

Aus der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Max Planck-Institut) München  
(Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. GERO PETERS)

## Über einen dysontogenetischen Prozeß mit blastomatösem Einschlag (tuberöse Sklerose) beim Affen

Von  
FRIEDRICH UNTERHARNSCHIEDT

Mit 3 Textabbildungen

(Eingegangen am 21. Mai 1963)

Im Rahmen von Unschädlichkeitsuntersuchungen von inaktivierten Polioimpfstoffen konnten wir an einem Affen (*Macacus rhesus*) einen bisher beim Tier nicht beschriebenen histologischen Befund erheben, den wir im folgenden mitteilen.

*Allgemeine Körpersektion.* Unauffälliger Befund.

*Makroskopischer Befund.* Formolfixiertes Gehirn; unauffällige weiche Häute. Nach der Zerlegung des Gehirns in Frontalscheiben ist kein auffälliger Befund erkennbar.

*Mikroskopischer Befund.* Die feingewebliche Untersuchung deckte in der motorischen Region, nahe der Mantelkante, einen etwa linsengroßen Knoten mit monströsen Nerven- und Gliazellen, der durch Gliafaserzüge in drei Teil unterteilt wird, auf. Dieser Knoten ist unscharf gegen die umliegende Rinde und gegen das Marklager abgesetzt (Abb. 1). In ihm erkennt man

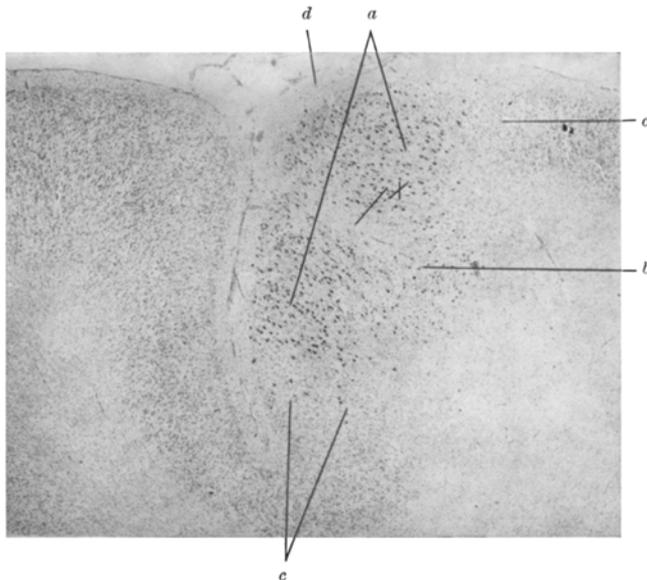


Abb. 1. Affe, Großhirnrinde parietal, nahe der Mantelkantenregion. Übersicht. Etwa linsengroßer Bezirk mit vergrößerten Zellen. Im Bereich der Rinde finden sich zwei durch einen aus Gliafasern bestehenden Strang (x) getrennte Herde mit vorwiegend monströsen Nervenzellen bei a. Eine Häufung von Zellen im Marklager besteht fast ausschließlich aus monströsen Gliazellen (bei b). Störung der laminären Schichtung (c). Freibleiben der Molekularschicht (d). Nissl, 17:1

atypische Nervenzellen, die etwa das 3- bis 4fache ihrer normalen Größe erreichen; die laminäre Architektur ist gestört.

Die vergrößerten Nervenzellen sind polymorph (Abb. 2): Sie sind wabig verändert bzw. ballonartig gebläht, das Cytoplasma ist glasig homogen. Nur an der Peripherie sind spärliche Nissl-Schollen nachweisbar. Dunkle granuläre Einlagerungen im Cytoplasma lassen einzelne Zellen bestäubt erscheinen. Andere Nervenzellen zeigen atypische, geweihartige Fortsätze. Stellenweise sind nur Zellschatten nachweisbar. Daneben finden sich eckige, geschrumpfte, pyknotische, hyperchromatische Zellen und solche mit großen Vacuolen.

In einer im Marklager gelegenen Zellgruppe, die ebenfalls gegen die Umgebung unscharf abgesetzt ist, finden sich vereinzelt oder in Nestern zusammenliegend, monströse, als Gliazellen anzusprechende Elemente. Diese Zellen stehen mit den beschriebenen veränderten Nervenzellen der Rindenschichten in räumlichem Zusammenhang. Die großen Gliazellen sind unscharf begrenzt, mit gezackten, oft gewundenen Ausläufern, die knäuelartig ineinander ver schlungen sind. Ihr Kern ist groß, hell, unregelmäßig gestaltet, vielfach randständig. Das Kernkörperchen ist dunkel und hebt sich gut gegen die blaß-hellen Kerne ab. Die Zellen liegen oft perivascular. Die Kerne der Gliazellen sind vielgestaltig; ihre Form kann länglich-geknickt, auch schraubenartig gedreht sein (Abb. 3 b); längliche

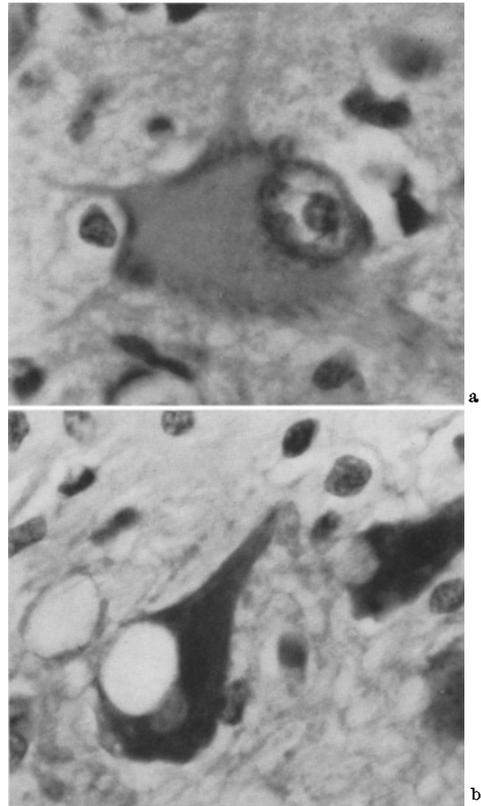


Abb. 2a und b. Monströse Nervenzellen aus dem Rindenherd. a Glasiges Cytoplasma. Noch Reste von Nissl-Substanz in der Peripherie der Zelle nachweisbar. b Zwei vergrößerte, hyperchromatische Nervenzellen mit großer Vacuole im Cytoplasma. a Hämatoxylin-Eosin; b van Gieson, 100:1

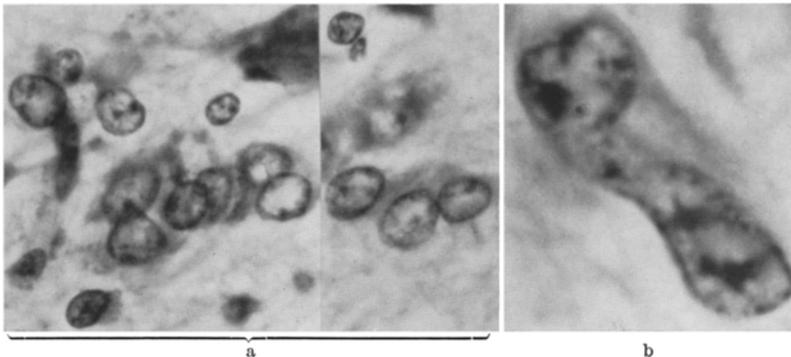


Abb. 3. a Zellrasen aus Astrogliazellen, die in Rinde und Mark nachweisbar sind. Van Gieson, 100:1. b Gewundene Gliazelle aus dem Marklager. Van Gieson, 400:1

Formen liegen neben hantelförmigen. Protoplasmatische Astrocyten mit vergrößerten, hellen Kernen und zartem Kerngerüst liegen in Zellrasen bis zu etwa 15 Zellen zusammen (Abb. 3a).

Etlliche dieser Zellen sind nicht mit Sicherheit Nerven- oder Gliazellen zuzuordnen.

Die Gliafasern sind erheblich vermehrt. In der Molekularschicht beobachtet man gebündelte Züge, die parallel bzw. tangential zur Hirnoberfläche verlaufen. Hiervon biegen breite, derbe, zopfartig verflochtene Gliafaserstränge rechtwinklig ab und führen in die Tiefe des Marklagers, wo sie sich verzweigen. Im Bereich des stärksten Gliafaserstranges ist die darüberliegende Hirnoberfläche kraterförmig eingezogen.

### *Diskussion*

Die beschriebenen Veränderungen (Nerven-, Glia- und nicht rubrifizierbare Zellen in knotenförmiger Anordnung) bei dem Affen, erlauben einen Vergleich mit dem geweblichen Befund bei der tuberösen Sklerose des Menschen. Der etwa linsengroße, derbe Herd liegt in der Parietalregion, einem Hirnabschnitt, der häufig befallen ist: „Wenn man von Prädilektionsstellen überhaupt reden will, so sind vielleicht Stirnhirn und Nähe der Zentralwindungen Regionen, in denen sich ganz besonders häufig Herde finden“ (SCHOB). Die monströsen Nervenzellen sind ähnlich denen, auf die HARTDEGEN (1881) in seiner ersten histologischen Beschreibung hinwies und die auch BIELSCHOWSKY (1913, 1919, 1924), JOSEPHY (1936) und SCHOB (1930) beschrieben.

Eine andere Zellart ist der Glia zuzuordnen, wie es BIELSCHOWSKY, JOSEPHY und SCHOB an Hand menschlicher Präparate taten. Nicht rubrifizierbare Zellen neben veränderten Gliazellen wiesen POLLACK (1923) und VON MEDUNA (1930) mit Spezialmethoden nach. Wir fanden solche Zellen bei dem besprochenen Affen ebenfalls.

Die tuberöse Sklerose wurde 1881 erstmals beim Menschen beschrieben. Im gleichen Jahr beschrieb HARTDEGEN, der von einem Neuroma gangliocellulare sprach, die pathomorphologischen Veränderungen am ZNS. Weitere Mitteilungen folgten von BRÜCKNER (1882), VOGT (1908/1910), sowie BIELSCHOWSKY u. GALLUS, die 1913 eine monographische Bearbeitung der Erkrankung vorlegten. Zusammenfassende Darstellungen der Pathomorphologie gaben SCHOB (1930), JOSEPHY (1936), PETERS (1951) sowie HALLERVORDEN u. KRÜCKE (1956).

In unserem Fall finden sich die monströsen Nervenzellen, wie bei den Beobachtungen am Menschen, in allen Rindenschichten (BIELSCHOWSKY; JOSEPHY; sowie SCHOB); Sie werden jedoch in Richtung zum Marklager zahlreicher. Nur die Molekularschicht ist frei geblieben. Nach SCHOB können auch hier vereinzelt monströse Nervenzellen vorkommen.

Wie am Menschen, besteht bei dem Affen eine ausgeprägte Vermehrung der Gliafasern, die an der Großhirnoberfläche parallel bzw. tangential zur Oberfläche verlaufen; von dort gehen breite, derbe, wirre Gliafaserstränge in das Hirninnere, wo sie sich verzweigen. Die entstehenden Bilder verglichen JOSEPHY und SCHOB mit „zerzausten Haaren“, „gekreuzten Schwertern“ und „zierlichen Arkaden“.

In unserem Falle kann man, da nur ein Rindenherd festgestellt wurde, von einer abortiven Form sprechen. Auch Körperorgane und Haut zeigten keinen auffälligen Befund.

Beim Tier sind die genannten Veränderungen noch nicht beschrieben worden. Die Vergleichende Neuropathologie von FRAUCHIGER u. FANKHAUSER (1957) und die Comparative Neuropathology von INNES u. SAUNDERS (1962) nennen das Krankheitsbild beim Tier nicht. FRAUCHIGER (1963) zählt in einer Übersicht der Vergleichenden Neurologie unter den beim Tier nichtauftretenden oder nicht-nachgewiesenen Nervenkrankheiten auch die tuberöse Sklerose auf.

Bei etwa 4000 in Stufenserien aufgearbeiteten Affen sahen wir diese Erkrankung jetzt zum ersten Mal. Wir ordnen sie den dysontogenetischen Störungen mit blastomatösem Einschlag zu.

### Zusammenfassung

Es wird die abortive Form einer tuberösen Sklerose bei einem Affen (*Macacus rhesus*) beschrieben. In der motorischen Region, nahe der Mantelkante, lag ein etwa linsengroßer Herd mit monströsen Nerven-, Glia- und nichttrubifizierbaren Zellen, sowie mit Gliafaserbildung vor. Der Befund wird mit entsprechenden Veränderungen beim Menschen verglichen. Die übrigen Regionen des ZNS und die Körperorgane sowie die Haut zeigten keinen auffälligen Befund. Die Seltenheit der Erkrankung beim Tier wird betont.

### Summary

An abortive case of tuberous sclerosis in a *Macacus rhesus* is described. Within the paramedian motor area a lenticular lesion, consisting of monstrous nerve cells, gliocytes and unclassified cells, as well as of glial fibers, was found. This finding is brought into correlation with corresponding changes in human brains. Other regions of the central nervous system as well as the body organs and skin did not show any remarkable findings. The rarity of this disease in animals is stressed.

### Literatur

- Ausführliche Literaturangaben finden sich in den Darstellungen von: HALLERVORDEN u. KRÜCKE, JERVIS, JOSEPHY, SCHOB sowie H. VOGT.
- BIELSCHOWSKY, M.: Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen tuberöser Sklerose und Gliomatose. *J. Psychol. u. Neurol.* **21**, 101—111 (1919).
- Zur Histologie und Pathogenese der tuberösen Sklerose. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **30**, 167—200 (1924).
- , u. GALLUS: Über tuberöse Sklerose. *J. Psychol. Neurol. (Lpz.)* **20**, Erg.-Heft I, 1—88 (1913).
- BOGAERT, L. VAN: Les dysplasies neuro-ectodermiques congenitales. *Rev. neurol.* **63**, 353—398 (1935).
- BOURNEVILLE, D. M.: Contribution à l'étude de l'idiotie. Sclérose tubéreuse des circonvolutions cérébrales; idiotie et épilepsie hémiplegique. *Arch. de Neurol. S.* **81**. (1880).
- BRÜCKNER, O.: Über tuberöse Sklerose der Hirnrinde. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **12**, 550—563 (1882).
- FRAUCHIGER, E.: Vergleichende Neurologie. *Nervenarzt* **34**, 105—107 (1963).
- , u. R. FANKHAUSER: Vergleichende Neuropathologie. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1957.
- HALLERVORDEN, J., u. W. KRÜCKE: Die tuberöse Hirnsklerose. In *Hdb. d. spez. pathol. Anatomie und Histologie*; herausgeg. von W. SCHOLZ. Bd. XIII/4, S. 602—663. Berlin, Göttingen, Heidelberg: Springer 1956.
- HARTDEGEN, A.: Ein Fall von multipler Verhärtung des Großhirns nebst histologisch eigenartigen harten Geschwülsten der Seitenventrikel („Glioma gangliocellulare“) bei einem Neugeborenen. *Arch. Psychiat. Nervenkr.* **11**, 117—131 (1881).
- INNES, J. R. M., and L. Z. SAUNDERS: *Comparative Neuropathology*. New York and London: Academic Press 1962.
- JAKOB, A.: Zur Pathologie der Epilepsie. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* **23**, 1—65 (1914).
- JERVIS, G. A.: Spongioneuroblastoma and tuberous sclerosis. *J. Neuropath.* **13**, 105—116 (1954).

254 UNTERHARNSCHEIDT: Dysontogenetischer Prozeß mit blastomatösem Einschlag beim Affen

JOSEPHY, H.: Zur Pathologie der tuberösen Sklerose. Z. ges. Neurol. Psychiat. **67**, 232—244 (1921).

— Tuberöse Sklerose. In: Hdb. d. Neurologie. Hrsg. von O. BUMKE u. O. FOERSTER, Bd. XVI, S. 273—288. Berlin: Springer 1936.

MEDUNA, L. VON: Tuberöse Sklerose und Gliom. Z. ges. Neurol. Psychiat. **129**, 679—712 (1930).

PETERS, G.: Spezielle Pathologie der Krankheiten des zentralen und peripheren Nervensystems. Stuttgart: Thieme 1951.

POLLACK, E.: Über tuberöse Hirnsklerose. Arb. a. d. neurol. Inst. Wien. **24**, 93—184 (1923).

SCHOB, F.: Pathologische Anatomie der Idiotie. In: Hdb. d. Geisteskrankheiten. Hrsg. von O. BUMKE, Bd. XI/Teil VII, S. 779—995. Berlin: Springer 1930.

SCHUSTER, P.: Beitrag zur Kenntnis der tuberösen Sklerose. Dtsch. Z. Nervenheilk. **50**, 96—133 (1914).

VOGT, H.: Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der verschiedenen Idiotieformen. II. Tuberöse Sklerose. Mschr. Psychiat. Neurol. **24**, 106—150 (1908).

— Beitrag zur diagnostischen Abgrenzung bestimmter Idiotieformen (weitere Fälle von tuberöser Sklerose). Münch. med. Wschr. **55**, 2037—2041 (1908).

— Zur Diagnostik der tuberösen Sklerose. Z. jugendlichen Schwachsinn **2**, 1 (1908).

— Die Epilepsie im Kindesalter. Berlin: S. Karger 1910.

YAKOVLEV, P. I.: Congenital morphologic abnormalities of the brain in a case of abortive tuberous sclerosis. Arch. Neurol. (Chic.) **41**, 119—139 (1939).

Doz. Dr. F. UNTERHARNSCHEIDT,  
Deutsche Forschungsanstalt für Psychiatrie, (Max Planck-Institut),  
8 München 23, Kraepelinstraße 2