

Institut für pathologische Anatomie der Medizinischen Fakultät der Karlsuniversität in Hradec Králové (Vorstand: Prof. A. FINGERLAND), Neurologische Klinik (Vorstand: Prof. M. ŠERCL), Kinderklinik (Vorstand: Prof. J. BLECHA)

## Eine seltene Mißbildung des Gehirns, die Pachygyrie

Von

I. DVOŘÁČKOVÁ, J. LICHÝ und J. TINTĚRA

Mit 4 Textabbildungen

(Eingegangen am 24. Januar 1962)

Zu den seltenen Entwicklungsmalformationen des Gehirns gehört die Pachygyrie, die auch Makrogyrie genannt wird. Makroskopisch ist sie durch eine kleine Anzahl von breiten, untereinander durch kurze, flache Furchen abgeteilten Windungen charakterisiert. Eine extreme Form der Pachygyrie ist die Agyrie, wo die Gyren vollständig fehlen. Diese Mißbildung ist aber bei Menschen sehr selten und mit dem Leben unvereinbar. Morphologisch ist die Pachygyrie mit der Mikrogyrie verwandt, bei der die Gyren auffallend klein und zahlreicher sind. Beide sind in der üblichen Weise mit anderen cerebralen Defekten verbunden, z. B. mit Mikrocephalie und fast immer mit einem erniedrigten Gehirngewicht.

Die Pachygyrie haben als erster 1893 MAGNUS MATELL, nach ihm VOGT, BIELSCHOWSKY, VON MONAKOW, KOCH, DE LANGE, JACOB, OSTERTAG und in der letzten Zeit CROME beschrieben.

Wegen der Seltenheit dieser Anomalie erlauben wir uns unsere eigene Beobachtung mitzuteilen.

L. K., ein 3 $\frac{1}{2}$ -jähriger Knabe aus der zweiten Schwangerschaft. Die 6jährige Schwester ist gesund. Die Mutter leidet seit ihrer Kindheit an epileptischen Anfällen und ist geistig zurückgeblieben. Während der zweiten Schwangerschaft, besonders in den ersten Monaten hatte sie epileptische Anfälle. Die Geburt verlief regelmäßig, das Kind wurde nach der Geburt nicht zu Bewußtsein gebracht, es wog 4200 g. Im 6. Monat erschienen bei ihm Krämpfe, wegen derer es wiederholt in verschiedenen Anstalten behandelt wurde. Es hatte Scharlach, ansonsten war es nicht krank. Es fing an zu sitzen mit 2 $\frac{1}{2}$  Jahren, selbständig gehen konnte es nicht, es spielte nicht, es wurde nicht rein und die Mutter soll es nur bisweilen erkannt haben.

Bei der Untersuchung in der Bezirksberatungsstelle für perinatale Encephalopathie am 13. Januar 1959 war der Knabe körperlich gut entwickelt, hatte athetotische Bewegungen des ganzen Körpers und einen bedeutenden Speichelfuß. Die Reflexe an den oberen Gliedmaßen waren normal, an den unteren waren sie erhöht. Das Babinskische Zeichen war beiderseitig positiv. Der Muskeltonus war mäßig erhöht. Die passive Beweglichkeit war normal, die aktive nicht koordiniert. An der Röntgenaufnahme des Schädels wurden geringe Merkmale einer Erhöhung des Innendruckes festgestellt, die Basis war normal. Die EEG-Untersuchung zeigte den Grundrhythmus um 5 c/50 u V. Die Frequenz erniedrigte sich periodisch während des gleichzeitigen Aufwachsens der Amplitude bis auf 2 c/240 u V und noch mehr.

Diese hohen Wellen hatten den Charakter von scharfen Wellen. Sie überwogen frontotemporal beiderseitig, re. ein wenig mehr. Selten erschien die regelmäßige Gruppe der Wellen 6 c/230  $\mu$ V mit der stufenweise sinkenden elektrischen Spannung, die wieder frontotemporal mehr nach re. lokalisiert war (Abb. 1). Am 18. Februar 1959 wurde der Junge in der Kinderabteilung in Trutnov mit der Temperatur 38°C mit Krämpfen und Bewußtlosigkeit aufgenommen. Sukzessiv entwickelten sich Flexionskontrakturen in allen vier Gliedmaßen, nystagmoide Bewegungen der Bulbi. An den

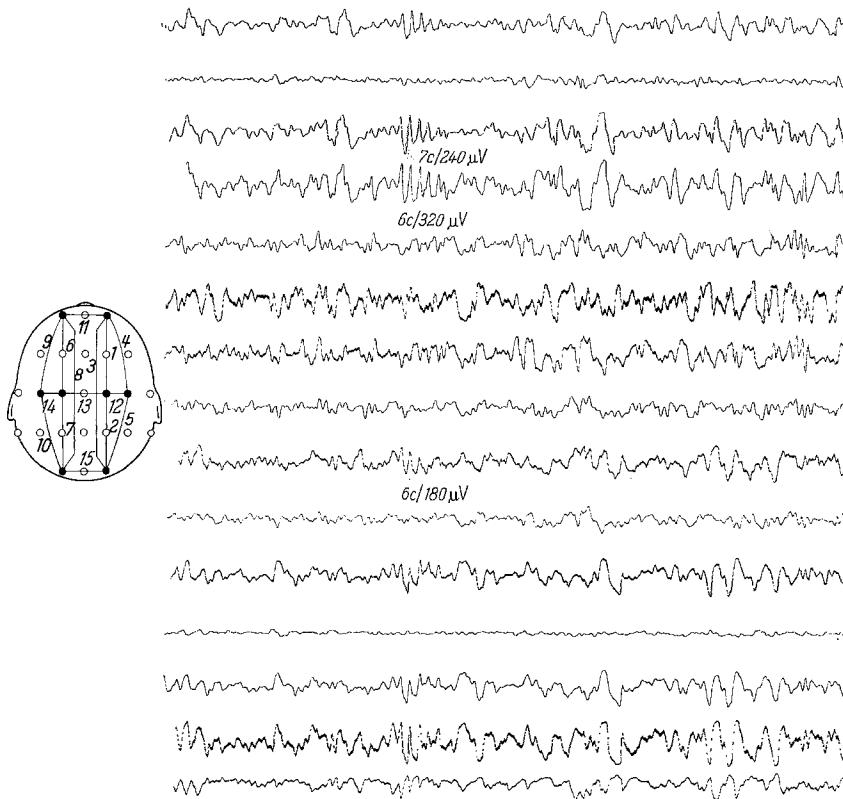


Abb. 1. EEG bei Pachygyrie. Beschreibung im Text

linksseitigen Gliedmaßen war der Befund stärker ausgeprägt. Der Befund am Augenhintergrund war normal, FW 5/15, Blutbild normal, BWR negativ. An den Lungen und am Herz war der Befund entsprechend. Das neurologische Bild verschlimmerte sich, die Temperatur stieg auf 40°C und am 4. März 1959 starb der Pat. unter dem Bild des hyperpyretischen Syndroms.

Die *Obduktion* wurde 33 Std nach dem Tode durchgeführt. Es handelte sich um den Leichnam eines  $3\frac{1}{4}$  Jahre alten Knaben, der angemessen ernährt und ohne äußere Entwicklungsanomalien war. Der Thymus war mäßig vergrößert und wog 25 g. An anderen Organen der Brust- und Bauchhöhle gab es keine krankhaften Veränderungen.

Die Schädelwölbung betrug  $17 \times 15$  cm. Die zarte Dura mater war adhäriert an den Wölbungsknochen, in dem Schädel sinus war flüssiges Blut. Das Gehirn wog

950 g. Beide Hemisphären waren symmetrisch. Die Oberfläche der frontalen und parietalen Lappen war beinahe ausgeglättet, nur mit einer leichten Andeutung von breiten flachen Windungen versehen, die untereinander durch ganz flache, kurze

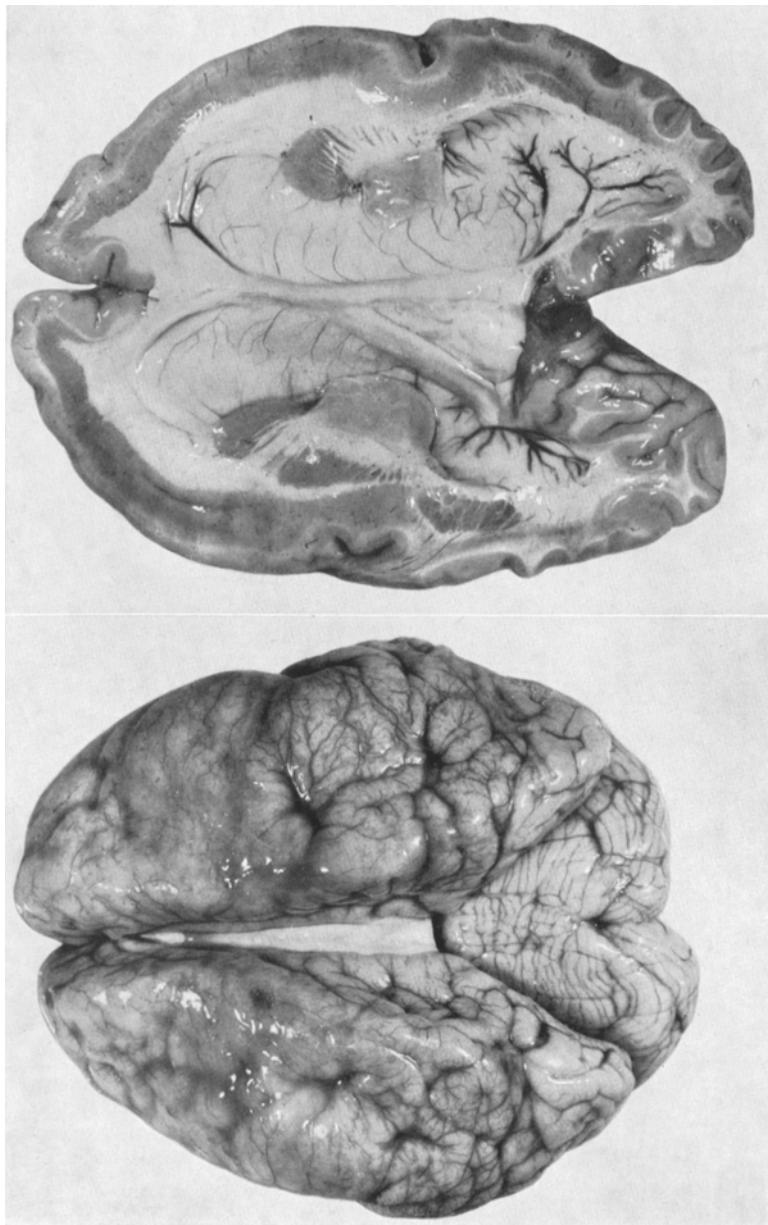


Abb. 2  
Abb. 3

Abb. 2. Pachygyrie der frontalen und parietalen Lappen. Mäßige Vasculärisation der weichen Hirnhäute in den befallenen Gebieten  
Abb. 3. In den durch Pachygyrie befallenen Gebieten ist die Großhirnrinde auffallend breit, zum Teil deutlich zweiteilig (symmetrisch frontal).  
Normale Breite der Rinde in den Teilen mit der markierten Gyrrifikation. Rechts hinter der Insellformation gehäuft graue Heterotopien. Dilatation  
der Seitenkammern

Furchen abgeteilt waren. Die Gyri frontalis superior und medius waren nicht ausgebildet; auf dem parietalen Lappen war nur an einer Stelle in der Länge von 2 cm der Sulcus centralis gekennzeichnet, die Gyri praecentralis und postcentralis waren nicht sichtbar. Der Sulcus parietooccipitalis war gut erkennbar, vor demselben befand sich ganz deutlich der Lobus parietalis superior und inferior. In dem Sulcus interhemisphericus nach hinten bis zu der präkunealen Gegend befanden sich nur kleine unregelmäßige flache Einschnitte, von hier aus in occipitaler Richtung schien

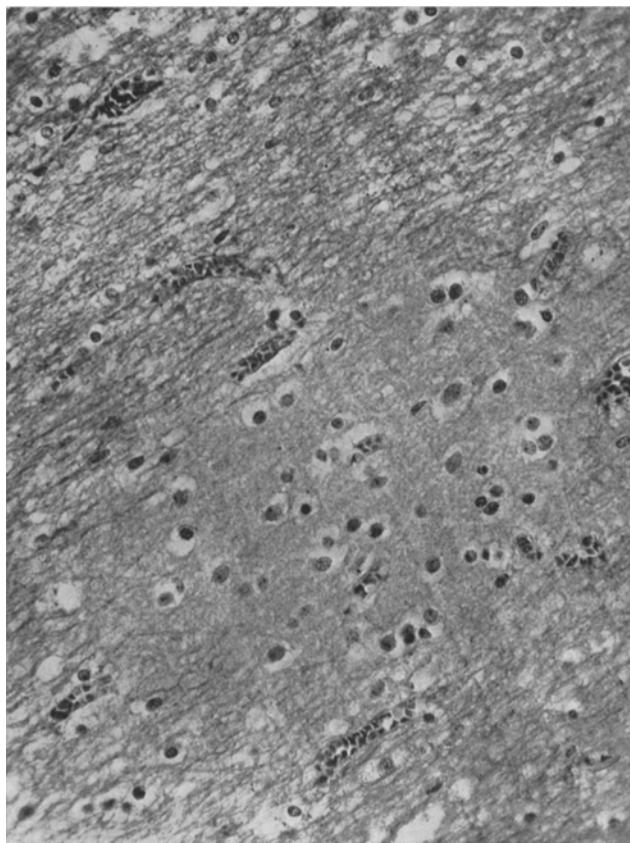


Abb. 4. Heterotopisches graues Inselchen im Centrum semiovale

die Gyrifikation normal. In den weichen Hirnhäuten, in den von der Pachygryrie besetzten Gebieten war nur ein geringes Gefäßgeflecht (Abb. 2) vorhanden. Die Hauptgefäße und die Bulbi olfactorii waren normal entwickelt.

Auf dem horizontalen Schnitt durch das Gehirn (Abb. 3) war eine 15 mm breite, grau-rosa gefärbte Rinde sichtbar, die sich in occipitaler Richtung, also in den Gebieten mit normaler Gyrifikation verdünnte und in den occipitalen Lappen ihre normale Breite erreichte. Die Seitenkammern waren markant dilatiert und mit klarem Liquor gefüllt. Die dritte und die vierte Kammer waren entsprechend geräumig, das ependymale Epithel war überall fein und glänzend, der Sylviuskanal

durchgängig und normal weit. Von den basalen Ganglien war das ziemlich große Caput nuclei caudati auffallend. Das Claustrum fehlte. Der Nucleus lentiformis und der Thalamus waren gut kenntlich, die Capsula interna war ein wenig breiter. Die Varolsbrücke, das Kleinhirn und das verlängerte Mark waren ohne makroskopische Veränderungen.

Es hat sich bei der histologischen Untersuchung verschiedener, mit Hämatoxylin-Eosin, mit der modifizierten Mallory-Methode, mit der Spielmeyer-Methode und mit Cresylviolett gefärbter Gehirnteile gezeigt, daß es sich überwiegend um Änderungen in der Cytoarchitektonik der Rinde handelt. In der normal entwickelten Rinde kann man sechs Schichten unterscheiden: die äußere, wenig zellhaltige Molekularschicht, die äußere granulöse Schicht, die aus kleinen pyramidalen Zellen zusammengesetzte Schicht, die innere granulöse Schicht, die Schicht der großen pyramidalen und der polymorphen Zellen. In den Pachygyriegebieten erreichte die Rinde nicht diese endgültige Entwicklungsstufe. Es hat sich durch die Untersuchung gezeigt, daß man in den Pachygyriegebieten nur vier Schichten unterscheiden kann: eine genügend breite, wenig zellhaltige Molekularschicht, unter derselben eine ziemlich schmale, aus kleinen Zellen mit einem kompakten satten Kern zusammengesetzte Schicht, die an wenigen Stellen, besonders in den Schnitten aus dem parietalen Lappen fehlte, so daß an diesen Stellen dann die Rinde nur drei Schichten umfaßte. Unter dieser Schicht war eine aus großen pyramidalen Zellen zusammengesetzte Zone, die mit undeutlicher Grenze in die von kleinen und großen pyramidalen Zellen und von multiformen Zellen zusammengesetzte vierte Schicht überging. Diese letzte Schicht bildete eine scharfe Grenze gegen die weiße Substanz, in der sich Heterotopien von grauer Substanz in Form von größeren Inselchen (Abb.4), aber auch von vereinzelten Ganglienzellen befanden. Die pyramidalen Zellen ließen bedeutende Atypien erkennen. Sie waren ungeordnet eingelagert, meistens waren sie multipolar und trugen große runde Kerne mit einem ausgeprägten Nucleolus. Einige von ihnen wiesen anscheinend Zerfall ohne jedwede Reaktion in der Umgebung auf. Die kleinen pyramidalen Zellen waren meist multipolar und hatten gleichfalls runde helle Kerne mit einem deutlichen Nucleolus. Die Ausläufer der Nervenzellen waren meistenteils gut sichtbar. Eine gewissermaßen größere Anhäufung von Glia gab es nur in den periventrikulären Gebieten.

Zum Unterschied von diesem Bild war der histologische Befund in Teilen mit der normal ausgebildeten Gyrisierung unauffällig und mit einer charakteristischen Ordnung der Rinde in sechs Schichten versehen. Das histologische Bild der basalen Ganglien und im Kleinhirn war normal. In histologischen, mit Sudan IV auf Fett gefärbten Gehirnschnitten kam eine geringe Menge von neutralem Fett in den endothelialen Zellen oder extracellulär in den perivasculären Räumen vor.

## Diskussion

Die Pathogenese dieser strukturellen Läsionen der Rinde wird als eine Störung der cellulären Migration in der histogenetischen Phase der Gehirnentwicklung aufgefaßt. Es ist eine Störung der Neuroblastenwanderung von der ependymalen Muttersubstanz in die Rindenschicht, wobei dieselben in der Schicht der Mantelzellen aufgefangen werden. Während die Bildung von primären Furchen in die morphogenetische Phase der Gehirnentwicklung gehört und von dem endgültigen Effekt der Migration unabhängig ist, hängt die sekundäre Gyrisierung von dem Migrationserfolg ab.

BIELSCHOWSKY und JACOB teilen die Migrationshemmung in eine symmetrische und circumscriptive. Sie sind der Meinung, daß bei einer symmetrischen Migrationsläsion die Muttersubstanz selbst schon in ihrer Art fehlerhaft ist oder daß die Noxe das ganze periventrikuläre Keimzentrum befällt bzw. die von demselben hervorgehenden, ausgewanderten Neuroblasten. Die Ursache der circumscripnten Läsion sehen sie nur in einer begrenzten fokalen Läsion der Keimsubstanz. Im Gegensatz zu diesen zwei Autoren sind andere der Meinung, daß die Ursache einer fehlerhaften Ordnung in der Rinde nicht auf einer Läsion der periventrikulären Keimsubstanz beruhe, sondern in der fetalen Organisation der Rinde selbst bestehe. Da es sich um fatale Entwicklungsphasen handelt, die einander rasch folgen, meinen sie, die strukturellen Variationen der Rinde seien nicht durch verschiedene schädliche Faktoren, sondern durch die Störung von verschiedenen Terminationsperioden der Entwicklung verursacht.

Der Zeitraum der Pathogenese dieser Änderungen läßt sich nicht genau festlegen, aber die meisten Autoren legen denselben in die Zeit zwischen dem 3.—5. Monat des intrauterinen Lebens schon aus dem Grunde, weil in dieser Periode die Wanderung der Neuroblasten am lebhaftesten ist.

Die Ätiologie ist nicht klar. Als mögliche Ursache werden einerseits Faktoren angeführt, die schon auf die Geschlechtszellen der Eltern wirken, eine andere Ursache kann die intrauterine Infektion oder Anoxie der Frucht in der frühen Zeit der Schwangerschaft sein.

In unserem Fall kann man zwei ätiologische Faktoren in Betracht ziehen. Für die hereditäre Anlage würde die geistige Minderwertigkeit und Epilepsie der Mutter sprechen; auf der anderen Seite könnte die wiederholte Anoxie der Frucht bei epileptischen Anfällen der Mutter, die am häufigsten eben am Anfang der Schwangerschaft waren, für die Möglichkeit einer im Uterus erworbenen Schädigung sprechen.

### Zusammenfassung

Der Bericht betrifft eine seltene Entwicklungsstörung des Gehirns — die Pachygyrie, welche die Autoren bei einem  $3\frac{1}{4}$ -jährigen Jungen aus der zweiten Schwangerschaft einer geistig rückständigen und epileptischen Mutter beobachtet haben. Im 6. Monat wurden ein spastisch-athetotisches Syndrom und epileptische Anfälle festgestellt.

Am Gehirn wurde die Pachygyrie im Gebiet der frontalen und parietalen Lappen festgestellt. Histologisch wurde eine Störung der Cytoarchitektonik der Rinde in den befallenen Gebieten (3.—4. Schichtentyp) beobachtet. Die Ordnung der Rinde hat dem frühen Entwicklungsstadium des 3.—4. Monats des intrauterinen Lebens entsprochen.

Ätiologisch sind hereditäre Faktoren bei Epilepsie und Schwachsinn der Mutter oder Anoxie der Frucht bei epileptischen Anfällen der Mutter während der Schwangerschaft in Betracht zu ziehen.

### Literatur

- BIELSCHOWSKY, M., u. M. ROSE: Über die Oberflächengestaltung des Großhirnmantels bei Pachygyrie, Mikrogyrie und bei normaler Entwicklung. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **30**, 29 (1923/24).
- CROME, L.: Pachygyria. *J. Path. Bact.* **71**, 335 (1956).
- FORD, FRANK R.: Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence. 3. ed. Springfield, Ill.: Ch. C. Thomas 1952.
- JACOB, H.: Faktoren bei der Entstehung der normalen und der entwicklungsgestörten Hirnrinde. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **155**, 1 (1936).
- KEIBEL, F., u. F. P. MALL: Handbuch der Entwicklungsgeschichte des Menschen, II. Bd. Leipzig: Hirzel 1911.
- KOCH, W.: Ein Fall von nahezu totaler Agyrie des Großhirns. *Beitr. path. Anat.* **97**, 247 (1936).
- MAX, CLARA: Entwicklungsgeschichte des Menschen. Leipzig: Thieme 1956.
- OSTERTAG, B.: Grundzüge der Entwicklung und Fehlentwicklung. Die formbestimmenden Faktoren, S. 283. Die Einzelformen der Verbildungen (einschließlich der Syringomyelie), S. 363. Handbuch der speziell. pathol. Anatomie u. Histol. 13/4. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.

Dr. IVA DVOŘÁČKOVÁ, Pathologisches Institut der Universität und Dr. JOSEF LICHÝ, Universität-Nervenklinik Hradec Králové (CSSR)