

Beitrag zur Neuropathologie des Morbus Behçet

Morphologische Befunde bei einem Kind

F. H. STEFANI, ELISABETH ROTHEMUND und A. P. ANZIL

Max-Planck-Institut für Psychiatrie, München (Direktor: Prof. Dr. G. Peters)
Neuropathologische Abteilung

Eingegangen am 2. Oktober 1970

Contribution to the Neuropathology of Behçet's Disease *Autopsy Findings in a Child*

Summary. A 6-year-old boy developed recurrent aphthous stomatitis. At age 11 he had the first attack of iridocyclitis. Shortly thereafter signs of encephalitis became manifest. He died at age 14 during a renewed bout of encephalitis.

The examination of the CNS revealed florid inflammatory changes, essentially confined to one side of the brain and old necrotic lesions, mostly restricted to the opposite side of the viscus. It is suggested that necrosis is firstly and primarily due to the inflammatory lesions. In addition, involvement of the vessels in the inflamed areas might lead secondarily to vascular insufficiency and tissue necrosis. The CNS lesions of this juvenile case, the first to be studied neuropathologically, had the same distribution reported to occur in the adult cases found in the literature.

Key-Words: Behçet's Disease — Encephalitis — Vasculitis — Virus — Allergy.

Zusammenfassung. Bei einem 6jährigen Knaben entwickelte sich eine rezidivierende Stomatitis aphthosa. Im Alter von 11 Jahren trat erstmals eine Iridocyclitis auf. Kurze Zeit später wurden encephalitische Symptome beobachtet. Während eines erneuten encephalitischen Schubes verstarb der Patient im Alter von 14 Jahren.

Bei der Untersuchung des Zentralnervensystems fanden sich neben akut entzündlichen Infiltraten frische und alte Nekrosen sowie chronisch entzündliche Veränderungen; jedes Stadium war auf jeweils eine Hirnhälfte beschränkt. Als Ursache der Nekrosen werden primär entzündliche Läsionen angesehen, doch ist es wahrscheinlich, daß sekundäre Gefäßveränderungen und eine daraus resultierende vasculäre Insuffizienz mit zu ihrer Entstehung beitragen. Die Topik der Läsionen im Zentralnervensystem dieses bisher jüngsten neuropathologisch untersuchten Falles entspricht den Beobachtungen an Erwachsenen.

Schlüsselwörter: Morbus Behçet — Encephalitis — Vasculitis — Virus — Allergie.

Die zunächst von Behçet (1937) beschriebene Symptomentrias aus aphthösen Geschwüren in der Mundhöhle, Exulcerationen am Genitale und chronisch rezidivierender Retinitis und Iridocyclitis mit flüchtigem Hypopyon stellt die klassische und komplette Form eines Krankheits-

bildes dar, das sich auch an anderen Organen manifestieren kann; Läsionen der Haut, des Gastrointestinaltraktes, des Herzens, der Lunge, der Gelenke und des Zentralnervensystems sowie Thrombophlebitiden wurden beobachtet (Monacelli u. Nazzaro, 1966). Darüber hinaus berichteten Davis u. Melzer kürzlich über das fast vollständige Fehlen fungiformer Papillen der Zunge. Die Ätiologie der Erkrankung ist trotz mancherlei Hinweise weiterhin ungeklärt. Die Krankheit tritt überwiegend im Erwachsenenalter auf. Eine neurologische Symptomatik wird bei etwa 20% der Patienten beobachtet. Obwohl in der Literatur ca. 1000 klinische Mitteilungen über Morbus Behçet vorliegen, sind morphologische Befunde des Zentralnervensystems nur in 31 Fällen erhoben worden, davon stammen 9 aus Japan und 22 aus Europa und Amerika. Berichte über das Vollbild der Erkrankung im Kindesalter sind selten. Fisch (1968) fand in der Weltliteratur 7 Fälle und fügt die erste klinische Beobachtung mit zentralnervösen Komplikationen beim Kind hinzu. Neuropathologisch-anatomische Untersuchungen in diesem Alter sind uns bisher nicht bekannt geworden, wir berichten deshalb über einen beim Tode 14-jährigen Knaben.

Krankheitsverlauf¹

Familienanamnese: o. B.

Kinderkrankheiten: Pertussis (3 J.), Masern (4 J.), Parotitis epidemica (5 J.).

Seit dem 6. Lebensjahr häufig Anginen, flüchtige Gelenkbeschwerden und rezidivierende Stomatitis aphthosa. Mit 10 Jahren Fortbestehen der rezidivierenden Stomatitis aphthosa, Schwellung der submandibulären Lymphknoten, linksventrikuläre (monotope) Extrasystolen. Im Alter von 11 Jahren mehrfaches Erbrechen (z. T. blutig tingiert), Fieberschübe und Stomatitis aphthosa. 3 Monate später Iridocyclitis am li. Auge mit deutlicher Neuropapillitis, Visusverschlechterung und Skotom für alle Farben. Nach Rückbildung der Augenveränderungen li., 3 Wochen später, flüchtige, schwere Iridocyclitis re. Kurze Zeit nach einer Dreimandelooperation im 12. Lebensjahr Kopfschmerzen, Erbrechen, linksseitige Abducensschwäche und positives Chvostek-Phänomen li. Rückbildung dieser Symptome innerhalb von 3 Tagen. Ein halbes Jahr später wiederum heftige Kopfschmerzen mit Übelkeit, Brechreiz, Auftreten einer rechtsseitigen Oculomotoriusparese, einer linksseitigen (zentralen) Facialisparese, positiver Pyramidenzeichen li. und fraglich auch re. sowie geringgradiger Somnolenz. Kolikartige Bauchschmerzen mit Diarrhoe. In der Folge Rückbildung der Paresen, Entwicklung eines linksseitigen Achillessehnenklonus. Im weiteren Verlauf Fortbestehen der rezidivierenden Stomatitis, ca. alle 4 Wochen Fieberschübe und zunehmende spastische Parese des li. Beines. 3 Monate vor dem Tod bestanden schwere spastische Lähmung des li. Beines, re. angedeutete Pyramidenzeichen. Auch psychische Veränderungen wurden beobachtet. 1 Woche

1 Für die Überlassung der klinischen Daten danken wir Herrn Prof. Dr. H. Hilber, Direktor der Kinderklinik des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing, sowie Herrn Prof. Dr. O.-E. Lund, Direktor der Univ.-Augenklinik München. Weitere Einzelheiten des klinischen Verlaufes sind der Inaugural-Dissertation von Dina Meyer zu entnehmen.

vor dem Tod erneutes Erbrechen, Auftreten einer Aphasie, Temperaturanstieg, Krämpfe und Bewußtlosigkeit. Präfinal weiterer Temperaturanstieg auf 41°C und schließlich Atemstillstand.

Ergebnisse der Laboruntersuchungen

Bei wiederholten Untersuchungen während der letzten 4 Jahre wurden folgende Veränderungen vermerkt: Geringgradige Anämie. Wechselnde, mäßige Leukocytose. Senkungsbeschleunigung. In der Serumelektrophorese Vermehrung der α_2 -Globuline. Immunelektrophoretische, serologische und virologische Untersuchungen mehrfach negativ. Leicht erhöhter Antistreptolysintiter.

Beim Auftreten der ersten Paresen Lumbalpunktion: Nonne und Pandy +, Eiweißquotient 0,68 bei 42 mg-% Gesamteiweiß, 112/3 Zellen (58% Lymphocyten), Zucker 58 mg-%. Zur gleichen Zeit Thrombocyten 39000, Heparintoleranztest 5 min (in den folgenden 14 Tagen Anstieg der Thrombocyten und Verkürzung im Heparintoleranztest).

Agonal erneute Lumbalpunktion: Nonne und Pandy ++, Eiweißquotient 0,6 bei 57,6 mg-% Gesamteiweiß, 110/3 Zellen (98% Lymphocyten), Zucker 136 mg-%.

Ergebnisse der Körpersektion² (auszugsweise)

Akutes Lungenemphysem. Subpleurale, subepi- und subendokardiale Blutungen. Hämorrhagische Magenschleimhauterosionen. Schocknieren. Geringgradiges Lungenödem. Akute Stauung der Leber. Milzvergrößerung auf das 1½fache der Norm. Feinfleckige Lipidose der Aorta.

Sektion von Gehirn, Rückenmark und Dura (SN 306/68)

Makroskopischer Befund

Hirngewicht nach Fixation 1480 g. Mittelgradige Verdickung der weichen Häute. Stark blutgefüllte piale Gefäße. Kleine, herdförmige subarachnoideale Blutungen im Bereich der Occipitalpole und des Kleinhirnwurmes. Volumenvermehrung beider Kleinhirntonsillen und besonders des linken Uncus mit Ausbildung von Schnürfurchen.

Zerlegung in Frontalscheiben. Einengung des linken Seitenventrikels und des 3. Ventrikels sowie geringfügige Massenverschiebung über die Mittellinie nach rechts. Auf einem Schnitt in Höhe des Tuber cinereum (Abb. 1) frische hämorrhagische Nekrose in der Regio hypothalamica sowie in caudalen Abschnitten von Putamen und Pallidum links, welche weiter occipital das gesamte Pallidum und angrenzende Gebiete miterfaßt. Leicht bräunlich verfärbte Nekrose im II. Stadium am Oberrand des Pallidum der gleichen Seite in vorderen Abschnitten. Rostbraun verfärbte Bezirke in der Regio hypothalamica, in Pallidum, Thalamus und Capsula externa rechts (Restzustände alter hämorrhagischer Nekrosen). Ältere bräunlich verfärbte Nekrosen in den medialen Abschnitten der Hirnschenkel. Die bräunlich verfärbten Bezirke auf der Gegenseite sind auch auf dieser Schnitthöhe gut zu erkennen.

² Für die freundliche Überlassung des Befundes der Körpersektion und des Materials zur neuropathologischen Untersuchung danken wir Herrn Prof. Dr. Erich Langer, Chefarzt des Pathologischen Institutes des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing.

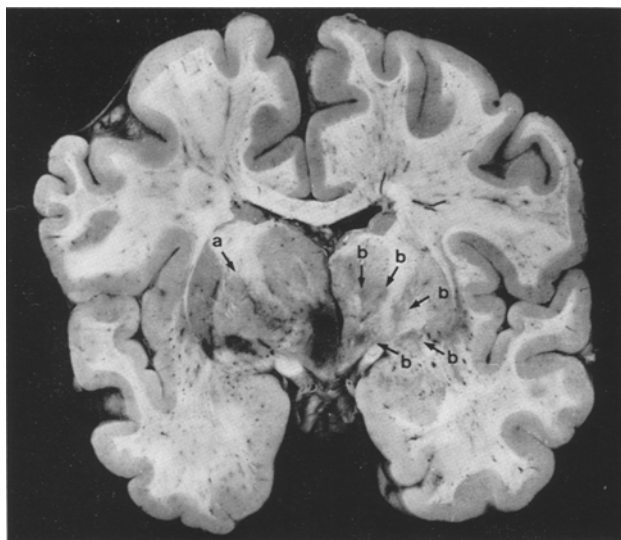


Abb.1. Frontalschnitt in Höhe des Tuber cinereum. Hämorrhagien in der Regio hypothalamica, am Ufer des III. Ventrikels und in basalen Abschnitten von Putamen und Pallidum links. Nekrose II. Stadium am Oberrand des Pallidum links (bei *a*). Restzustände alter Nekrosen in der Regio hypothalamica, in Pallidum, Thalamus und Capsula interna rechts (bei *b*)

In der linken Hälfte des Brückenfusses ausgedehnte frische hämorrhagische Nekrose mit deutlicher Volumenvermehrung dieser Brückenhälfte (Abb.2). Einengung und Verlagerung des Aquaeductus Sylvii über die Mittellinie nach rechts. Volumenverminderung der rechten Seite des Brückenfusses mit geringgradiger bräunlicher Verfärbung des Gewebes.

Verschmächtigung und grau-glasige Beschaffenheit der rechtsseitigen Pyramidenbahn in der Medulla oblongata. Keine pathologische Veränderungen des Kleinhirns. Im Rückenmark grau-glasige Verfärbung im Bereich der linken Pyramidenseitenstrangbahn auf allen Schnitthöhen. Fleckförmige subdurale Blutungen vorwiegend in der Thorakalregion. Dura mater cerebri unauffällig.

Zusammenfassung. Frische Nekrosen und Blutungen in der Stammganglienregion und im Hirnstamm links, Reste älterer Nekrosen rechts.

Mikroskopischer Befund

Der Hauptbefund besteht in einer massiven, teils diffusen und herdförmigen, teils vasculär akzentuierten entzündlichen Infiltration des Gewebes in den *linken Stammganglien* (Abb.3—5). Neben den Infiltratzellen, die stellenweise überwiegend aus gelapptkernigen Leukocyten, perivascular zum größten Teil aus Rundzellen bestehen, erkennt man zahlreiche progressive Mikrogliazellen und Astrocyten, in geringer Anzahl sind auch Fettkörnchenzellen zu finden. Innerhalb der infiltrierten Areale mehrfach kleinere fleckförmige frische Blutaustritte. Die Infiltrat-

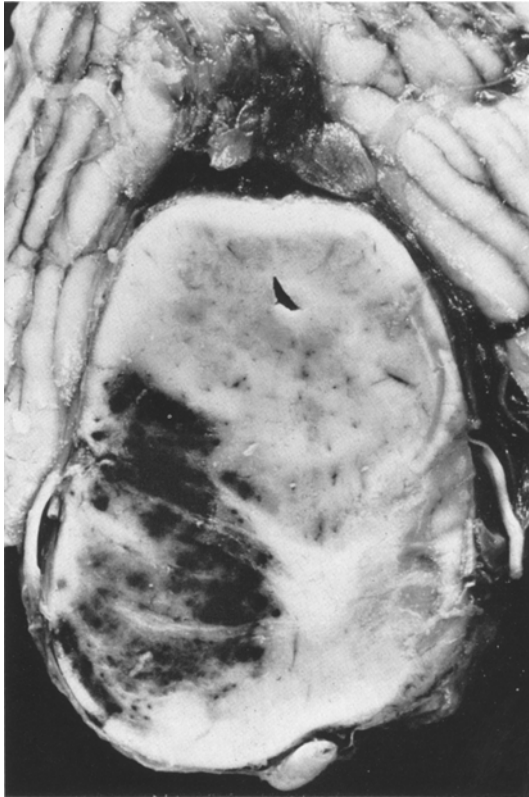


Abb. 2. Schnitt am Übergang vom Mittelhirn zur Brücke. Ausgedehnte Blutungen in der linken Hälfte des Brückenfußes mit Volumenvermehrung und Verlagerung des Aquäductus Sylvii. Volumenverminderung des rechten Brückenfußes

zellen umschließen die Gefäße — Arterien, Venen und Präcapillaren — oft in dichten Zellmänteln, häufig wird auch die gesamte Gefäßwand einschließlich der Intima von ihnen durchsetzt. Die Endothelzellen erscheinen geschwollen, die übrigen Wandelemente verbreitert und aufgelockert. Die Virchow-Robinschen-Räume sind erweitert, meist von einem eiweißreichen, homogenen Material angefüllt. Gefäßthromben wurden nicht beobachtet. Ein wesentlicher Parenchymuntergang hat nicht stattgefunden, in stark entzündlich veränderten Gebieten zeigen die Nervenzellen regressive Veränderungen wie Karyopyknose, Auflösung der Kernmembran, Verklumpung der Nissl-Substanz und Tigrolyse. Die Veränderungen sind in den mittleren und hinteren Stammganglienabschnitten über mehrere Schnitthöhen zu verfolgen und hier besonders in Pallidum, Capsula interna, Corpus geniculatum laterale, Hypothalamus, Substantia nigra und Hirnschenkel lokalisiert. Der Thalamus wird nur in seinen lateralen Abschnitten und in geringer Intensität davon betroffen.

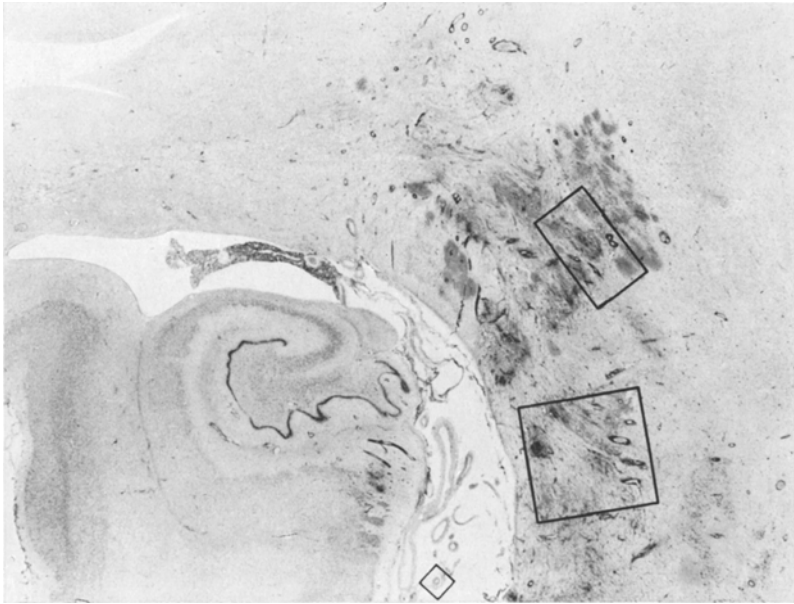


Abb.3. Hirnschenkel mit Substantia nigra, Pulvinar thalami, Capsula interna, Tractus opticus und Ammonshornformation links. Nissl-Färbung. Ausbreitung der Blutungen und Infiltrate. Regionen, aus denen die folgenden Abbildungen stammen: Rechteck: Abb.4; großes Quadrat: Abb.5; kleines Quadrat: Abb.8

In den *rechten Stammganglien* (Abb.6) herrscht ein völlig anderes Bild als auf der Gegenseite vor. In der inneren Kapsel, im Globus pallidum wie auch in der Regio hypothalamica und im Tractus opticus finden sich unscharf begrenzte und ineinander übergehende Entmarkungsbezirke mit gliös-fasrig vernarbten Arealen und Fettkörnchenzellen enthaltenden kleinen Cysten im Inneren. Die Virchow-Robinschen-Räume sind in den Entmarkungsherden, wie auch in der näheren Umgebung, z.T. stark erweitert und von lockerem Bindegewebe ausgefüllt, in dessen Maschen Fettkörnchen- und Rundzellen in unterschiedlicher Dichte anzutreffen sind. Die Gefäßwände selbst sind mehrfach stark bindegewebig verbreitert und von Rundzellen infiltriert, das Gefäßlumen gelegentlich hochgradig eingeengt (Abb.7). In einzelnen kleineren Arterien erkennt man hin und wieder eine gleichmäßig konzentrische Intimaverdickung ohne wesentliche Infiltration. Im subcorticalen Mark der Inselrinde, in Putamen und Nucleus caudatus finden sich mehrere Gefäße, vor allem Venen, mit nur partieller Wandinfiltration. Im Pallidum Untergang von Nervenzellen, starke Vermehrung der progressiv veränderten Astrocyten und Auftreten von mikrogliösen Elementen. Im Corpus striatum Reduktion vor allem der kleinen Nervenzellen. Im Thalamus weitgehend regelrechter Nervenzellbestand.

Im *Fasciculus opticus* mäßige perivaskuläre, vorwiegend lymphocytäre Infiltrate.

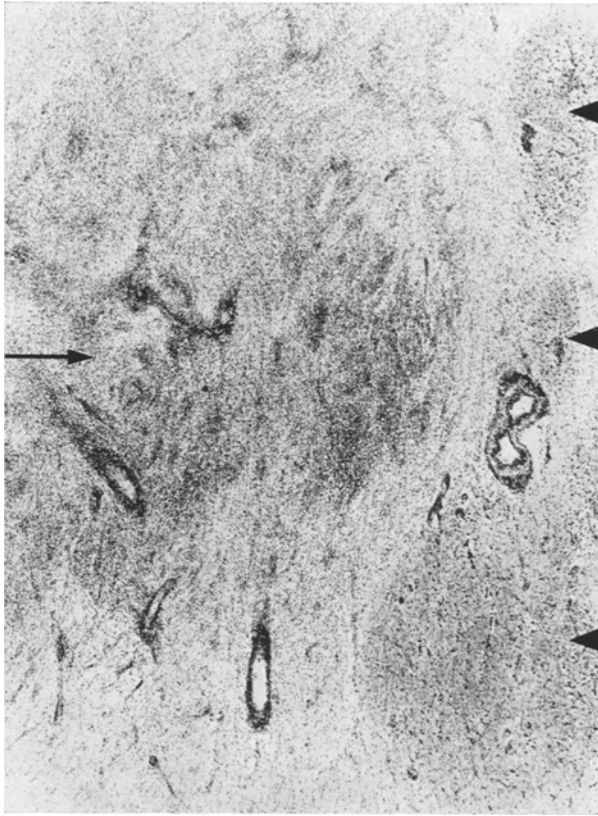


Abb. 4. Ausschnitt aus Abb. 3 (Rechteck). Gemischt leuko- und lymphocytäre, vaskulär akzentuierte Infiltrate neben diffusen, vorwiegend leukocytären Gewebsinfiltraten (Pfeil) und frischen Blutungen (Keile). Nissl-Färbung

Das *Rindenband* ist in zahlreichen untersuchten Regionen regelrecht. Lediglich in einem umschriebenen Bezirk im medialen Abschnitt des Gyrus parahippocampalis links stärkere diffuse und vaskulär akzentuierte Infiltrate von Rundzellen und Leukocyten mit massiver mikrogliöser und astrocytärer Begleitreaktion. In diesem Abschnitt erkennt man auch in den weichen Häuten reichlich Lymphocyten, die mehrfach die Adventitia, hin und wieder auch die Intima oder die gesamte Wand größerer pialer Gefäße infiltriert haben (Abb. 8). Im Marklager der untersuchten Regionen sind die Virchow-Robinschen-Räume erweitert, gelegentlich von lockerem Bindegewebe, Serum und schütterten Rundzellinfiltraten sowie einzelnen Fettkörnchenzellen ausgefüllt.

Fortgeschrittene Tigrolyse und Untergang zahlreicher Purkinjezellen des *Kleinhirns*, vorwiegend des Wurms.

Die linksakzentuierten entzündlichen Veränderungen in den *Hirnschenkeln* setzen sich in der linken Hälfte des *Brückenfußes* fort. Die Infiltratzellen durch-



Abb. 5. Ausschnitt aus Abb. 3 (großes Quadrat). Herdförmige und leichtere diffuse leukocytäre Gewebsinfiltrate neben vorwiegend lymphocytären peri- und panvasculären Infiltraten. Nissl-Färbung

setzen die Brückenkerne, Striae transversae und absteigende Bahnen in gleicher Weise. Mäßige diffuse Entmarkung der Striae transversae. Das Brachium conjunctivum dieser Seite ist in seinem ventralen Abschnitt leicht verschmächtigt und entmarkt. Im Inneren des zellig infiltrierte Arealen kleinere Nekroseinseln mit reichlich Fettkörnchenzellen. Die rechte Hälfte des Brückenfußes ist stark verschmächtigt, ausgeprägte sekundäre Degeneration der absteigenden Bahnen. Im Fettschnitt reichlich Neutralfettablagerungen. Im Brachium pontis dieser Seite umschriebene ältere, teils bindegewebig glios vernarbte, teils cystisch umgewandelte Nekrose mit noch einigen Fettkörnchenzellen. Die Nervenzellen der Brückenkerne weisen links stärkere regressive Veränderungen auf, rechts sind sie weitgehend unauffällig. Im gesamten Brückenfuß Vermehrung und Progression der Astrocyten sowie Auftreten von mikrogliösen Elementen. Wurzeln der Hirnnerven unauffällig.



Abb. 6. Schnitt aus der Stammganglienregion rechts in Höhe des Tuber cinereum. Markscheidenfärbung nach Woelcke. Unscharf begrenzte, ineinander übergehende Entmarkungsbezirke in Capsula interna, Pallidum und Tractus opticus

In der *Medulla oblongata* Verschmächting und vollständige sekundäre Degeneration der Pyramidenbahn rechts mit reichlich Neutralfettablagerungen. Im Bereich der linken Pyramidenbahn ist das Markscheidenbild aufgeheilt, auch hier umschriebene Neutralfettablagerungen mäßigen Grades. Vermehrung und Progression der Astrocyten und Mikrogliazellen. Die Nervenzellen der Olive sind vermindert, die noch erhaltenen zeigen Vacuolisierung und Homogenisierung. Im gesamten Vlies starke Vermehrung und Progression von Astrocyten und Mikroglia, stellenweise Ausbildung von Gliaknötchen, meist um untergehende Nervenzellen, rechts stärker als links. Diffuse Entmarkung im Hilus der rechten Olive. Mehrere verdämmerte Nervenzellen im Nucleus originis n. hypoglossi. Um einige intramedulläre Gefäße schütterte Rundzellinfiltrate.

Fast vollständige Entmarkung, Gliose und reichlich Neutralfettablagerungen im Pyramidenseitenstrang des *Rückenmarkes*, links stärker als rechts. Partielle Entmarkung im Pyramidenvorderstrang, rechts stärker als links. In den Vorderhörnern Untergang einzelner Nervenzellen, fleckenförmige Vermehrung und Progression von Astrocyten und Mikrogliazellen sowie beginnende Gliaknötchenbildung. Die Veränderungen sind cervical ausgeprägter als thorakal.

In den *Leptomeningen* des *Hirnstammes* und *Rückenmarkes* einige Lymphocyten und vereinzelte Leukocyten, bevorzugt perivenös.

Einschlußkörperchen konnten nicht beobachtet werden.

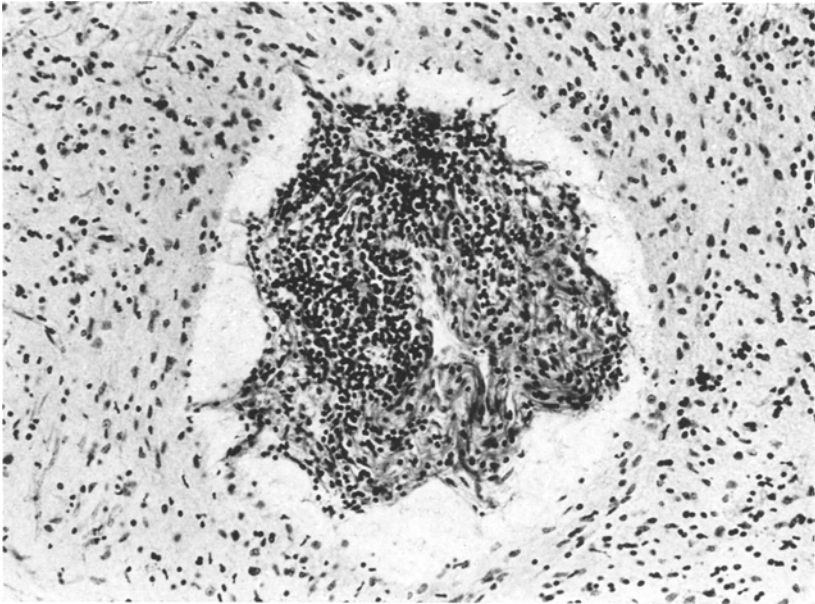


Abb.7. Intracerebrales Gefäß aus der Stammganglienregion rechts.astica-van Gieson-Färbung, Starke bindegewebige Verbreiterung der Gefäßwand mit Rundzellinfiltraten und hochgradiger Einengung des Gefäßlumens, Erweiterung des Virchow-Robinschen Raumes

Zusammenfassung. Frischere entzündliche Gefäß- und Gewebsinfiltrate mit Blutaustritten und Nekrosen in Stammganglien, Capsula interna, Regio hypothalamica, Temporalrinde und Brückenfuß links. Rest älterer Nekrosen und diffuse Entmarkung in Stammganglienregion, Capsula interna und Brachium pontis rechts. Absteigende Degeneration der Pyramidenbahn. Geringe subarachnoidale Lymphocytenansammlung.

Diskussion

„Morbus Behcet“ ist eine klinische Diagnose und muß aus dem Krankheitsverlauf gestellt werden, da eine ätiologische oder morphologische Abgrenzung von ähnlichen Krankheitsbildern bisher nicht sicher möglich ist. Allgemein darf die Diagnose erst dann als gesichert gelten, wenn mindestens zwei Kardinalsymptome (rezidivierende Aphthen in der Mundhöhle, rezidivierende Uveitis bzw. Iridocyclitis, Ulcera im Genitalbereich) und ein weiteres Nebensymptom (erythema-nodosum-ähnliche Hautläsionen, hyperergische Hautreaktion, rezidi-

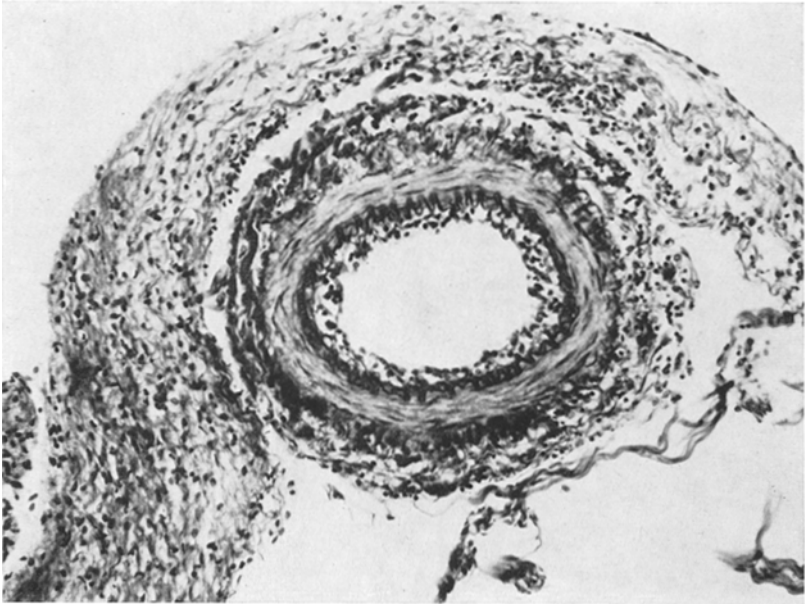


Abb.8. Ausschnitt aus Abb.3 (kleines Quadrat). Leptomeningeale Arterie mit Schwellung der Endothelzellen und zelliger Infiltration von Intima und Adventitia. Leichte rundzellige Infiltration der Arachnoidea. Elastica-van Gieson-Färbung

vierende Thrombophlebitiden, Arthropathien, Carditis, Gastritis, Enteritis, Orchitis, Encephalitis) beobachtet wurden. Die Krankheit tritt nach Angaben der Literatur signifikant häufiger bei Männern als bei Frauen auf [Alemà u. Bignami (1966) Männer:Frauen = 4:1; Wolf et al., (1965) 3:1] und verläuft meistens schubweise, wobei die einzelnen Symptome nicht gleichzeitig vorhanden sein müssen. Als häufigstes Anfangssymptom werden Ulcerationen in der Mundhöhle (Mason u. Barnes, 1968) gesehen.

Wie bereits oben erwähnt, wird nach Dowling (1961) und Hermann (1953) in etwa 20% eine Mitbeteiligung des Zentralnervensystems als Nebensymptom gefunden, wobei nach Schotland et al. (1963) vorzugsweise Männer im Alter von 16—61 Jahren (im Mittel 37 Jahren) betroffen sind. Letztere Autoren weisen auch auf die schlechtere Lebenserwartung beim Auftreten encephalitischer Komplikationen hin und geben bei 38 Fällen eine Mortalität von 47% an. Im Unterschied hierzu ergab sich bei einer Untersuchung von Kawakita et al. (1967) an 42 japanischen Patienten eine Mortalität von 21%. Nach einer Aufstellung von Alemà u. Bignami (1966) beträgt die Überlebenszeit vom Auftreten der

ersten neurologischen Symptome bis zum Tod bei 24 Patienten zwischen 2 Monaten und 9 Jahren (im Mittel 1 Jahr 8 Monate); von diesen 24 Patienten waren im ersten Jahr bereits 50% verstorben, im zweiten Jahr 83%. Fisch (1968) hat als einziger bisher über neurologische Störungen im Kindesalter (11 Jahre) berichtet. In seinem Fall beträgt die Beobachtungsdauer vom Auftreten der ersten Paresen bis zur Verlegung in ein Rehabilitationszentrum allerdings 5 Jahre und ist insbesondere im Hinblick auf die mehrfach aufgetretenen encephalitischen Schübe auffallend lang.

Im vorliegenden Fall entwickelte sich als erstes Kardinalsymptom die Stomatitis aphthosa, die dann chronisch-rezidivierend als Leitsymptom bis zum Tode bestehen blieb. Es erscheint erwähnenswert, daß zum Zeitpunkt des ersten Auftretens im 6. Lebensjahr häufige Anginen (nach Angaben der Eltern in $\frac{1}{4}$ jährigem Abstand) und flüchtige Gelenkbeschwerden bestanden haben. Als zweites Kardinalsymptom trat 5 Jahre später die schwere Iridocyclitis hinzu. An Nebensymptomen wurden kardiale Störungen im vierten, gastrointestinale und zentralnervöse Komplikationen im fünften Krankheitsjahr beobachtet. Haut- und Genitalläsionen wurden nie gesehen.

Die neurologischen Störungen waren beim ersten Auftreten auf die Hirnnerven beschränkt und nur flüchtiger Natur; $\frac{1}{2}$ Jahr später trat ein encephalitisches Krankheitsbild auf, als dessen Folge eine spastische Parese zurückblieb. Knapp 2 Jahre nach der ersten neurologischen Symptomatik verstarb der Patient im Alter von 14 Jahren unter den Zeichen eines erneuten encephalitischen Schubes.

Die Topik der morphologischen Veränderungen des Zentralnervensystems im vorliegenden Fall stimmt weitgehend mit den Beobachtungen an 22 neuropathologisch untersuchten Erwachsenenfällen überein (vgl. hierzu die Tabelle); (die bis 1966 in Japan neuropathologisch untersuchten 9 Fälle konnten nicht berücksichtigt werden). Die bevorzugte Lokalisation der entzündlichen Veränderungen sind Capsula interna, Hypothalamus, Thalamus, Striatum, Hippocampusformation, Substantia nigra, Brückenfluß und Medulla oblongata. Streng perivaskuläre oder plaqueförmige Entmarkungen lagen nicht vor. Es handelte sich bei den unscharf abgegrenzten, diffusen Entmarkungen nach dem morphologischen Aspekt um vorwiegend ödembedingte, parainfektiose Markcheidenläsionen. Die Entmarkung der Pyramidenbahnen im Hirnstamm und Rückenmark sind als absteigende sekundäre Degeneration nach Läsionen in der Capsula interna zu werten.

In der Mehrzahl der autopsisch untersuchten Fälle werden die neuropathologischen Veränderungen vorwiegend als subakute Meningoencephalitis mit lymphocytären, perivaskulären Infiltraten und herdförmig oder diffus angeordneten mikrogliösen Elementen beschrieben. Rubin-

Tabelle. Neuropathologisch untersuchte Fälle in Europa und Amerika (M = männlich, F = weiblich, * Diagnose fraglich)

	Geschlecht	Alter beim Tod	Nekrosen	perivaskuläre Infiltrate	Entmarkungen	Gefäßinfiltrate	Blutungen	Gefäßthromben	Lokalisation
1. Berlin (1944)	M	28	+	+	-	+	-	-	Mittelhirn (S. nigra), Fasc. opticus
2. Silfversköld (1951)	M	20	+	+	-	-	-	-	Hirnstamm bevorzugt
3. Alenà u. Magni (1952)	M	34	+	+	-	-	-	-	Caps. int., Thalamus, Hypothalamus
4. Phillips u. Scott (1955).	F	27	+	+	-	-	-	-	S. nigra bevorzugt
5. McMenemey u. Lawrence (1957)	M	29	+	+	+	+	-	-	Rinde, Mark, Stammganglien, Hirnstamm
6. McMenemey u. Lawrence (1957)	M	44	+	+	+	+	-	+	Cps. int., Mittelhirn, Hirnstamm
7. Scott (1958)	M	31	+	+	+	-	-	+	Mittelhirn, Hirnstamm
8. Losada et al. (1958)	M	32	+	+	+	-	+	+	Pallidum, Thalamus, Mittelhirn
9. Aksel (1958)	M	36	+	+	+	-	+	-	Stammganglien, Ammonshorn, Hirnstamm
10. Burnett et al. (1958)	M	58	+	+	+	-	-	-	um III. Ventrikel, Stammganglien, Brücke
11. Bøe et al. (1958) bzw. Sulheim et al. (1958)	F	58	+	+	+	-	-	-	Rinde, Thalamus, Hirnstamm, Kleinhirn
12. Krzyższon et al. (1959)			+	+	+	-	-	-	Hirnstamm
13. Alajouanine et al. (1961)	M	40	+	+	+	-	-	-	Hypothalamus
14. Alenà u. Bignami (1962)	M	45	+	+	+	-	-	-	Caps. int., Mittelhirn, Hirnstamm
15. Rabinstein u. Ulrich (1963)	M	43	+	+	+	-	-	-	Pallidum, Caps. int., Hirnstamm
16. Lu u. Barasch (1963)	M	49	+	+	+	-	-	-	Marklager, Hirnstamm, Kleinhirn
17. Abraham u. Sheldon (1963)	M	47	+	+	+	-	-	-	Brücke
18. Strouth u. Dyken (1964)	M	22	+	+	+	-	-	-	Thalamus, Mittelhirn, Brücke, Kleinhirn
19. Ulrich (1964)*	M	49	+	+	+	±	-	-	Mittelhirn, Brücke
20. Norman u. Campbell (1966)	M	32	+	+	+	-	+	-	Fasc. opt., Caps. int., Stammganglien, Brücke
21. Hartemann et al. (1966)	M	44	+	+	+	-	-	+	Ependymitis, Brücke
22. Weber u. Gerhard (1968)	M	52	+	+	+	-	-	-	Fasc. opt., Caps. int., Brücke
23. unser Fall	M	14	±	+	+	+	+	-	Fasc. opt., Pallidum, Caps. int., Hypothalamus, S. nigra, Brücke, Hirnschenkel, Thalamus

stein u. Urich (1963) haben die geringgradige entzündliche Komponente im Zentralnervensystem als geradezu typisch für den Morbus Behçet angesehen. Auch Alemà u. Bignami (1966) weisen auf die milden entzündlichen Veränderungen hin, diskutieren jedoch, ob die Ursache für diesen Befund nicht darin zu suchen ist, daß jeweils nur spätere oder späte Stadien der Erkrankung zur Untersuchung gelangen. Norman u. Campbell (1966) zeigen im Unterschied dazu einen „akuten“ Fall mit Gefäßwandveränderungen, Austritt von Plasmabestandteilen, Leukocyten und Erythrocyten in das umgebende Gewebe und erwähnen einen von Aksel (1958) beschriebenen Fall, der ähnlich floride, entzündliche Veränderungen aufwies. Wegen der Ähnlichkeit des histologischen Bildes ihres Falles mit der akuten hämorrhagischen Leukoencephalitis Hurst halten sie ein allergisches Geschehen auch als Ursache für die Veränderungen beim Morbus Behçet für möglich; allerdings weisen sie auf die Möglichkeit einer akuten Exacerbation des entzündlichen Geschehens unter der in ihrem Fall massiv betriebenen Corticosteroidtherapie hin.

Wir konnten in unserem Fall beide Gewebsbilder nebeneinander beobachten und zwar ziemlich genau auf jeweils eine Hirnhälfte beschränkt. Die alten gering-entzündlichen Veränderungen rechts und die ausgedehnten leukocytären Infiltrate links sprechen zusammen mit dem klinischen Verlauf dafür, daß die geringe entzündliche Komponente im Zentralnervensystem nicht für den Morbus Behçet typisch ist, sondern nur ein zeitliches Querschnittsbild darstellt. Ein Einfluß durch Corticoide erscheint in unserem Fall nicht wahrscheinlich, da lediglich wenige Stunden vor dem Tode 30 mg Cortison gegeben worden waren.

Als Ursachen der Nekrosen waren von McMenemey u. Lawrence (1957) Gefäßthromben oder eine andere Art der vasculären Insuffizienz diskutiert worden, wofür die gelegentliche Beobachtung von Thromben und die allgemeine Thromboseneigung (Adamantiadès, 1946) sprechen könnten. Auffallend ist in unserem Fall, daß gleichzeitig mit den ersten Paresen eine Thrombocytopenie und Verlängerung im Heparintoleranztest auftraten, die sich innerhalb von 14 Tagen zurückbildeten. Wolf et al. (1965) haben auf die uneinheitlichen Gerinnungsstörungen hingewiesen. Ob eine daraus resultierende Blutungsneigung für die starke hämorrhagische Komponente der Alterationen mitverantwortlich ist, soll dahingestellt bleiben. Histologisch fanden wir weder Residuen alter noch frische Thromben. Vielmehr scheinen die fehlenden cystischen Nekrosen, die erhaltenen Nervenzellen in der Umgebung der Nekrosen und die starke Gliafaserbildung im Zusammenhang mit der in frischen Läsionen eindeutig zu beobachtenden Schrankenstörung und Blutungsneigung die Annahme nahezulegen, daß die Nekrosen als Folge der örtlichen Kreislaufstörung und Ödembildung zu deuten sind. Ob die chronisch-entzündlichen Gefäßveränderungen, welche stellenweise zu einer hoch-

gradigen Lumeneinengung führten, zum weiteren Gewebsuntergang beitragen, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, erscheint uns jedoch wahrscheinlich.

Die Ursache der Krankheit ist bisher nicht sicher geklärt. Es wird besonders ein Virus diskutiert, nachdem Behçet (1937) Einschlußkörperchen in Abstrichen aus Aphthen gesehen hat, und Sezer (1953) experimentell die Übertragung der Erkrankung durch ein virusartiges Agens gelungen ist. Obwohl die Topik der Veränderungen im Zentralnervensystem an die „relativ infektfälligen Gebiete bei Viruserkrankungen“ nach Jacob (1961) erinnert, weist Peters (1970) andererseits darauf hin, daß im Zentralnervensystem die Qualität der Veränderungen nicht für eine Virusgenese spricht und niemals Einschlußkörperchen im Zentralnervensystem gefunden wurden. Auch in unserem Fall konnten keine Einschlußkörperchen dargestellt werden. Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Gehirn sind uns nicht bekannt geworden. An anderen Organen erhobene elektronenmikroskopische Befunde haben bisher keinen sicheren Virusnachweis erbracht. Unsere eigenen Untersuchungen an Material aus dem Hirnstamm haben ebenfalls keine virusartigen Partikel erkennen lassen.

Weiterhin wird eine allergische Genese vermutet. Morphologisch ist diese Frage nicht zu klären, obgleich die Ähnlichkeit mit der akuten hämorrhagischen Leukoencephalitis Hurst (Norman u. Campbell, 1966), die starke vasculär akzentuierte Komponente und der schubweise Ablauf des entzündlichen Prozesses im Zentralnervensystem als Hinweis für ein allergisches Geschehen gedeutet werden könnten. Typische perivascularäre Entmarkungen wie bei postvaccinalen Encephalitiden fehlen. Es bleibt immer noch offen, ob es sich nicht um ein primär virales Geschehen mit sekundärer allergischer Reaktion handelt. Vielleicht werden weitere Untersuchungen in dieser Richtung erfolgreich sein, nachdem Yoshinaga et al. (1970) experimentell grundlegende Erkenntnisse über das Zusammenspiel von Antigen-Antikörper-Reaktion und zelliger Gewebsinfiltration gewonnen haben.

Literatur

- Abraham, T., Sheldon, B.: Neurological involvement in Behçet's syndrome. A case report with neuropathological data and a summary of the reported autopsied cases. *Bull. Los Angeles neurol. Soc.* **28**, 85 (1963).
- Adamantiadès, B.: La thrombophlébite comme quatrième symptôme de l'iritis récidivante à hypopyon. *Ann. Oculist. (Paris)* **179**, 143—148 (1946).
- Aksel, I. S.: Au sujet d'une forme confusionnelle encéphalique de la maladie de Behçet. *Etude anatomo-clinique et électroencéphalographique.* *Rev. neurol.* **99**, 316—322 (1958).
- Alajouanine, Th., Castaigne, P., Lhermitte, F., Cambier, J., Gautier, J. C.: La méningo-encéphalite de la maladie de Behçet. A propos d'une observation anatomo-clinique. *Rev. neurol.* **104**, 62—66 (1961).

- Alemà, G., Bignami, A.: Meningoencephalitis in Behçet's disease. Livre Jubilaire du Dr. Ludo van Bogaert. Acta med. belg. 85—91 (1962).
- — Involvement of the nervous system in Behçet's disease. In: M. Monacelli, u. P. Nazzaro (Hrsg.): Behçet's Disease, pp. 52—66. Basel-New York: Karger 1966.
- Magni, S.: Sulla neuro-Behçet (morbo di Behçet con meningo-encefalite). Riv. oto-neuro-oftal. 27, 457 (1952).
- Behçet, H.: Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. Derm. Wschr. 105, 1152—1157 (1937).
- Berlin, C.: Behçet's syndrome with involvement of the central nervous system: report of a case with necropsy. Arch. Derm. Syph. (Chic.) 49, 227—233 (1944).
- Bøe, J., Dalgaard, J. B., Scott, D.: Mucocutaneous-ocular syndrome with intestinal involvement. Amer. J. Med. 25, 857—867 (1958).
- Burnett, R., Lomhoff, J., Olgive, R.: Clinico-pathological conference. Kaiser Fd. med. Bull. 6, 367 (1958); zit. nach Ulrich sowie Schotland et al. (s. u.).
- Davis, E., Melzer, E.: A new sign in Behçet's syndrome. Arch. intern. Med. 124, 720—721 (1969).
- Dombay, M., Nádrai, A.: Meningoencephalitis bei der Behçetschen Krankheit. Idegyógy. Szle. 18, 319—333 (1965) (dtsh. Zusammenfassung). In: Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Lpz.) 18, 21—24 (1966). — Zbl. ges. neurol. Psychiat. 185, 607 (1966).
- Dowling, G. B., Dudgeon, J. A., Perkins, E. S.: Discussion on Behçet's disease. Proc. roy. Soc. Med. 54, 101—107 (1961).
- Fisch, H. U.: Morbus Behçet mit neurologischen Komplikationen im Kindesalter. Helv. paediat. Acta 23, 154—164 (1968).
- Hartemann, P., Schmitt, J., Tridon, P., Maken, J., Floquet, J., Guazzi, G.-C.: Sur la signification des aspects de phlébite récidivante et granulomateuse dans les manifestations cérébrales de la maladie de Behçet. Rev. neurol. 114, 33—42 (1966).
- Herrmann, C.: Involvement of the nervous system in relapsing uveitis with recurrent genital and oral ulcers (Behçet's syndrome). Arch. Neurol. Psychiat. (Chic.) 69, 399—400 (1953).
- Jacob, H.: Neuropathologie der Viruserkrankungen des Zentralnervensystems. Dtsch Z. Nervenheilk. 182, 472—491 (1961).
- Kawakita, H., Nishimura, M., Satoh, Y., Shibata, N.: Neurological aspects of Behçet's disease. J. Neurol. Sci. 5, 417—439 (1967).
- Krzyszton, Z., Arend, R., Ferens, Z., Jezewska, E.: Choroba Behçeta z zajeciem osrodkowego ukladu nerwowego. Neurol. Neurochir. Psychiat. pol. 9, 157—172 (1959); zit. nach H. Bienenstock u. M. E. Margulies: Behçet's syndrome. New Engl. J. Med. 264, 1342—1345 (1961).
- Losada, M., Motlis, J., Rodríguez, J., González, J., Martínez, A.: Enfermedad de Behçet: Consideraciones clínicas y anatomopatológicas acerca de un caso con encefalitis. Rev. clín. esp. 71, 161—169 (1958).
- Lu, A. T., Barasch, S.: Neurological involvement in Behçet's syndrome. Bull. Los Angeles neurol. Soc. 28, 85—91 (1963).
- Mason, R. M., Barnes, C. G.: Behçet-Syndrom mit Arthritis. Schweiz. med. Wschr. 98, 665—671 (1968).
- McMenemey, W. H., Lawrence, B. J.: Encephalopathy in Behçet's disease: Report of necropsy findings in two cases. Lancet 1957 II, 353—358.
- Meyer, Dina: Inaugural-Dissertation, München (in Vorbereitung).
- Monacelli, M., Nazzaro, P. (Hrsg.): Behçet's disease. Basel-New York: Karger 1966.

- Norman, R. M., Campbell, A. M. G.: The neuropathology of Behçet's disease. In: M. Monacelli, u. P. Nazzaro (Hrsg.). Behçet's disease, pp. 67—78. Basel-New York: Karger 1966.
- Peters, G.: Klinische Neuropathologie. Stuttgart: Thieme 1970.
- Phillips, D. L., Scott, J. S.: Recurrent genital and oral ulceration with associated eye lesions; Behçet's syndrome. *Lancet* **1955 I**, 366—371.
- Rubinstein, L. J., Urich, H.: Meningo-encephalitis of Behçet's disease: Case report with pathological findings. *Brain* **86**, 151—160 (1963).
- Schotland, D. L., Wolf, S. M., White, H. H., Dubin, H. V.: Neurologic aspects of Behçet's disease. *Amer. J. Med.* **34**, 544—553 (1963).
- Scott, D.: Mucocutaneous-ocular syndrome (Behçet's syndrome) with meningo-encephalitis. *Acta med. scand.* **161**, 397—400 (1958).
- Sezer, F. N.: The isolation of a virus as the cause of Behçet's disease. *Amer. J. Ophthalm.* **36**, 301—315 (1953).
- Silfverskiöld, B. P.: Recurrent uveitis (Behçet's syndrome) and encephalomyelomeningitis. *Acta psychiat. (Kbh.)* **26**, 443—453 (1951).
- Strouth, J. C., Dyken, M.: Encephalopathy of Behçet's disease. *Neurology (Minneapolis)* **14**, 794—805 (1964).
- Sulheim, O., Dalgaard, J. B., Andersen, S. R.: Behçet's syndrome. *Acta path. microbiol. scand.* **45**, 145—158 (1959).
- Ulrich, J.: Nekrotisierende Encephalitis des Hirnstammes, unter dem Bild einer Multiplen Sklerose verlaufend (Behçetsche Krankheit?). *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **186**, 367—378 (1964).
- Weber, H., Gerhard, L.: Chronisch-rezidivierende Leukoencephalitis beim Morbus Behçet. *Vereinigung dtsch. Neuropath., Düsseldorf* (1967). In: *Zbl. ges. Neurol. Psychiat.* **192**, 119 (1968).
- Wolf, S. M., Schotland, D. L., Phillips, L. L.: Involvement of the nervous system in Behçet's syndrome. *Arch. Neurol. (Chic.)* **12**, 315—325 (1965).
- Yoshinaga, M., Mayumi, M., Yamamoto, S., Hayashi, H.: Immunglobulin G as possible precursor of chemotactic factor. *Nature (Lond.)* **225**, 1138 (1970).

Dr. F. H. Stefani
Max-Planck-Institut für Psychiatrie
Neuropathologische Abteilung
D-8000 München 23
Kraepelinstr. 2 und 10