

# Klinische und genetische Analyse der Mikrozephalie in einer Einrichtung für geistig Behinderte – Teil 1

N. Rigas

## Summary

The microcephaly is not only for professionals but also for amateurs of interest, so that comments are not rarely found in the newspapers. »Lange war es nur ein Verdacht, jetzt ist es Gewissheit: Zika-Viren lösen bei Ungeborenen eine Mikrozephalie aus« (ärztliches journal reise & medizin neurologie/psychiatrie v. 02/2016). »Das gilt vor allem, wenn sich die Schwangeren im ersten Schwangerschaftsdrittel angesteckt haben, in den ersten Schwangerschaftswochen bildet sich das Neuralrohr aus, aus dem sich Gehirn und Rückenmark entwickeln« (nach *Meyding-Lamadé* in: Info Neurologie & Psychiatrie v. 04/2016).

Microcephaly is defined as a malformation of the brain, which is based on a reduction of head circumference outside of at least two standard deviations below the corresponding average (among others *Avery et al.*, 1972). Various hereditary and environmental factors that come prenatal, perinatal or postnatal into effect, cause a negative growth disorder of the brain, resulting in a reduction of the cranium (*Mead et al.*, 1980). The knowledge of the familial occurrence of microcephaly are said to be very old. As early as in the Hippocratic scriptures there are remarks about heredity in terms of head size (*Vogel*, 1961). Today it is well known that during the growth of head circumference genetic factors account for about 50% (*Brand*, 1981).

In the first part of the present work a summary of historical representations of the development of microencephaly research is presented.

It relates to publications between 1850–1920 with the first theories about the origin from the malformation, releases from about 1925–1965 with the first studies of the clinical and genetic point of view as well as publications the last 20 years referring to the discovery of the diverse chromosomal aberrations, genetic research, the various instrumental investigations, such as the CT and the modern classification of malformation syndromes and the current understanding of metabolic disorders.

Besides the collection of bibliographies of *Wissmüller* and *Koch* (1975) a similar review of the literature in the work of *Munch* (1964) and *Schroeder* (1964) was found.

## Keywords

Zika virus, microcephaly, malformation, skull malformation.

## Zusammenfassung

Die Mikrozephalie ist nicht nur für Fachleute sondern auch für Laien von Interesse, sodass sich darüber nicht selten Kommentare in den Zeitungen finden. »Lange war es nur ein Verdacht, jetzt ist es Gewissheit: Zika-Viren lösen bei Ungeborenen eine Mikrozephalie aus« (ärztliches journal reise & medizin neurologie/psychiatrie v. 02/2016). »Das gilt vor allem, wenn sich die Schwangeren im ersten Schwangerschaftsdrittel angesteckt haben, in den ersten Schwangerschaftswochen bildet sich das Neuralrohr aus, aus dem sich Gehirn und Rückenmark entwickeln« (nach *Meyding-Lamadé* in: Info Neurologie & Psychiatrie v. 04/2016).

Mikrozephalie ist definiert als eine Fehlbildung des Gehirns, die auf einer

Verkleinerung des Kopfumfangs außerhalb von mindestens zwei Standardabweichungen unter dem entsprechenden Mittelwert beruht (u.a. *Avery et al.*, 1972). Mannigfaltige erbliche und umweltbedingte Faktoren, die pränatal, perinatal oder postnatal zur Wirkung kommen, verursachen eine negative Wachstumsstörung des Gehirns mit der Folge einer Verkleinerung des Gehirnschädels (*Harbauer et al.*, 1980). Die Kenntnisse über das familiäre Vorkommen der Mikrozephalie sollen sehr alt sein. Schon in den Hippokratischen Schriften stehen Bemerkungen über die Erbllichkeit hinsichtlich der Kopfgröße (*Vogel*, 1961). Heute ist wohl bekannt, dass beim Wachstum des Kopfumfangs die genetischen Faktoren zirka 50% ausmachen (*Brand*, 1981).

In dem ersten Teil der vorliegenden Arbeit findet sich eine Zusammenfassung historischer Darstellungen der Entwicklung der Mikroenzephalie-Forschung.

Es betrifft Veröffentlichungen zwischen 1850–1920 mit den ersten Theorien über die Entstehung der Fehlbildung, Veröffentlichungen von zirka 1925–1965 mit den ersten Untersuchungen aus klinischer und genetischer Sicht sowie Veröffentlichungen aus den letzten 20 Jahren über die Entdeckung der vielfältigen Chromosomen-Aberrationen, die Genforschung, die verschiedenen apparativen Untersuchungen wie zum Beispiel das Computertomogramm sowie die moderne Klassifikation der Malformationssyndrome und die heutigen Kenntnisse über Stoffwechselstörungen.

Außer der Bibliografiesammlung von *Wissmüller* und *Koch* (1975) wurde eine vergleichbare Literaturübersicht in der Arbeit von *Munch* (1964) sowie *Schroeder* (1964) gefunden.

**Schlüsselwörter**

Zika-Virus, Mikrozephalie, Malformation, Schädelfehlbildung.

**Einleitung**

Aufgrund der bekannten Epidemie durch das Zika-Virus und die Häufung von Mikrozephalie bei Neugeborenen von Müttern, die in der Schwangerschaft mit dem Zika-Virus infiziert waren, ist das Interesse an dieser Malformation wieder hoch aktuell.

**Definition der Mikrozephalie**

Das Wort Mikrozephalie stammt aus der griechischen Sprache und bedeutet »kleiner Gehirnschädel«. Die klinische Definition der Mikrozephalie war bisher ein schwieriges Problem in der Medizin, da sich Ärzte aus verschiedenen Fachgebieten und unter verschiedenen Aspekten damit beschäftigten.

Nach dem heutigen Verständnis ist die Mikrozephalie eine Fehlbildung des Gehirnschädels, die auf einer Verkleinerung des Kopfumfangs von mindestens zwei Standard-Abweichungen unter dem für die betreffende Altersgruppe, Geschlecht und Bevölkerung entsprechenden Mittelwert beruht. Die Ursachen der Entstehung der Mikrozephalie beruhen auf der Wirkung von verschiedenen Faktoren auf die Entwicklung des Gehirns, deren Resultat eine negative Wachstumsstörung des Gehirnschädels ist. Heute ist eine große Zahl von erblichen sowie umweltbedingten Faktoren bekannt, die prä-, peri- oder postnatal zur Wirkung kommen und als Folge eine Mikrozephalie verursachen können (Tab. 1).

Die Mikrozephalie tritt einerseits als Malformation auf, als sogenannte reine Mikrozephalie (»pure microcephaly«), sowie im Gefolge einer Phenylketonurie, einer intrauterinen Mangelernährung, nach perinatalem Trauma oder Hypoxie und postnatalen Infektionen. Andererseits tritt sie als Teil-

**Tabelle 1**

**Definition und Einteilung der Mikrozephalie**

**Definition**

Eine Mikrozephalie besteht, wenn der Kopfumfang unter zwei Standard-Abweichungen des entsprechenden Mittelwerts liegt

**Einteilung**

**Nach der Ätiologie**

- Familiäre oder erbliche Mikrozephalie
- Umweltbedingte Mikrozephalie

**Nach dem klinischen Bild**

- Malformationssyndrom beziehungsweise Mikroenzephalie *mit* assoziierten Malformationen
- Malformationssequenz beziehungsweise Mikroenzephalie *ohne* assoziierte Malformationen

symptom im Rahmen eines Malformationssyndroms wie bei Down-Syndrom, Dubowitz-Syndrom, Smith-Lemli-Opitz-Syndrom, fötalem Alkohol-Syndrom, Zytomegalovirus-Infektion, Toxoplasmose, Rötelnembryopathie etc. auf (Tab. 1).

Als Folge der Gehirnunterentwicklung besteht in der Regel ein Intelligenzdefekt. Viele Mikrozephalie weisen eine schwere (IQ 20–34) bis hochgradige (IQ unter 20; Idiotie) Oligophrenie auf. Der IQ eines größeren Teiles entspricht der Imbezibilität (IQ 34–49). Ein entscheidender kleiner Teil gehört der Debilität (IQ 50–70) oder der Grenzdebilität (IQ 70–84) an. Bei manchen Mikrozephalien soll eine normale Intelligenz vorhanden sein.

Außer dem Intelligenzdefekt ist die Mikrozephalie häufig von neurologischen Abnormalitäten, besonders Zerebralparesen, Choreathetose, Ataxie sowie unterschiedlichen Formen von Anfallsleiden begleitet.

**Kurze Geschichte der Mikrozephalieforschung**

Das »leichte Erkennen« der Fehlbildung und ihrer Assoziation mit der

geistigen Behinderung drängt die Mediziner, eine Antwort auf die Frage zu geben, inwieweit die Kleinköpfigkeit eine Bedeutung für die geistige Behinderung hat und welche Mechanismen für die Entstehung der Mikrozephalie mitverantwortlich sind. Aus dem Lehrbuch der Kinderheilkunde ist heute zu erfahren: »Definitionsgemäß betrachten wir alle Werte außerhalb von zwei Standard-Abweichungen als abnorm. Diese Werte zeigen aber nicht notwendigerweise eine Erkrankung an. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit wird um so größer, je weiter sich die Werte aus dem Normbereich entfernen; eine besondere Aufmerksamkeit und damit zusätzliche Untersuchungen sind notwendig« (Schulte, 1985, S. 7).

Die Geschichte der Mikrozephalieforschung im Laufe der Jahrhunderte folgt der Entwicklung der Kenntnisse in der Humangenetik sowie in der Medizin überhaupt (Anthropologie, Neuroanatomie, Pathologoanatomie, Immunologie, Ophthalmologie, Dermatologie, Radiologie, Gynäkologie, Neurologie-Psychiatrie, Kinder- und Jugendpsychiatrie, Neuropädiatrie).

Die folgende Darstellung der Geschichte der Mikrozephalieforschung ist eine kleine, aber nach Möglichkeit thema-

tisch-chronologisch detaillierte Auswahl der im Schrifttum zu findenden Erwähnung der Mikrozephalie.

#### *Die ersten Theorien über die Entstehung der Mikrozephalie*

Die ersten bekannten Beschreibungen über die Mikrozephalie stammen aus dem 17. Jahrhundert (*Warkany*, 1971). Nach den bisherigen Erkenntnissen soll die früheste Erwähnung in einer Arbeit von *Th. Willis* im Jahre 1664 zu finden sein (nach *Glahe*, 1936). Der Volksmund bezeichnete die Mikrozephalien mit verschiedenen Ausdrücken wie »Vogelgesicht«, »Aztekenkopf«, »Schafskopf«, in der englischen Sprache »pinhead«, »ape-man«, in einer indischen Gegend »Chua« (Rattenkopf) (*Schroeder*, 1964). Die Mikrozephalie ist bei den Azteken, den einheimischen »bushmen« von Australien sowie einigen Stämmen aus Zentralasien wegen ihrer großen Häufigkeit als normales Merkmal angesehen worden (*Greenfield* u. *Wolfsohn*, 1935).

Von Anfang bis etwa Mitte des 19. Jahrhunderts haben einige Autoren (*Hohl*, 1827; *Ganghofer*, 1832; *Virchow*, 1841, 1855, 1867) über Mikrozephalie geschrieben (nach *Schroeder*, 1964). Die erste Erwähnung über familiäre Mikrozephalie soll von *Baillarger* aus dem Jahre 1855 stammen (nach *Stringaris*, 1929).

*C. Vogt* (1867) formulierte die erste umfassende Vermutung über die Entstehung der Mikrozephalie. In seiner berühmten Arbeit »über die Mikrozephalien oder Affenmenschen« schrieb er: »Wir behaupten, dass die Mikrozephalie eine partielle atavistische Bildung ist, welche in den Gewölbeteilen des Gehirns auftritt und als notwendige Folge eine Ablenkung der embryonalen Entwicklung nach sich zieht, die in ihren wesentlichen Charakteren auf den Stamm zurückführt, von welchem aus die Menschengattung sich entwickelt hat« (zitiert bei *Koch*, 1968, S. 7). Diese Bedeutung der Mikrozephalie als eines Atavismus beziehungsweise eines Rückschlags auf

ein früheres Stadium der phylogenetischen Entwicklung der Menschen rief eine große widersprüchliche Serie von wissenschaftlichen Kommentaren hervor. Immerhin war sie ein starker Anreiz für die Vertiefung der Mikrozephalie-Forschung.

1872 sprach *Luschka* sich gegen diese Theorie auf dem Kongress der Anthropologen in Stuttgart aus (nach *Schroeder*, 1964). Im gleichen Jahr stellte *Virchow* fest, dass man nicht anhand von Ähnlichkeiten eines einzelnen Organs mit dem entsprechend niederen Lebewesen auf Atavismus schließen könne, und dass nur dann ein Atavismus vorliegen könne, wenn das entstehende Individuum zum selbstständigen Leben befähigt sei (nach *Stumpenhansen*, 1937). Sechs Jahre später (1878) sagte *Aeby* auf der 51. Versammlung der Deutschen Naturforscher: »Innere und äußere Gründe haben uns dahin geführt, in der Mikrozephalie nicht eine Äußerung des Atavismus, sondern die Folge einer krankhaften Entartung zu sehen. Die Mikrozephalien weisen somit nicht auf den Meilenstein zurück, an dem der Mensch in grauer Vorzeit vorbeigegangen ist« (zitiert bei *Münch*, 1964, S. 4).

*Virchow* ordnete die Mikrozephalie dem Bereich der Pathologie zu. 1884 stellte er eine neue Hypothese auf, die als die Theorie der prämaternen Synostose der Schädelnähte bekannt wurde. Auch dieser Theorie wurde widersprochen. *Marchand* zeigte, dass die Mehrzahl der mikrozephalien Schädel frei von Synostosen ist, und betonte, dass die Mikrozephalie sich zu einer Zeit entwickle, in der gar kein fertiges Schädeldach vorhanden sei (nach *Stumpenhansen*, 1937). Ferner fand *Down* unter 200 Idioten nur einen mit Nahtverknöcherung (nach *Plenge*, 1946). *Virchow* erkannte später, dass eine Theorie höchstens eine von vielen Ursachen der Entstehung der Mikrozephalie sein könnte, und dass die von ihm vorgeschlagene Therapie der Krianiektomie auch bei Fällen mit prämaternen Synostosen keinen Erfolg hatte (nach *Münch*, 1964).

Inzwischen stellte *Giacomini* (1890) eine dritte Theorie auf, die die Mikrozephalie als eine Entwicklungshemmung durch Keimschädigung betrachtete. Ihm verdanken wir die erste bekannte ätiologische pathoanatomische Einteilung der Mikrozephalie in die Fälle, die durch Hirnhautentzündungen entstehen (Pseudo-Mikrozephalie oder *Microcephalia spuria*), und die Fälle mit echter Mikrozephalie, die durch häufiges familiäres Auftreten und das Fehlen von neurologischen Abnormitäten charakterisiert und als Folge einer Keimschädigung anzusehen sind (*Microcephalia vera*). Durch eine Kombination der echten Mikrozephalie mit pathologischen Prozessen entsteht nach *Giacomini* die *Microcephalia combinata*. Nach *Lombroso* (1886) ist die Keimschädigung durch Alkoholmissbrauch der Eltern sowie durch Lues und Infektionskrankheiten der Mutter, aber auch durch rein mechanische Einflüsse, wie Uteruskrämpfe, manchmal auch durch psychische Belastung während der Gravidität, verantwortlich (angeführt bei *Kappers*, 1942).

*Jelgersma* (1928) widersprach der bisherigen Hauptmeinung mit der Behauptung, dass statt einer Entwicklungshemmung eine Beschleunigung von gewissen Merkmalen des mikrozephalien Schädels vorliege. Deswegen würden diese Merkmale Stadien erreichen, zu welchen es bei normalen Menschen nicht mehr kommt. Der Autor behauptete, dass der Mikrozephal während seiner Entwicklung in verschiedenen Merkmalen eine propulsive Tendenz wie die Anthropoiden im Gegensatz zur normalen, mehr retardierten menschlichen Entwicklung zeigt.

Als Beispiele brachte er die weitere Entwicklung der Clivus, die für eine »pithekoide« Lage des Hinterhauptlochs des mikrozephalien Schädels verantwortlich sei, sowie die Prognathie, die dichte Kopfbehaarung und die »jugendliche« Verknöcherung der Schädelnähte. Er kam zu dem Ergebnis, dass endokrine Faktoren durch eine

Alterierung des endokrinen Systems verantwortlich für die Entstehung der Mikrozephalie seien.

*Kappers* (1942) stellte durch Untersuchungen eines hochgradigen mikrozephalen Schädels folgende Befunde klar: »Die Öffnung des Hinterhauptloches in dem mikrozephalen Schädel zeigt nach hinten und unten statt nach vorn und unten (wie es bei dem üblichen Schädel ist). Auch das Loch als Ganzes ist mehr occipitalwärts im Schädel gelegen. Diese beiden Merkmale wurden in der Literatur als »pithekoides Merkmal« aufgefasst, weil es ebenso, aber in viel stärkerem Maße, bei den erwachsenen Anthropoiden auftritt« (S. 206). »Die »anthropoide« Neigung des Hinterhauptlochs kommt hauptsächlich durch eine »anthropoid-ähnliche« Verlängerung des Clivus zustande, ohne dass indessen die Lage der Schädelbasis überhaupt auch nur einigermaßen weitere anthropoide Merkmale zu zeigen braucht« (S. 208).

»Der große Unterschied zwischen einem mikrozephalen und einem anthropoiden Schädel besteht jedoch darin, dass der mikrozephale, ungeachtet seiner verkleinerten Hirnkapsel mit einem Gehirn, das sich in »anthropoide« Richtung entwickelt, doch bestrebt scheint, seine spezifischen menschlichen Eigenschaften zu bewahren. Die ganze Organisation des Mikrozephalen ist typisch menschlich. Die Mikrozephalie ist morphologisch schließlich vor allem auf eine Entwicklungshemmung im Gehirn aufgrund noch unbekannter Ursachen zurückzuführen« (S. 216).

Die bisher genannten Theorien über die Entstehung der Mikrozephalie haben ein nur historisches Interesse. Im Folgenden wird die Mikrozephalie-Forschung aus klinischer und besonders genetischer Sicht dargestellt.

#### *Die Mikrozephalie-Forschung entwickelte sich zunächst aus klinischer und genetischer Sicht*

Die Pathologen haben die Meningitis beziehungsweise Enzephalitis als allge-

meine pathologische Prozesse sowie die Syphilis, Alkohol und Metaboliten mit Einwirkung auf Keimzellen oder Embryo als toxische Ursachen erwähnt (v. *Monakow*, 1926).

In den kommenden Jahren haben die Meinungen über die Erbllichkeit der Mikrozephalie eine zunehmend größere Rolle gespielt. *Stringaris* (1929) stellte in seiner vielzitierten Arbeit »Mikroencephalie, ein Beitrag zur Lehre und Kasuistik der Missbildung« Mitteilungen folgender Autoren über familiäre Mikrozephalie zusammen: *Baillarger*, 1855–1856; *C. Vogt*, 1869; *Aeby*, 1878; *Bischof*, 1872; *Virchow* u.a., 1912; *Lombroso*, 1873; *Klüpfel*, 1871; v. *Andel*, 1873; *Flesch*, 1883; *Gerharz*, 1884; *Marchand* u.a., 1889; *Wagner, Pikcz*, 1899; *H. Vogt*, 1912; *Goldblatt*, 1924.

In dieser Zusammenstellung von *Stringaris* mit über 60 Mikrozephalen unter 118 Geschwistern wurden die Mitteilungen von *Frey* (1897), *Sprenger* (1920) und *Bernstein* (1922) nicht berücksichtigt. *Stringaris* beobachtete, dass die Eltern der mikrozephalen Geschwister entweder gesund, »normal« oder dagegen selbst schon Oligophrene beziehungsweise erblich belastet oder Alkoholiker waren.

Einige Jahre später zog *Glahe* (1936) vier Phänomene zum Beweis einer rezessiven Erbanlage bei der Mikrozephalie heran:

1. Das familiäre Auftreten von missgebildeten Geschwistern,
2. das gehäufte Vorkommen bei blutsverwandten Eltern sowie bei verwandten Familien,
3. die, wenn auch seltene, Kleinköpfigkeit der Kinder bei kleinköpfigen Eltern,
4. das Auftreten von weiteren Mikrozephalen in derselben Ortschaft.

Inzwischen wurden klinische Beobachtungen veröffentlicht, wonach »neue« umweltbedingte Faktoren für die Entstehung der Mikrozephalie verantwortlich sind. Der Frauenarzt *Zappert*

(1926) sprach als Erster über die »röntgenogene fetale Mikrozephalie«.

Er fand heraus, dass die Mütter von 27 mikrozephalen Kindern in den ersten vier Schwangerschaftsmonaten eine therapeutische Beckenbestrahlung erhalten hatten. Aufgrund seiner Beobachtungen hat *Zappert* das Krankheitsbild der röntgenogenen Mikrozephalie wie folgt charakterisiert:

1. Die röntgenogene fetale Mikrozephalie ist durch das Vorhandensein von Mikrozephalie und von Augenstörungen gekennzeichnet, wozu oft eine körperliche Unterentwicklung und andere Missbildungen hinzukommen.
2. Die Mikrozephalie ist eine echte, bei der Lähmungen und Spasmen fehlen. Epileptiforme Anfälle wurden einige Male beobachtet. Geistige Zurückgebliebenheit ist immer vorhanden.
3. Die Entstehung der röntgenogenen fetalen Mikrozephalie durch Einwirken von Röntgenstrahlung auf den Fetus stellt ein Beispiel von Beeinflussung des Embryos durch exogene Schäden dar, wie es das Tierexperiment gut kennt, das aber beim Menschen noch kaum in dieser Klarheit erbracht worden ist.

Wie zu erwarten war, verfolgte die Forschung diese Betrachtungen mit großem Interesse, das bis heute auch wegen der Nutzung der Atomenergie aktuell bleibt. 1929 veröffentlichten *Goldstein* und *Murphy* eine Untersuchung über 106 Frauen, die in der Frühschwangerschaft Röntgenbestrahlung bekommen hatten. Unter 75 Neugeborenen waren 38 (50,7%) geschädigt und unter den übrigen waren 17 (23%) neugeborene Mikrozephale. Ebenfalls fanden *Wints* und *Wittenberg* (1933) 16,6% neugeborene Mikrozephale nach Röntgenbestrahlung während der Schwangerschaft und unterstützten die Meinung von *Zappert* über eine Vermeidung der Bestrahlung, wenn der geringste Verdacht auf eine Gravidität besteht (nach *Hirvensalo*, 1937). Diese Betrachtung soll eine der ersten Konzeptionen zur Vor-

beugung der Mikrozephalie beziehungsweise der angeborenen Anomalien gewesen sein.

Viele Jahre später, nach den Atombombenexplosionen in Japan, veröffentlichten *Plummer* (1952), *Yamazaki* et al. (1954) und *Miller* (1956) zahlreiche Beobachtungen. Von 11 Frauen, die bereits im dritten Monat der Schwangerschaft waren und sich in einer Entfernung von weniger als 1.200 m vom Hypozentrum der Explosion in Hiroshima befanden, wurden 7 (63,63%) mikrozephalie Kinder geboren (*Plummer*, 1952). Der Grad der kindlichen Schädigungen war abhängig von der die Mutter belastenden Strahlendosis beziehungsweise der Intensität der akuten Strahlenreaktion (*Yamazaki* et al., 1954). Unter 33 mikrozephalie Kindern (Kopfumfang < männlich-2-Standard-Abweichungen) aus Hiroshima und Nagasaki, die kurz nach der Explosion geboren wurden, waren 15 geistig behindert (*Miller*, 1956).

15 Jahre nach den ersten Bemerkungen über die Rolle der Röntgenbestrahlung wurde ein neuer umweltbedingter Faktor entdeckt – die Virusinfektionen während der Gravidität. Der australische Augenarzt *Gregg* (1941) beobachtete gehäufte angeborene Katarakte unter den Patienten in seiner Sprechstunde. Er stellte fest, dass fast alle Mütter der Kinder mit angeborenem Katarakt eine Rötelninfektion im frühen Schwangerschaftsstadium während einer Epidemie durchgemacht haben. Weitere Untersuchungen stellten ebenfalls angeborene Herzfehler sowie auch Mikrozephalie und Taubheit fest. Wegen der großen medizinischen Bedeutung der Entdeckung bekam dieses Krankheitsbild den Namen des Entdeckers (Rötelnembryopathie oder *Gregg-Syndrom*).

*Franceschetti* u. *Bourquin* (1946) veröffentlichten eine Zusammenstellung von 479 Fällen mit Rötelnembryopathie.

*Wesselhoft* (1947) fand unter 531 Kindern mit Rötelnembryopathie 73 Mikrozephalie, 24 Oligophrenie, 243

mit Taubheit, 221 mit Augenmissbildungen und dieselbe Zahl mit einem Herzfehler (nach *Grebe*, 1954). Nach einer Zusammenstellung von *Greenberg* et al. (1957) beträgt die Missbildungsquote durch Rötelninfektion im ersten Trimenon 12% (sowie 7,2% Totgeburten) und im zweiten Trimenon 3,8% (sowie 4,6% Totgeburten). Nach dem 6. Schwangerschaftsmonat wurde keine Missbildung mehr festgestellt, und die Anzahl der Totgeburten soll bei 1,7% liegen (*Germer*, 1958).

Andere Viruserkrankungen wurden später als teratogene identifiziert (Marsen-Varizellen, Poliomyelitis, Hepatitis epidemica, Virusgrippe, Herpes simplex, Zytomegalie). Über die Symptomatik der Zytomegalie berichtet *Seifert* (1961): vorwiegend Hepatosplenomegalie, Mikrozephalie, intrazerebrale Verkalkungen, Hydrocephalus internus, Anämie und Ikterus. Bei der Toxoplasmose wurde beobachtet, dass sie bei der Geburt selten akut ist und dass die meisten Kinder im Stadium des postenzephalitischen Hirnschadens geboren sind (*Thalhammer*, 1960).

Der gleiche Autor fand bei seinen Patienten nur selten eine Mikrozephalie, dagegen häufig einen Hydrozephalus, außerdem Oligophrenie, Mikrogryrie, intrazerebrale Verkalkungen und Chorioretinitis. Weiterhin stellte er fest, dass die Toxoplasmose-Enzephalopathie nach der ersten Hälfte der Schwangerschaft auftritt. *Krone* (1961) unterstützte die Wichtigkeit des genaueren Zeitpunkts der Wirkung einer Noxe auf den Fetus für den Grad der entstehenden Behinderung.

Er erklärte damit, dass »die Organanlagen gegenüber einem teratogenen Einfluss zu einem bestimmten Zeitpunkt der Embryonalentwicklung unterschiedliche Empfindlichkeit zeigen«. Diese Betrachtungen hatten ohne Zweifel eine große Wichtigkeit für die Entwicklung der genetischen Beratung.

Zunächst wurden bedeutsame Informationen wiederum aus pathologischer Sicht dargestellt. *Bailey* und

*Woddard* (1956) nahmen durch die Untersuchung von neun mikrozephalie Gehirnen folgende Einteilung aus pathologoanatomischer Sicht der Mikrozephalie vor:

1. »Microcephalia vera (four cases) is a disseminated dysgenetic process resulting in a miniature brain which resembles the normal externally except in size but is the seat of complex defects in neuron differentiation.«

2. »Schizencephalic microcephaly (one case) is a focal dysgenetic process resulting in focal cerebral and cerebellar defects and defects in the neuraxis.«

3. »Encephaloplastic microcephaly (four cases) is the result of regressive changes occurring in fetal or perinatal life. There is usually a complex mixture of tissue destruction and growth disturbances occasioned by the retrograde processes« (S. 773).

Ein Jahr später (1957) veröffentlichten *Gross* und *Uiberrak* die Ergebnisse aus den Untersuchungen von 456 Gehirnen von Oligophrenen. 64 (14%) waren mit einer Mikrozephalie verbunden. Unter den 64 wiesen 31 verschiedene Hirnnarben auf, die als Folge einer geburtstraumatischen Schädigung angesehen wurden. Die übrigen zeigten Mikrogryrie (7), Balkenagenesie (6), Porenzephalie (4), Arhinenzephalie (2), Fehlvascularisationen (2) sowie ohne größere Anomalien beziehungsweise Microencephalia vera (12).

Die oben erwähnten Betrachtungen über geburtstraumatische Schädigungen vergrößerten das Interesse für die perinatal wirkenden Faktoren. *Haller-vorden* (1953) sprach bereits von mechanischen Verletzungen einerseits und Hypoxie (Sauerstoffmangel) andererseits. *Schönenberg* und *Sinatbachsch* (1960) betonten die negative Wirkung der Hypoxie während einer schweren und lang andauernden Geburt.

*Koch* (1968) erwähnte, dass bei Anamnese mit Geburtskomplikationen eine bereits vorliegende Mikrozephalie aus-

**Tabelle 2**

Zusammenstellung von vergleichbaren pathologisch-anatomischen Hirnuntersuchungen bei Oligophrenen (Gross und Kaltenbäck, 1958, S. 853)

	Autoren			
	Benda	Malamud	Meyer	Gross, Kaltenbäck
Gesamtzahl der Fälle	287 (100%)	512 (100%)	385 (100%)	546 (100%)
Entwicklungsstörungen	103 (36%)	214 (42%)		171 (31%)
- Mongolismus	55 (19%)	97 (19%)		65 (12%)
- Zerebrale Verbildungen (einschl. Phakomatosen und Megalenzephalie)	48 (16%)	117 (23%)	13%	82 (15%)
Befundlose Idioten	40 (14%)	175 (34%)	31%	86 (16%)
Stoffwechselkrankheiten	17 (6%)	10 (2%)		9 (2%)
Thyreogene Enzephalopathie				11 (2%)
Genuine Epilepsie				45 (8%)
Kreislaufstörungen	61 (22%)	46 (9%)	40%	103 (19%)
Zustände nach entzündlichen Meningoenzephalopathien	37 (12%)	27 (5%)	6%	39 (7%)
Andere und ungeklärte Fälle	29 (10%)	40 (8%)	10%	82 (15%)

geschlossen werden muss. Er meinte dazu, dass »eine perinatale Schädigung zu einer bereits bestehenden pränatalen Schädigung verschlimmernd hinzutreten kann« (S. 28). Ferner unterscheidet der Autor die Geburtskomplikationen wie folgt:

1. »Mütterliche Geburtskomplikationen: Präeklampsie, Eklampsie, Placenta praevia, vorzeitige Plazentalösung, Wehenschwäche, Hydramnion, enges Becken, Anomalien im Bereich der Geburtswege, Erschöpfung der Mutter, Fieber unter der Geburt, Herz- und Kreislaufkomplikationen und Geburtsstillstand.

2. Kindliche Geburtskomplikationen: Lageanomalien, Nabelschnurvorfal, Nabelschnurumschlingung, Asphyxie und Komplikationen von Seiten des Kindes wie zum Beispiel angeborener Herzfehler« (S. 28).

Über die mögliche Bedeutung der Heterozygotie für rezessive Mikrozephalie-Gene haben als erste Böök et al. (1953) spekuliert. In einer Familie mit debilen Eltern sowie kleinköpfiger Mutter fanden sie drei mikrozephale, fünf oligophrene und vier unauffällige Geschwister. Der Vater einer anderen Familie war oligophren. Aus seiner ersten Ehe mit einer unauffälligen Frau gingen zwei debile Töchter und mehrere debile Enkelkinder sowie aus seiner zweiten Ehe mit einer kleinköpfigen, aber nicht oligophrenen Frau gingen fünf mikrozephale, ein oligophrenes und ein unauffälliges Kind hervor. Die Autoren vermuten, dass sich eine Heterozygotie mit einer Abnormität leichten Grades beziehungsweise einer Debilität äußert.

Komai et al. (1955) untersuchten 143 Mikrozephalie aus 75 japanischen Sippen. Die Geschlechtsverteilung ergab

93 männliche und 50 weibliche. Interessant war das familiäre Vorkommen dieses großen Zahlenmaterials. Unter den Eltern waren 44,8% Vettern und Basen ersten Grades, eine auch gegenüber dem japanischen Durchschnitt deutlich erhöhte Rate. Folgerichtig wurde eine autosomal rezessive Erbanlage bei vielen Fällen vermutet. Grebe (1954) nahm eine Heterogenie für die Formen von erblicher Mikrozephalie an. Das wechselhafte klinische Bild zeigte nach ihm eine »Polyphänie« der Erbanlagen an.

Die Neuropathologen Gross und Kaltenbäck (1958) stellten die pathologisch-anatomischen Hirnuntersuchungen sowie die anamnesticen und klinischen Daten von 546 gestorbenen Oligophrenen aus einer österreichischen Anstalt sowie die vergleichbaren Befunde von Malamud, Meyer und Benda wie in Tabelle 2 aufgelistet zusammen.

*Brandon et al.* (1959) fanden in einer Studie über die Intelligenz von 108 mikrozephalen Kindern 88 Mal eine Idiotie, 1 Mal eine Imbezillität und 3 Mal eine Debilität. Die gleichen Autoren fanden unter 131 Mikrozephalen 86 Mal eine Zerebralparese, 57 Mal ein zerebrales Anfallsleiden, 2 Mal Taubheit, 47 Mal Strabismus, 26 Mal Blindheit, 18 Mal Optikusatrophie, 16 Mal Nystagmus und 11 Mal einen Katarakt. Weiterhin fanden sich unter 64 Todesfällen im Alter bis 5,3 Jahre 19 mit einer Mikrozephalie (29,69%).

*Hanhart* (1958) veröffentlichte seine 30-jährigen Untersuchungen aus den Anstalten der deutschsprachigen Schweiz und ihrer italienischen Nachbargebiete. Es wurde bei 35 Fällen aus 23 Geschwisterschaften eine rezessive erbliche Mikrozephalie diagnostiziert (*Microcephalia vera*). Das Geschlechtsverhältnis zwischen den Merkmals-trägern war 17 männlich zu 18 weiblich (1:1) und zwischen den merkmalsfreien Geschwistern 38 männlich zu 19 weiblich (2:1). Eine Blutsverwandtschaft bestand bei 10 Familien (43,5%). Das Verhältnis zwischen *Microcephalia vera* und merkmalsfreien Geschwistern war 33:67 (1:2).

Nach *Hanharts* Berechnungen lebten nicht mehr als 50 Mikrozephale in der ganzen Schweiz (18 davon selbst beobachtet). Damit berechnete er die Häufigkeit der *Microcephalia vera* auf 1:100.000 für die gesamte Schweizer Bevölkerung von zirka 5 Millionen.

Einige Jahre früher hat *Brenner* (1951) über einen dominant-geschlechtsbegrenzten Erbgang bei der Mikrozephalie gesprochen. Er beschrieb ein männliches Zwillingpaar mit Mikrozephalie einerseits und Hydrozephalus andererseits. Mehrere männliche Angehörige aus der Sippe des Vaters waren Kleinköpfige (besonders der Kindsvater und der Großvater väterlicherseits).

*Van den Bosch* (1959) sandte Fragebogen an alle holländischen Anstalten und psychiatrischen Kliniken mit der Frage nach einer Mikrozephalie. Er

sammelte hierbei insgesamt 113 Fälle von Mikrozephalen im Alter von 5 bis 55 Jahren. Er fand unter 39 (34%) eine »endogene« und unter 74 eine »nicht endogene« Mikrozephalie. Das Geschlechtsverhältnis bei den »endogenen« Mikrozephalen war 27 männlich zu 12 weiblich und entsprach dem der übrigen Anstaltskinder. Eine Blutsverwandtschaft wurde bei 54% der »endogenen« Mikrozephalen festgestellt. Nach *van den Bosch* soll die Häufigkeit der erblichen Mikrozephalien 1:250.000 sowie aller Mikrozephalieformen 1:95.000 in der holländischen Bevölkerung sein.

*Münch* (1964) fand unter 3.305 Aufnahmen von 1948 bis 31.12.1962 im St.-Johannes-Stift in Marsberg (Westf.) 52 Mikrozephale (Krankenaktenmaterial). Es wurde bei 16 (30,8%) eine »endogene« und bei 36 (69,2%) eine »exogene« Mikrozephalie diagnostiziert.

*Schroeder* (1964) stellte unter 3.078 Patienten, die zwischen dem 01.01.1948 und dem 01.01.1963 in der Westfälischen Anstalt Wittekindshof aufgenommen wurden, 39 Mikrozephale fest (Krankenaktenmaterial). Das Geschlechtsverhältnis war 19 männlich zu 20 weiblich. Er fand bei 8 eine »endogene« und bei 24 eine »exogene« Mikrozephalie (7 unklarer Genese).

In dem Zeitraum von April 1957 bis 31.12.1964 registrierte *Koch* 518 (239 männlich, 279 weiblich) Oligophrene mit der Diagnose einer Mikrozephalie in Anstalten und psychiatrischen Kliniken im Raum Westfalen. In seinen Untersuchungen wertete er nur 319 Fälle aus (147 männlich, 172 weiblich). Die übrigen 199 Fälle (92 männlich, 107 weiblich) wurden als »Grenzgebiet der Mikrozephalie« angesehen und sind aus der Serie ausgeschieden. 205 (93 männlich, 112 weiblich) hatten eine »erworbene« und 114 (54 männlich, 60 weiblich) eine »erbliche« Mikrozephalie.

Er errechnete weiterhin die Häufigkeit der Mikrozephalie unter den Neugeborenen im Regierungsbezirk Münster

für den Zeitraum von 1950 bis 1956 von 1:4.118 (»exogene« und »endogene« Formen). Für die »erbliche« Mikrozephalie wurde eine autosomal-rezessive Erbanlage vermutet ( $25,9 \pm 4,6\%$ ). Ferner kam bei einigen Fällen eine »additive Polygenie« in Frage (*Koch*, 1968).

#### *Die Entwicklung betrifft auch die Definition der Mikrozephalie*

Die bisher dargestellten Arbeiten waren ein großer Fortschritt für das Verständnis der genetischen Grundlage der Mikrozephalie sowie der geistigen Behinderung überhaupt. Trotzdem waren die Erkenntnisse auf dem Gebiet der geistigen Behinderung immer noch unvollständig. Aufgrund des Fehlens von mehr objektiven Untersuchungsmethoden, die erst in den letzten 25 Jahren zur Anwendung kamen (besonders die Chromosomenanalyse, die DNA- bzw. die Genforschung, die Methoden für pränatale Diagnostik sowie auch die Computertomografie und die Ultrasonografie), waren die klinischen Kriterien der Definition von Symptomen oder Syndromen noch zu eng.

*Ross* und *Frias* (1977) erwähnen im »Handbook of Clinical Neurology«, dass nach einer alten klinischen Tradition als Mikrozephalie jeder Kopfumfang (KU) kleiner als 33 cm (13 inches) für erwachsene Männer oder Frauen zu betrachten sei. Diese Grenze wurde später auf 43,2 cm (17 inches) erweitert. *Böök et al.* (1953) sprachen von Mikrozephalie, wenn der Kopfumfang um mehr als die dreifache Standard-Abweichung unter dem Mittelwert für die betreffende Bevölkerung, das betroffene Alter und Geschlecht liegt.

Mit diesem Kriterium stimmten mehrere Forschende überein und stützten ihre Arbeit auf diese Definition (*Komai et al.*, 1955; *Brandon et al.*, 1959; *Hanhart*, 1958; *van den Bosch*, 1959).

*Münch* (1964), *Schroeder* (1964) und *Koch* (1968), die sich mit deutschen Anstaltspatienten beschäftigten, sind

ebenfalls dieser Definition gefolgt. Außerdem wurde von Koch ein zusätzliches Kriterium der Definition der Mikrozephalie angenommen, »wenn ein ausgesprochenes Missverhältnis zwischen Gesichts- und Gehirnschädel vorhanden ist« (Koch, 1968, S. 108). Koch betonte in seinem Bericht zur 6. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Anthropologie, dass »Kranke, bei denen ein kleiner Kopf mit einem geringen Umfang als Teilerscheinung eines Klein- oder Zwergwuchses angesehen werden musste, nicht in die Serie von Mikrozephalie aufgenommen wurden« (Koch, 1959, S. 264).

Die oben erwähnten Arbeiten stützten ihre Befunde auf die von Heimendinger (1958) angegebenen Werte (Körpermessungen bei 5.000 Kindern im Alter von 0–18 Jahren aus Basel). Der Mittelwert des Kopfumfanges der erwachsenen Bevölkerung liegt bei 55,0 cm (männlich) beziehungsweise 54,0 cm (weiblich). Die entsprechenden Standard-Abweichungen rechnete er mit 1,3 cm (männlich) und 1,5 cm (weiblich) an. 10 Jahre später veröffentlichte Nellhaus (1968) die »International and Interracial Graphs«.

Er sammelte alle bisher bekannten Ergebnisse von Kopfumfangmessungen (14 Veröffentlichungen seit 1948) und stellte sie durch statistische Bearbeitung in Diagrammen zusammen. »There were no significant racial, national or geographic differences in head circumferences« (S. 113) schrieb er. Der Mittelwert des Kopfumfanges der allgemeinen Bevölkerung liegt danach bei 56 cm (männlich; über 18 J.) beziehungsweise 55 cm (weiblich; über 18 J.). Die Männer haben während der Entwicklung des Kopfs (0–18 Jahre) einen um 0,9 cm größeren Kopfumfang als die Frauen. Die Vergrößerung des Kopfumfanges während der Entwicklung des Schädels (0–18 Jahre) soll fast gleich für beide Geschlechter sein (21,2 cm für männlich und 21,0 für weiblich).

Zwei Drittel der gesamten Schädelvergrößerung laufen bei beiden Ge-

schlechtern während der ersten 24 Lebensmonate ab. Mit dem letzten Befund stimmen auch die Befunde von Boyd (1945) von Körpermessungen bei 100 Säuglingen (81 männlich, 19 weiblich) im Alter von 0–12 Monaten überein. Ferner soll (nach Nellhaus, 1968) selbst noch ein einfacher Kopfumfang kleiner als zwei Standard-Abweichungen unter dem Mittelwert für Geschlecht und Alter den Verdacht auf das Vorliegen einer geistigen Behinderung erhärten.

Nellhaus stützte diese Meinung auf die Arbeit von O'Connell et al. (1965), nach der bei 133 Kindern mit Kopfumfang < männlich-2-Standard-Abweichungen (Alter 1–15 Jahre) eine Oligophrenie vorlag. Ferner erwähnte Nellhaus die Arbeit von Mosier et al. (1965) mit Messungen an 2.000 Anstaltskindern aus Kalifornien. Der Kopfumfang aller Kinder war unternormal und die kleineren Köpfe wurden gehäuft bei der familiären Oligophrenie und dem Down-Syndrom gefunden.

Aufgrund dieser Befunde wandelte sich die Definition der Mikrozephalie. Penrose (1963) schrieb: »Any cranium noticeably below the average size, appropriate to the age and sex of the subject, can be called microcephalic« (zitiert bei Rosa und Frias, 1977, S. 507). Pryor und Thelander (1968) definierten die Mikrozephalie als jeden Kopfumfang um mehr als die zweifachen Standard-Abweichungen unter dem Mittelwert für das betreffende Alter und Geschlecht. Avery et al. (1972) stützten diese Meinung.

Diese Definition der Mikrozephalie (wenn Kopfumfang < männlich-2-Standard-Abweichungen) findet heute die größte Anerkennung. Martin (1970) schrieb: »The majority of authors define microcephaly as a head circumference 2 or more SD below the mean for age and sex. The practical reality is that clinicians who care for children diagnose microcephaly when their patient has a maximal frontooccipital head circumference which falls below the second or third percentile on whatever

head circumference chart is available to them in their office or clinic. They can assume that the child is almost certainly mentally retarded« (S. 129, 130).

#### Anmerkung

Die Arbeit ist aus der Inaugural-Dissertation des Verfassers zur Erlangung des Doktorgrades des Fachbereichs Medizin der Georg-August-Universität in Göttingen aus der Abteilung Humanogenetik im Zentrum Hygiene und Humanogenetik des Fachbereichs Medizin aus dem Jahr 1988.

#### Literatur

Im Verlag abrufbar

#### Anschrift des Verfassers:

Dr. med. Nikolaos Rigas  
Zentrum für Neurologie  
und Psychiatrie  
Zentrum für Kinder-  
und Jugendpsychiatrie  
und Psychotherapie  
Paulsborner Straße 3  
10709 Berlin  
E-Mail nrigas@aol.com