

#### Redaktion

F. Grehn, Würzburg

#### Unter ständiger Mitarbeit von:

A. Kampik, München  
B. Seitz, Homburg/Saar



#### Punkte sammeln auf...

### springermedizin.de/ eAkademie

#### Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildungseinheit steht Ihnen als e.CME und e.Tutorial in der Springer Medizin e.Akademie zur Verfügung.

- e.CME: kostenfreie Teilnahme im Rahmen des jeweiligen Zeitschriftenabonnements
- e.Tutorial: Teilnahme im Rahmen des e.Med-Abonnements

#### Zertifizierung

Diese Fortbildungseinheit ist mit 3 CME-Punkten zertifiziert von der Landesärztekammer Hessen und der Nordrheinischen Akademie für Ärztliche Fort- und Weiterbildung und damit auch für andere Ärztekammern anerkennungsfähig.

#### Hinweis für Leser aus Österreich und der Schweiz

Gemäß dem Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer werden die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte hierfür 1:1 als fachspezifische Fortbildung anerkannt. Der Ophthalmologe ist zudem durch die Schweizerische Gesellschaft für Ophthalmologie mit 1 Credit pro Modul anerkannt.

#### Kontakt und weitere Informationen

Springer-Verlag GmbH  
Springer Medizin Kundenservice  
Tel. 0800 77 80 777  
E-Mail: kundenservice@springermedizin.de

# CME Zertifizierte Fortbildung

U. Pleyer<sup>1</sup> · D. Hazirolan<sup>2</sup> · S. Winterhalter<sup>1</sup> · N. Stübiger<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitäts-Augenklinik, Uveitis Zentrum, Humboldt University, Universitätsmedizin Berlin, Charité, Berlin

<sup>2</sup> Department of Ophthalmology, Ankara Training and Research Hospital, Ministry of Health, Ankara

## Morbus Behçet – ophthalmologische und allgemeine Aspekte I

### Ätiologie, Pathogenese und Diagnostik

#### Zusammenfassung

Das Behçet-Syndrom (auch Morbus Behçet oder Adamantiades-Behçet-Erkrankung) ist eine chronische Vaskulitis, die hauptsächlich durch rekurrende mukokutane Läsionen und visusbedrohende intraokulare Entzündungen charakterisiert ist. Es kann darüber hinaus Gelenke, alle Gefäßbahnen und das zentrale Nervensystem betreffen. Aufgrund hoher Morbidität und erheblicher Mortalität sind eine frühe Diagnostik und adäquate Therapie von großer Bedeutung. Die Behandlung und Prognose der Erkrankung konnten in den letzten Jahren deutlich durch die Einführung der „Biologika“ profitieren. Dieser Beitrag fasst den aktuellen Wissensstand zusammen und unterstreicht die bedeutende Rolle des Augenarztes bei der Diagnostik des Behçet-Syndroms.

#### Schlüsselwörter

Behçet-Syndrom · Diagnostik · Mukokutane Symptome · Therapie · Uveitis

Hulusi Behçet schlug 1937 vor, den Symptomenkomplex als eigenes Krankheitsbild aufzufassen

Morbus Behçet tritt weltweit auf, zeigt jedoch deutliche Unterschiede in der geografischen Verteilung

## Lernziele

Nach Lektüre dieses Beitrages kennen Sie

- die Hintergründe zu Epidemiologie und Pathophysiologie der Erkrankung,
- die extraokularen Manifestationen des Morbus Behçet,
- die typischen und atypischen klinischen Präsentationen des Krankheitsbildes,
- die Kriterien zur Diagnostik des Morbus Behçet.

## Einleitung

Der Morbus Behçet (MB; ICD-10: M 35,2; auch Adamantiades-Behçet-Erkrankung) ist eine chronisch entzündliche Systemerkrankung, die ein weites Spektrum mukokutaner, okulärer, vaskulärer, gastrointestinaler, muskuloskelettaler und zentralnervöser Befunde umfasst. Es gibt kaum ein Krankheitsbild, das sowohl bezüglich der Ätiologie und Pathogenese als auch der klinischen Augenmanifestation ähnlich viele Herausforderungen und Probleme aufweist. Die geografische Verbreitung entlang der historischen Seidenstraße, die genetische Prädisposition und die vielfältigen klinischen Befunde sind weitere Besonderheiten des MB. Der lange Zeit nahezu unbeeinflussbare Verlauf der Erkrankung führte vor allem bei der retinalen Vaskulitis oft zu einem deletären Verlauf mit hohem Erblindungsrisiko. Eine frühere Diagnose und neue Behandlungsansätze, vor allem mit den „Biologika“, bieten die Hoffnung, dass der MB effektiver behandelt werden kann und künftig eine bessere Prognose aufweist.

## Historie

Bereits Hippokrates erwähnte das Krankheitsbild in der Antike in seinem 3. Epidemion-Buch. Weitere Beschreibungen erfolgten von H. Planner und F. Remenovskiy, Wilhelm Gilbert (deutscher Augenarzt) sowie Benedictos Adamantiades (griechischer Augenarzt, 1875–1962). Hulusi Behçet (türkischer Hautarzt, 1889–1948) schlug 1937 vor, den Symptomenkomplex als eigenes Krankheitsbild aufzufassen. Die Krankheit wurde 1947 während des medizinischen Kongresses in Genf als „Morbus Behçet“ benannt.

## Epidemiologie

Die Erkrankung tritt weltweit auf, zeigt jedoch deutliche Unterschiede in der geografischen Verteilung. Sie tritt hauptsächlich im Mittelmeerraum (Türkei, Israel, Ägypten) und entlang des Verlaufs der alten Seidenstraße im Mittleren (Iran) und Fernen Osten (Japan, Korea) auf. Durch die höhere Mobilität der Menschen ist die Erkrankung allerdings heutzutage weltweit verbreitet [1].

Die Prävalenz wurde mit 80–300/100.000 in der Türkei berichtet [2]. In Nordafrika und Asien wird sie mit 34,6 und 17,5 angenommen; aus Japan liegen Angaben von 7 bis 9/100.000 Einwohner

## Behçet's disease – Ophthalmological and general aspects part I · Etiology, pathogenesis and diagnostics

### Abstract

Behçet's disease (also known as morbus Behçet or Adamantiades-Behçet syndrome) is a chronic vasculitis mainly characterized by recurrent mucocutaneous lesions and sight threatening uveitis. It may also involve joints, vessels of all sizes and the central nervous system. Because of its severe morbidity and considerable mortality early diagnosis and treatment is important. Treatment and prognosis of this disorder have profited considerably in recent years following the introduction of biologic agents. This article summarizes the current state of knowledge and emphasizes the important role of the ophthalmologist in the diagnosis and therapy of Behçet's disease.

### Keywords

Behçet's disease · Diagnosis · Mucocutaneous symptoms · Treatment · Uveitis

vor. Die Schätzungen für Deutschland gehen aus dem Behçet-Register hervor: In Berlin (West) wurde die Prävalenz mit ca. 2,3/100.000 angegeben. Es liegen Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung innerhalb gleicher Bevölkerungsgruppen vor. Beispielsweise ist die Häufigkeit der Erkrankungen in der türkischen Bevölkerung von Berlin niedriger als die in der türkischen Bevölkerung der Türkei. Die Prävalenz unter den in Berlin-West lebenden und nicht aus Deutschland stammenden Einwohnern lag 20-fach höher. Im Osten der Türkei (Anatolien) beträgt sie 370 auf 100.000 Einwohner. In einer Studie türkischer Patienten stammten die meisten betroffenen Patienten aus einer Bevölkerung mit geringerem Einkommen, geringerem Ausbildungsgrad und höherer Arbeitslosigkeit verglichen mit Patienten die eine ankylosierende Spondylitis oder eine entzündliche Darmerkrankung aufwiesen. Dies wurde u. a. als Hinweis auf eine Rolle von Umweltfaktoren bei der Genese der Erkrankung gewertet [3].

Zwar kann der MB in allen Alterstufen auftreten, jedoch wird die Erkrankung selten vor der Pubertät oder nach der 6. Lebensdekade beobachtet [2, 4].

Bezüglich der Geschlechtsverteilung wurde früher eine geringe Dominanz des männlichen Geschlechtes gesehen; dies hat sich offensichtlich inzwischen angeglichen [2].

Über die epidemiologische Entwicklung der Erkrankung liegen widersprüchliche Angaben vor. Einerseits liegen Hinweise dafür vor, dass die Prävalenz der Erkrankung eher rückläufig ist. Dies geht u. a. aus Beobachtungen aus Japan hervor, die einen Rückgang von Uveitispatienten bei MB von 23% zwischen 1981 und 1983 vs. 6% zwischen 1999 und 2001 belegen [5]. Gleichzeitig wurde der Schweregrad der intraokularen Entzündung als vermindert beurteilt. Da sich keine wesentlichen Änderungen im genetischen Hintergrund der japanischen Bevölkerung ergeben haben, wird dieser Rückgang mit Veränderung von Umweltfaktoren erklärt.

Andererseits weisen aktuelle Untersuchungen aus Frankreich und den USA darauf hin, dass die Prävalenz des MB mit 7 bzw. 5/100.000 in diesen Ländern höher ist als bisher angenommen. Damit tritt die Erkrankung deutlich häufiger als andere Vaskulitisformen, wie z. B. der Morbus Wegener, auf [6]. Die Angaben aus den USA stammen aus der Mayo Klinik, Minnesota, und liefern erstmalig systematische Daten zur Epidemiologie in Nordamerika. Gleichzeitig waren in beiden Untersuchungen die okulären und zentralnervösen Veränderungen der betroffenen Patienten häufiger und schwerer ausgeprägt als in anderen Untersuchungen aus westlichen Ländern. Zudem waren mehr Frauen betroffen. In beiden Untersuchungen könnten die verbesserte Diagnose, die Kenntnis der Bedeutung der Erkrankung und die höhere Mobilität der Bevölkerung zu den überraschend hohen Zahlen geführt haben.

## Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des MB sind bisher nicht geklärt. Postuliert wird eine multifaktorielle Genese, die, ausgelöst durch ein möglicherweise infektiöses Agens, bei Vorliegen einer genetischen Disposition (HLA-B51) zu einer generalisierten Vaskulitis führt. Eine überschießende Reaktion des angeborenen, später auch erworbenen Immunsystems u. a. gegen „Heat-Shock-Proteine“ schließt sich vermutlich sekundär an (s. unten). Auch Umwelteinflüsse scheinen eine Rolle zu spielen.

## Genetik

Eine genetische Prädisposition konnte in zahlreichen Studien mit signifikanter Assoziation zum **HLA-Antigen HLA-B51** gezeigt werden. Während dieser Genotyp bei 40–80% der MB-Patienten vorliegt, ist dies in der gesunden Bevölkerung nur mit 8% (Europa) und 24% (Türkei) der Fall [7]. Da kein Mendel-Erbgang vorliegt, treten Erkrankungen innerhalb einer Familie sporadisch auf. Familiäre Häufungen werden allerdings beobachtet. Die hohe Assoziation verschiedener ethnischer Gruppen mit diesem Genotyp lässt sich gut mit der Migration turkmenischer Stämme in der Vergangenheit vereinbaren und könnte die Verbreitung entlang der Seidenstraße vom Mittelmeerraum bis nach Japan erklären.

Es wurde mehrfach angeführt, dass die Prognose bei Patienten mit diesem Genotyp ungünstiger ist. Das relative Risiko, einen MB zu entwickeln, wurde bei HLA-B51<sup>+</sup>-Individuen mit 1,4 in Portugal [1] und 17 in Israel [8] angegeben – in Deutschland wurde es mit 3 berechnet ([4], **Abb. 1**).

Da sich weitere assoziierte Gene auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in der Region befinden, wurden weitere mögliche Assoziationen geprüft. Genpolymorphismen zu einer Reihe von Zytokinen

Es liegen Unterschiede in der Häufigkeit der Erkrankung innerhalb gleicher Bevölkerungsgruppen vor

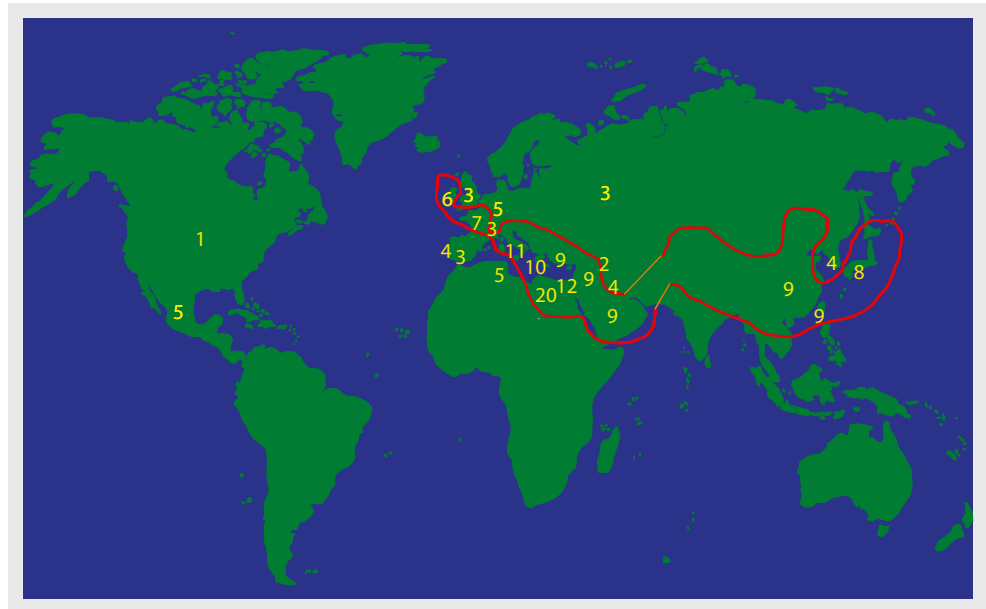
Morbus Behçet wird selten vor der Pubertät oder nach der 6. Lebensdekade beobachtet

Morbus Behçet tritt deutlich häufiger als andere Vaskulitisformen auf

Die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Behçet sind bisher nicht geklärt

Da kein Mendel-Erbgang vorliegt, treten Erkrankungen innerhalb einer Familie sporadisch auf

Die Prognose bei HLA-B51<sup>+</sup>-Individuen ist ungünstiger



**Abb. 1** ▲ Schematische Darstellung des errechneten relativen Risikos, einen Morbus Behçet bei HLA-B51<sup>+</sup>-Individuen zu entwickeln. (Nach Zouboulis [4])

Kürzlich konnte eine Assoziation zum IL-23R- und IL-12RB2-Locus belegt werden

konnten zwar erhöht gefunden werden (z. B. IL-1, TNF, ICAM-1, CTLA-4). Sie waren jedoch nicht spezifisch für den MB. Kürzlich konnte eine Assoziation zum IL-23R- und IL-12RB2-Locus belegt werden [9]. Ihm wird eine wichtige Rolle für die klinische Entwicklung durch Verstärken des Th17-Effektorweges und Suppression von regulatorischen T-Lymphozyten zugesprochen. Im Liquor bei MB-Patienten mit aktiver ZNS-Beteiligung konnten entsprechende Veränderungen nachgewiesen werden [10]. Dies könnte möglicherweise auch neue Therapiemöglichkeiten eröffnen.

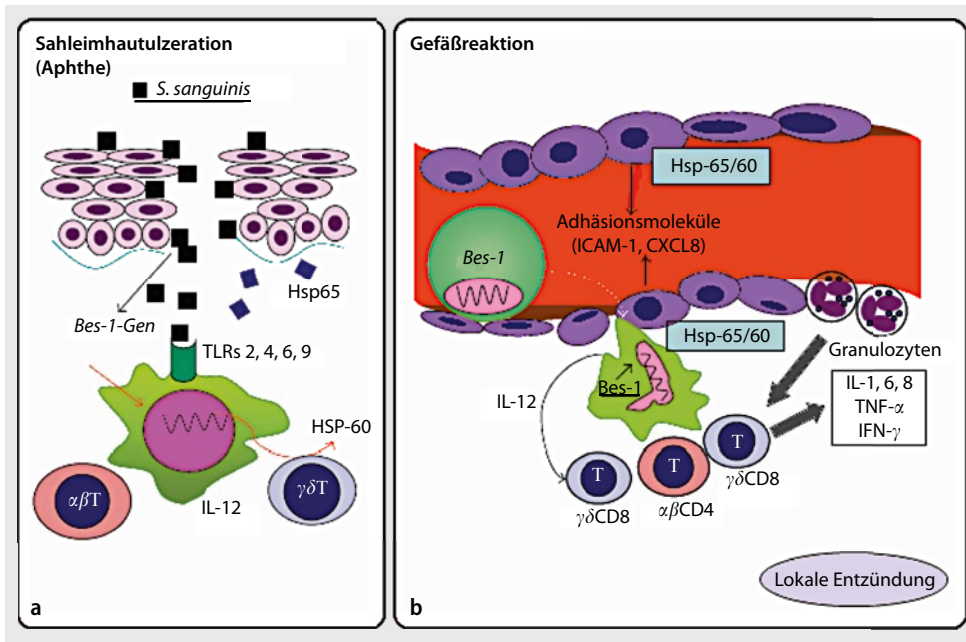
Bei ca. 70% der Patienten beginnt die Erkrankung initial mit Alterationen der Mundschleimhaut und oralen Aphthen

### Rolle von Infektionen

Bei ca. 70% der Patienten beginnt die Erkrankung initial mit Alterationen der Mundschleimhaut und oralen Aphthen. Peridontitis, Hygieneprobleme in der Mundhöhle und chronische Tonsillitis treten häufig bei MB-Patienten auf. Gleichzeitig liegen Hinweise dafür vor, dass diesen Befunden prognostische Bedeutung zukommt und sie mit einem ungünstigeren Verlauf verbunden sind [11]. Als Erreger wurden wiederholt sowohl Bakterien als auch Viren angeschuldigt. Eine **bakterielle Genese** des MB wurde bereits von Adamantiades vermutet. Inzwischen haben zahlreiche Studien eine Verbindung zu Streptokokkenstämmen wie *Streptococcus sanguis*, *orales*, *faecalis* und *pyogenes* zeigen können. Einige dieser Erregerstämmen konnten direkt auf der Mundschleimhaut bei erkrankten Personen nachgewiesen werden. Die meisten Betroffenen entwickeln allerdings eine immunmedierte Reaktion (DTH-Reaktion) und erhöhte Antikörpertiter gegen Streptokokken. Häufig wurden **Heat-Shock-Proteine** (z. B. Hsp-65 oder Hsp-60) nachgewiesen [12]. Die gesteigerte Aktivität von Heat-Shock-Proteinen führt wiederum zu einer gesteigerten Aktivität von  $\gamma$ - $\delta$ -T-Lymphozyten. Dies löst eine Kreuzreaktion zwischen menschlichen und mikrobiellen Heat-Shock-Proteinbestandteilen aus und setzt Immunmechanismen der Erkrankung in Gang (■ **Abb. 2**). Dies wird u. a. für die okklusive Immunvaskulitis mit Thrombosen verantwortlich gemacht, die über einen Endothelschaden und eine resultierende endotheliale Dysfunktion zu retinalen Schädigungen führen kann [13, 14]. Unterstützt wird dieser Ablauf durch zirkulierende Antikörperkomplexe, die gegen das Gefäßendothel gerichtet sind.

Eine antibakterielle Therapie kann einen positiven Einfluss ausüben

Allerdings sind nicht nur Streptokokkenantigene, sondern auch *Escherichia coli* und *Staphylococcus aureus* in der Lage, aktivierte Lymphozyten von MB-Patienten zur Synthese von IFN- $\gamma$  und IL-6 zu stimulieren [3]. Dies unterstützt die These, dass nicht ein spezifischer Erreger, sondern vielmehr unspezifische, jedoch persistierende, mikrobielle Antigene entscheidend sind [12]. Unterstützt wird dies dadurch, dass eine antibakterielle Therapie einen positiven Einfluss ausüben kann [15]. Gegen eine unmittelbare Bedeutung einer „Infektionstheorie“ spricht allerdings die überwiegend gute Wir-



**Abb. 2** ▲ Hypothese zur Pathophysiologie der Immunreaktion bei Morbus Behçet. **a** Nach Immunisierung gegen (bakterielle?) Antigene werden durch antigenpräsentierende Zellen „Heat-Shock-Proteine“ (HSP) sowie  $\gamma$ - $\delta$ -T-Lymphozyten aktiviert. TLR Toll-like-Rezeptor. **b** Intravaskuläre Reaktion nach Aktivierung des Immunsystems mit lokaler Entzündungsreaktion. IL Interleukin, Bes, „extended-spectrum  $\beta$ -lactamase“

kung von TNF- $\alpha$ -Antagonisten beim MB. Bei einer aktiven infektiösen Erkrankung sollte dies wenig Erfolg versprechend sein. Daher steht vermutlich die Immunreaktion, die sich an einen auslösenden infektiösen Stimulus anschließt, im Vordergrund.

## Immunpathogenese

Immunmechanismen sind zweifelsfrei entscheidend für die Manifestation klinischer Symptome/Befunde und für den Verlauf der Erkrankung. Lange wurde der MB als Modell für eine Autoimmunerkrankung des Auges verstanden. Hinweise, die für eine Autoimmunogenese des MB sprechen, sind die lymphozytäre Infiltration im Zielorgan, eine Assoziation mit einem MHC-Antigen und eine Modulation des Entzündungsverlaufs durch immunsuppressive Wirkstoffe. Gleichfalls wurde die Uveoretinitis durch retinale Antigene im Tiermodell, die klinisch einen (weitgehend) ähnlichen Verlauf aufweist, ausgelöst. Besondere Bedeutung wird regulatorischen T-Lymphozyten zugesprochen (Treg). Sie weisen überwiegend immunsuppressive Eigenschaften auf. Sind sie vermindert, treten vermehrt Autoimmunreaktionen auf. Über verschiedene Aktivierungswege können Tregs beeinflusst werden. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass IL-21- und IL-17-produzierende T-Lymphozyten bei MB-Patienten im Liquor und intrazerebral im infiltrierten Gewebe nachzuweisen sind und mit der Krankheitsaktivität korrelieren [10]. Wird IL-21 blockiert, kann die T-Zell-Homöostase wiederhergestellt werden. Damit könnte sich ein neuer, interessanter Behandlungsansatz durch entsprechende, gezielt wirksame Biologika ableiten. Die Behandlung mit „Biologika“, hat sich beim MB bereits bewährt. Sowohl Interferon- $\alpha$ , das auf Tregs wirkt, als auch Anti-TNF-Therapeutika sind Beispiele hierfür (s. unten; ■ **Abb. 3**).

Während diese Hinweise für eine Autoimmunpathogenese sprechen, liegen jedoch auch gegensätzliche Beobachtungen vor. Klassische Merkmale wie eine spezifische Autoantikörperbildung und Bevorzugung des weiblichen Geschlechtes liegen nicht vor. Auch das bereits erwähnte Tiermodell gilt ausschließlich für die Uveoretinitis, ohne dass weitere Organe wie Haut oder Gelenke mit beteiligt sind. Es wird daher vermutet, dass auch andere **autoinflammatorische Immunmechanismen** beteiligt sind [17]. Diese sind durch eine Störung des angeborenen Immunsystems gekennzeichnet. Über eine genetische Assoziation folgt eine Entzündungsreaktion, die über das „Inflammasom“ überwiegend zur IL-1 $\beta$ -Bildung führt [3]. In dieses Konzept passt die Beobachtung, dass dieser Reaktionsweg durch verschiedene Trigger, z. B. bakterielle Antigene, aktiviert werden kann. Zudem

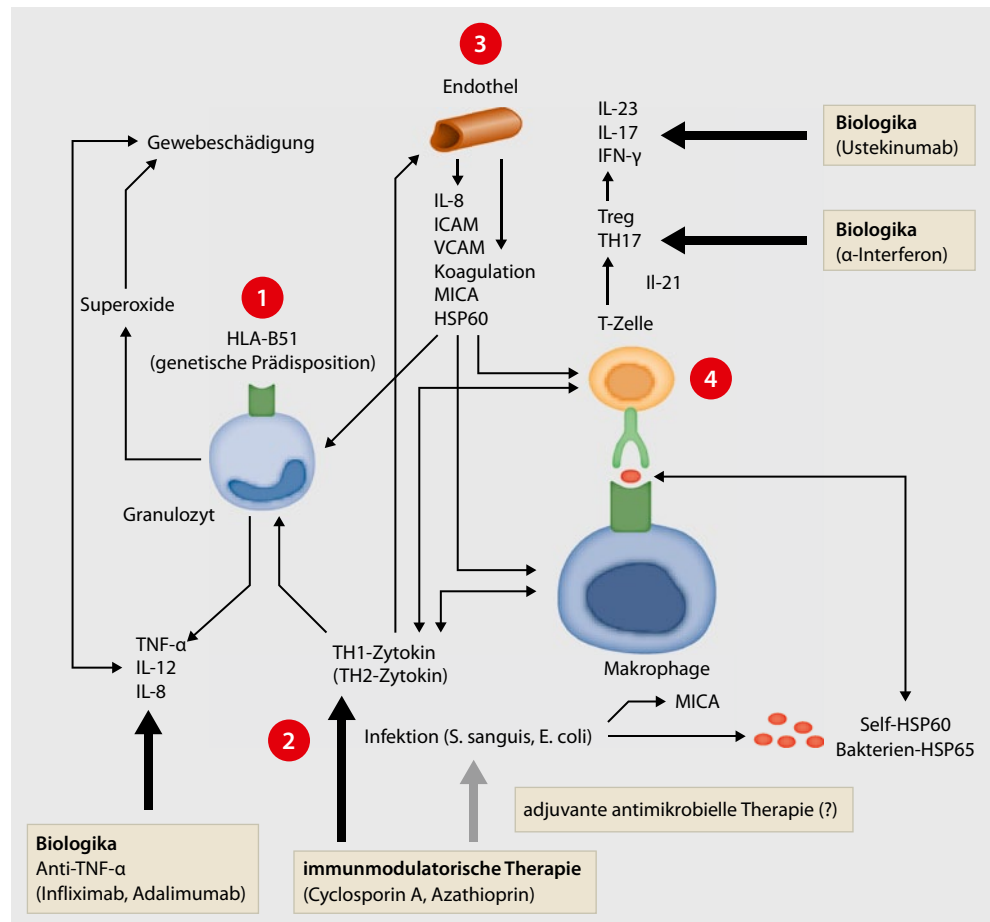
Die Immunreaktion, die sich an einen auslösenden infektiösen Stimulus anschließt, steht vermutlich im Vordergrund

Immunmechanismen sind entscheidend für die Manifestation klinischer Symptome/Befunde und für den Verlauf der Erkrankung

Besondere Bedeutung wird regulatorischen T-Lymphozyten zugesprochen

Die Behandlung mit „Biologika“, hat sich beim Morbus Behçet bereits bewährt





**Abb. 3** ▲ Schematische Darstellung zur (hypothetischen) Pathogenese des Morbus Behçet. Bei genetisch prädisponierten Individuen wird eine Überreaktion des Immunsystems mit Granulozyteninfiltration induziert (1). Heat-Shock-Proteine werden über erregersassoziierte Mechanismen exprimiert und Zelladhäsionsmoleküle, Zytokine und Lymphozyten aktiviert (2). Durch die Reaktionskaskade werden Gefäßentzündung und Koagulation verursacht (3). Der Th17-Reaktionsweg wird zusätzlich aktiviert und ist Gegenstand aktueller Therapieansätze (4). (Mod. nach Deuter et al. [16])

war die Behandlung mit Anti-IL1-Biologika bei einigen Patienten noch wirksam, nachdem TNF-Blocker versagt hatten.

### Gefäßprobleme/Gerinnungsprobleme

Zusätzlich zu den immunologischen Mechanismen liegen offensichtlich auch davon unabhängige Störungen der Gefäße und des Gerinnungssystems vor. Die okklusive Vaskulitis unter Beteiligung sowohl der venösen als auch der arteriellen Strombahn ist ein Kennzeichen des MB und führt u. U. zu schwerer okklusiver Vaskulitis. Antikörper, die sich gegen Endothelzellen richten, wurden bei bis zur Hälfte der Patienten nachgewiesen. Sie konnten mit der Aktivität der Erkrankung korreliert werden. Als Aktivitäts- und Verlaufsparemeter der Vaskulitis wurden lösliche Zelladhäsionsmoleküle vorgeschlagen. Erhöhte Spiegel von VEGF und MCP-1 konnten bei MB-Patienten und Thrombose gemessen werden. Neben einer Dysfunktion des Gefäßendothels wurden auch Veränderungen des Gerinnungs- und fibrinolytischen Systems beobachtet. Eine Reihe von Faktoren wie erhöhter Thrombin-Antithrombin-III-Komplex, Prothrombin 1 und 2 sowie Plasma-Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1; [18]) können zu einer erhöhten intravaskulären Thrombinbildung führen. Störungen von Protein C, Protein S und Faktor-V-Leiden, wie sie bei anderen ophthalmologischen Thrombosen auftreten, wurden ebenfalls bei Patienten mit MB und Thrombose nachgewiesen. Meist liegt ein entsprechender genetischer Defekt vor. Zusammengenommen belegen diese Einzelbefunde, dass sowohl

Die okklusive Vaskulitis unter Beteiligung sowohl der venösen als auch der arteriellen Strombahn ist ein Kennzeichen des Morbus Behçet

Endotheliale Dysfunktion sowie veränderte Koagulationsparameter können zu einer erhöhten Thrombose neigung führen

**Tab. 1** Diagnosekriterien des Morbus Behçet

Diagnostische Kriterien nach der „International Study Group for Behçet's disease“
Obligates Symptom: rezidivierende orale Aphthen (mindestens 3-mal jährlich)
Plus 2 der 4 folgenden Kriterien:
Genitalulzera
Augenbeteiligung
Hautveränderungen (Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln)
Positiver Pathergietest

**Tab. 2** Klinische Symptomatik im internationalen Vergleich (Angaben in Prozent). (Aus Krause [21] und Altenburg et al. [22])

	Japan	Korea	Iran	Türkei	England	Deutschland
Patientenzahl	2031	1904	4704	880	46	415
Studie	[23]	[24]	[25]	[26]	[27]	[22]
Orale Aphthen	95	99	97	100	100	98
Genitalulzera	80	80	66	60	71	65
Erythema nodosum	90	60	22	24	81	50
Pathergietest	79	–	58	–	–	38
Arthritis	10	35	–	34	55	51
Gastrointestinale Beteiligung	10	4	8	–	19	20
Neurologische Beteiligung	10	10	3	4	48	19
Augenbeteiligung	80	30	56	100	100	51

**Tab. 3** Klassifikation des Schweregrads der oralen Aphthen

<b>Gering (am häufigsten)</b>
Anzahl: 1–5, Durchmesser <1 cm
Flach, von Erythem umgeben, mäßig schmerzhaft, narbenlose Abheilung innerhalb von 4 bis 14 Tagen
<b>Schwer (seltener)</b>
Anzahl: 1–10, Durchmesser >1 cm
Morphologisch sehr ähnlich, schmerzhafter, persistierender, zögerliche Abheilung u. U. mit Narbenbildung innerhalb von 2 bis 6 Wochen
<b>Herpetiform (am seltensten)</b>
Zahlreiche, rekurrende kleine (2–3 mm) und schmerzhaft Ulzera

endotheliale Dysfunktion als auch veränderte Koagulationsparameter zu einer erhöhten Thrombose- und damit z. T. vital gefährdenden Komplikationen führen können.

## Diagnose

Die Diagnose des MB wird klinisch gestellt. Hierzu werden überwiegend die Kriterien der „International Study Group for Behçet's disease“ verwendet (■ **Tab. 1**). Es existieren darüber hinaus weitere, ältere Klassifikationen z. B. des „Behçets Syndrome Research Committee of Japan“ oder die Kriterien nach Dilsen [19]. Es muss betont werden, dass alle diese Vorlagen als Klassifikationen und nicht als Diagnosekriterien entwickelt wurden. Vor allem die Frühdiagnose kann daher deutlich erschwert sein.

## Extraokulare Manifestationen

Nahezu jedes Organsystem kann bei MB im Rahmen der systemischen Vaskulitis betroffen sein. Im Vordergrund stehen allerdings Haut, Schleimhaut- und Augenbeteiligung (■ **Tab. 2**). Die Reihenfolge der Organbeteiligung weist offensichtlich weder prognostische noch diagnosespezifische Bedeutung auf [20]. Die wichtigsten Veränderungen sollen kurz dargestellt werden.

Die Diagnose des Morbus Behçet wird klinisch gestellt

Haut, Schleimhaut- und Augenbeteiligung sind am häufigsten



**Abb. 4** ▲ Typische Aphthe mit Läsionen überwiegend sublingual. Schmerzen mit lang anhaltender Läsion (>14 Tage) und rekurrerender Charakter der Läsionen sind charakteristisch



**Abb. 5** ▲ Ulzerationen im Genitalbereich. Ähnlich zu oralen Aphthen sind sie häufig schmerzhaft und klingen nur zögerlich ab

**Aphthen sind ein nahezu obligater Begleitbefund der Behçet-Erkrankung**

**Als diagnostisch relevant werden zumindest 3 wiederkehrende Läsionen gefordert**

**Genitale Ulzerationen liegen bei ca. 60–90% der Betroffenen vor**

**Ein Erythema nodosum tritt relativ häufig auf**

### Orale und genitale Aphthen

Da Aphthen ein klassisches Diagnosekriterium (ISG-Klassifikation) darstellen, sind sie ein obligater Begleitbefund der Behçet-Erkrankung (■ **Abb. 4**). Sie treten meist als erste klinische Veränderung auf und können oft Jahre vor weiteren Krankheitsmanifestationen in Erscheinung treten [20].

Nur bei ca. 3% der Betroffenen mit Verdacht auf MB werden zu keinem Zeitpunkt orale Schleimhautläsionen nachweisbar. Die Läsionen treten überwiegend sublingual, an Gaumen, Gingiva und an den Lippen oder auch am Pharynx auf. Schmerzen, lange anhaltende Läsion (>14 Tage) und rekurrerender Charakter der Läsionen sind charakteristisch. Bereits kleine Traumata z. B. nach zahnärztlicher Behandlung können auslösend wirken. Die Intervalle zwischen akuten Schleimhautveränderungen können stark variieren; als diagnostisch relevant werden zumindest 3 wiederkehrende Läsionen gefordert. Der Schweregrad der oralen Aphthen wurde in einer Klassifikation differenziert (■ **Tab. 3**; [28]).

### Ulzerationen im Genitalbereich

Diese liegen bei ca. 60–90% der Betroffenen vor und können an unterschiedlichsten Regionen im Genitalbereich auftreten (■ **Abb. 5**, [20, 28]). Ähnlich zu oralen Aphthen sind sie häufig schmerzhaft und klingen nur zögerlich – innerhalb von Wochen – ab. Bei Männern stehen Skrotumläsionen im Vordergrund, bei Frauen sind vaginale und zervikale Ulzera typisch. Perianale Manifestationen folgen bei beiden Geschlechtern an zweiter Stelle [28].

Die entzündlichen Ulzerationen an oraler und genitaler Mukosa ähneln sehr den Veränderungen bei entzündlichen Darmerkrankungen und können differenzialdiagnostisch schwer abzugrenzen sein.

### Hautbeteiligung

Die Hautveränderungen bei MB sind ausgesprochen heterogen und können die Einschätzung der Erkrankung im Einzelfall eher erschweren. Die Prävalenz wird mit ca. 40 bis >90% angegeben. Das Erscheinungsbild kann sich als akneähnliche Dermatose, Erythema nodosum oder auch nekrotisierende Hautläsion präsentieren. Nicht selten werden unterschiedliche Erytheme zum gleichen Zeitpunkt gesehen, oder es treten variierende Erscheinungen in variabler zeitlicher Abfolge auf. Ein Erythema nodosum tritt relativ häufig auf (ca. 80%) und wird besonders häufig bei Frauen angetroffen. Überwiegend sind die unteren Extremitäten, aber auch Gesichts- und Halsbereich betroffen. Nach Abklingen der akuten, entzündlichen Phase können pigmentierte Residuen zurückbleiben. Die Abgrenzung zu Hautveränderungen bei Sarkoidose und anderen Systemerkrankungen mit Hautbeteiligung kann schwierig sein. Auch histopathologische Untersuchungen können diese Unsicherheit nicht zuverlässig ausräumen. So werden häufig lediglich unspezifische Infiltrate mit T-Lymphozyten, Makrophagen und natürlichen Killerzellen nachgewiesen [29].





**Abb. 6** ◀ Pathergiestest, der als ein Diagnosekriterium des Morbus Behçet gilt (Erläuterungen s. Text)

### Pathergietest

Als ein Diagnosekriterium des MB wird der Pathergiestest angeführt. Er beschreibt eine sterile papulopustuläre Hauterscheinung, die innerhalb von 48 h nach unspezifischer Provokation, z. B. intrakutaner Nadelstichreizung, auftritt (▣ **Abb. 6**). Grundlage der Reaktion ist eine Hypersensibilitätsreaktion. Der Pathergiestest weist eine hohe Variabilität auf. Es liegen geografisch sehr starke Schwankungen bezüglich der Testergebnisse vor. Während im Mittleren Osten mehr als 60% der MB-Patienten positiv reagieren, sind es in Korea nur ca. 15%. Bei kaukasischen Patienten ist der Anteil mit 5% so gering, dass die Wertigkeit in Deutschland infrage gestellt werden muss [30]. Es ist auch zu beachten, dass eine bereits eingeleitete antientzündliche Therapie keine Beurteilung zulässt.

### Bewegungsapparat

Gelenkbeschwerden können als erste Symptomatik auftreten und sind bei ca. 40–60% aller Patienten im Verlauf der Erkrankung vorhanden. Arthralgien, Arthritis und Synovitis werden beobachtet. Eine Sakroilitis kann zusammen mit der intraokularen Entzündung das Bild einer HLA-B27-assoziierten Erkrankung vortäuschen. Allerdings ist diese Erscheinungsform der Arthritis deutlich seltener (<10%) als eine oligoartikuläre Arthritis, die bei bis zu 60% der MB-Patienten auftreten kann. Die Arthritis verläuft überwiegend nichterosiv, ist asymmetrisch und betrifft meist die unteren Extremitäten.

### Neurologische Beteiligung

Gefürchtet ist der „Neuro-Beçet“, der sich im Rahmen einer Vaskulitis als Meningitis und/oder Enzephalitis einstellen kann. Eine neurologische Symptomatik wird bei ca. 10–50% der Betroffenen angegeben [31]. Der Neuro-Beçet tritt überwiegend erst im Verlauf der Erkrankung auf und kann in eine schubförmig remittierende oder chronisch progrediente Verlaufsform unterschieden werden [32]. Klinisch treten Kopfschmerzen, (Hemi-)Paresen, Blasen-/Darmstörungen oder auch Hirnstammsymptome in Erscheinung. Aus ophthalmologischer Sicht ist besonders auf die internukleäre Ophthalmoplegie mit Hirnstammsymptomen hinzuweisen. Seltener werden Hemianopsie, Aphasie, Apraxie oder isolierte zerebelläre Syndrome beobachtet [31]. Eine neurologische Beteiligung wird meist innerhalb von 5 Jahren nach Krankheitsbeginn manifest und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Liegen Parenchymschäden mit Beteiligung von Stammhirn und Basalganglien vor, ist eine ungünstige Prognose zu befürchten. Nichtparenchymatöse Veränderungen kommen durch Sinusthrombose, arterielle Vaskulitis und aseptische Meningitis zustande [31]. Männer sind bei allen Formen häufiger betroffen. Die Liquordiagnostik ist oft unergiebig; sie kann jedoch durch erhöhten Liquordruck, eine Pleozytose mit erhöhten neutrophilen Granulozyten und Lymphozyten sowie erhöhtem Proteingehalt auffällig sein [31]. Diagnostisch hilfreich sind bildgebende Verfahren mit MRT der basalen Ganglien, des Hirnstamms und Darstellung von „white matter lesions“.

**Der Pathergiestest weist eine hohe Variabilität auf**

**Gelenkbeschwerden sind bei ca. 40–60% aller Patienten im Verlauf der Erkrankung vorhanden**

**Der Neuro-Beçet kann in eine schubförmig remittierende oder chronisch progrediente Verlaufsform unterschieden werden**

**Aus ophthalmologischer Sicht ist besonders auf die internukleäre Ophthalmoplegie mit Hirnstammsymptomen hinzuweisen**

**Diagnostisch hilfreich sind bildgebende Verfahren mit MRT der basalen Ganglien, des Hirnstamms und Darstellung von „white matter lesions“**

Klinisch präsentieren sich die Beschwerden als Abdominalschmerz, Diarrhö, Anorexie, Erbrechen und gastrointestinale Blutung

Die entzündlichen Augenveränderungen beim MB treten bei bis zu 60–80% der betroffenen Patienten auf

Klinisch wird eine nichtgranulomatöse Entzündungsreaktion mit einer nekrotisierenden, obliterativen Vasculitis beobachtet

**Tab. 4** Häufigkeit klinischer Befunde und Komplikationen bei Augenbeteiligung. (Nach Tugal-Tutkun et al. [26])

	n=1567	%
Erstbefund	Vitritis	89
	Vaskulitis	89
	Retinitis	52
	Hypopyon	12
	Papillitis	6
Komplikationen	Neovaskularisationen	68
	Makulaödem	45
	Katarakt	38
	Phthisis bulbi	28
	Neuropathie	24
	Ablatio retinae	23
	Rubeosis iridis	19
	Glaukom	14
	„Macular pucker“	17

### Gastrointestinale Beteiligung

Alle Abschnitte des Magen-Darm-Trakts können bei MB beteiligt sein. Gastrointestinale Beschwerden sind wiederum regional sehr variabel und geografisch sehr divers. In Asien werden sie grundsätzlich sehr viel häufiger angetroffen als im Mittleren Osten oder im Mittelmeerraum (3–30%; [33]). Klinisch werden die Beschwerden als Abdominalschmerz (bis 90%), Diarrhö (ca. 30%), Anorexie, Erbrechen und gastrointestinale Blutung (ca. 5%) präsentiert. Zugrunde liegen entzündliche Schleimhautveränderungen und Ulzerationen, die in allen Teilen des Gastrointestinaltrakts auftreten können [33]. Histopathologische Untersuchungen können lymphozytäre und neutrophile Infiltrate im Rahmen der vaskulitischen Pathogenese des MB in der Mukosa nachweisen.

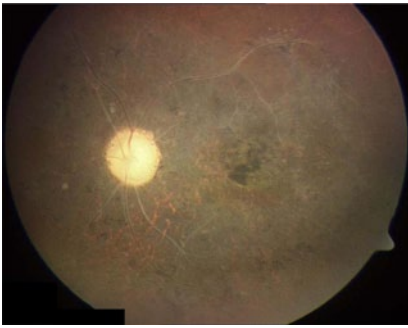
### Okuläre Manifestationen

Die Augenbeteiligung gehört neben der ZNS-Manifestation zu den schwerwiegendsten Veränderungen des MB, da trotz Immunsuppression oft ein sehr schlechter Visusverlauf zu beobachten ist. Die entzündlichen Augenveränderungen beim MB, die auch als „okulärer MB“ bezeichnet werden, treten bei bis zu 60–80% der betroffenen Patienten auf (■ Tab. 2). Sie sind meist bei Erstmanifestation bzw. spätestens nach 2 bis 4 Jahren vorhanden (■ Tab. 4). Weisen Patienten in den ersten 5 Jahren keine Augenbeteiligung auf, tritt ein okulärer MB äußerst selten auf [34]. Bei 10–20% aller Patienten stellt die Augenbeteiligung die Erstmanifestation des MB dar [34].

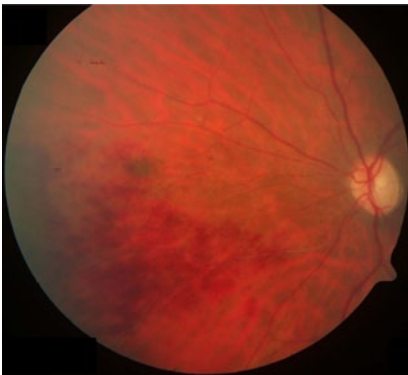
Bei 50–90% der Patienten tritt initial eine unilaterale anteriore Uveitis auf, die sich im Verlauf bei 75% der Betroffenen zu einer bilateralen, chronisch rezidivierenden Panuveitis entwickelt. Klinisch wird eine nichtgranulomatöse Entzündungsreaktion mit einer nekrotisierenden, obliterativen Vasculitis beobachtet, die sowohl im vorderen als auch im hinteren Augenabschnitt getrennt auftreten kann, meist jedoch das komplette Auge betrifft [34]. Die Häufigkeit einer okulären Manifestation wird bei Frauen mit 67–75% und bei Männern mit 83–95% beschrieben. Etwa 70% der Männer sind jünger als 25 Jahre. Die Erkrankung verläuft bei männlichen Patienten mit einer schlechteren Prognose; ein beidseitiges, rezidivierendes Auftreten wird bei bis zu 80% beobachtet. Wird die Diagnose nach dem 40. Lebensjahr gestellt, bleibt die intraokulare Entzündung meist auf den vorderen Augenabschnitt beschränkt. Selten entwickelt sich eine Panuveitis oder posteriore Uveitis, dadurch ergibt sich eine günstigere Prognose [35].

### Veränderungen des vorderen Augenabschnitts

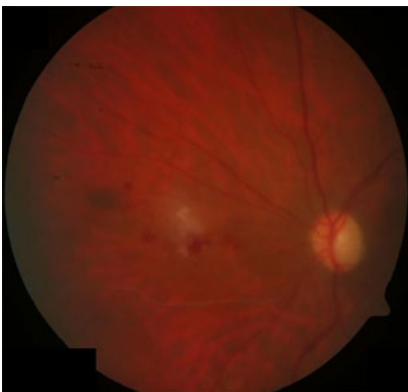
Häufig tritt eine anteriore Uveitis auf, die bei ca. 10% der Patienten die einzige okuläre MB-Manifestation darstellen kann. In der Literatur wird in 20–30% der Patienten das Auftreten einer **klassischen Hypopyoniritis** beschrieben [26, 34], die jedoch heute deutlich seltener zu beobachten ist. Zumeist zeigt sich eine isolierte anteriore, nichtgranulomatöse Uveitis ohne Hypopyon. Es wird angenommen, dass die heute früher einsetzende und effektivere Therapie dafür verantwortlich ist.



**Abb. 7** ▲ Charakteristische Manifestation des okulären Morbus Behçet mit okklusiver, nekrotisierender, retinaler Vaskulitis und Papillenatrophie



**Abb. 8** ▲ Fundusabbildung bei Morbus Behçet mit Phlebitis und retinaler Blutung



**Abb. 9** ▲ Fundusabbildung bei Morbus Behçet mit perivaskulären Gefäßeinscheidungen und gelblich weißen Infiltraten

(▣ **Abb. 7**). Sie tritt überwiegend am hinteren Pol auf [26]. Pathognomonisch für den MB ist die gleichzeitige Beteiligung mittelgroßer Arterien und Venen, wobei überwiegend die retinalen Venen betroffen sind. Andere typische Befunde stellen venöse und kapilläre Dilatationen sowie eine vermehrte Tortuositas vasorum dar. Auch können eine akute Phlebitis und eine Thrombangiitis obliterans auftreten, die zu massiven retinalen Blutungen (▣ **Abb. 8**) und zur Glaskörperblutung führen können. Zusätzlich können perivaskuläre Gefäßeinscheidungen und gelblich weiße Infiltrate (▣ **Abb. 9**) umgeben von kleinen Blutungen sichtbar sein. Retinale Ödeme, insbesondere im makulären Bereich, treten bei bis zu 45% der Patienten auf [26].

Auch eine choroidale Manifestation ist bekannt. Es ist davon auszugehen, dass choroidale Infarkte weitaus häufiger auftreten, als bisher bekannt ist [26].

Jedoch wurde bei Patienten, die ein Hypopyon entwickeln, eine deutlich schlechtere Visusprognose beobachtet. Im weiteren Verlauf tritt neben einer retinalen Vaskulitis zumindest bei der Hälfte der Patienten auch eine Optikusatrophie ein. Die Patienten können neben einem geröteten Auge über periorbitale Schmerzen, Photophobie und verschwommenes Sehen klagen. Die Spaltlampenuntersuchung zeigt neben einer konjunktivalen und ziliaren Injektion in der Vorderkammer feine Zellen, einen positiven Tyndall-Effekt wie auch korneale, überwiegend speckige Endothelpräzipitate.

In Augen mit einer heftigen Entzündungsreaktion, bei denen mit der Spaltlampenuntersuchung kein Hypopyon zu sehen ist, kann u. U. ein schmales Leukozytenband bei der Gonioskopie zu sehen sein (sog. **Kammerwinkelhypopyon**). Die anteriore Uveitis tritt meist binnen weniger Stunden auf und hat einen eher explosiven Charakter. Es gibt Berichte über Patienten, die aus komplettem Wohlbefinden heraus 2 h später eine massive intraokulare Entzündung entwickelt hatten. Diese kann spontan, d. h. auch ohne Therapie, innerhalb von 2 bis 3 Wochen abheilen, ohne eine Beteiligung des hinteren Augenabschnittes aufzuweisen.

Durch den rezidivierenden Entzündungsverlauf können am vorderen Augenabschnitt periphere vordere oder posteriore Synechien und eine Irisatrophie auftreten. Irisneovaskularisationen weisen auf eine Beteiligung des posterioren Segments hin. Bei ausgeprägten vorderen oder auch hinteren Synechien, z. B. einer „Iris bombe“ durch eine Seclusio pupillae, besteht die Gefahr eines Sekundärglaukoms [26]. Eher untypische Veränderungen im Rahmen eines MB sind Sicca-Syndrom, Konjunktivitis (mit oder ohne subkonjunktivale Blutungen), (Epi-)Skleritis, Keratitis mit oder ohne korneale Ulzerationen und Läsionen der Lider.

### Veränderungen des hinteren Augenabschnitts

Veränderungen des posterioren Segments beinhalten eine zelluläre Infiltration des Glaskörpers. Diese kann sehr diskret ausfallen. Es können nur wenige Zellen zwischen den einzelnen Fibrillen sichtbar sein. In der akuten Entzündungsphase können sie auch eine dichte plasmoide Reaktion aufweisen. Eine isolierte Infiltration des Glaskörpers ist für Patienten mit MB nicht typisch. Die charakteristische Manifestation des okulären MB ist die okklusive, nekrotisierende, retinale Vaskulitis

Die anteriore Uveitis tritt meist binnen weniger Stunden auf und hat einen eher explosiven Charakter

Irisneovaskularisationen weisen auf eine Beteiligung des posterioren Segments hin

Die charakteristische Manifestation des okulären Morbus Behçet ist die okklusive, nekrotisierende, retinale Vaskulitis

Bei ca. 25% der Patienten kommt es im Rahmen des okulären Morbus Behçet zu einer Beteiligung des N. opticus

Nach dem Abklingen der akuten entzündlichen Veränderungen zeigt sich häufig eine retinale Atrophie

Die Diagnose des okulären Morbus Behçet ergibt sich aus den allgemeinen klinischen Befunden, der Spaltlampenuntersuchung und der Funduskopie

Zusätzlich kommt es bei ca. 25% der Patienten im Rahmen des okulären MB auch zu einer Beteiligung des N. opticus, meist sichtbar in Form einer hyperämischen und randunscharfen Papille. Das Papillenödem ist selten, gilt jedoch als Ausdruck einer akuten Mikrovaskulitis der Arteriolen des Sehnervens [2].

### Komplikationen

Nach dem Abklingen der akuten entzündlichen Veränderungen zeigt sich häufig eine retinale Atrophie. Sie ist Ausdruck der vorausgegangenen ischämischen Veränderungen bei okklusiver Vaskulitis und hauptsächlich für die Visusminderung verantwortlich. Zusätzlich können sich Neovaskularisationen an der Papille oder retinal ausbilden. Diese können zu Glaskörperblutungen, zu einer konsekutiven Ausbildung von Netzhautforamina oder zur Membranbildung mit einer späteren Ablatio retinae führen.

Als weiterer Ausdruck einer rezidivierenden ausgeprägten okklusiven retinalen Vaskulitis kann es zur Ausbildung von verschlossenen, sog. „Silver-wired-Gefäßen“, zu fibrotischen Veränderungen des hinteren Pols mit unterschiedlicher Ausprägung chorioretinaler Narben, retinalen Pigmentepithelveränderungen und zu einer Optikusatrophie kommen [34].

### Diagnose des okulären Morbus Behçet

Die Diagnose des okulären MB ergibt sich aus den allgemeinen klinischen Befunden, der Spaltlampenuntersuchung und der Funduskopie. Hilfreiche Befunde können die Fluoreszein-, die Indozyanin-grünangiographie oder auch die Elektrophysiologie liefern.

### Infobox Kontaktadressen

#### Selbsthilfegruppe

„Leben mit Morbus Behçet“

selbsthilfe-behçet@web.de

<http://www.selbsthilfe-kassel.de>

#### Deutsches Register

Morbus Adamantiades-Behçet e.V.

webmaster@behçet.de

<http://www.behçet.de>

### Fazit für die Praxis

- In den letzten Jahren haben sich neue Erkenntnisse zur Epidemiologie, Pathogenese und Klinik des MB ergeben.
- Insbesondere die Kenntnis autoinflammatorischer Mechanismen hat einige der klinischen Präsentationen besser verstehen lassen und kann eine Brücke im Verständnis zu weiteren pathogenetisch wichtigen Faktoren wie der Infektionshypothese und Ausbildung autoimmunologischer Mechanismen bilden.
- Erfreulicherweise haben sich aus den neuen Erkenntnissen bereits erste therapeutische Ansätze ergeben.

### Korrespondenzadresse

#### Prof. Dr. U. Pleyer

Universitäts-Augenklinik, Uveitis Zentrum,

Humboldt University, Universitätsmedizin Berlin, Charité

13353 Berlin

uwe.pleyer@charite.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist für sich und seine Koautoren auf folgende Beziehungen hin: D. Hazirolan erhielt Forschungsdrittmittel von TUBITAK (The Scientific and Technological Research Council of Turkey).

## Literatur

1. Verity DH, Marr JE, Ohno S et al (1999a) Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 54:213–220
2. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H et al (2006) Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Beheçet disease in Germany – current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 4:49–64
3. Direskeneli H (2006) Autoimmunity vs autoinflammation in Behçet's disease: Do we oversimplify a complex disorder? *Rheumatology* 45:1461–1465
4. Zouboulis CC, Buttner P, Djawari D et al (1993) The HLA pattern in Adamantiades-Beheçet's disease in Germany. Association of occurrence, clinical symptoms and follow-up in 39 patients. *Hautarzt* 44:81–85
5. Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y et al (2004) Comparison of patients with Behçet's disease in the 1980 s and 1990 s. *Ophthalmology* 111:810–815
6. Mahr A, Belarbi L, Wechsler B et al (2008) Population-based prevalence study of Behçet's disease: differences by ethnic origin and low variation by age at immigration. *Arthritis Rheum* 58:3951–3959
7. Verity DH, Wallace GR, Vaughan RW et al (1999b) HLA and tumour necrosis factor (TNF) polymorphisms in ocular Behçet's disease. *Tissue Antigens* 54:264–272
8. Chajek-Shaul T, Pisanty S, Knobler H et al (1987) HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behçet's syndrome. *Am J Med* 83:666–672
9. Mizuki N, Meguro A, Ota M et al (2010) Genome-wide association studies identify IL23R-IL12RB2 and IL10 as Behçet's disease susceptibility loci. *Nat Genet* 42:703–706
10. Geri G, Terrier B, Rosenzweig M et al (2011) Critical role of IL-21 in modulating TH17 and regulatory T cells in Behçet disease. *J Allergy Clin Immunol* 128:655–664
11. Mumcu G, Ergun T, Inanc N et al (2004) Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology* 43:1028–1033
12. Kaneko F, Togashi A, Saito S et al (2011) Behçet's disease (Adamantiades-Beheçet's disease). *Clin Dev Immunol* 2011:681956
13. Aydin E, Sögüt S, Ozyurt H et al (2004) Comparison of serum nitric oxide, malondialdehyde levels, and antioxidant enzyme activities in Behçet's disease with and without ocular disease. *Ophthalmic Res* 36:177–182
14. Kim TW, Chung H, Yu HG (2011) Chemokine expression of intraocular lymphocytes in patients with Behçet uveitis. *Ophthalmic Res* 45:5–14
15. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I et al (1996) The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 39:2062–2065
16. Deuter CM, Kötter I, Wallace GR et al (2008) Behçet's disease: ocular effects and treatment. *Prog Retin Eye Res* 27:111–136
17. Pleyer U, Hazirolan D, Stübiger N (2012) Comments on the pathogenesis of Behçet's disease: a key to understanding new therapies? *Ophthalmologie* 109:563–567
18. Öztürk MA, Ertenli I, Kiraz S et al (2004) Plasminogen activator inhibitor-1 as a link between pathological fibrinolysis and arthritis of Behçet's disease. *Rheumatol Int* 24:98–102
19. Dilsen N, Konice M, Aral O (1986) Our diagnostic criteria of Behçet's disease—an overview, recent advances in Behçet's Disease. London Royal Society of Medicine Services. *Int Congr Sympos Series* 103:177–180
20. Alpsoy E, Donmez L, Bacanli A et al (2003) Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behçet's disease. *Dermatology* 207:354–356
21. Krause L (2005) Adamantiades-Beheçet's disease. *Ophthalmologie* 102:329–334
22. Altenburg A, Mahr A, Maldini C et al (2012) Epidemiology and clinical aspects of Adamantiades-Beheçet disease in Germany: current data. *Ophthalmologie* 109:531–541
23. Masuda K (1975) A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 19:278–285
24. Bang DS, Oh SH, Lee KH et al (2003) Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *J Korean Med Sci* 18(2):231–235
25. Shahram F, Davatchi F, Nadji A et al (2003) Recent epidemiological data on Behçet's disease in Iran. The 2001 survey. *Adv Exp Med Biol* 528:31–36
26. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R et al (2004) Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 138:373–380
27. Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR et al (1984) The pathergy test and Behçet's syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 43(1):70–73
28. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE (2007) Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 48:573–585
29. Ilknur T, Pabuççuoglu U, Akin C et al (2006) Histopathologic and direct immunofluorescence findings of the papulopustular lesions in Behçet's disease. *Eur J Dermatol* 16:146–150
30. Davatchi F, Chams-Davatchi C, Ghodsi Z et al (2011) Diagnostic value of pathergy test in Behçet's disease according to the change of incidence over the time. *Clin Rheumatol* 30:1151–1155
31. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C et al (1989) Neurologic involvement in Behçet's syndrome. A prospective study. *Arch Neurol* 46:265–269
32. Siva A (2001) Vasculitis of the nervous system. *J Neurol* 248:451–468
33. Ebert EC (2009) Gastrointestinal manifestations of Behçet's disease. *Dig Dis Sci* 54:201–207
34. BenEzra D, Cohen E (1986) Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 70:589–592
35. Hazirolan D, Sungur G, Duman S (2012) Demographic, clinical, and ocular features in patients with late-onset Behçet disease. *Ocul Immunol Inflamm* 20:119–124



# CME-Fragebogen

Bitte beachten Sie:

- Teilnahme nur online unter: [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)
- Die Frage-Antwort-Kombinationen werden online individuell zusammengestellt.
- Es ist immer nur eine Antwort möglich.

## ? Welche Aussage zur Prävalenz des Morbus Behçet ist richtig?

- Die Prävalenz des Morbus Behçet ist überall in der türkischen Bevölkerung gleich.
- Die Prävalenz des Morbus Behçet ist niedriger als die anderer Vaskulitisformen wie des Morbus Wegener.
- Der Morbus Behçet tritt nur im Mittelmeerraum und entlang der Seidenstraße auf.
- Aus dem Behçet-Register ergibt sich eine Prävalenz von 2,3/100.000 Einwohner für Berlin.
- Bevölkerungsgruppen mit einem hohen Lebensstandard weisen ein höheres Risiko auf, einen Morbus Behçet zu entwickeln.

## ? Welche Aussage zur Genetik des Morbus Behçet ist richtig?

- Beim Morbus Behçet liegt ein Mendel-Erbgang vor.
- 40–80% der Patienten mit Morbus Behçet sind HLA-B51 positiv, wohingegen dieses nur bei 8% der gesunden Bevölkerung in Europa und 24% der gesunden Bevölkerung der Türkei der Fall ist.
- Das relative Risiko, bei Vorliegen von HLA-B51-Positivität einen Morbus Behçet zu entwickeln, liegt bei 1,5.
- HLA-B51 ist der einzige genetische Faktor, der mit einem Morbus Behçet assoziiert werden kann.
- Kürzlich konnte eine Assoziation zum IL-32R- und IL-21RB2-Locus belegt werden.

## ? Welche Aussage zur Historie des Morbus Behçet ist *nicht* richtig?

- Bereits Hippokrates erwähnte das Krankheitsbild des Morbus Behçet in der Antike in seinem 3. Epidemion-Buch.
- H. Planner, F. Remenowsky und W. Gilbert (deutscher Augenarzt) beschrieben ebenfalls den Morbus Behçet.
- Alleinige Erstbeschreiber waren Benedictos Adamantiades und Hulusi Behçet, nach denen der Morbus Behçet benannt wurde.
- Die endgültige Namensgebung als Morbus Behçet erfolgte 1947 während des medizinischen Kongresses in Genf.
- Hulusi Behçet war ein türkischer Hautarzt, der 1937 vorschlug, den Symptomenkomplex des Morbus Behçet als eigenes Krankheitsbild aufzufassen.

## ? Welche Aussage zur Pathogenese des Morbus Behçet ist richtig?

- Wenn eine genetische Prädisposition mit HLA-B51 vorliegt, lösen Streptokokkenstämme im Mundbereich einen Morbus Behçet aus.
- Die Zytokin- und Chemokinspiegel der betroffenen Organe weisen beim Morbus Behçet keine erhöhten Spiegel auf.
- Die gute Wirksamkeit von TNF- $\alpha$ -Blockern auf den Morbus Behçet deutet auf seine infektiöse Genese hin.
- Bei Vorliegen eines Morbus Behçet können Autoantikörper nachgewiesen werden.
- Neben der genetischen Prädisposition mit HLA-B51 spielen überschießende Reaktionen des angeborenen und später auch des erworbenen Immunsystems bei der Entstehung des Morbus Behçet eine wesentliche Rolle.

## ? Welche Aussage zu Gefäß- und Gerinnungsproblemen des Morbus Behçet ist *nicht* richtig?

- Eine erhöhte Thromboseeigung wird beim Morbus Behçet durch Veränderungen des Gerinnungs- wie auch fibrinolytischen Systems bedingt.
- Protein-C- und Protein-S-Mangel sowie Faktor-V-Leiden wurden ebenfalls bei Patienten mit Morbus Behçet und Thrombose nachgewiesen.
- Erhöhte VEGF- und MCP-1-Spiegel konnten ebenfalls bei Patienten mit Morbus Behçet und Thrombose nachgewiesen werden.
- Der Morbus Behçet führt zu einer rein arteriellen okklusiven Vaskulitis.
- Gegen Endothelzellen gerichtete Antikörper konnten bei 50% der Patienten mit Morbus Behçet nachgewiesen werden.

## ? Welcher Augenbefund spricht für einen Morbus Behçet?

- Köpfe-Knötchen
- Retinale Infiltrate
- Heterochromie
- Dalen-Fuchs-Knoten
- Krukenberg-Spindel

## ? Bei welcher Augenbeteiligung würden Sie eher *nicht* von einer okulären Manifestation des Morbus Behçet ausgehen?

- Hypopyoniritis
- Okklusive, nekrotisierende retinale Vaskulitis
- Isolierte Infiltration des Glaskörpers
- Makulaödem
- Irisstromaatrophie



Für Zeitschriftenabonnenten ist die Teilnahme am e.CME kostenfrei

**? Welche okuläre Komplikation spricht *nicht* typischerweise für einen Morbus Behçet?**

- Optikusatrophie
- Exsudative Amotio
- Neovaskularisationen und Glaskörperblutungen
- Ausbildung von verschlossenen, sog. „Silver-wired-Gefäßen“
- Speckige Endothelpräzipitate

**? Bei welchen allgemeinen Beschwerden des Patienten denken Sie *nicht* an einen Morbus Behçet?**

- Vaskulitische Meningitis/Enzephalitis
- Positiver Pathergietest
- Erythema migrans
- Erythema nodosum
- Genitale Aphthen

**? Wie müssen die oralen und genitalen Aphthen typischerweise beschaffen sein, um für die Diagnose eines Morbus Behçet zu sprechen?**

- Bei Fehlen von oralen oder genitalen Aphthen kann ein okulärer Morbus Behçet ausgeschlossen werden.
- Genitale Aphthen liegen bei 35–40% der Betroffenen vor.
- Als diagnostisch relevant werden 3-mal jährlich wiederkehrende orale Aphthen gefordert.
- Orale Aphthen sind schmerzhaft, haben einen Durchmesser <1 cm und heilen narbig ab.
- Perianale Aphthen deuten eher auf eine chronisch entzündliche Darmerkrankung als auf einen Morbus Behçet hin.

Diese zertifizierte Fortbildung ist 12 Monate auf [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie) verfügbar. Dort erfahren Sie auch den genauen Teilnahmeabschluss. Nach Ablauf des Zertifizierungszeitraums können Sie diese Fortbildung und den Fragebogen weitere 24 Monate nutzen.



## e. Akademie – Automatische Übermittlung Ihrer CME-Punkte an die Ärztekammer

Die in der e.Akademie erworbenen CME-Punkte können auf Ihren Wunsch hin direkt an die Ärztekammer übermittelt werden.

So einfach geht's:

**➤ Einheitliche Fortbildungsnummer (EFN) hinterlegen**

Möchten Sie Ihre in der e.Akademie gesammelten CME-Punkte direkt an Ihre Ärztekammer übermitteln, hinterlegen Sie Ihre EFN bitte bei der Registrierung. Wenn Sie bereits registriert sind, können Sie Ihre EFN jederzeit unter dem Punkt *Meine Daten* nachtragen. Ihre CME-Punkte werden ab sofort automatisch an Ihre Ärztekammer übermittelt.

**➤ Weitere Informationen**

Weitere Informationen zur elektronischen Punkteübermittlung der Bundesärztekammer finden Sie unter [www.eiv-fobi.de](http://www.eiv-fobi.de).

Teilnehmen und weitere Informationen unter: [springermedizin.de/eAkademie](http://springermedizin.de/eAkademie)

Unser Tipp: Noch mehr Fortbildung bietet das e.Med-Komplettpaket. Hier stehen Ihnen in der e.Akademie alle Kurse der Fachzeitschriften von Springer Medizin zur Verfügung.

Testen Sie e.Med gratis und unverbindlich unter [springermedizin.de/eMed](http://springermedizin.de/eMed)