

## EEN GEVAL VAN PROSENCEFALE HYPOPLASIE BIJ EEN DOODGEBOREN KALF

*A case of prosencephalic hypoplasia in a stillborn calf*P. Cornillie<sup>1</sup>, J. Laureyns<sup>2</sup>, P. Simoens<sup>1</sup><sup>1</sup> Vakgroep Morfologie<sup>2</sup> Vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde

Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

pieter.cornillie@UGent.be

## SAMENVATTING

In dit artikel wordt een geval beschreven van prosencefale hypoplasie bij een kalf, gekenmerkt door cerebrale aplasie, hypoplasie van het diencephalon en van het cerebellum, en een afgeplat schedeldak met een centraal defect (*cranioschisis*) opgevuld door abnormaal georganiseerd neuraal weefsel. Deze aandoening moet gedifferentieerd worden van anencefalie en hydrencefalie, die eveneens gekenmerkt worden door de afwezigheid van de grote hersenhemisferen. De drie vormen van cerebrale aplasie worden beknopt besproken en hun morfologische kenmerken worden omschreven om een duidelijk onderscheid tussen deze afwijkingen toe te laten.

## SUMMARY

In this report a case of prosencephalic hypoplasia in a stillborn calf is described. It is characterized by the absence of the cerebral hemispheres, malformation of the diencephalon and cerebellum, and an abnormally flattened calvaria with cranioschisis and encephalocele. The absence of the telencephalon is also typical of anencephaly and hydranencephaly, from which prosencephalic hypoplasia has to be differentiated. These three types of congenital malformations of the bovine brain are briefly discussed with special focus on their morphologic characteristics in order to allow a specific diagnosis.

## INLEIDING

De embryonale ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel is een zeer complex proces. Congenitale afwijkingen van hersenen en ruggenmerg behoren bijgevolg tot de meer frequent voorkomende aangeboren misvormingen bij de huisdieren (Latshaw, 1987). Bij de mens is de prevalentie van congenitale afwijkingen van het centraal zenuwstelsel in Europa ongeveer 1 op 1000 zwangerschappen (Anonymous, 1991; Boyd *et al.*, 2000), terwijl de Amerikaanse auteur Gilbert (2000a) zelfs gewaagt van 1 op 500. De drie meest voorkomende afwijkingen in het onderzoek van Boyd *et al.* (2000) waren anencefalie (31%), spina bifida (46%) en encefalocoele (6%).

De aanleg van het centrale zenuwstelsel gebeurt zeer vroeg in de embryonale ontwikkeling. Deze neurulatie is de eerstvolgende fase na het ontstaan van de drie kiembladen (gastrulatie). Ze vindt bij het rund

plaats tussen de 14<sup>e</sup> en 19<sup>e</sup> dag van de ontwikkeling (Noden en de Lahunta, 1985). Bij het voltooiën van de gastrulatie in het caudale deel van het embryo is de neurulatie in het craniale deel reeds vergevorderd (Gilbert, 2000a). Onder inductie van de chorda dorsalis verdikt het bovenliggende ectoderm tot een neuraalplaat (Latshaw, 1987). Het rostrale deel van de neuraalplaat, waaruit de hersenen ontstaan, wordt breder aangelegd. In de mediaanlijn ontstaat vervolgens een groeve, terwijl aan de laterale rand van de neuraalplaat twee plooien (neurale wallen) opkomen die naar elkaar toegroeien en aldus de neuraalgroeve overdekken. Bij samenkomst van de neurale wallen gaan deze met elkaar versmelten, waardoor het primitieve centrale zenuwstelsel een cilindrische vorm krijgt (Noden en de Lahunta, 1985). De cilindervormige neuraalbuis blijft rostraal en caudaal kortstondig open (rostrale en caudale neuroporus). De rostrale

neuroporus sluit het eerst. Bij de mens duurt dit proces een paar uur, terwijl de neuroporus caudalis pas een dag later begint te sluiten en nog een volle dag nodig heeft om dit proces te voltooien (O'Rahilly en Muller, 1989). Na het sluiten van de rostrale neuroporus splitst de neuraalbuis zich af van het oppervlakte-ectoderm (Hoving *et al.* 1990). Dit gebeurt door een omschakeling in de expressie van adhesiemoleculen, waarbij E-cadherine wordt vervangen door N-cadherine en N-CAM (Gilbert, 2000a). Bij de zoogdieren spelen de genen *Pax3*, *sonic hedgehog*, *openbrain* en *MacMARCKS* een cruciale rol in de neurulatie (Chen *et al.* 1996; Gilbert, 2000a). Het rostrale segment van de neuraalbuis, waaruit de hersenen en de hersenstam zich ontwikkelen, bestaat initieel uit drie hersenblaasjes. Van rostraal naar caudaal zijn dit het prosencephalon, het mesencephalon en het rhombencephalon. Na het sluiten van de rostrale neuroporus deelt het prosencephalon zich op in het telencephalon, waaruit de cerebrale hemisferen en het rhinencephalon zich gaan ontwikkelen, en het diencephalon waarin als belangrijkste componenten de thalamus en hypothalamus ontstaan. Gedurende de rest van de foetale ontwikkeling blijft het centrale zenuwstelsel zich anatomisch en histologisch differentiëren. De histologische differentiatie eindigt bij het rund omstreeks de geboorte, terwijl dit proces bij de mens pas drie jaar na de geboorte voltooid is (Noden en de Lahunta, 1985).

Wanneer een mens of een dier geboren wordt zonder grote hersenhemisferen kunnen verschillende oorzaken aan de basis liggen van deze afwijking (Jubb en Huxtable, 1993). Dergelijke cerebrale aplasie kent echter niet alleen diverse oorzaken, maar eveneens verschillende vormen, namelijk prosencefale hypoplasie, anencefalie en hydrencefalie. Deze casuïstiek, waarbij een geval van boviene prosencefale hypoplasie beschreven wordt, heeft tot doel dieper in te gaan op de verschillende vormen van cerebrale aplasie en de diverse oorzaken daarvan.

## CASUÏSTIEK

Op 9 april 2003 werd een dierenarts van de vakgroep Verloskunde, Voortplanting en Bedrijfsdiergeneeskunde geroepen bij een Oost-Vlaams Wit-Rood rund in partu. Hoewel de koe a terme was en voorheen reeds tweemaal probleemloos gekalfd had, verliep deze partus minder vlot. Bij vaginaal onderzoek werd een levenloos kalf aangetroffen waarvan de loskomende beharing aantoonde dat het reeds enkele dagen dood was. Bij verdere exploratie werd een afgeplat

schedeldak met centraal een opening ter grootte van een duimbreedte waargenomen.

Na verlossing per vias naturales werd het kalf overgebracht naar de faculteit Diergeneeskunde en verder onderzocht in de vakgroep Morfologie. Bij inspectie en palpatie werd een huid- en schedeldakdefect (*cranioschisis*) met een diameter van drie centimeter vastgesteld waardoor een kleine massa ondefinieerbaar weefsel zichtbaar was dat het schedeldefect opvulde (Fig. 1). De aanleg van het aangezicht en de neus- en mondholte was normaal. Bij het villen moest de subcutis cirkelvormig rond het schedeldefect ingesneden worden, omdat de onderhuid verbonden was met het weefsel dat doorheen het defect naar buiten kwam (Fig. 2).

Na wegname van het schedeldak en de schedelwand viel op dat de schedelholte een klein volume had en enkel met de kleine hersenen en de hersenstam was opgevuld. Bij nader onderzoek bleken beide grote hersenhemisferen en het rhinencephalon totaal afwezig. Ter hoogte van het diencephalon waren de hypofyse en een zwak uitgebouwde epifyse waar te nemen, waar caudaal het tectum mesencephali (corpora quadrigemina) op aansloot. De cerebellaire hemisferen waren hypoplastisch, maar de cerebellaire folia waren duidelijk aanwezig. Van de vermis cerebelli waren de meest ventrale delen (de rostrale en caudale uiteinden) aantoonbaar, maar het overgrote deel was niet aflijnbaar van de rest van het cerebellum. Aan de ventrale zijde van het metencephalon was de pons niet aan te tonen, terwijl het verlengde merg (myelencephalon) een normaal uitzicht had. Het meest rostrale deel van de hersenmassa bestond uit een kleine stomp ondefinieerbaar weefsel dat de opening in het schedeldak had opgevuld en verbonden was met de subcutis (Fig. 3). Beide ogen waren normaal aangelegd.

## DISCUSSIE

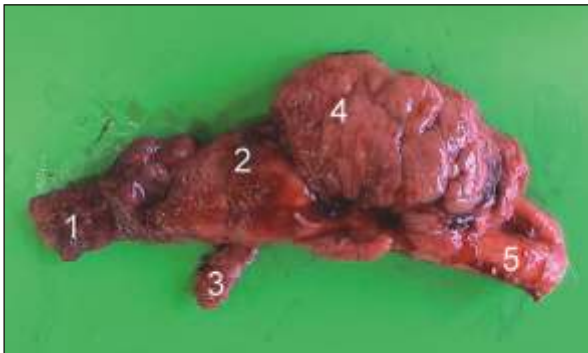
Gevallen van prosencefale hypoplasie bij de huisdieren werden nog maar weinig beschreven en worden niet zelden verward met anencefalie (de Lahunta, 1983). Zo bevat het verzamelwerk van Joest (1968) over veterinaire pathologie een afbeelding van kalverhersen met hetzelfde uitzicht als in de hier beschreven casuïstiek om de term anencefalie te illustreren (Fig. 4). Beide congenitale afwijkingen hebben echter een duidelijk verschillende oorsprong. Hydrencefalie is een derde congenitale malformatie die eveneens gekenmerkt wordt door de afwezigheid van



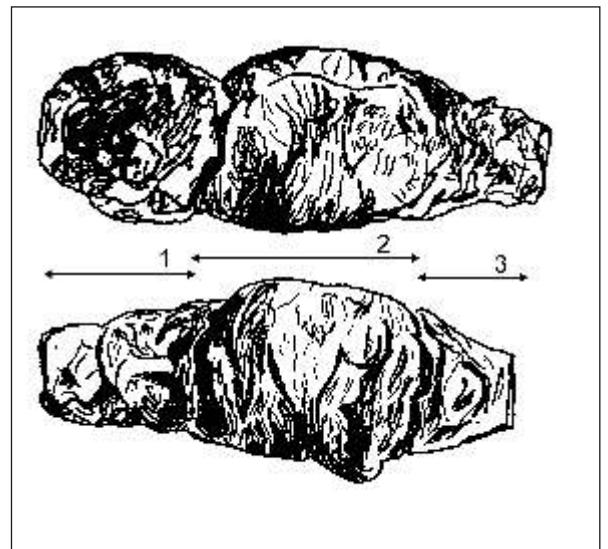
**Figuur 1.** Uitwendige kenmerken van het kalf met prosencefale hypoplasie: afgeplat schedeldak en cranioschisis.



**Figuur 2.** Dorsaal aanzicht van het schedeldakdefect (na wegname van de huid) met ondefinieerbaar neuraal weefsel ter hoogte van het defect.



**Figuur 3.** Linker zijaanzicht van de misvormde hersenen. 1: Ondefinieerbare massa neuraal weefsel, 2: tectum mesencephali, 3: hypofyse, 4: hypoplastische cerebellaire hemisferen, 5: verlengde merg.



**Figuur 4.** Vergelijkende tekening van twee hersenpreparaten. Boven: Dorsaal aanzicht van de hersenen van een kalf beschreven als anencefalie door Joest (schets naar een foto uit Joest, 1968). Onder: Dorsaal aanzicht van de hersenen van het kalf beschreven in deze casuïstiek. 1: ondefinieerbare massa neuraal weefsel, 2: kleine hersenen, 3: verlengde merg.

de grote hersenen, maar die duidelijk van beide vorige afwijkingen moet onderscheiden worden.

Echte **prosencefale hypoplasie** wordt slechts duidelijk gedefinieerd en beschreven in de werken van de Lahunta (de Lahunta, 1983; Noden en de Lahunta, 1985; Summers *et al.*, 1995). Naast alle in deze casuïstiek waargenomen afwijkingen vermeldt hij dat deze dieren wel levend geboren kunnen worden met een zeer beperkte levensverwachting van hooguit enkele dagen. Ze kunnen slechts extreme pijnstimuli waarnemen, waarbij ze ongecoördineerd proberen weg te spartelen of heftig met de kop schudden om de pijn te ontwijken. Ze zijn blind, maar niet doof. Men heeft zelfs beschreven dat deze kalveren in staat zijn recht op te staan en te zuigen.

Prosencefale hypoplasie ontstaat wanneer de scheiding tussen het ectoderm (integument) en de neuralebuis ter hoogte van de neuroporus rostralis mislukt en deze laatste niet sluit (de Lahunta, 1983).

Het telencephalon, waaruit de grote hersenhemisferen ontstaan, kan zich in dit geval niet ontwikkelen. Via de neuroporus kan amnionvocht de schedelholte binnendringen en dit vocht is verantwoordelijk voor de degeneratie van het hersenweefsel (Gilbert, 2000a).

De term “prosencefale hypoplasie” is een valabele naam voor deze specifieke vorm van telencefale aplasie en vormt een soort compromis tussen bruikbaarheid en anatomische accuraatheid (Jubb en Huxtable, 1993). Ze refereert immers aan een afwijking die ontstaat in een fase vóór de opsplitsing van het prosencephalon in het telencephalon en het diencephalon. De telencefale structuren, namelijk het cerebrum en

het rhinencephalon, worden nadien niet uitgebouwd, terwijl het meer caudaal gelegen diencephalon zich wel ontwikkelt.

De etiologie en predisponerende factoren van prosencefale hypoplasie zijn weinig gedocumenteerd. De Lahunta (1983) geeft geen onderliggende verklaring voor die afwijking. Bij experimenten bij proefdieren is een aantal etiologische agentia geïdentificeerd, maar geen enkele ervan veroorzaakt specifiek prosencefale hypoplasie. De blootstelling van muizenembryo's en -foetussen aan arsenicum (Tabocova *et al.*, 1996), methanoldampen (Bolon *et al.*, 1994), halogeenvormingen om drinkwater te ontsmetten (Hunter *et al.*, 1996), steroidale oestrogenen en andere stoffen met oestrogene werking (Beyer *et al.*, 1989), en acetaminophen bij dieren met glutathiondepletie (Stark *et al.*, 1989) leidde onder andere tot prosencefale hypoplasie en een open neuroporus rostralis, maar ook tot andere neuraalbuisdefecten of congenitale afwijkingen van niet-neurologische aard.

**Anencefalie** ontstaat wanneer in het rostrale segment van de zich vormende neuraalbuis de neurale wallen niet naar elkaar toegroeien en dus niet met elkaar versmelten, waardoor in deze regio geen cilindervormige neuraalbuis wordt gevormd. Sluiten andere delen van de neuraalbuis evenmin, dan spreekt men van *craniorachischisis*, terwijl bij *spina bifida* enkel een caudaal stuk van de neuraalbuis niet sluit. Bij anencefalie wordt de vrucht geboren zonder schedeldak. Het aplastische neurale weefsel ligt dan aan het lichaamsoppervlak (Sadler, 1985). De ogen kunnen aanwezig zijn omdat deze zich beginnen te ontwikkelen vóór de differentiatie van het telencephalon. Behalve de grote hersenen zijn ook grote delen van het diencephalon niet aangelegd. Vaak zijn bij anencefalie ook de neus en de kaken misvormd (Joest, 1968).

Er is veel onderzoek verricht naar de oorzaak van anencefalie. Naast de hoger vernoemde genen spelen foliumzuur (vitamine B12) en cholesterol een centrale rol bij het sluiten van de neuraalbuis (Gilbert, 2000b). Net vóór het sluiten van de neuraalbuis, wanneer de neurale wallen in appositie zijn maar nog niet versmolten zijn, ziet men op die plaats een hoge expressie van het 'folate-binding protein 1' (Saitsu *et al.*, 2003). Foliumzuur is een co-factor van een enzyme dat homocysteïne omzet in methionine en er bestaan sterke vermoedens dat homocysteïne het sluiten van de neuraalbuis belet (Gilbert, 2000b). Daarom wordt aangeraden het dieet van vrouwen rond de conceptie

en in de vroege zwangerschapsperiode aan te vullen met 0,4 mg foliumzuur per dag, waardoor het risico op neuraalbuisdefecten met de helft verminderd kan worden (Seller, 1995; Parodi, 1997; Gilbert, 2000a). Bij muizen die door knock-out technieken of medicamenteuze behandeling niet meer in staat zijn cholesterol te synthetiseren, werden eveneens dergelijke afwijkingen waargenomen (Gilbert, 2000b). In tegenstelling tot de problematiek bij de mens komt anencefalie slechts zeer zelden voor bij huisdieren (Latshaw, 1987).

**Hydrencefalie** is een congenitale afwijking waarbij de grote hersenhemisferen vervangen zijn door twee dunwandige vesikels die gevuld zijn met cerebrospinaal vocht en omgeven zijn door de leptomeninx, een gliale membraan en resten ependymweefsel. In de Engelstalige literatuur wordt deze afwijking als "hydranencephaly" betiteld, terwijl in de *Nomina Embryologica Veterinaria* (1994) in deze term het infix -an- niet voorkomt en men dus officieel hoort te spreken van hydrencephalie.

Bij deze afwijking is het volume van de schedel of schedelholte niet uitgezet en is er, in tegenstelling tot de vorige afwijkingen, geen defect in het schedeldak. Aan de basis ligt een stoornis ter hoogte van de mantellaag van de grote hersenen waarbij de mitose, de corticale migratie en de differentiatie van neurectodermale cellen verhinderd wordt (Latshaw, 1987). Deze stoornis ontstaat tengevolge van een vasculair defect of een virale infectie (Noden en de Lahunta, 1985; Latshaw, 1987). Het is aangetoond dat een infectie met het Blauwe Tongziekte virus of het Akabanevirus tijdens de vroege dracht aanleiding kan geven tot hydrencefalie bij kalveren. Deze kalveren worden levend geboren maar zijn blind, atactisch en kunnen niet zuigen. Bij een infectie met het Akabanevirus kan de hydrencefalie gepaard gaan met arthrogrypose (de Lahunta, 1983; Radostits *et al.*, 2000). Beide virussen komen in onze streken niet voor. Het Akabanevirus werd beschreven in Australië, Japan en Korea, terwijl het Blauwe Tongziekte virus voorkomt in tropische en subtropische gebieden tussen 40° NB en 35° ZB. Het virus is sterk afhankelijk van het voorkomen van een tussengastheer die enkel in deze regio voorkomt (kleine muggetjes (*Culicoides spp.*)), maar kan ook venerisch overgedragen worden (Radostits *et al.*, 2000). Hoewel aangenomen wordt dat de muggetjes in ons klimaat niet kunnen overleven, wordt de spreiding van het virus en de tussengastheer buiten de (sub)tropische gordel nauwlettend in de gaten gehou-

den door *het Office International des Épizooties* (2003). Ook in België behoort Blauwe Tongziekte, die in eerste instantie een gevreesde schapenziekte is, tot de aangifteplichtige ziekten.

## BESLUIT

Congenitale afwijkingen van de hersenen gekenmerkt door de afwezigheid van het telencephalon kunnen voorkomen onder verschillende vormen die elk een aparte etiologie kennen. Het correct identificeren van de afwijking aan de hand van de morfologie is de eerste stap in de speurtocht naar de onderliggende etiologie en pathogenese.

## LITERATUUR

- Anonymous (1991). Prevalence of neural tube defects in 20 regions of Europe and the impact of prenatal diagnosis, 1980-1986. EUROCAT Working Group. *Journal of Epidemiology and Community Health* 45, 52-58.
- Beyer B. K., Stark K. L., Fantel A. G., Juchau, M. R. (1989). Biotransformation, estrogenicity, and steroid structure as determinants of dysmorphogenic and generalized embryotoxic effects of steroidal and nonsteroidal estrogens. *Toxicology and Applied Pharmacology* 98, 113-127.
- Bolon B., Welsch F., Morgan K. T. (1994). Methanol-induced neural tube defects in mice: pathogenesis during neurulation. *Teratology* 49, 497-517.
- Boyd P. A., Wellesley D. G., De Walle H. E., Tenconi R., Garcia-Minaur S., Zandwijken G. R., Stoll C., Clementi M. (2000). Evaluation of the prenatal diagnosis of neural tube defects by fetal ultrasonographic examination in different centres across Europe. *Journal of Medical Screening* 7, 169-174.
- Chen J., Chang S., Duncan S. A., Okano H. J., Fishell G., Aderem A. (1996). Disruption of the MacMARCKS gene prevents cranial neural tube closure and results in anencephaly. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93, 6275-6279.
- de Lahunta A. (1983). The development of the nervous system. In: *Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology, second edition*, W. B. Saunders Company, London, p. 24.
- Gilbert S. F. (2000a). The central nervous system and the epidermis. In: *Developmental Biology, sixth edition*, Sinauer Associates Inc., Massachusetts, U.S.A., p.383-385.
- Gilbert S. F. (2000b). The ecogenetics of neural tube closure. [online supplement van *Developmental Biology*, S. F. Gilbert edit., sixth edition (zie referentie hierboven)] Website: <http://www.devbio.com/chap12/link1202.shtml>
- Hoving E. W., Vermeij-Keers C., Mommaas-Kienhuis A. M., Hartwig N. G. (1990). Separation of neural and surface ectoderm after closure of the rostral neuropore. *Anatomy and Embryology* 182, 455-463.
- Hunter E. S. 3rd, Rogers E. H., Schmid J. E., Richard A. (1996). Comparative effects of haloacetic acids in whole embryo culture. *Teratology* 54, 57-64.
- Joest E. (1968). Zentrales Nervensystem. In: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie der Haustiere*, 3. Auflage, Band III, Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg, p. 213-214.
- Jubb K. V. F., Huxtable C. R. (1993). The nervous system. In: Jubb K. V. F., Kennedy P. C., Palmer N. C. (editors). *Pathology of domestic animals* (vol. 1) 4th edition, Academic Press Inc., San Diego, p. 272.
- Latshaw W. K. (1987). The nervous system. In: *Veterinary Developmental Anatomy, A Clinically Oriented Approach*, B. C. Dencker Inc., Toronto, Philadelphia, p. 249-264.
- Noden D. M., de Lahunta A. (1985). Central nervous system and eye. In: *The Embryology of Domestic Animals, Developmental Mechanisms and Malformations*, Williams & Wilkins, London, p. 94-115.
- Nomina Embryologica Veterinaria, 1st edition (1994). The World Association of Veterinary Anatomists, Hannover, Zürich, p. 32.
- Office International des Épizooties (2003). Technical Disease Card: Bluetongue. Internetpagina met links op: [http://www.oie.int/eng/maladies/fiches/a\\_A090.htm](http://www.oie.int/eng/maladies/fiches/a_A090.htm)
- O'Rahilly R., Muller F. (1989). Bidirectional closure of the rostral neuropore in the human embryo. *The American Journal of Anatomy* 184, 259-268.
- Parodi P. W. (1997). Cow's milk folate binding protein: its role in folate nutrition. *Australian Journal of Dairy Technology* 52, 109-118.
- Radostits O. M., Gay C. C., Blood D. C., Hinchcliff K. W. (2000). Diseases caused by viruses and chlamydia – I. In: *Veterinary Medicine, A Textbook of the Diseases of Cattle, Sheep, Pigs, Goats and Horses, 9th edition*, W. B. Saunders Company Ltd., London, p. 1044 & 1128-1129.
- Sadler T. W. (1985). Central nervous system. In: *Langman's Medical Embryology*, William & Wilkins, London, p.360-361.
- Saitou H., Ishibashi M., Nakano H., Shiota K. (2003). Spatial and temporal expression of folate-binding protein 1 (Fbp1) is closely associated with anterior neural tube closure in mice. *Developmental Dynamics* 226, 112-117.
- Seller M. J. (1995). Multi-site neural tube closure in humans and maternal folate supplementation. *American Journal of Medical Genetics* 58, 222-224.
- Stark K. L., Harris C., Juchau M. R. (1989). Influence of electrophilic character and glutathione depletion on chemical dysmorphogenesis in cultured rat embryos. *Biochemical Pharmacology* 38, 2685-2692.
- Summers B. A., Cummings J. F., de Lahunta A. (1995). Malformations of the central nervous system. In: *Veterinary neuropathology*, Mosby, St.-Louis, p. 68-69.
- Tabocova S., Hunter E. S. 3rd, Gladen B. C. (1996). Developmental toxicity of inorganic arsenic in whole embryo: culture oxidation state, dose, time and gestational age dependence. *Toxicology and Applied Pharmacology* 136, 298-307.