,50 Jahre	51,21	52,16	53,11	54,16	55,2	56,13	57,04
139	11,58 Jahre	51,24	52,19	53,14	54,19	55,23	56,16	57,07
140	11,67 Jahre	51,26	52,22	53,17	54,22	55,27	56,19	57,1

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
141	11,75 Jahre	51,29	52,25	53,2	54,26	55,3	56,23	57,13
142	11,83 Jahre	51,32	52,28	53,23	54,29	55,33	56,26	57,17
143	11,92 Jahre	51,35	52,31	53,27	54,32	55,37	56,3	57,2
144	12,00 Jahre	51,38	52,34	53,3	54,36	55,4	56,33	57,24
145	12,08 Jahre	51,41	52,37	53,34	54,39	55,44	56,37	57,28
146	12,17 Jahre	51,45	52,41	53,37	54,43	55,48	56,41	57,32
147	12,25 Jahre	51,48	52,45	53,41	54,47	55,52	56,45	57,36
148	12,33 Jahre	51,52	52,48	53,45	54,51	55,56	56,49	57,4
149	12,42 Jahre	51,55	52,52	53,49	54,55	55,6	56,53	57,45
150	12,50 Jahre	51,59	52,56	53,53	54,59	55,64	56,58	57,49
151	12,58 Jahre	51,63	52,6	53,57	54,64	55,69	56,62	57,54
152	12,67 Jahre	51,67	52,64	53,62	54,68	55,74	56,67	57,58
153	12,75 Jahre	51,71	52,69	53,66	54,73	55,78	56,72	57,63
154	12,83 Jahre	51,75	52,73	53,71	54,78	55,83	56,77	57,68
155	12,92 Jahre	51,8	52,78	53,75	54,82	55,88	56,82	57,73
156	13,00 Jahre	51,84	52,82	53,8	54,87	55,93	56,87	57,78
157	13,08 Jahre	51,88	52,87	53,85	54,92	55,98	56,92	57,84
158	13,17 Jahre	51,93	52,91	53,89	54,97	56,03	56,97	57,89
159	13,25 Jahre	51,97	52,96	53,94	55,02	56,08	57,02	57,94
160	13,33 Jahre	52,02	53	53,99	55,07	56,13	57,07	57,99
161	13,42 Jahre	52,06	53,05	54,04	55,12	56,18	57,12	58,04
162	13,50 Jahre	52,1	53,1	54,08	55,17	56,23	57,18	58,09
163	13,58 Jahre	52,15	53,14	54,13	55,22	56,28	57,23	58,15
164	13,67 Jahre	52,19	53,18	54,18	55,26	56,33	57,28	58,2
165	13,75 Jahre	52,23	53,23	54,22	55,31	56,38	57,32	58,25
166	13,83 Jahre	52,27	53,27	54,27	55,36	56,43	57,37	58,29
167	13,92 Jahre	52,31	53,32	54,31	55,4	56,47	57,42	58,34
168	14,00 Jahre	52,35	53,36	54,36	55,45	56,52	57,47	58,39
169	14,08 Jahre	52,39	53,4	54,4	55,49	56,57	57,52	58,44
170	14,17 Jahre	52,43	53,44	54,45	55,54	56,61	57,56	58,49
171	14,25 Jahre	52,47	53,48	54,49	55,58	56,66	57,61	58,53
172	14,33 Jahre	52,51	53,52	54,53	55,63	56,7	57,66	58,58
173	14,42 Jahre	52,55	53,56	54,57	55,67	56,75	57,7	58,62
174	14,50 Jahre	52,59	53,6	54,61	55,71	56,79	57,74	58,67
175	14,58 Jahre	52,62	53,64	54,65	55,75	56,83	57,79	58,71
176	14,67 Jahre	52,66	53,68	54,69	55,79	56,87	57,83	58,75
177	14,75 Jahre	52,7	53,72	54,73	55,83	56,92	57,87	58,8
178	14,83 Jahre	52,73	53,75	54,77	55,87	56,96	57,91	58,84
179	14,92 Jahre	52,77	53,79	54,81	55,91	57	57,95	58,88
180	15,00 Jahre	52,8	53,83	54,85	55,95	57,04	58	58,92
181	15,08 Jahre	52,84	53,87	54,89	55,99	57,08	58,04	58,97
182	15,17 Jahre	52,87	53,9	54,92	56,03	57,12	58,08	59,01
183	15,25 Jahre	52,91	53,94	54,96	56,07	57,16	58,12	59,05
184	15,33 Jahre	52,94	53,98	55	56,11	57,2	58,16	59,09
185	15,42 Jahre	52,98	54,01	55,04	56,15	57,24	58,2	59,13
186	15,50 Jahre	53,01	54,05	55,07	56,19	57,28	58,24	59,17
187	15,58 Jahre	53,04	54,08	55,11	56,22	57,32	58,28	59,21
188	15,67 Jahre	53,07	54,11	55,14	56,26	57,35	58,31	59,25
189	15,75 Jahre	53,1	54,14	55,18	56,29	57,39	58,35	59,28
190	15,83 Jahre	53,13	54,18	55,21	56,33	57,42	58,38	59,32
191	15,92 Jahre	53,16	54,21	55,24	56,36	57,46	58,42	59,35
192	16,00 Jahre	53,19	54,24	55,27	56,39	57,49	58,45	59,39
193	16,08 Jahre	53,22	54,27	55,3	56,43	57,52	58,49	59,42
194	16,17 Jahre	53,25	54,3	55,33	56,46	57,55	58,52	59,45
195	16,25 Jahre	53,27	54,32	55,36	56,49	57,58	58,55	59,48
196	16,33 Jahre	53,3	54,35	55,39	56,51	57,61	58,58	59,51
197	16,42 Jahre	53,32	54,37	55,41	56,54	57,64	58,61	59,54
198	16,50 Jahre	53,34	54,4	55,44	56,57	57,66	58,63	59,57
199	16,58 Jahre	53,36	54,42	55,46	56,59	57,69	58,66	59,59
200	16,67 Jahre	53,38	54,44	55,48	56,61	57,71	58,68	59,62
201	16,75 Jahre	53,4	54,46	55,5	56,63	57,73	58,7	59,64
202	16,83 Jahre	53,42	54,48	55,52	56,65	57,75	58,72	59,66
203	16,92 Jahre	53,44	54,49	55,54	56,67	57,77	58,74	59,68
204	17,00 Jahre	53,45	54,51	55,56	56,69	57,79	58,76	59,7
205	17,08 Jahre	53,47	54,53	55,57	56,7	57,81	58,78	59,71
206	17,17 Jahre	53,48	54,54	55,59	56,72	57,82	58,79	59,73

Tabellenwerte Kopfumfang Jungen (in cm)

Monate	Alter (Monate/Jahre)	Perzentil						
		P3	P10	P25	P50	P75	P90	P97
207	17,25 Jahre	53,49	54,56	55,6	56,74	57,84	58,81	59,75
208	17,33 Jahre	53,51	54,57	55,62	56,75	57,86	58,83	59,76
209	17,42 Jahre	53,52	54,58	55,63	56,77	57,87	58,84	59,78
210	17,50 Jahre	53,54	54,6	55,65	56,78	57,89	58,86	59,8
211	17,58 Jahre	53,55	54,61	55,66	56,8	57,9	58,88	59,81
212	17,67 Jahre	53,56	54,63	55,68	56,81	57,92	58,89	59,83
213	17,75 Jahre	53,58	54,64	55,69	56,83	57,94	58,91	59,85
214	17,83 Jahre	53,59	54,66	55,71	56,85	57,95	58,92	59,86
215	17,92 Jahre	53,61	54,67	55,72	56,86	57,97	58,94	59,88
216	18,00 Jahre	53,62	54,68	55,74	56,87	57,98	58,95	59,89

11.3. Standardisierter Bogen zur Dokumentation von Anamnese und Status

Datum:

Patientenetikett: m w

Behandelnder Arzt:

KLASSIFIKATION: Primäre Sekundäre Mikrozephalie (MZ)
 Isolierte Syndromale MZ

Proportionierte Dysproportionierte MZ
 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: Unauffällig Pathologisch 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: Nein Ja:
 Verhaltensauffälligkeiten: Nein 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 <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:
Skelet:	<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:
Muskeltrophik:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnorm:
Muskeltonus:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnorm:
Extrapyramidal 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:

Homozystein im Plasma:	<input type="checkbox"/> Normal	<input type="checkbox"/> Abnorm:	<input type="checkbox"/> Nicht erfolgt
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 Trockenblut:	<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:	<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:

11.4. Tabelle Chromosomenbrüchigkeit

Entität	Klinisches Bild: Mikrozephalie plus	Humorale Immunität	Genetik
Defekte der homologen Rekombination			
Ataxia teleangiectatika (OMIM 208900)	<ul style="list-style-type: none"> • progrediente Ataxie (Beginn: 1-4 J.), oculomotorische Apraxie, Choroathetose • Teleangiekasien • Pneumonie, Sinusitis • Lymphome und Karzinome 	IgM ↑ IgA ↓ Impfantwort ↓	AR, Mutationen in <i>ATM</i> Nachweis: Serum AFP bei Kindern ↑; Molekulargenetisch
Nijmegen breakage Syndrom (OMIM 252269)	<ul style="list-style-type: none"> • ID, progrediente Entwicklungsstörung • Prä- u. postnataler Kleinwuchs • faziale Dysmorphie • erhöhte Infektionsneigung • B Zell Lymphome, versch. solide Tumore 	IgM ↑ IgG ↓ (in 30%) IgA ↓ IgG ₂ ↓ / IgG ₄ ↓ Impfantwort ↓ (10% normal)	AR, Mutationen in <i>NBN</i> , häufige c.657_661del5-Variante, bes. in der slawischen Bevölkerung Nachweis: Molekulargenetisch Chromosomeninstabilität: besonders Inversionen/ Translokationen, die Chromosomen 7 und 14 betreffen
Defekte des Non-homologous end joining			
SCID (severe combined immunodeficiency), radiosensitiv (OMIM 611291....)	<ul style="list-style-type: none"> • Kleinwuchs, Skeletfehlbildungen • Entwicklungsstörung • faziale Dysmorphie • Erhöhte Infektneigung • Ggf. B-Zell Lymphome 	IgM ↑ IgG ↓ IgA ↓ Impfantwort ↓	AR, Mutationen in Genen des NHEJ-Signalwegs, u.a. <i>NHEJ1</i> , <i>LIG4</i>
Fanconi Anämie und Bloom Syndrom			
Fanconi Anämie Viele Unterformen (FANCA, FANCB...) (OMIM 227650 für FANCA)	<ul style="list-style-type: none"> • prä- u. postnatale Wachstumsstörungen • Radiusstrahlfehlbildungen, andere Skeletanomalien • Nierenfehlbildungen, Herzfehler • Café-au-lait Flecken • Entwicklungsstörung • Knochenmarksversagen (2-12 J): Panzytopenie, aplastische Anämie • erhöhtes Malignomrisiko 	variabel	Sehr heterogen, FANCB X-chromosomal, alle übrigen Formen AR Nachweis: zytogenetisch, Chromosomenbrüchigkeit (in wenigen Speziallaboren); molekulargenetische Bestätigung
Bloom Syndrom (OMIM 210900)	<ul style="list-style-type: none"> • Prä- und postnataler Kleinwuchs • Schmetterlingserythem • Hyper- u. Hypopigmentierungen 	IgG ↓ IgM ↓ IgA ↓	AR, Mutationen in <i>RECQL3</i> Nachweis: molekulargenetisch; Serum AFP oft ↑

	<ul style="list-style-type: none"> • Neigung zu bakteriellen Infekten • Karzinome, Leukämie, Lymphome 		
Telomer-Integritäts-Defekte			
Dyskeratosis congenita Viele Unterformen (OMIM 305000, 268130 ...) Mikrozephalie bes. bei Hoyeraal-Hreidarsson Syndrom, Revesz Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> • Hypo-/Hyperpigmentierung • Leukoplakie • Nageldystrophie • Knochenmarksversagen • Tumorerkrankungen • Lungen- und Leberfibrose • Vorzeitiges Ergrauen, Alopezie • Osteoporose • Hodenatrophie • Zahnauffälligkeiten, Gingivahyperplasie 	IgG ↓ IgA ↓ IgM ↓	Sehr heterogen, Mutationen in Genen der Telomer-Integrität X-chromosomal (<i>DKC1</i>), AD (u.a. <i>TINF2</i>) und AR (viele Gene) erblich Nachweis: molekulargenetisch
Zentromer-Instabilitätsdefekte			
ICF Typ 1 und Typ 2 (OMIM 602900, 614069 ...)	<ul style="list-style-type: none"> • Immundefekt, vermehrt Infektionen der Atemwege, des GIT, der Haut • faziale Dysmorphien • Wachstumsstörungen • kardiale Fehlbildungen 	IgM ↓ IgG ↓ IgA ↓	AR, heterogen, Mutationen u.a. in <i>DNMT3B</i> (ICF 1) und <i>ZBTB24</i> (<i>ZBTB24</i>) Nachweis: cytogenetisch Zentromerinstabilität, branching bes. der Chromosomen 1, 9, 16; molekulargenetisch

Erstveröffentlichung: **09/2019**

Nächste Überprüfung geplant: **08/2024**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**