

Ινιεγκεφαλία επί προώρου εμβρύου

Παρουσίαση περίπτωσης

Κεσσίδου Ναταλία, Ιωαννίδου Ελίνα, Καλαϊδόπουλος Παύλος,

Μπισχινιώτης Στ. Ιωάννης

Γενικό Νοσοκομείο Χαλκιδικής

Περίληψη

Η ανεγκεφαλία με ραχιοσχιστία αποτελεί ακραία περίπτωση παραμονής ανοικτού του νευρικού πόρου κατά το κεφαλικό πέρας και συνιστά βαριά διαταραχή της οργανογένεσης που είναι ασύμβατη με τη ζωή. Παρουσιάζουμε περίπτωση κολπικής αποβολής θνησιγενούς προώρου εμβρύου με αυτά τα χαρακτηριστικά. Σχολιάζουμε τα πιθανά προκλητικά αίτια, τη δυνατότητα έγκαιρης διάγνωσης και ηθικά ζητήματα σχετικά με την τύχη ενός τέτοιου κυήματος.

Όροι ευρετηρίου: Ελλείμματα του νευρικού σωλήνα

Διάπλαση ΚΝΣ

Ανεγκεφαλία και ραχιοσχιστία

Iniencephaly and rachioschisis in a non viable premature embryo

A case report

**Kessidou Natalia, Karipidou Elina, Kalaidopoulos Pavlos,
Bischiniotis Ioannis.**

Khalkidiki General Hospital, Greece

Abstract

Iniencephaly with rachioschisis is an extreme case of neural tube defect, which affects not only cranial cavity but the upper somites too. It is a great disorder of organogenesis not compatible with life. We present a case of vaginal abortion in a less followed up pregnancy in a young woman with hydramnion. We discuss the aspects of embryonic phase of organogenesis, the options of early diagnosis and moral issues concerning possible legal harvesting of tissue and organs.

Key words: neural tube defects
central nervous system formation
anencephaly
rachioschisis

Ινιεγκεφαλία επί θνησιγενούς προώρου εμβρύου

Παρουσίαση περίπτωσης

Κεσσίδου Ναταλία, Ιωαννίδου Ελίνα, Καλαϊδόπουλος Παύλος,

Μπισχινιώτης Στ. Ιωάννης

Γενικό Νοσοκομείο Χαλκιδικής

Εισαγωγή

Οι διαμαρτίες της διάπλασης του κεντρικού νευρικού συστήματος έχουν σημασία επειδή η σπουδή τους διδάσκει πολλά, όσον αφορά στις επιμέρους διαταραχές της ανάπτυξης και αποτελεί σήμερα αιχμή της γνώσεών μας όσον αφορά στη γενετική ρύθμιση των προβλημάτων της οργανογένεσης (Morison EJ 1975). Ο βασικός σκοπός είναι η πρόληψη, η έγκαιρη διάγνωση και ενδεχομένως η αποτροπή αυτών των επιπλοκών με εφαρμογή μεθόδων προγεννητικού ελέγχου και ενδεχομένως και διορθώσεων. Εκτίθενται η λεπτομέρειες της οργανογένεσης των στοιχείων του κεντρικού νευρικού συστήματος και ολοκληρώνεται η σπουδή της με βάση τη μελέτη της ακραίας αυτής διαμαρτίας περί τη διάπλαση.

Παρουσίαση περίπτωσης

Πρόωρη (32 εβδομάδων) παραμελημένη ως προς την παρακολούθηση κύηση θήλεος καταλήγει σε κοιλιακή αποβολή, εν γνώσει της θνησιγένειας του κυήματος και επί χαρακτηριστικού πολυαμνίου. Το έμβρυο είναι νεκρό, όπως αναμενόταν από τις απεικονιστικές εξετάσεις και αδυνατεί να ανανήψει. Παρουσιάζει τα ακόλουθα ευρήματα:

1. Ελλείπει εντελώς ο θόλος του κρανίου, ο εγκέφαλος εκπροσωπείται από μια μάζα εκφυλισμένου νευρικού ιστού που εκτίθεται κατ' επιφάνεια ξεχειλίζοντας από την ινιακή περιοχή, δίνοντας στην κεφαλή χαρακτηριστική εμφάνιση (εικ. 1).



Εικόνα 1. - Παντελής απουσία του θόλου – εκπροσώπηση του εκφυλισμένου νευρικού ιστού.

2. Οι οφθαλμοί προβάλλουν προς τα πρόσω, απουσιάζει ο αυχένας και οι επιφάνειες του προσώπου και του θώρακα παρουσιάζουν ενιαίο πεδίο (εικ. 2).



Εικόνα 2. - Θέση οφθαλμών και σχέση προσώπου προς το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα.

3. Το έλλειμμα είναι συνεχές με έναν ανοικτό νωτιαίο νευρικό σωλήνα κατά την αυχενική μοίρα και την ανώτερη θωρακική, ενώ απεικονίζονται και οι ανώτερη αντίστοιχοι σωμίτες (James WH et al 1981).



Εικόνα 3. – Ανοικτός αρχέγονος νευρικός σωλήνας και αυχενικοί σωμίτες εκτεθειμένοι.

4. Επειδή του έμβρυο δεν διαθέτει εκ των πραγμάτων την ανατακλαστική λειτουργία της κατάποσης, παρατηρείται πολυάμνιο. Η διαμαρτία αναγνωρίζεται ευχερώς κατά τον ακτινολογικό έλεγχο λόγω του ότι απουσιάζει εντελώς ο βρεγματικός και ο ινιακός θόλος του κρανίου (Yang W et al 2012, Cortazar Zugazaga A et al 2013).

Εμβρυονική φάση της διάπλασης

Η ινιεγκεφαλία χαρακτηρίζεται από την αποτυχία του κεφαλικού τμήματος του νευρικού σωλήνα να συγκλεισθεί, έτσι ώστε κατά τη γέννηση ο εγκέφαλος εκπροσωπείται από μια μάζα εκφυλισμένου νευρικού ιστού που εκτίθεται κατ' επιφάνεια. Για την καλύτερη κατανόηση της κατάστασης παρατίθενται τα παρακάτω για τη διάπλαση του ΚΝΣ.

Διαφοροποίηση των βλαστικών στιβάδων και θεμελίωση του σχήματος του σώματος (4^η – 8^η εβδομάδα της ανάπτυξης).

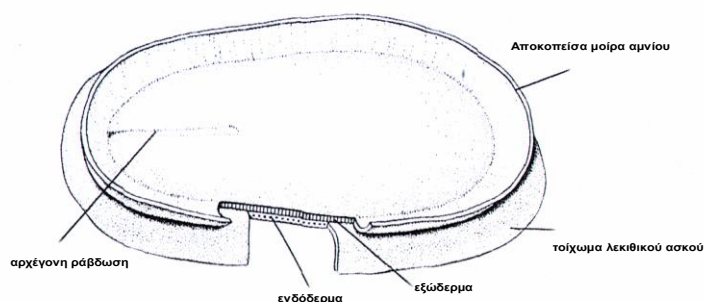
Κατά την διάρκεια της 4^{ης} – 8^{ης} εβδομάδας της ανάπτυξης, μια περίοδο που είναι γνωστή ως εμβρυονική περίοδος, κάθε μια από τις τρεις βλαστικές στιβάδες δίδει γένεση σε ένα αριθμό συγκεκριμένων ιστών και οργάνων. Σε γενικές γραμμές μπορεί να ειπωθεί ότι κατά το πέρας αυτής της περιόδου οι καταβολές τα κυρίων οργανικών συστημάτων έχουν ήδη τεθεί. Ως αποτέλεσμα του σχηματισμού των

οργάνων, το σχήμα του εμβρύου μεταβάλλεται σε μεγάλο βαθμό και τα κύρια χαρακτηριστικά του σώματος αναγνωρίζονται από το πέρας του δεύτερου μήνα της ανάπτυξης.

Λόγω του ότι το εξωτερικό σχήμα του εμβρύου εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανάπτυξη ιστών και οργάνων δεν είναι πάντοτε δυνατό να διαχωριστεί η ανάπτυξη του σχήματος του σώματος από εκείνο των βλαστικών στιβάδων.

Εξωδερμική βλαστική στιβάδα

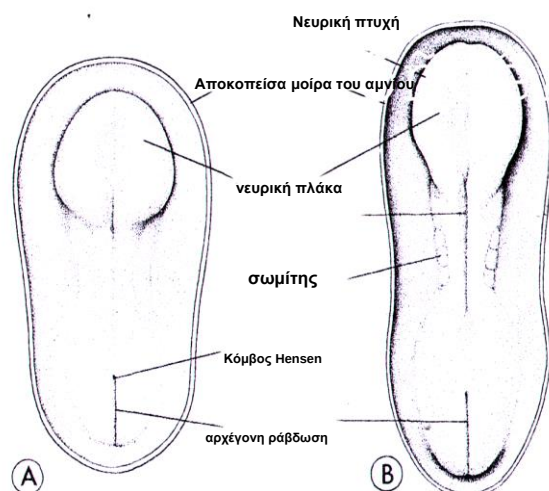
Κατά την είσοδο της τρίτης εβδομάδας της ανάπτυξης η εξωδερμική βλαστική στιβάδα έχει το σχήμα αποπλατυσμένου δίσκου, ο οποίος κατά την κεφαλική του μοίρα είναι ευρύτερος από ότι είναι στην ουραία (εικ. 1 και 2-A).



Εικόνα 1. – Σχηματική αναπαράσταση του βλαστικού δίσκου περί το πέρας της 2^{ης} εβδομάδας της ανάπτυξης. Η αμνιακή κοιλότητα έχει διανοιγεί προκειμένου να επιτραπεί η ραχιαία θέαση της εξωδερμικής βλαστικής στιβάδας. Με την ανασήκωση μιας μοίρας του λεκιθικού ασκού καταδεικνύονται οι εξωδερμική και η ενδοδερμική βλαστική στιβάδα σε στενή συνάφεια μεταξύ τους. Έχει ήδη εμφανιστεί η αρχέγονη ράβδωση.

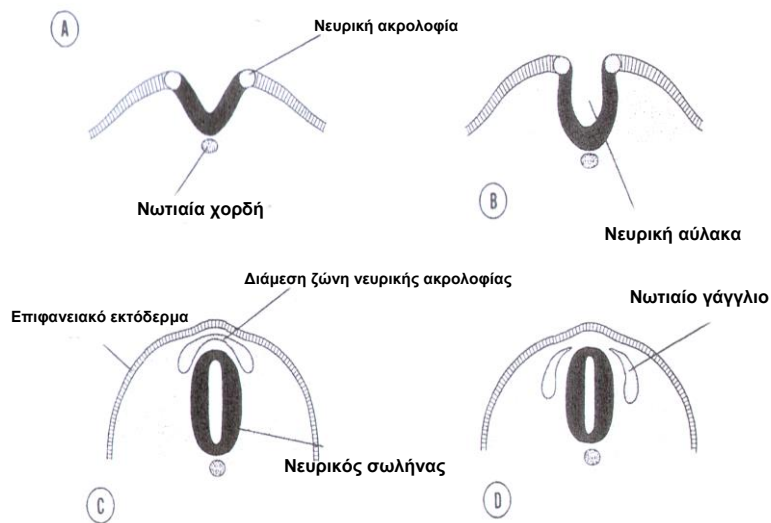
Ταυτόχρονα με το σχηματισμό της νωτιαίας χορδής, άλλωστε και λόγω της μορφογενετικής της επίδρασης, ο εκτοδερμικός δίσκος μεταβάλλεται κατά το σχήμα και δίνει γένεση στο κεντρικό νευρικό σύστημα.

Αρχικά το νευρικό σύστημα εμφανίζεται ως μία στρογγυλή ή ωοειδής πάχυνση του εκτοδέρματος κατά την κεφαλική περιοχή του εμβρύου (εικ. 2Α).



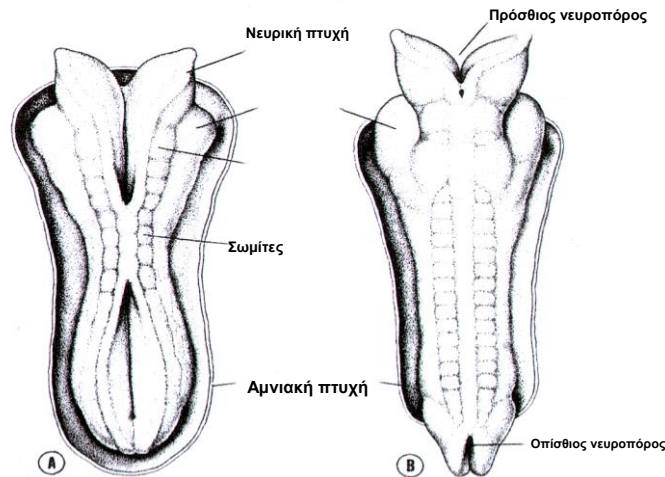
Εικόνα 2. – Α. Ραχιαία θέση της όψιμης προσωμιτικής φάσης της διάπλασης του εμβρύου (μήκους 1,4 mm. Το αμνίο έχει απομακρυνθεί. Η νευρική πλάκα είναι εμφανής. Β. Ραχιαία θέαση του ανθρωπίνου εμβρύου 20 ημερών. Η εμφάνιση των σωμιτών και η εμφάνιση της νευρικής αύλακας και των νευρικών πτυχών ολοκληρώνεται στη φάση αυτή.

Κατά το πέρας της τρίτης εβδομάδας, παρόλα αυτά, το έμβρυο έχει επιμηκυνθεί, λαμβάνοντας μορφή παντόφλας και η νευρική πλάκα βαθμιαία επεκτείνεται κατά την κατεύθυνση της αρχέγονης ράβδωσης (εικ. 2Β). Κατά τη διάρκεια των επομένων λίγων ημερών τα πλάγια πέρατα της νευρικής πλάκας ανυψώνονται προς σχηματισμό αύλακας, της νευρικής αύλακας (εικ. 2Β και εικ. 3Β).



Εικόνα 3. – Σχηματική αναπαράσταση τυπικών εγκάρσιων διατομών πιο ώριμων εμβρύων, που δείχνει το σχηματισμό των νευρικών πτυχών, της νευρικής αύλακας και του νευρικού σωλήνα. Τα κύτταρα της νευρικής ακρολοφίας αρχικά σχηματίζουν μια ενδιάμεση ζώνη μεταξύ του νευρικού σωλήνα και του επιφανειακού έξω βλαστικού δέρματος προς σχηματισμό των νωτιαίων και των κρανιακών αισθητικών γαγγλίων.

Βαθμιαία οι νευρικές πτυχές συμπλησιάζουν μεταξύ τους κατά τη μέση γραμμή, όπου και συμφύονται (εικ. 3). Αποτέλεσμα αυτής της σύμφυσης είναι ο σχηματισμός σωληνωτού μορφώματος, του νευρικού σωλήνα. Κατά το κεφαλικό και ουραίο πέρας του εμβρύου ο σωλήνας παραμένει ανοικτός προσωρινά και σε επικοινωνία με την αμνιακή κοιλότητα διαμέσου του πρόσθιου και οπίσθιου νευροπόρων (εικ. 4 παρακάτω).



Εικόνα 4. – Α. Ραχιαία θέαση ανθρωπίνου εμβρύου 22 ημερών. Επτά διακριτοί σωμίτες είναι ορατοί σε κάθε πλευρά του νευρικού σωλήνα. Β. Ραχιαία θέαση ανθρωπίνου εμβρύου 23 ημερών. Σχηματισμός του περικαρδιακού βλαστήματος εκατέρωθεν της μέσης γραμμής κατά τον κεφαλικό πόλο του εμβρύου.

Η σύγκλειση του προσθίου νευροπόρου γίνεται κατά την 25^η ημέρα περίπου (στάδιο 18 – 20 σωματιών). Το κεντρικό νευρικό σύστημα τότε ολοκληρώνεται ως ένας σωληνωτός σχηματισμός με στενή ουραία μοίρα, από την οποία θα προκύψει ο νωτιαίος μυελός και μια ευρύτερη κεφαλική μοίρα που χαρακτηρίζεται από έναν αριθμός διευρύνσεων, τα κρανιακά κυστίδια.

Εξωδερμική είναι επίσης η διάπλαση του έσω ωτός και του υαλοειδούς φακού που ακολουθούν. Η παρουσία αυτών των εξωδερμικής προέλευσης στοιχείων εκτός από την απουσία κρανιακού θόλου, μαζί με την συνέχεια του προσώπου σε επίπεδο με το πρόσθιο άνω θωρακικό τοίχωμα συμβάλλουν στην χαρακτηριστική αδρά παθολογοανατομική εικόνα του εμβρύου. Τα υπόλοιπα στοιχεία ως προς τη διάπλαση του κατωτέρου τμήματος του κορμού, της πυέλου και των κάτω άκρων δεν διαφέρουν του φυσιολογικού.

Μοριακή ρύθμιση της διάπλασης του εγκεφάλου

Ο κεφαλουραίος πολιτισμός του ΚΝΣ αρχίζει κατά τα πρωιμότερα στάδια της εμβρυϊκής διάπλασης κατά τη διάρκεια της φάσης του σχηματισμού του γαστριδίου και του σχηματισμού του

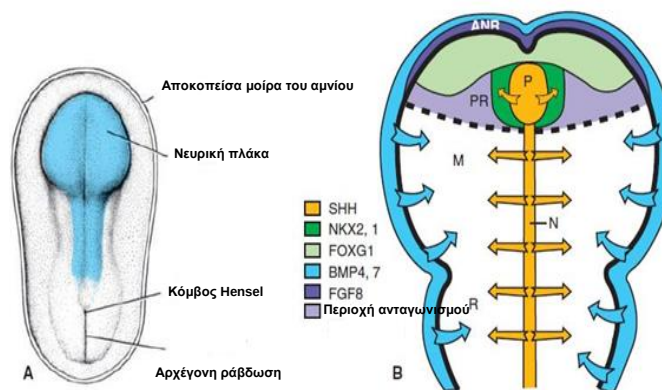
νευρικού σωλήνα (Nagai Takeharu et al 2000). Μετά τη θεμελίωση της νευρικής πλάκας, αρχίζει η σηματοδότηση για το διαχωρισμό του εγκεφάλου σε πρόσθιο εγκέφαλο, μέσο εγκέφαλο και οπίσθιο εγκέφαλο που προέρχεται από την ομάδα γονιδίων του ομοιοκυτίου (HOX) που εκφράζονται στο σχηματισμό της νωτιαίας χορδής, την προχορδιαία πλάκα και τη νευρική δεικνύουν μια πλειάδα προτύπων έκφρασης της σηματοδότησης των γονιδίων του ομοιοκυτίου (HOX). Τα γονίδια αυτά εκφράζονται σε αλληλεπικαλυπτόμενα πρότυπα με γονίδια κατά τη θέση 32 του συσσωματώματος των γονιδίων στα πλέον πρόσθια όρια και τα παράλογα λεγόμενα γονίδια, τα οποία δεικνύουν εντελώς μοναδικά πεδία έκφρασης. Τα γονίδια στο πέρας 32 επίσης παρουσιάζουν μια εντελώς πρώιμη έκφραση, έτσι ώστε μια θεμελιώνεται ένας χρονικός συσχετισμός προτύπων έκφρασης. Αυτά τα γονίδια συγκαθορίζουν τη χωροθετική διευθέτηση του οπίσθιου εγκεφάλου προσδιορίζοντας την ταυτότητα των ρομβομεριδίων και εξειδικεύοντας τα παράγωγά τους (Au KS et al 2010, Copp AJ 2013).

Ο τρόπος με τον οποίο επιτυγχάνεται αυτή η ρύθμιση δεν είναι απολύτως γνωστός, παρόλο που τα ρετινοειδή δηλαδή τα παράγωγα του ρετινοϊκού οξέος διαδραματίζουν αποφασιστικό ρόλο στην ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων (HOX). Για παράδειγμα, η περίσσεια του ρετινοϊκού οξέος, εκτρέπει την έκφραση των γονιδίων (HOX) προς τα πρόσω και προκαλούν τα πιο κρανιακή ρομβομερίδια να διαφοροποιηθούν προς τους αντίστοιχους ουρανούς τύπους. Η έλλειψη του ρετινοϊκού οξέος έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό υποπλαστικού οπίσθιου εγκεφάλου. Υπάρχει επίσης μια διαφοροποιητική αντίδραση στο ρετινοϊκό οξύ από τα γονίδια του ομοιοκυτίου με αυτά που βρίσκονται στη θέση 32 του συσσωματώματος να είναι πιο ευαίσθητα από εκείνα που βρίσκονται στη θέση 52 (Wu Gang et al 2011).

Η εξειδίκευση των περιοχών του πρόσθιου και του μέσου εγκεφάλου ρυθμίζονται από γονίδια περιέχοντα ομοπέδιο. Παρόλα αυτά, τα γονίδια αυτά δεν ανήκουν στη σηματοδοτική τάξη, της οποίας τα πιο πρόσθια όρια έκφρασης σταματούν στο ρομβομερίδιο 3. Έτσι, επιφυλάσσεται η υπόθεση ύπαρξης νέων γονιδίων για τον καθορισμό της έκφρασης αυτών των περιοχών του εγκεφάλου, που εξελικτικά θα

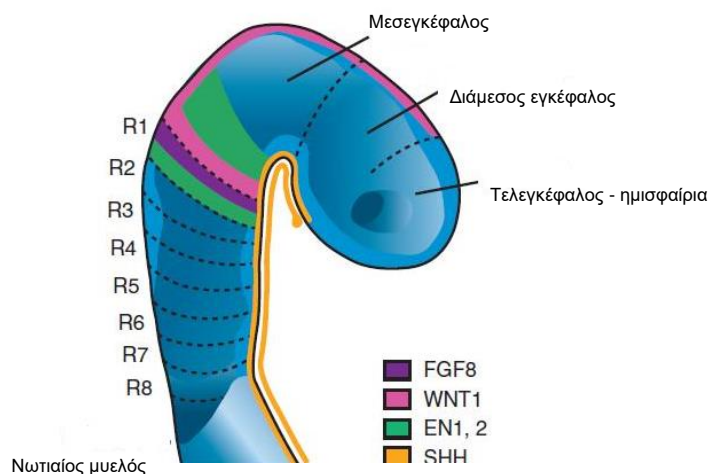
σχηματίσουν το νεοχιτώνιο. Κατά το στάδιο του σχηματισμού της νευρικής πλάκας το γονίδιο LIM1 εκφράζεται στην προχορδιαία πλάκα και το γονίδιο OTX2 στη νευρική πλάκα που είναι σημαντικά για τη σηματοδότηση διάπλασης των περιοχών του πρόσθιου και του μέσου εγκεφάλου ενώ το γονίδιο LIM1 υποστηρίζει την έκφραση του OTX2. Αυτά τα γονίδια εκφράζονται επίσης στα προωιότερα στάδια σχηματισμού του γαστριδίου και συμβάλλουν στη εξειδίκευση σε ολόκληρη την κρανιακή περιοχή της επιβλάστης.

Όταν εμφανιστούν οι νευρικές πτυχές και τα φαρυγγικά τόξα επιπρόσθετα γονίδια τύπου ομοιοκυτίου περιλαμβανομένων των OTX1, EMX1 και EMX2 εκφράζονται σε εξειδικευμένα και αλληλεπικαλυπτόμενα πρότυπα κατά τις περιοχές του πρόσθιου και μέσου εγκεφάλου και εξειδικεύουν τους χαρακτήρες αυτής της περιοχής. Από τη στιγμή που καθορίζονται αυτά τα όρια κάνουν την εμφάνισή τους δύο νέα οργανογενετικά κέντρα η πρόσθια νευρική ακρολοφία (ΠΝΑ) κατά τη συμβολή του κρανιακού ορίου της νευρικής πλάκας και του μη νευρικού εκτοδέρματος (εικ 18.32) και ο ισθμός (εικ. 18.33) μεταξύ του μέσου εγκεφάλου και του οπισθίου εγκεφάλου επάγοντας συνακόλουθη γονιδιακή έκφραση, η οποία ρυθμίζει την παραπέρα διαφοροποίηση. Και στις δύο εντοπίσεις το σηματοδοτικό μόριο κλειδί είναι ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγων 8 (IAP 8). Κατά τη φάση των τεσσάρων σωματιών, ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγων 8 επάγει την έκφραση του FOXG1, που αποτελεί έναν μεταγραφικό παράγοντα (εικ. 4).



Εικόνα 4. – Καθορισμός του κυτταρικού πολιτισμού της διάπλασης του εγκεφάλου επί εμβρύου 3^{ης} – 4^{ης} εβδομάδας

Ο FOXG1 τότε ρυθμίζει τη διάπλαση του τελεγκεφάλου (δηλαδή των εγκεφαλικών ημισφαιρίων) και την τοπική συμβολή των περιοχών ανάμεσα στον πρόσθιο εγκέφαλο περιλαμβανομένου και του και το βασικού τελεγκεφάλου και του αμφιβληστροειδούς (Safra N et al 2013). Κατά τον ισθμό κατά τη συμβολή των περιοχών του μέσου εγκεφάλου και του οπισθίου εγκεφάλου, ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγων 8 εκφράζεται κατά το δακτύλιο γύρω από την περιφέρεια αυτής της εντόπισης (εικ. 5).



Εικόνα 5. – Ο ρόλος του ΙΑΠ 8 στη διάπλαση του εγκεφάλου και της ανώτερης μοίρας του νωτιαίου μυελού.

Ο ινοβλαστικός αυξητικός παράγων 8 επάγει την έκφραση των EN1 και EN2, (engrailed 1 και 2) δύο γονιδίων ομοιοκυτίου που εκφράζονται στις μορφογενετικές κλίσεις που ακτινοβολούν προς τα πρόσω και πίσω του ισθμού. Το EN1 ρυθμίζει την ανάπτυξη καθ' όλο το πεδίο έκφρασής του, περιλαμβανομένης και του ραχιαίου μέσου εγκεφάλου (καλύπτρας) και της πρόσθιας μοίρας του οπισθίου εγκεφάλου (παρεγκεφαλίδα), ενώ το EN2 εμπλέκεται μόνο στη διάπλαση της παρεγκεφαλίδας (Sadler TW 2012).

Συζήτηση

Η αποτυχία σύγκλεισης του κεφαλικού πόλου του νευρικού σωλήνα επισυμβαίνει πολύ νωρίς, όπως είδαμε, κατά την εμβρυονική περίοδο της εμβρυϊκής διάπλασης (3^η - 4^η εμβρυϊκή εβδομάδα) (Langman J 1969, Copp AJ 2013) . Είναι αξιοσημείωτο ότι η μη σύγκλειση του σωλήνα δεν αναστέλλει τη διάπλαση του νεοχιτωνίου. Ο εγκέφαλος συνεχίζει και αναπτύσσεται σε μεγάλο βαθμό και εκφυλίζεται ταυτόχρονα κάτω από την τοξική επίδραση του αμνιακού υγρού, το οποίο μάλιστα είναι σε περίσσεια λόγω της μη ανάπτυξης του αντανεκλαστικού της κατάποσης από τη ανυπαρξία νευρικού συστήματος. Παρατηρείται, λοιπόν, αναστολή της ενδοχόνδριας οστέωσης των οστών του θόλου του κρανίου, ενώ τα υμενογενή οστά του σπλαγγχνικού κρανίου αναπτύσσονται κανονικά και μάλιστα σε συνέχεια με τον υμενογενή δερματικό σκελετό του άνω τμήματος του προσθίου θωρακικού τοιχώματος. Η κατάσταση αυτή, μαζί με την αυτόνομη διάπλαση των άλλων εξωδερμικών στοιχείων της κεφαλής, όπως είναι οι οφθαλμοί και τα ότα, δίνουν τη χαρακτηριστική εμφάνιση στο έμβρυο. Η συνέχεια του προσώπου με το θώρακα είναι το άλλο μορφολογικό χαρακτηριστικό της πρόσθιας επιφάνειάς του (Trenouth MJ 1989, Cortazar Zugazaga A et al 2013).

Είναι γενικώς αποδεκτό σήμερα ότι η ακραία αυτή κατάσταση γαστριδιοσχιστίας είναι απότοκος τόσο περιβαλλοντικών, όσο και γενετικών παραγόντων με τους περιβαλλοντικούς να διαδραματίζουν πιο ενεργό ρόλο στην περίπτωση της θηλυκής εγκυμοσύνης, όπως εν προκειμένω (Deak KL et al 2008). Η απεικονιστική διάγνωση είναι δυνατή με τη βοήθεια του υπερηχογραφήματος, μαγνητικής

τομογραφίας και σε πιο προχωρημένες καταστάσεις και της ακτινογραφίας (Switzer PJ et al 1992, Cortazar Zugazaga A et al 2013). Για μεν το υπερηχογράφημα υπάρχουν περιορισμοί ενώ η ακτινογραφία είναι παθογνωμονική δεδομένης της έλλειψης των οστών του θόλου του κρανίου κατά τη διενέργειά της. Τα έμβρυα αυτής της κατηγορίας είναι θνησιγενή δίνοντας το απόλυτο επιχείρημα για τη διακοπή της εγκυμοσύνης και την πρόκληση κοιλιακής αποβολής (Creasy MR και Alberman ED 1976, Johnson CY 2012). Τα ερωτηματικά, ηθικής φύσεως που γεννώνται από την πιθανότητα αξιοποίησης των ζώντων υγιών ιστών δεν έχουν επισήμως απαντηθεί.

Η πρόληψη, αποφυγή έκθεσης σε τοξικούς περιβαλλοντικούς χημικούς αλλά και βιολογικούς παράγοντες είναι κεφαλαιώδους σημασίας, όπως και εγρήγορση για την έγκαιρη διάγνωση (Tinker SC et al 2013, Lo A et al 2014, D' Aniello E et al 2015).

Βιβλιογραφία

1. Au Kit Sing, Ashley-Koch Allison, Northrup Hope: Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. Dev Disabl Res Rev, 2010, 16(1): 6-15. Doi: 10.1002/ddrr.93.
2. Copp AJ: Neural tube defects – disorders of neurulation and related embryonic processes. Wiley Interdiscip Rev Dev Biol. 2013; 2(2): 213–227. doi:10.1002/wdev.71.
3. Cortazar Zugazaga A, Martinez Martin C, Feliubadalo Duran C Cueto Bella MR, Serra L: Magnetic resonance imaging in the prenatal diagnosis of neural tube defects. Insight Imaging (2014); 4: 225-237,
4. Creasy MR, Alberman ED: Congenital malformations of the central nervous system in spontaneous abortions. Journal of Medical Genetics, 1976, 13: 9-16.
5. D' Aniello E, Ravisankar Padmapriyadarshini, Waxman JS: Rdh10a Provides a Conserved Critical Step in the Synthesis of Retinoic Acid during Zebrafish Embryogenesis. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0138588 September 22, 2015.
6. Deak KL, Sieger DG, George TM, Gregory S, Ashley-Koch Allison, Speer MC, NTD Collaborative Group: Further evidence for maternal

- genetic effect and sex-influenced effect contributing to risk for human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008, 82(10): 662-669. Doi: 10.1002/bdra.25011.
7. James WH: Differences between the events preceding spina bifida and anencephaly. *Journal of Medical Genetics*, 1981, 18, 17-21.
 8. Johnson CY, Honein MA, Flanders WD, Howards PP, Oakley GP, Rasmussen SA: Pregnancy termination following prenatal diagnosis of anencephaly or spina bifida: a systemic review of the literature. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012, 94(11): 857-863. Doi: 10.1002/bdra.23086.
 9. Langman J: *Medical Embryology. Human Development – Normal and Abnormal*, Williams and Wilkins 1969, pp 54-57.
 10. Lo A, Polšek D, Sidhu S: Estimating the burden of neural tube defects in low– and middle-income countries. jogh.org, doi: 10.7189/jogh.04.010402 1 June 2014, Vol. 4 No. 1 – 01040.
 11. Morison E J: One entrance into life. *The Ulster Medical Journal* 1975, 1-14
 12. Nagai Takeharu, Aruga Jun, Minowa Osamu, Sugimoto Takashi, Ohno Yoshiki, Noda Tetsuo, Mikoshiba Katsuhiko: Zic2 regulates the kinetics of neurulation. *PNAS*, February 2000 15, vol. 97, no. 4, 1618-1623.
 13. Sadler TW: *Langman’s Medical Embryology*. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams and Wilkins, 2012, pp 310-315.
 14. Safra N, Bassuk A, Ferguson PJ, Aguilar M, Coulson RL, Thomas N, Hitchens PL, Dickinson PJ, Vernau KM, Wolf ZT: Genome-Wide Association Mapping in Dogs Enables Identification of the Homeobox Gene, NKX2-8, as a Genetic Component of Neural Tube Defects in Humans. *PLOS Genetics*, 2013, Vol 9 e10003646.
 15. Switzer PJ, James CA, Freitag MA: Value and Limitations of Obstetrical Ultrasound. *Canadian Family Physician* 1992, 38: 121-128.
 16. Tinker SC, Devine O, Maia C, Hamnera HC, Reefhuis J, Gilboa SM, Dowling NF, Honein MA: Estimate of the potential impact of folic acid fortification of corn masa flour on the prevention of neural tube defects, *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2013 October; 97(10): 649–657. doi:10.1002/bdra.23158.

17. Trenouth MJ: Craniofacial shape in the anencephalic human fetus. *J Anat* 1989, 165: 215-224.
18. Wu Gang, Huang Xupei, Mu Dezhi: Roles of planar cell polarity pathways in the development of neural tube defects. *J Biomedical Science* 2011, 18: 66-76.
19. Yang W, Carmichael SL, Tinker S, Shaw GM, Nat Birth Prev Study: The association between weight gain during pregnancy and neural tube defects and gastroschisis in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012, 94(12) 1019-1025. Doi: 10.1002/bdra.23057.