



## I. Pogledic

Universitätsklinik für Radiologie und Nuklearmedizin, Klinische Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskeletale Radiologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

# Migrations- und Gyrierungsstörungen

## Embryologie

Die Migration der ersten Neuronen, die den zukünftigen Kortex bilden, beginnt etwa in der 8. SSW (Schwangerschaftswoche) und endet um die 28. SSW [1–3]. Die in der Ventrikularzone (VZ) und Subventrikularzone (SVZ) entstehenden Neuronen wandern radial zur Hirnoberfläche über die Fortsätze der Gliazellen in Richtung Pia mater (Abb. 1; [4]). Auf diese Art formieren sich die Preplate (PP; [5]) zwischen der VZ und SVZ und der pialen Oberfläche [1, 6]. Danach teilen die Neuronen durch diese Migration die PP in 2 Teile: die Marginalzone (MZ; zukünftige kortikale Schicht I) und die Subplate (SP).

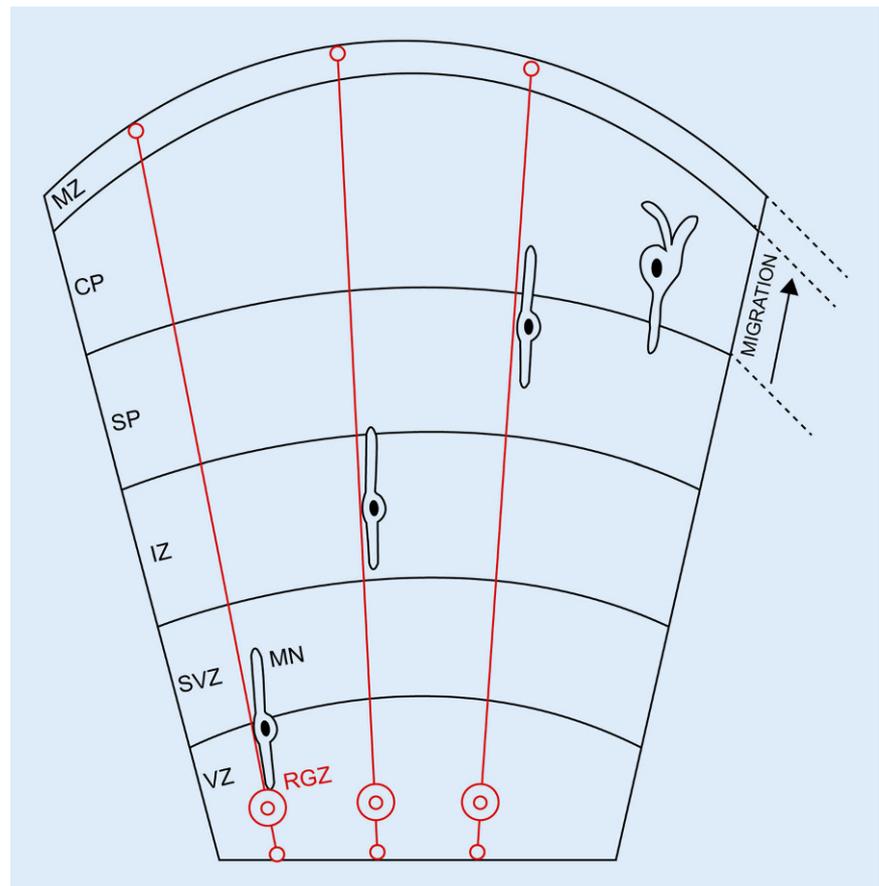
Die neuronale Migration des Neokortex läuft nach dem Inside-out-Muster ab [5, 7]. Das bedeutet, dass die ältesten Neuronen die kortikale Schicht VI ausbilden und die jüngsten Neuronen die Schicht II (Abb. 1). Die Neuronen müssen bei der Migration durch die fetale weiße Substanz (intermediäre Zone, IZ) migrieren. Danach folgt das Wachstum der Axone und der Dendriten sowie die Synaptogenese [1, 7].

## Gyrierung und Sulcierung

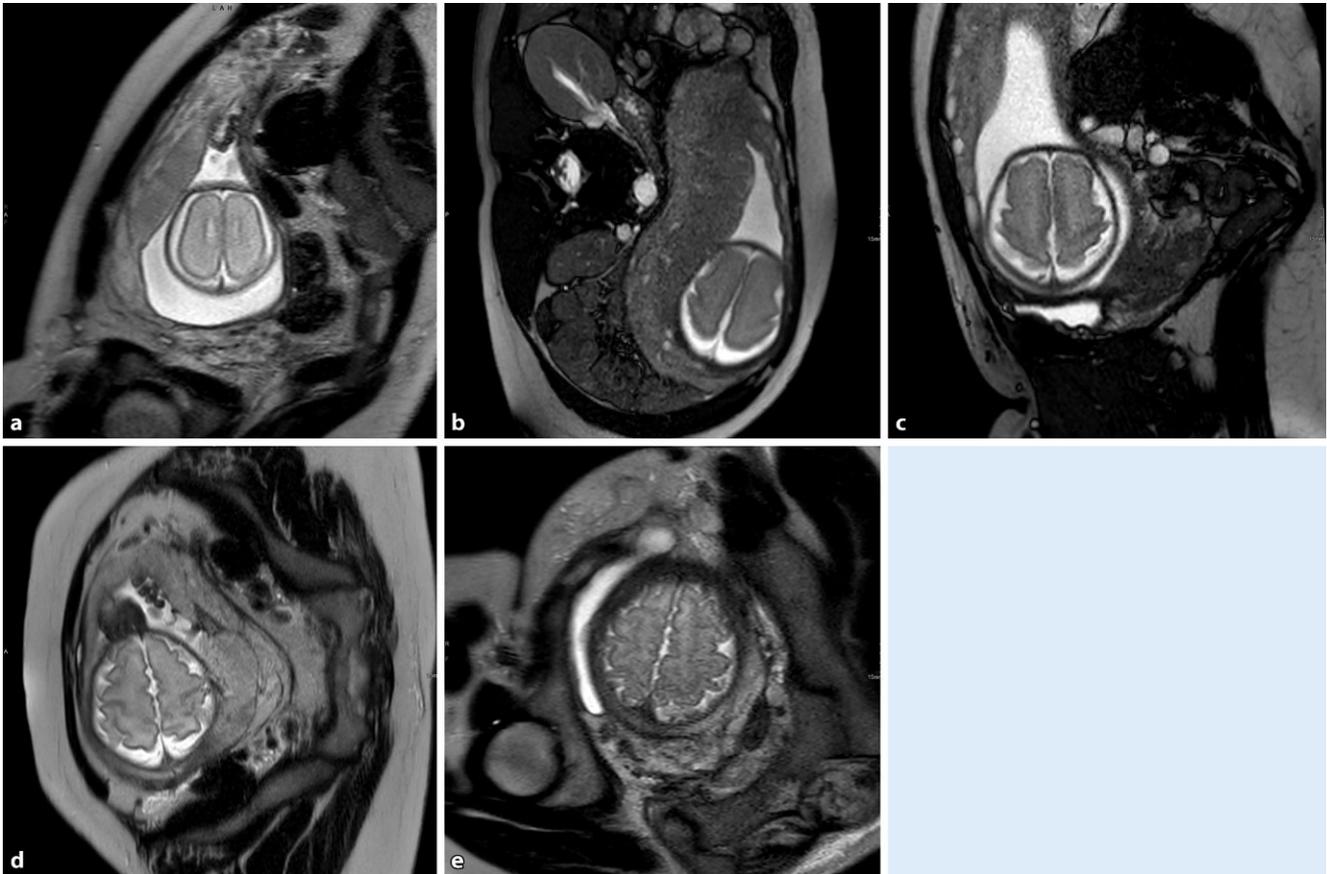
Während des dritten Monats der Fetalperiode wachsen die Hemisphären im Verhältnis zur Insula und formieren Frontal-, Parietal-, Okzipital- und Temporallappen [8]. Auf diese Weise entsteht die erste Fissur des Neokortex – die Fissura lateralis cerebri [8]. Im 6. Schwangerschaftsmonat entstehen die ersten Fissuren und primäre Sulci. Am Ende des 6. Monats erscheinen parallel zum Sulcus centralis noch der Gyrus postcentralis und der Gy-

rus praecentralis (Abb. 2). Die Entwicklung der primären Sulci setzt sich während des 7. Monats fort. Im Frontallappen entstehen der Sulcus frontalis superior und inferior. Genau in dieser Zeit entwickelt sich das Operculum frontale und bedeckt den frontalen Anteil der Insula [5, 8]. Während des 8. Monats entwickelt sich der äußere Anteil der Hemisphären, was zur definitiven Überdeckung der Fos-

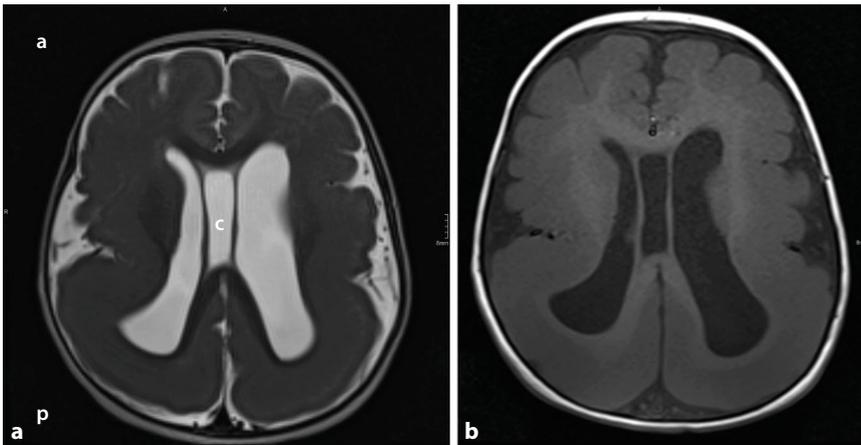
sa lateralis cerebri führt und somit die Insula fast komplett abdeckt. Während dieser Periode entstehen die sekundären Gyri und Sulci, die sich konzentrisch um die primären Sulci formieren. Das Relief der Großhirnhemisphären ist zu diesem Zeitpunkt noch flach [8]. In den letzten 2 Schwangerschaftsmonaten kommt es zu einer kompletten Abdeckung der Insula. Darüber hinaus werden die tertiären



**Abb. 1** ▲ Migration der Neuronen (MN) aus proliferativen Zonen (VZ, SVZ) entlang den Fortsätzen der radialen Gliazellen (RGZ) in Richtung der kortikalen Platte (CP) im Inside-out-Prinzip. MZ Marginalzone, CP kortikale Platte, SP Subplate, IZ Intermediärzone, SVZ Subventrikulärzone, VZ Ventrikulärzone



**Abb. 2** ▲ Gyrierung und Sulcierung, in utero MRT, T2w, axiale Schichtführung. a 24 + 0 Schwangerschaftswoche (SSW), b 27 + 4 SSW, c 29 + 3 SSW, d 32 + 2 SSW, e 37 + 1 SSW



**Abb. 3** ▲ a Lissenzephalie mit postero(p)-anteriorem(a) Gradienten. MRT, T2w, 11 Monate altes Kind. Cavum septi pellucidum (c). b MRT, T1w, 11 Monate altes Kind

Sulci gemeinsam mit Assoziationsfasern geformt ([8]; ■ Tab. 1 und 2).

### Störungen durch abnorme Zellmigration

Zu dieser Gruppe gehören nach der Klassifikation nach Barkovich aus dem Jahr 2016 [10] die Heterotopien, „Cobblestone“/Pflasterstein-Malformationen

und die Gruppe der Lissenzephalien. Fast alle dieser Störungen werden durch Genmutationen, die für die Migration der Neuronen wichtig sind (Tubulin und MAP-Gene/„microtubule-associated protein“), verursacht [10, 11].

### Tubulinopathien

Störungen in der Formation oder Funktion der Mikrotubuli liegen vielen Hirnmalformationen zu Grunde. Diese sind eine durch Mitosestörungen verursachte Mikrozephalie, Lissenzephalie sowie die Bandheterotopie, Anomalien, denen Störungen in axonalem Pathfinding (wie Störungen der Bahnen der weißen Substanz und Hirnnerven) zugrunde liegen, sowie Störungen der Entwicklung im Bereich des Mesenzephalons und Rhombenzephalons durch anomale Migration und axonales Pathfinding [10].

Patienten mit Tubulin-Mutationen haben typischerweise eine Mikrozephalie, zerebrale kortikale Dysgenese,

Anlagestörungen des Balkens (kein Balken vorhanden oder Formveränderungen des Balkens) und Störungen der anderen Bahnen der weißen Substanz oder der Hirnnerven, abnorme Stammganglien, kortikale Dysgyrie oder einen verkleinerten Kleinhirnwurm sowie eine Asymmetrie des Hirnstamms. Die vermehrte Migration basiert auf Defekten, die durch fehlerhafte Verbindung radialer Glia mit der Glia limitans resultieren. Die häufigste Anomalie des Hirnstamms bei diesen Patienten ist ein fusioniertes Striatum aufgrund Störungen des vorderen Schenkels der Capsula interna [10, 12].

Patienten mit Mutationen der MAP-Proteine haben ähnliche morphologische Störungen, wobei die Hirnentwicklung geringer betroffen ist [10].

### Varianten der Lissenzephalie

Bei der Lissenzephalie (▣ Abb. 3) handelt es sich um eine Störung der Migration, bei der zu wenige Neuronen Richtung Kortex migrieren. Der Kortex ist bei diesem Krankheitsbild glatt, verdickt und ohne Sulci (komplette Lissenzephalie) bzw. vermindert mit flachen Sulci und breiten Gyri (Pachygyrie oder inkomplette Lissenzephalie).

Die subkortikale Bandheterotopie („double cortex“) entsteht durch eine Störung der Migration, bei der nur ein Teil der Neuronen durch die verursachende Mutation betroffen ist. Die daraus resultierende inkomplette Migration der Neuronen, welche den Kortex nicht erreichen, ist im MRT meist als glattes Band in der subkortikalen weißen Substanz zu sehen (▣ Abb. 4). Einige subkortikale Bandheterotopien weisen keine DCX-Mutation auf.

Histologisch enthält der Neokortex 6 Schichten. Diese Anzahl ist bei den Lissenzephalien vermindert – es bestehen meist zwischen 2 und 4 Schichten, wobei die häufigste Variante hierbei die Lissenzephalie mit 4 kortikalen Schichten ist. Moderne Klassifikationen basieren nicht mehr auf der Histologie, sondern auf der Genetik der Erkrankungen. Die Mutationen der Tubulin- und MAP-Gene sind für die klassische Lissenzephalie verantwortlich (d. h. Lissenzephalien mit

Radiologe 2018 · 58:653–658 <https://doi.org/10.1007/s00117-018-0400-x>  
© Der/die Autor(en) 2018

I. Pogledic

## Migrations- und Gyrierungsstörungen

### Zusammenfassung

Die Migrations- und Gyrierungsstörungen sind eine heterogene Gruppe von pathologischen Veränderungen, die mit Epilepsie und/oder verzögerter psychomotorischer Entwicklung assoziiert sind. Durch den Fortschritt in der Bildgebung ist es nicht nur möglich, diese Pathologien postnatal, sondern auch pränatal in utero mittels MRT zu diagnostizieren. Die MRT zusammen mit genetischen Markern und einer Klassifikation dieser Malformationen ermöglichen eine frühe Diagnose von Migrations- und Gyrierungsstörungen, wodurch die Behandlung von symptomatischen Epilepsien verbessert werden kann. Des Weiteren ermöglicht eine frühzeitige Diagnostik auch

die Aufklärung der Eltern des ungeborenen Kindes hinsichtlich Erkrankung, Prognose und Therapie. In diesem Übersichtsartikel wird die fetale Neuroanatomie und Pathologie der Migration und postmigratorischen Prozesse in Bezug auf die zugrunde liegenden Mechanismen und genetischen Ursachen beschrieben. Es wird eine Klassifikation dieser Entwicklungsstörungen dargelegt, welche die frühe Diagnose dieser Erkrankungen gewährleistet.

### Schlüsselwörter

Gehirn · Malformationen · Lissenzephalie · Schizenzephalie · Heterotopie

## Disorders of migration and gyration

### Abstract

Disorders of migration and gyration are a versatile group of pathologies that may cause epilepsy and/or neurodevelopmental delay. With the recent improvement of imaging methods, it is possible to detect these pathologies, not only on postnatal MRI but also in utero using fetal MRI. The use of MRI together with genetic tests and knowledge of the classification of these malformations makes early diagnosis possible. Furthermore, the exact diagnosis of disorders of gyration and migration will help ensure better treatment of symptomatic epilepsies as well as be of great help in

counselling the parents if detected in utero. Ultimately, it may enable the development of new treatment strategies. Therefore, in this review the fetal neuroanatomy and pathologies due to migration and abnormal postmigratory processes together with the recent classification of these malformations are elucidated, which will ensure early diagnosis of these types of developmental disorders.

### Keywords

Brain · Malformations · Lissencephaly · Schizencephaly · Heterotopia

2 und 4 Schichten). Die Lissenzephalie-Varianten zeigen Mutationen in den anderen Genen, wie z. B. Reelin – diese sind als Gradient von simplifizierter Gyrierung mit minimaler kortikaler Verdickung bis zur echten Lissenzephalie mit deutlich dickem Kortex, mit einem Gradienten (▣ Abb. 3) der Gyrierung von anteroposterior und kleinem, glattem Kleinhirn im MRT zu erkennen [10].

### Heterotopie der grauen Substanz

Heterotopie bedeutet die Ansammlung von Neuronen an abnormer Lokalisation. Diese kann irgendwo zwischen dem

Entstehungsort (VZ/SVZ) und der Pia liegen, abhängig davon, wann die Störung in der Migration aufgetreten ist. In manchen Fällen konnten die betroffenen Neuronen die Migration nicht beginnen. In anderen Fällen wurden die Neuronen während der Migration behindert (für immer). Es kann auch sein, dass das Neuron erst kurz vor seiner Ankunft an seinem Bestimmungsort stehen geblieben ist. Auf jeden Fall ist im MRT eine graue Substanz (kortexisointens) innerhalb der weißen Substanz erkennbar.

Folgendes Kontinuum besteht bei den Heterotopien:

1. periventriculäre noduläre Heterotopie,

**Tab. 1** Sulcierung im fetalen MRT. (Mod. nach [5, 9])

14.–15. SSW	Fissura interhemispherica	–	–
16.–18. SSW	Fissura lateralis Sylvii	–	–
22.–25. SSW	Sulcus parietooccipitalis	Sulcus corporis callosi	Sulcus calcarinus, Sulcus cinguli
27.–28. SSW	Sulcus centralis	Sulcus praecentralis	Sulcus temporalis superior, Sulcus postcentralis
29.–33. SSW	Sulcus frontalis superior	Sulcus frontalis inferior	Sulcus temporalis inferior

MRT Magnetresonanztomographie, SSW Schwangerschaftswoche

**Tab. 2** Migrations- und Gyrierungsstörungen. (Mod. nach [9])

Störungen durch abnorme Zellmigration	1. Tubulinopathien	–
	2. Lissenzephalie (Varianten)	Komplette/inkomplette Lissenzephalie Subkortikale Bandheterotopien („double cortex“)
	3. Heterotopie der grauen Substanz	Periventrikuläre noduläre Heterotopie (PNH) Subkortikale Heterotopie Subpiale Heterotopie
	4. Cobblestone (Pflasterstein) Lissenzephalie/Malformation	–
Malformationen aufgrund abnormer Entwicklung nach der Migration	1. Polymikrogyrie (PMG)	–
	2. Schizenzephalie (open-lip, closed-lip)	–

## Cobblestone/Lissenzephalie-Malformationen

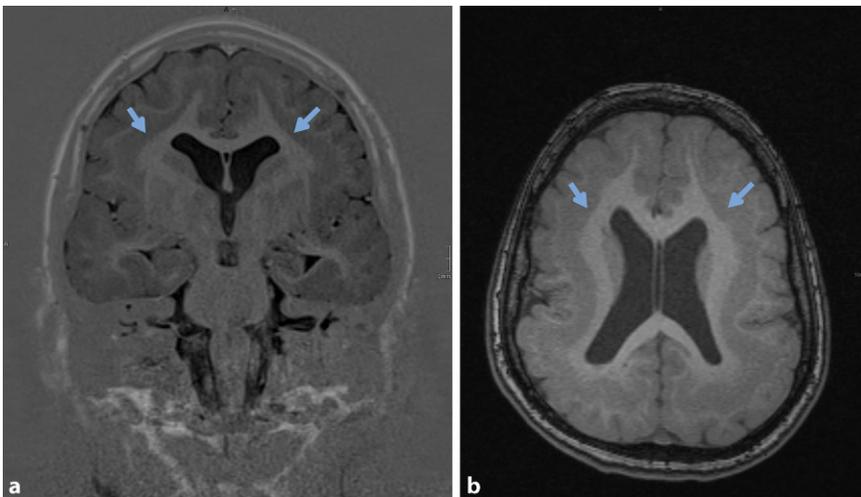
Die ehemalige Lissenzephalie Typ 2 wurde nun als Cobblestone/Lissenzephalie-Malformation (Abb. 5), nach der Klassifikation von Barkovich aus dem Jahr 2016, eingegliedert [10]. Bei dieser Migrationsstörung ist die Formierung der Glia limitans gestört (meistens aufgrund gestörter Verbindung mit radialen Gliazellen). Auch hier liegen diverse Genmutationen zugrunde. Der Phänotyp dieser Krankheit ist von der Größe der Lücken in der Glia limitans abhängig und auch von der Menge der Neuronen, die durch diese Lücken migrieren. Darüber hinaus sehen die Gehirne mit minimalen Lücken in der Glia limitans und mit minimalem Anteil an Neuronen die durch diese Lücken migrieren fast normal aus. Andererseits zeigt sich bei mittleren Lücken und mehreren Neuronen die durch diese Lücken in der Glia limitans migrieren ein Bild der Polymikrogyrie in der MRT. Und die großen Lücken in der Glia limitans und folglich ungleich mehr Neuronen die durch diese Lücken migrieren formen ein Bild eines glatten Kortex und das MR-tomographische Bild einer Lissenzephalie [9, 10].

## Malformationen aufgrund abnormer Entwicklung nach Migration

### Polymikrogyrie

Bei der Polymikrogyrie (PMG; Abb. 6c) handelt es sich um eine Entwicklungsstörung der kortikalen Organisation, bei der es zur Ausbildung mehrerer kleiner Konvolute durch abnorme Laminierung kommt. Die PMG kann überall in Cerebrum vorkommen, ist aber meistens im perisylvischen Kortex (Punktum maximum posterior) zu sehen und häufig bilateral.

Viele Patienten erleiden epileptische Anfälle innerhalb der ersten 5 Lebensjahre. Die Ursache der PMG kann in pränatale, ischämische, infektiöse, genetische oder teratogene Ursachen gegliedert werden [10].

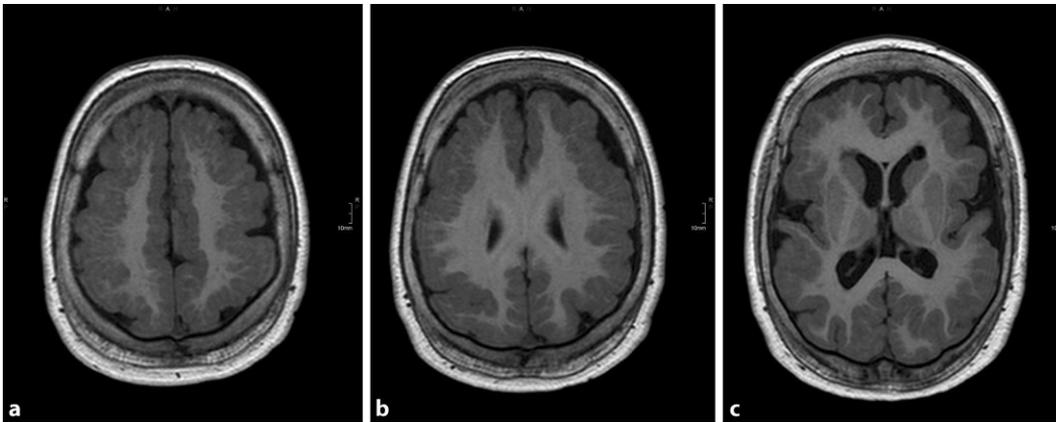


**Abb. 4** ▲ Subkortikale Bandheterotopie (Pfeile), a TIR-Sequenz („turbo-inversion recovery“), koronar. b MRT axial, T1w

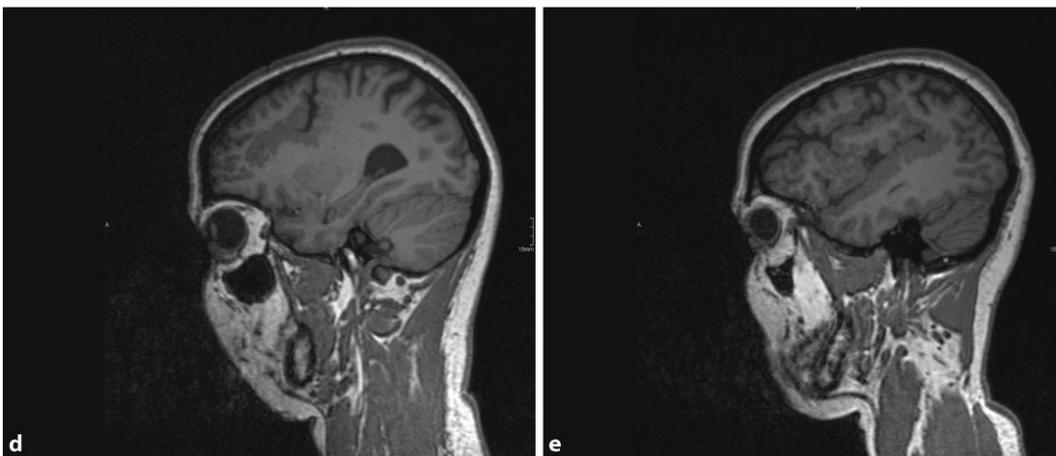
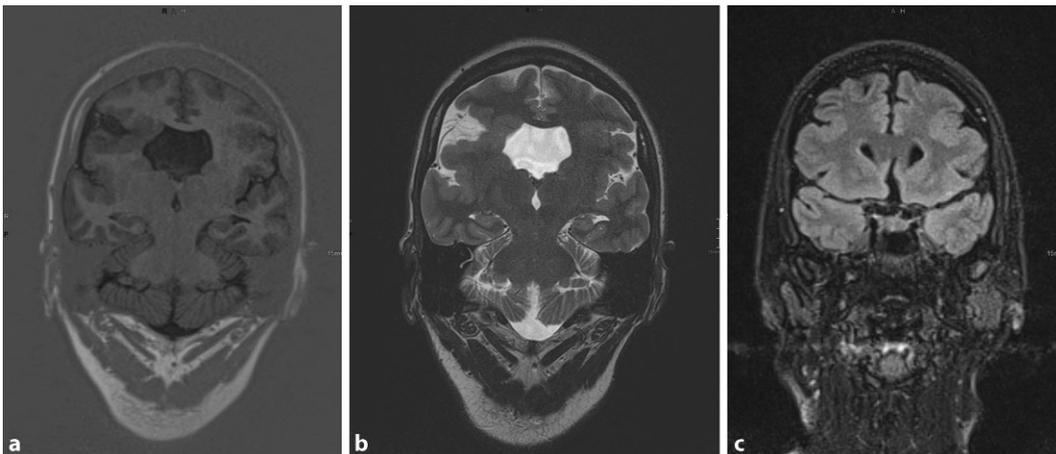
2. subkortikale Heterotopie,
3. subpiale Heterotopie.

Dies ist abhängig davon, wo die Neuronen stehengeblieben sind und zu welchem Entwicklungszeitpunkt dieses Ereignis passierte. Es ist wichtig zu überprüfen, ob bei posterioren Heterotopien (die

temporal und okzipital lokalisiert sind) weitere zusätzliche Malformationen vorliegen (Balkenanomalien, Kleinhirnstörungen, Malrotationen der Hippokampi etc.; [10]).



**Abb. 5a-c** ◀ Cobblestone/Lissenzephalie-Malformation, MRT T1w, 10 Jahre altes Kind, axiale Schichtführung



**Abb. 6** ◀ **a** Closed-lip-Schizenzephalie beidseits – Tir („turbo-inversion recovery“) koronar, erwachsener Patient, 31 Jahre. **b** MRT T2w. **c** TIRM („turbo-inversion recovery magnitude“) koronar. **d** MRT T1w sagittal rechts: Schizenzephaliespalt mit Polymikrogyrie. **e** MRT T1w sagittal links: Schizenzephalie und Polymikrogyrie

## Schizenzephalie

Die Schizenzephalie (▣ **Abb. 6**) ist deutlich seltener als eine PMG und mit dem Alkoholkonsum junger Mütter assoziiert. Sie ist charakterisiert durch eine Spaltbildung der Pia bis zum Ventrikel, deren Rand mit PMG ähnlicher grauer Substanz gesäumt ist (bei fast der Hälfte der Patienten). Die Schizenzephalie ist in der Hälfte der Fälle bilateral. Es existieren

2 Varianten der Schizenzephalie, die aufgrund der Kommunikation der Spaltbildung mit äußeren und inneren Liquorräumen in „open-lip“ und „closed-lip“ unterteilt werden [10].

### Fazit für die Praxis

— Um entwicklungsbedingte kindliche Pathologien des zentralen Nervensystems frühzeitig zu diagnostizieren

bzw. klassifizieren zu können, ist es notwendig, das reguläre Bild der fetalen Neuroanatomie in der entsprechenden Schwangerschaftswoche zu kennen.

— Die neueste Klassifikation der Migrations- und Gyrierungsstörungen nach Barkovich aus dem Jahr 2016 ermöglicht eine frühzeitige Diagnose dieser Pathologien.

## Korrespondenzadresse



**Dr. I. Pogledic**  
Universitätsklinik  
für Radiologie und  
Nuklearmedizin, Klinische  
Abteilung für Neuroradiologie  
und Muskuloskeletale  
Radiologie, Medizinische  
Universität Wien  
Währinger Gürtel 18–20,  
1090 Wien, Österreich  
ivana.pogledic@  
meduniwien.ac.at

**Funding.** Open access funding provided by Medical University of Vienna.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** I. Pogledic gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Bystron I, Blakemore C, Rakic P (2008) Development of the human cerebral cortex: Boulder Committee revisited. *Nat Rev Neurosci* 9(2):110–122
2. Rakic P (1995) A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. *Trends Neurosci* 18(9):383–388
3. Gressens P (2006) Pathogenesis of migration disorders. *Curr Opin Neurol* 19(2):135–140
4. Rakic P (2002) Neurogenesis in adult primate neocortex: an evaluation of the evidence. *Nat Rev Neurosci* 3(1):65–71
5. Pogledic I, Meyberg-Solomayer G, Reith W (2013) Fetal MRI and ultrasound of congenital CNS anomalies. *Radiologe* 53(2):116–122
6. Meyer G et al (2000) Embryonic and early fetal development of the human neocortex. *J Neurosci* 20(5):1858–1868
7. Rakic P (2006) A century of progress in corticogenesis: from silver impregnation to genetic engineering. *Cereb Cortex* 16(Suppl 1):i3–17
8. Kostovic I (1990) Zentralnervensystem. In: Hinrichsen KV (Hrsg) *Humanembryologie – Lehrbuch*

und Atlas der vorgeburtlichen Entwicklung des Menschen. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, S 381–448

9. Kline-Fath BM, Calvo-Garcia MA (2011) Prenatal imaging of congenital malformations of the brain. *Semin Ultrasound CT MR* 32(3):167–188
10. Desikan RS, Barkovich AJ (2016) Malformations of cortical development. *Ann Neurol* 80(6):797–810
11. Bahi-Buisson N et al (2014) The wide spectrum of tubulinopathies: what are the key features for the diagnosis? *Brain* 137(Pt 6):1676–1700
12. Mutch CA et al (2016) Disorders of microtubule function in neurons: imaging correlates. *AJNR Am J Neuroradiol* 37(3):528–535

Hier steht eine Anzeige.