

Santral Sinir Sistemi Anomalilerinin Prenatal Ultrasonografik Tanısı*

Orhan OYAR, Erkan SEVİNÇ
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Bornova-İZMİR

ÖZET

SANTRAL SINIR SİSTEMİ ANOMALİLERİNİN PRENATAL ULTRASONOGRAFİK TANISI

Santral sinir sisteminin konjenital anomali insidensi yaklaşık her yüz doğumda bir olarak bildirilmektedir. Oran spontan abortuslarda daha da yükselmekte ve anomalilerin intrauterin ölüm oranını artırdığı sanılmaktadır. Bu makalede fetusun normal intrakranial anatomisi ve santral sinir sistemi anomalilerinin prenatal ultrasonografik tanısı kliniğimiz arşivinden seçilen olgu örnekleri ile gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Ultrasonografi, Santral Sinir Sistemi, Anomaliler

SUMMARY

ULTRASONOGRAPHY in PRENATAL DIAGNOSIS of CENTRAL NERVOUS SYSTEM ANOMALIES

The incidence of congenital anomalies of the central nervous system is about 1 in 100 births. Much higher frequencies have been described in spontaneous abortions, suggesting that these defects have a very high intrauterine fatality rate. In this article, normal intracranial anatomy of the fetus and the prenatal ultrasonographic diagnosis of the central nervous system anomalies have been reviewed with cases selected from the archive of our department.

Key Words: Ultrasonography, Central Nervous System, Anomalies

Santral Sinir Sistemi (SSS) inutero sonografik olarak araştırılan belki de ilk fetal uzuvdur. Anensefali bu teknikle ilk saptanan konjenital anomalidir. Yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi (US) ekipmanları sayesinde gelişmenin çok erken evrelerindeki fetal nöral aksisin normal anatomisi ve abnormal değişiklikleri değerlendirilebilmektedir (1,2).

FETUSUN NORMAL İNTRAKRANİAL ANATOMİSİ

Fetus anatomisinin sonografik değerlendirilmesi genelde ikinci trimesterde gerçekleşmektedir. İkinci trimestrin başlangıcında lateral ventriküller ve yüksek ekojenitedeki koroid pleksuslar US'de en göze çarpan intrakranial oluşumlardır (3). Daha sonraki haftalarda lateral ventriküllerin boyutu hemisferlerle karşılaştırıldığında devamlı bir şekilde azalır (Resim 1). İlk ve daha sonraki takiplerde birtakım ölçüm yeri kriterlerine bağlı kalınarak inceleme yapılması, gelişimin, normal ve patolojik değişikliklerin takibinde çok önemlidir. Bu bakımlarda beyin olguların büyük ço-

ğunluğunda kolay ve seri bir şekilde elde olunan lateral ventriküler, serebellar ve biparietal çap-baş çevresi ölçümlerinin yapıldığı 3 temel aksiyel plan görüntülerle değerlendirilmektedir (3) (Şekil 1).

Fetal kraniumun sonografik biometrisinin klinik rolü iyi belirlenmiştir. Biparietal çap (BPD) ölçümü (4), baş çevresi (5) fetal gelişme ve gestasyonel yaşın değerlendirilmesi ve kranial abnormalitelerin belirlenmesinde kullanılmaktadır.

Serebellum transvers çapının ölçümü (CTD) de son zamanlarda bu amaç için önerilmektedir. İlgili ölçüm değerleri ile gestasyonel yaş arasındaki ilişki değişik otörlerce ortaya konan tablolarla değerlendirilebilmektedir (3,6).

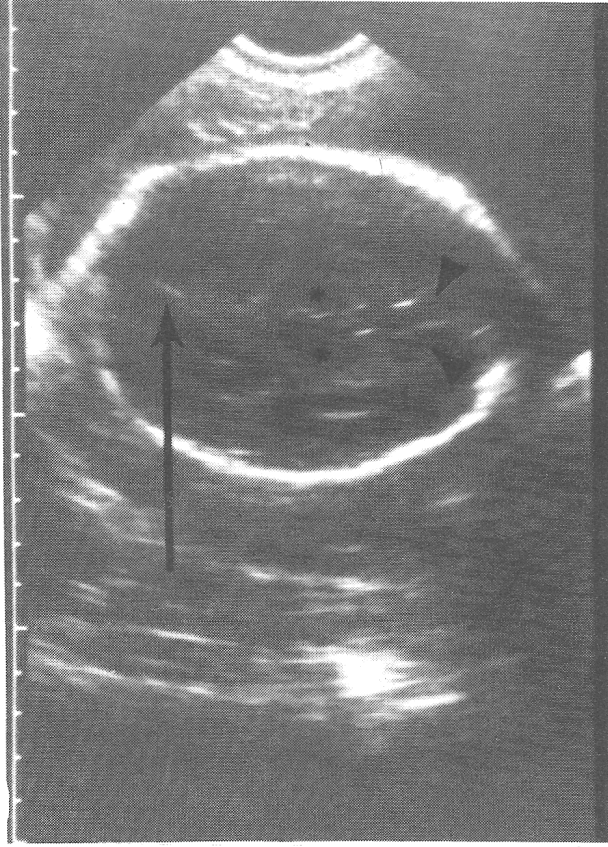
İNTRAKRANİAL PATOLOJİK DURUMLAR

Hidrosefali

Konjenital hidrosefali insidensi her 1000 doğumda 0.3-1.5 arasında değişmektedir (7). Hidrosefalinin ilk bulgusu kafadaki büyümedir (8). Ancak hidrosefali geç gestasyonel faza kadar genellikle makrokrania oluşturmadığından baş ölçümleri erken tanı için her zaman kesin güvenilir değildir (9). Bu bakımdan fetal hidrosefalinin sonografik tanısında direkt olarak ventriküler sistemdeki genişleme tespit edilmelidir. Normal fetuslarda geniş koroid pleksuslar atrium düzeyindeki lateral ventrikülü tamamen doldurmazken erken hidrosefalide koroid pleksus anteriora itilerek

* XI. Jinekolojik Patoloji Kongresi'nde "Konjenital Anomalilerin Prenatal Tanısı" konulu Panel'de sunulmuştur. 16-18 Mayıs 1994, İstanbul

Yazışma adresi: Uz. Dr. Orhan Oyar
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı
35100-Bornova, İzmir



Resim 1. İkinci trimester sonunda normal fetal beyin ultrasonogramı. Orta hat ekoları uzun ok, lateral ventriküllerin frontal hornları ok uçları ve talamuslar * ile gösterilmiştir.

ventriküllerin medial duvarından ayrılır (Resim 2). Fakat bu morfolojik görünümünden ayrı olarak ventriküler genişliğin kantitatif olarak ölçülmesi zorunluluğu vardır. Literatürde bu amaçla ventriküler alanın parlak koroid pleksus ekoları ile kolaylıkla belirlenebildiği lateral ventriküllerin atriumlarının ölçümü yapılmaktadır. Yapılan araştırmalarda atriumların internal çaplarının gestasyonun 2'nci yarısında çok büyük bir değişim göstermediği belirlenmiş; 16'ncı haftadan doğuma kadar olan zamanda 1 cm ve altı ölçümler normal kabul edilmiştir (3).

Hidrosefali etyolojisi ve klinik görünümü değişiklik gösteren birçok nedene bağlı gelişebilmektedir. Pediatrik serilerde vakaların % 43'ünde aquaduct stenozu, % 38'inde komminike hidrosefali ve % 13'ünde Dandy-Walker malformasyonu bulunmaktadır. Ancak fetal hidrosefali başlıca triventriküler hidrosefali (aquaduct stenozu, komminikan hidrosefali), Dandy-Walker Malformasyonu (DWM) ve hidrosefali ile birlikte olan diğer serebral anomaliler (nöral tüp defektleri, ventral indüksiyon hastalıkları, poransefali gibi) olmak üzere 3 antiteden biri ile ilişkilidir (3).

Triventriküler Hidrosefali normal posterior fossanın varlığında lateral ventriküllerin ve 3'üncü ventrikülün simültane genişlemesi ile karakterizedir. İntero triventriküler hidrosefalisi saptanan fetusların doğumda ya da aquaduct stenozu ya da komminikan

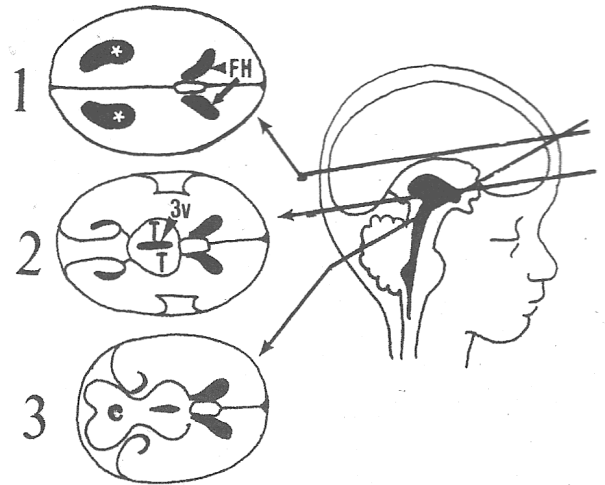
hidrosefalisi saptanan fetusların doğumda ya da aquaduct stenozu ya da komminikan hidrosefalili olduğu bildirilmektedir (3).

Dandy-Walker Malformasyonu (DWM) serebeller vermiste defekt ve defekti dolduran, 4'üncü ventrikül ile komminike retroserebeller kistin varlığı ile karakterizedir. Bazı olgularda inutero bakıda ventriküler genişleme yoktur ve hidrosefali bilinmeyen nedenlerle doğumdan sonraki aylar ya da yıllarda ortaya çıkar (10).

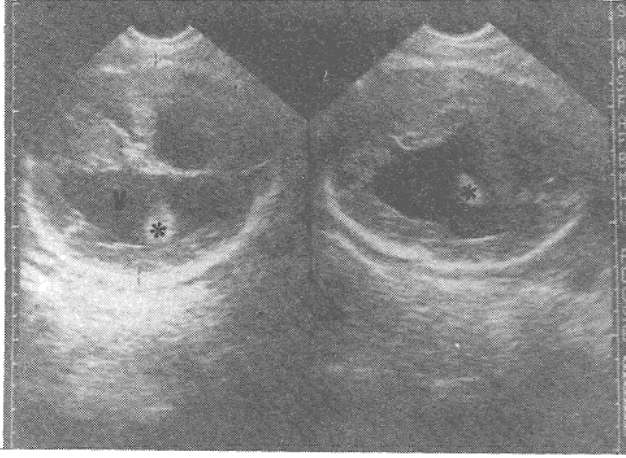
GEBELİK ARALIĞINI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Görülme insidensi 1000 doğumda 1-2 olarak bildirilen (11) nöral tüp defektleri anensefali, spina bifida ve sefalosel başlıkları altında incelenecektir.

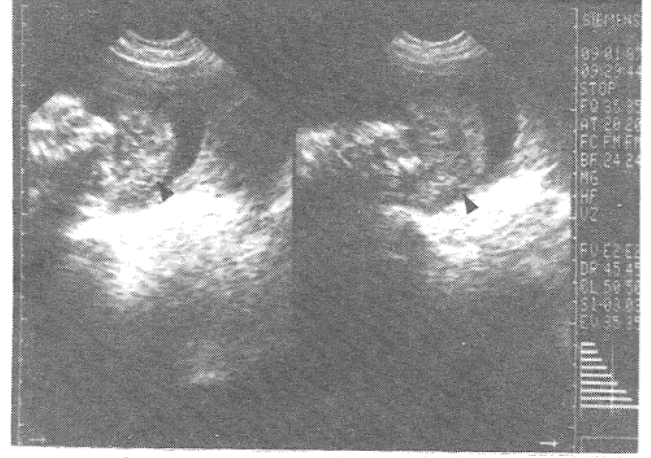
Anensefali, kranial çatının, serebral hemisferlerin ve diensefalik oluşumların yokluğu ile karakterizedir (Resim 3). Prenatal sonografik tanı kolaydır. Modern US ekipmanları sayesinde fetal baş, 10-11'inci gestasyon haftalarında belirlenebilmekte ve aynı periyotta anensefali tanısı konabilmektedir. Kuşku vakalarında transvaginal US daha yararlıdır (3). Spina bifida, aperta ve okkulta olmak üzere iki ayrı formda tanımlanmaktadır. Spina bifida aperta değişmez bir şekilde ventrikülomegali ve posterior fossa oluşumlarında değişik derecelerdeki hipoplazi ile birliktedir (3). Vertebra posterior elemanları ve paravertebral yumuşak dokularda defektler bulunur. Lezyon meningeal bir membranla çevrelenmiş ise spina bifida cystica adını alır. Eğer defektten sadece meninksler protrüde ise lezyon meningeal (Resim 4)p nöral dokular da meningeal sak içerisinde ise myelomeningosel olarak tanımlanır. Bu son terim spina bifida apertalı tüm vakaları belirlemede kullanılır. Lomber, torakolomber ve lumbosakral alanlar en sık etkilenen lokalizasyonlardır. Spina bifida okkulta normal yumuşak dokularla



Şekil 1. Fetal kraniumun takip US incelemelerinde kriter olarak kabul edilen kesit düzlemlerinin şematik görünümü. FH: frontal horn, 3v: 3'üncü ventrikül, T: talamus, *: atrium, c: serebellum, 1: lateral ventriküler düzlem, 2: Biparietal çap-Baş çevresi ölçümünün yapıldığı düzlem, 3: Serebeller düzlem.



Resim 2. Hidrosefalili bir fetusta değişik düzlemlerden elde edilen US görüntülerinde lateral ventriküllerde genişleme (v) ile birlikte koroid pleksuslarda (*) laterale deplasman izlenmektedir.



Resim 3. Anensefalili bir fetusta kranial çatının yokluğu (ok uçları) karakterize değişiklikler görülmektedir.

çevrelenmiş bir vertebral lezyondur. Prenatal US bakışı ile açıkça belirlenemez. Buna karşın belirgin kemik ve yumuşak doku defektlerinin varlığı nedeniyle spina bifida apertanın kesin teşhisi daha kolaydır. Vertebral arklardaki defektler en iyi, fetal spinal kanalın transvers incelemeleri ile belirlenir. Sagittal görüntüler ise lezyonun nöral kanal boyunca uzanımını değerlendirmede daha yararlıdır (3).

Son zamanlarda bazı yazarlarca spina bifidalı fetuslarda tipik intrakranial sonografik bulgular dökümanite edilmiştir. Nicolaides ve arkadaşları (12) sisterna magnadaki obliterasyon ve serebellumdaki yarımay şeklindeki abnormal konkavite (banana sign) ve genişlemiş lateral ventriküllerin atriumları ve frontal bossing (lemon sign) ve genişlemiş lateral ventriküllerin atriumları ve frontal bossing (lemon sign)'i tanımlamışlardır. Bazı otörler ise şiddetli spinal lezyonlarda frontal bossing'i sık gördüklerini belirtmekte, en dikkati çeken bulgunun serebeller hipoplazi, serebeller transvers çapta daralma ve sisterna magnadaki obliterasyon olduğunu vurgulamaktadırlar (3). Beyin sapı ve serebellumda, foramen magnum ve servikal kanal içine doğru yer değişikliği şeklinde tanımlanan Arnold-Chiari malformasyonlu fetuslardaki ventriküller genişleme US ile tanınabilmektedir. Kaudat nükleuslardaki hipertrofi, ventriküllerin frontal hornlarına bası yaratarak kareleşme oluşturur (3).

Spina bifida apertanın seyri, defekt lokalizasyonu ve boyutu ile ilgilidir. Spina bifida ile birlikte şiddetli hidrosefalinin varlığı zeka gelişiminde kötü bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir (3). Mortalite oranı yüksek olup erken tedaviye rağmen 7 yıllık süreye oranı % 40 olarak bildirilmektedir (13).

Sefalosel intrakranial içeriğin kafatasındaki kemik defektinden dışarıya protrüzyonudur. Gerçek sefalosel beyin dokusunun lezyon içerisinde olması ile karakterizedir. Sadece meninksler protrüde olduğunda kranial meningosel terimi daha uygundur (Resim 5). Sefaloseller büyük sıklıkla oksipital kemiğin orta hat düzeyinde ve daha az bir sıklıkta frontal, parietal ke-

miklerde ve kafatası bazisinden meşe alır. Beyin omurilik sıvısı (BOS) dolaşımını aksatması ve hidrosefali sıklıkla bulunur. Beyin dokusunun massif eksternal protrüzyonu ile birlikte olan gerçek ensefaloseller mikrosefali ile birlikte görülebilir. Sefaloseller izole olabildiği gibi genetik ve non-genetik birtakım sendromların parçası olarak da ortaya çıkabilir (3).

Gerçek ensefaloselin prenatal ultrasonografik belirlenmesi meningeal sak içerisinde beyin dokusunun bulunması ile kolaydır. Bununla birlikte kranial meningoselin yumuşak doku ödemi ya da boynun kistik higromasından ayırmak oldukça güçtür. Burada kemik defektin belirlenmesi ayrıncı tanıya yardımcıdır. Ancak defekt çok küçük (milimetrik boyutlarda) olduğunda yetersiz rezolüsyonlu US cihazları ile yapılan incelemelerde kolaylıkla gözden kaçabilir. Bu durumda bizi ipuçları doğru tanıya yardım edebilir ki bunlardan biri kranial sefalosellerin sıklıkla hidrosefalili ile birlikte oluşudur. Kistik higromalar boyun bölgesinden orijin alır, multipl internal septasyonlar gösterir (Resim 6), kalın duvar yapısına sahip olup sıklıkla hidrops ile birlikte (3).

Ventral İndüksiyon Hastalıkları

Ventral indüksiyon terimi, gestasyonun 5-6'ncı haftalarından itibaren serebral hemisferlerin seperasyonu ve orta hat oluşumlarının formasyonuna yol gösteren, embriyonik ön beyinde meydana gelen gelişimle ilgili olayları içerir. Ventral indüksiyon hastalıkları başlıca holoprosensefali ve korpus kallozum agenezisi olmak üzere bir grup serebral orta hat defektlerini içerir ve % 35 sıklıkla hidrosefalili ile birlikte (3).

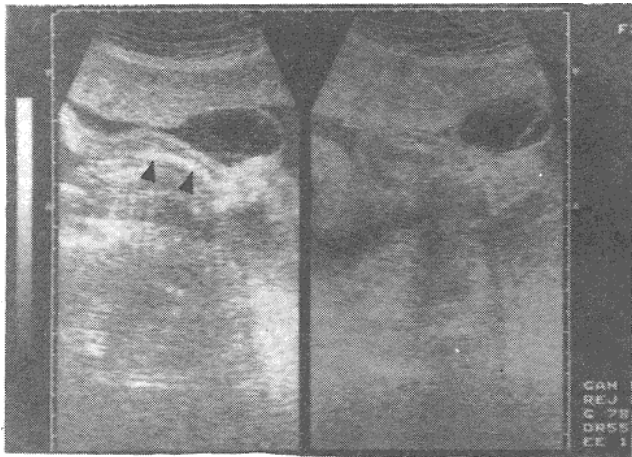
Holoprosensefali en şiddetli ventral indüksiyon hastalığıdır. Embriyolojik prosensefalonun divertikülasyonundaki bir yetersizlikten ortaya çıkar ve serebral oluşumların değişik derecelerdeki füzyonu ile sonuçlanır. Holoprosensefalinin doğumdaki insidensi bilinmemekte, spontan abortuslarda ise % 0.4 olarak tespit edilmektedir. Etiyolojisi karışık olup olguların çoğunda anomali izole ve sporadiktir (14). Kromozo-

mal aberasyonlarla ilişkisi iyi dökümente edilmiş olup holoprosensefali trisomy 13'lü infantların % 62'sinde bulunmaktadır. Ayrıca olgularda otozomal geçiş de tanımlanmıştır (15). Holoprosensefalinin en belirgin formu olan alobar varyantında interhemisferik fissür, falks serebri üçüncü ventrikül, nörohipofiz yanısıra olfaktor bulbus ve traktı da yoktur. Holoventrikül olarak tanımlanan tek primitif bir ventrikül varolup talamuslar orta hatta füzyonedir. Holoprosensefalinin alobar varyasyonunun prenatal tanısı da bu tek primitif ventrikülün belirlenmesine dayanır. Semilobar holoprosensefalide iki serebral hemisfer posteriora doğru parsiyel seperasyon gösterir. Fakat alobar varyantta olduğu gibi tek bir ventriküler kavite bulunur (3,16). Alobar ve semilobar holoprosensefali sıklıkla mikrosefali, daha az sıklıkla da makrosefali ile birliktedir. Alobar holoprosensefali hayatın ilk günleri ya da haftaları içinde ölümle sonuçlanır. Semilobar holoprosensefalilerde daha uzun bir süreyle görülebilir (17).

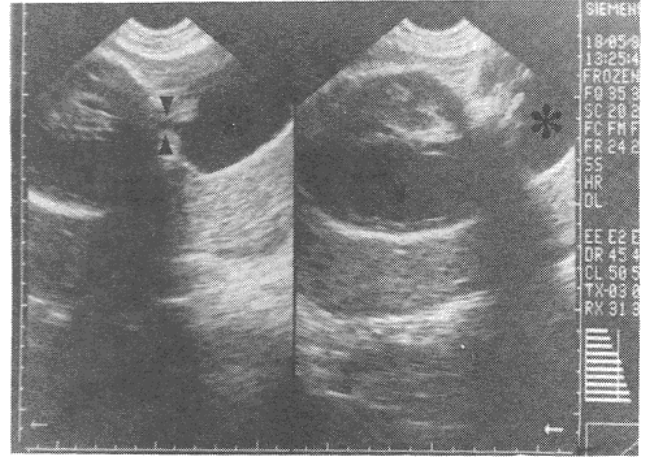
Korpus kallozum agenezisi (KKA), insidensi ise 1/19000 ile 1/100 arasında bildirilmektedir (18). Etiyolojisi açık değildir. KKA kromozomal aberasyonlar, özellikle de trisomy 18 ile birlikte bulunabilir. Aynı zamanda Aicardi, Andermann, acrocallozal ve FG sendromu gibi olaylar içeren şiddetli genetik sendromların bir parçasıdır (3).

KKA'nde değişmez bir şekilde lateral ventrikül korpuslarında laterale belirgin seperasyon, oksipital ve atrial hornlarda genişleme sözkonusudur. Üçüncü ventrikül sıklıkla genişlemiş ve korpus kallozumun yokluğuna bağlı yukarıya doğru yer değiştirmiştir (3).

KKA'nin prenatal tanısı mümkün olup en göze çarpan sonografik bulgu olguların hemen tümünde görülen kolposefalidir. Üçüncü entrikülün yukarıya doğru yer değişikliği oldukça spesifik bir bulgu olmakla beraber vakaların sadece yarısında bulunur. Koronal plandan yapılan US incelemelerde korpus kallozumun yokluğu direkt olarak da belirlenebilir. KKA'lı hastalar genelde asemptomatiktir. Ancak bazı hastalarda mental retardasyon, nörojenik anormaliler ve psikolojik abnormaliteler de görülebilmektedir (3).



Resim 4. İçinde nöral oluşumlar içermeyen ve sadece meninklerin protrüzyonu sonucu gelişmiş lumbal bölgedeki meningeal (*) protrüzyonu sonucu gelişmiş lumbal bölgedeki meningeal (*) protrüzyonu (normal vertebral oluşumlar ekojenik yapılar şeklindedir (ok uçları)).



Resim 5. İn utero kranial meningesel olgusuna ait US görüntülerinde, kranial defektten (ok uçları) sadece meninklerin protrüzyonuna bağlı gelişmiş kistik lezyon (*) görülmektedir. Fetusta ayrıca ventriküler dilatasyon (v) mevcuttur.

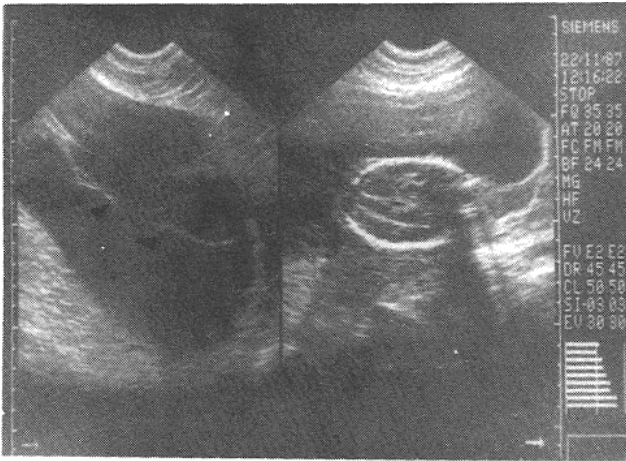
Destruktif Beyin Lezyonları

Porensfali, serebral dokuda ventriküler sistem, subaraknoid bölge ya da her ikisi ile ilişkili olabilen genellikle unilateral bir lezyondur (19,20). Schizensefali, serebral dokuda bilateral ve simetrik yarıklarla karakterizedir ve sıklıkla mikrosefali ile birlikte görülür (3).

Hidranensefali, ensefaloklastik porensfalinin ekstrem bir formu olarak kabul edilir. Etiyolojisinde toxoplazmosis ve sitomegalovirüs içeren konjenital enfeksiyonlar ve internal karotid arterlerin atrezisi ya da intrauterin oklüzyonu sorumlu tutulmaktadır. Serebral hemisferlerin büyük bir kısmı kistik kavitelerle doldurulmuştur. Fetal beyin içindeki bu kaviteler US ile kolaylıkla belirlenebilmektedir. Ayırıcı tanı şiddetli hidrosefali, holoprosensefali ve intrakranial kistler ile yapılmalıdır. Hidranensefalide en değerli sonografik bulgular sıvı dolu intrakranial kavite içinde çıkıntı yapan intakt beyin sapı ve lezyonu çevreleyen korteksin bulunmamasıdır (3,21).

Sinir Hücrelerinin Proliferatif Hastalıkları

Bu ana grup altında mikrosefali ve megalensefali irdelenecektir. Mikrosefali kafatası ile yüz arasında tipik bir orantısızlık olarak nitelendirilir. Beyin normalden küçüktür (mikroensefali). Olgularda makrogri, mikrogri ve agriyi ihtiva eden abnormal konvolüsyonel patterler, ventriküler dilatasyon sıklıkla bulunur. Yanısıra mikrosefali, porensfali, lysensefali ve holoprosensefalik olgularda sıklıkla görülür (3). Bu yüzden mikrosefali ayrı bir klinik antite olarak düşünülmemelidir. Mikrosefalik infantlardaki total hücre sayısı ve beyin kitlesinin azlığı ve baş boyutunun azalması arasındaki ilişki iyi tespit edilmelidir. Ancak bazı otörler (22) baş çevresinin normalin -2 standart deviasyonunu kriter olarak alırlarken diğerleri (23) -3'ü kabul etmektedirler. Yine de fetal mikrosefalinin tanısında tek başına ölçümlerin başarısı son adet tarihindeki yanlışlıklar, intrauterin gelişme geriliği gibi sebeplerle sınırlı kalabilir.



Resim 6. Kistik bigroma. Baş-boyun bileşkesinden başlayarak boyuna doğru uzanan, içerisinde ince septalar (ok uçları) ihtiva eden kistik lezyon görülmektedir. Kranial kemiklerde defekt gözlenmemektedir.

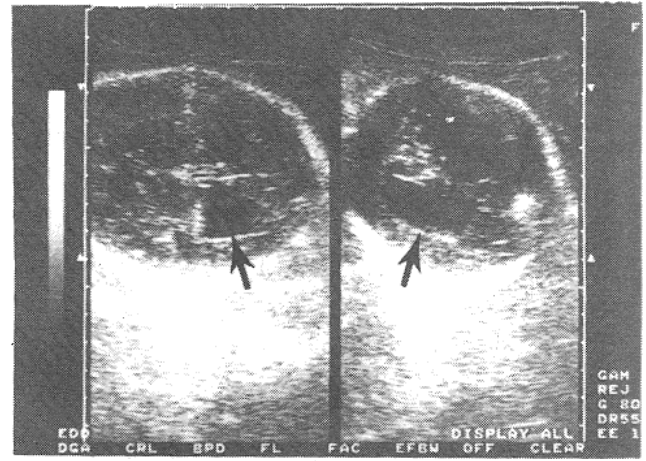
Megalensefali (abnormal geniş büyük beyin), normal bireylerde ve zeka düzeyi yüksek kişilerde bulunabilmekle beraber mental retardasyon ve nörolojik bozukluklarla birlikte de olabilir. Megalensefali aynı zamanda konjenital anomaliler ve Beckwith-wideman sendromu, akondroplazi, nörofibromatozis ve tuber-skleroz gibi sendromların bir parçası olarak görülebilir (24). Unilateral megalensefali bir lob ya da hemisferin aşırı gelişmesi ile karakterize etyolojisi bilinmeyen nadir bir anomalidir. US'de kitle etkisi olmaksızın serebral hemisferlerden birinde genişleme, orta hatoluşumlarında şift ve ılımlı ipsilateral ventrikülo-megali belirlenir. Etkilenen olgularda mental retardasyon ve kontrol altına alınamayan nöbetler tanımlanmıştır (3,24).

Koroid Pleksus Anomalileri

Bu grup patolojiler arasında en yaygın görüleni Koroid pleksus papillomudur. Koroid pleksus papillomu sıklıkla konjenital orijinli nöroektodermal neoplazmadır. En sık lateral ventriküllerin atriumu seviyesinde bulunur. Ancak 3'üncü ve 4'üncü ventriküller içinde de tanımlanmıştır. Koroid pleksus papillomu sıklıkla hidrosefali ile birlikte görülür. Hidrosefali intra-ventriküler obstrüksiyon ve/veya BOS'un normalden fazla yapımı sonucunda gelişmektedir. Görünme oranı rutin ikinci trimester sonogramlarında % 4 olarak bildirilmektedir (3).

KAYNAKLAR

1. Fiske CE, Filly RA: Ultrasound Evaluation of the Normal and Abnormal Fetal Neural Axis. Radiol Clin North Am, 20: 285, 1982.
2. Grannum P, Pulu G: Inutero Neurosonography the Normal Fetus and Variations in Cranial Size. Semin Perinatol, 11: 98-101, 1987.
3. Pulu G, Romero R, Rizzo N, Gabrielli S, Perola A, Bovicelli L: Prenatal Diagnosis of Cerebro-spinal Anomalies. In Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeanty P, James E (eds): The Principles and Practice of Sonography in Obstetrics and Gynecology. East Norwalk: Appleton 6 Lange, 211-24, 1991.
4. Kurtz AB, Wagner RJW, Kurtz RJ: Analysis of Biparietal Diamtr as an Accurate Indicator of Gestational Age. J Clin Ultrasound, 8:



Resim 7. Fetal porensencefali. Beyinde tek taraflı ve uniloküle, ventriküler sistem ile ilişkili kistik kavite (oklar) görülmektedir.

- 319-22, 1980.
5. Cambell S, Thoms A: Ultrasound Measurement of the Fetal Head to Abdomen Circumference Ratio in the Assessment of Growth Retardation. Br J Obstet Gynecol, 89: 165-68, 1982.
6. Goldsteinn I, Reece EA, Pulu G: Cerebellar Measurements Using Sonography in the Evaluation of Fetal Growth and Development. Am J Obstet Gynecol, 156: 1065-68, 1987.
7. Myrianthopoulos NC: Epidemiology of Central Nervous System Malformations. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 139-71, 1977.
8. Freeman Rk, Mc Quown DS, Secrist LJ: The Diagnosis of Fetal hydrocephalus Before Viability. Obstet Gynecol, 49: 109-14, 1977.
9. Callen PW, Chooljian D: The Effect of Ventricular Dilatation Upon biometry of the Head. J Ultrasound Med, 5: 17-21, 1986.
10. Pulu G, Romero R, De Palma L: Antenatal Diagnosis and Obstetrical Management of Dandy-Walker Syndrome. J Reprod Med, 31: 1017-20, 1986.
11. Laurence KM, Carter CO, David PA: Major Central Nervous System Malformations in South Wales: Incidence, Local variations, and Geographical Factors. Brit J Prev Soc Med, 22: 146-50, 1968.
12. Nicolaides KH, Campbell S, Gabbe SG: Ultrasound Screening for Spina Bifida: Cranial and Cerebellar Signs. Lancet, 2: 72-75, 1986.
13. Lomber J: Results of Treatment of Myelomeningocele. Dev Med Child Neurol, 13: 279-81, 1971.
14. Matsunaga E, Shiota Y: Holoprosencephaly in Human Embryos: Epidemiological Studies of 150 Cases. Teratology, 16: 261-66, 1977.
15. Battin JJ: Congenital Malformations and Chromosomal Abnormalities. Fetal Therapy, 1: 68-72, 1986.
16. Pulu G, Romero R, Rizzo N, Gabrielli S, Perola A, et al: Criteria for the Antenatal Diagnosis of Holoprosencephaly. Am J Perinatol, 4: 41-45, 1987.
17. De Myer W: Holoprosencephaly. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 431-78, 1977.
18. Ettlinger G: Agenesis of Corpus Callosum. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 285-97, 1977.
19. Yakovlev PI, Wadsworth RC: Schizencephalies: A study of the Congenital Clefts in the Cerebral Mantle. I: Clefts with Fused Lips. J Neuropathol Exp Neurol, 5: 116-20, 1946.
20. Yakovlev PI, Wadsworth RC: Schizencephalies: A study of the Congenital Clefts in the Cerebral Mantle. II: Clefts with Hydrocephalus and Lips Separated. J Neuropathol Exp Neurol, 5: 169-73, 1946.
21. Halsey JH, Allen N, Chamberline HR: Hydranencephaly. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds): Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam: Elsevier, 661-80, 1977.
22. O'Connell EJ, Feldt RH, Stickler GB: Head Circumference, Mental Retardation and Growth Failure. Pediatrics, 36: 62-65, 1965.
23. Book JA, Schut JW, Reed SC: A Clinical and Genetical Study of Microcephaly. Am J Ment Defic, 57: 637-40, 1953.
24. De Myer W: Megalencephaly in Children: Clinical Syndromes, Genetic Patterns, and Differential Diagnosis from Other Causes of Megalencephaly. Neurology, 22: 634-37, 1972.