

**Diplomarbeit**

**Assoziation zwischen Uveitis und oraler Pathologie**

eingereicht von

**Dr. med. univ. Irene Kowatsch**

Geb.Dat.: 16.04.1975

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der Zahnheilkunde**

**(Dr. med. dent.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitäts-Augenklinik**

unter der Anleitung von

**Univ.-Doz. Dr. med. univ. Navid Ardjomand**

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## *Eidesstattliche Erklärung*

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz,

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## Danksagungen

Hiermit möchte ich mich bei allen, die mich bei der Erstellung der Diplomarbeit tatkräftig unterstützt haben, bedanken. Größter Dank gebührt vor allem meinem Betreuer, Herrn Univ.-Doz. Dr. med. univ. Navid Ardjomand, der für die Vergabe des interessanten Themas verantwortlich zeichnet und mir viel seiner wertvollen Zeit opferte.

Ebenfalls maßgeblich zum Endresultat beigetragen, hat Mag. Bernhard Prasky, der die Komplettierung mit Bildern und abschließende Formatierung durchführte. Danke!

Ein besonderes Dankeschön ergeht an meinen Mann Eberhard, der mir nicht nur während der Erstellung der Diplomarbeit mit Rat und Tat zur Seite stand, sondern sich während des gesamten Studiums aufopfernd, liebevoll und überaus fleißig, um unsere Töchter Alina, Elena und Fenia und alles andere, was im täglichen Leben so anfällt, kümmerte. So einen Mann muss man erst einmal finden!

Zu guter Letzt möchte ich mich bei all meinen Studienkollegen, insbesondere bei Spela Novšak und Elisa Auer, bedanken, die mir viele gute Ratschläge gaben und mich oft tatkräftig unterstützten. Es war mir eine riesengroße Freude mit euch gemeinsam zu studieren.

## Zusammenfassung

Assoziation zwischen Uveitis und oraler Pathologie: Gibt es überhaupt eine? Wenn ja – inwiefern besteht eine? Gibt es grundlegende Beweise dafür? Um welche Erkrankungen handelt es sich? Wie stellt man sich den Pathomechanismus vor? Ergibt sich daraus eine klinische Relevanz? Es wurde anhand einer Literaturrecherche versucht, diese und andere Fragen zu beantworten und anschließend die Ergebnisse zu diskutieren.

In der Einleitung werden zum besseren Verständnis, die grundlegenden anatomischen, physiologischen und histologischen Kenntnisse über das Auge und die Mundhöhle, mit besonderem Augenmerk auf die parodontalen Gewebe, dargelegt. Außerdem erfolgt eine Einteilung der jeweiligen Erkrankungen nach unterschiedlichen Gesichtspunkten.

Im Rahmen der Literatursuche wurden einige Studien gefunden, die auf einen Zusammenhang zwischen oraler Pathologie und bestimmten Systemerkrankungen, wie etwa bakterieller Endokarditis, Arteriosklerose, KHK, Insult und Pneumonie hinweisen. Es drängt sich somit die Frage auf, ob die oralpathogenen Keime auf endogenem Wege (über die Blutbahn) auch das Auge erreichen und dort eine Uveitis auslösen könnten.

Die meisten Publikationen, die sich mit einer Assoziation zwischen krankhaften Veränderungen am Auge und im Mund befassen, betreffen den Mb. Behçet. Deshalb wird versucht, vor allem hinsichtlich dieser Pathologie, einer möglichen Assoziation auf den Grund zu gehen. Nach einer detaillierten Beschreibung der Erkrankung, werden die Studien und Überlegungen betreffend einer möglichen Ätiopathogenese geschildert, die auf intrinsische genetische Faktoren und extrinsische Triggerfaktoren hindeuten. Zu den extrinsischen Triggerfaktoren zählt, der Meinung einiger Autoren nach, eine schlechte Mundhygiene mit einem erhöhten Anteil an *Streptococcus sanguinis* in der oralen Mundflora.

Streptokokken sind auch als Auslöser einer Uveitis bekannt, dessen Klinik, grob beschrieben wird. Von mehreren Autoren werden unterschiedliche ursächliche Streptokokkengruppen, aber ähnliche klinische Bilder angegeben.

Zum Abschluss werden drei Fallberichte mit einem für die Untersucher eindeutigen Zusammenhang zwischen Streptokokken-Endophthalmitis und zahnärztlicher Behandlung vorgestellt.

## **Abstract**

An association between uveitis and oral pathology? Is there any at all? If yes, to what extent, in what way? Are there any fundamental proving arguments of its evidence? Which are the diseases concerned? What does pathomechanism mean to us? Have the enquiries about it brought any clinical relevance as a result?

Several literary investigations have tried to answer these and some other questions and discuss the results afterwards.

For better understanding, some basic anatomical, physiological and histological pieces of information about the eye and the oral cavity – with special attention directed to parodontal tissue – are given in the introduction. Moreover, the prevailing diseases are arranged according to different points of view.

Searching for proper literature, several studies have been found, indicating the causal relationship among oral pathology and certain systematical diseases like e.g. bacterial endocarditis, arteriosclerosis, KHK, insult and pneumonia. The question comes up, if the oral pathologic germs also reach the eye on their endogenous tracks in the bloodstream and cause uveitis there.

Most of the publications dealing with the association between the morbid change in the eye and in the mouth affect Morbus Behcet. Therefore efforts have been made to find reasons for this association, especially as for as its pathology is concerned.

Hence, a detailed description of the diseases is followed by studies and observations concerning a possible etiopathogenesis, suggesting intrinsic genetic factors and intrinsic trigger-factors. According to the opinion of several authors, the poor mouth hygiene with an increased portion of streptococcus sanguinis in the oral flora has to be taken in consideration as well.

Streptococci are also well-known to produce uveitis, whose clinic is roughly explained in this doctor`s diploma of mine. Several authors claim various streptococci groups to be the causes for diseases, yet they all offer similar clinical pictures.

In conclusion, the definite connection between streptococci – endophthalmitis and the dental treatment is explained with the aid of three case studies.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Danksagungen .....</b>	<b>III</b>
<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abstract .....</b>	<b>VI</b>
<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>VII</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>X</b>
<b>Glossar und Abkürzungen .....</b>	<b>XI</b>
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Anatomie des Auges	1
1.2. Funktion der einzelnen Schichten	2
1.3. Uveitis	3
1.3.1. Einteilung nach der Anatomie	3
1.3.2. Einteilung nach dem Verlauf	4
1.3.3. Einteilung bezüglich der Ätiologie	4
1.4. Anatomie der Mundhöhle	5
1.5. Histologie der Mundschleimhaut	7
1.6. Überblick über die Physiologie der Mundhöhle	8
1.7. Einteilung der wichtigsten Erkrankungen der Mundhöhle	8
1.7.1. Erkrankungen der Lippen	8
1.7.2. Erkrankungen der Zunge	8

1.7.3. Erkrankungen der Parotis	9
1.7.4. Erkrankungen verschiedener Mundorgane	9
1.8. Morphologie der parodontalen Gewebe	11
1.9. Formen parodontaler Erkrankungen	12
1.9.1. Klassifikation der AAP (American Academy of Periodontology) und EFP (European Federation of Periodontology) von 1999	12
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>16</b>
<b>3. Ergebnisse.....</b>	<b>17</b>
3.1. Zusammenhang zwischen dentalen/oralen Pathologien und Systemerkrankungen	17
3.2. Zusammenhang oralpathogener Keime mit Mb. Behçet	18
3.2.1. Morbus Behçet	18
3.2.2. Studienergebnisse	22
3.3. Streptokokken und Uveitis	29
3.3.1. Die wichtigsten klinischen Merkmale der Uveitis	29
3.3.2. Studienergebnisse	33
3.4. Streptokokken-Endophthalmitis nach zahnärztlicher Behandlung	41
3.4.1. Studienergebnisse	41
<b>4. Diskussion.....</b>	<b>46</b>
<b>5. Konklusion .....</b>	<b>49</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>50</b>

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung des Auges	1
Abbildung 2:	Anatomie der Mundhöhle	5
Abbildung 3:	Parodontale Strukturen	11
Abbildung 4:	Morbus Behçet: Multiple Zungenaphthen mit speckigem Belag ohne Randerythem	19
Abbildung 5:	Morbus Behçet: Morbus Behçet: Massiver Befall am Gaumen mit fibrinbelegten, konfluierenden Riesenaphthen	19
Abbildung 6:	Entstehungshypothese des Auftretens verschiedenartiger Läsionen bei Behçet-Patienten	25
Abbildung 7:	Multiple gut umschriebene Ulzera am Bein und am Fuß	27
Abbildung 8:	Multiple orale Ulzera mit Narbenbildung	27
Abbildung 9:	Multiple genitale Ulzera	28
Abbildung 10:	Demonstration einer kutanen Hyperreaktion nach 24 Stunden	28
Abbildung 11:	ziliare Injektion	30
Abbildung 12:	Miosis durch Sphinkterspasmus	30
Abbildung 13:	Endothelbestäubung	30
Abbildung 14:	positiver Tyndall-Effekt	31
Abbildung 15:	Hypopyon	31
Abbildung 16:	hintere Synechien	32
Abbildung 17:	Choroiditis	33
Abbildung 18:	Fotos vom rechten (A) und linken (B) Auge mit konjunktivaler Injektion und ausgedehnten peripheren Korneainfiltraten	40

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Kriterien der International Study Group for Behçet's Disease

21

## Glossar und Abkürzungen

<b>ca.</b>	circa
<b>Coombs-Test</b>	Antiglobulintest zum Nachweis inkompletter AK (IgG) gegen rote Blutkörperchen
<b>dpt</b>	Dioptrie (griechisch: Mittel zum Durchsehen), ist die Maßeinheit für den Brechwert (veraltet: Brechkraft) optischer Systeme: $1\text{dpt}=1\text{m}^{-1}$
<b>gauge</b>	(frz.); Maß für den Außendurchmesser z.B. von Kanülen
<b>humoral</b>	die Körperflüssigkeiten betreffend beziehungsweise durch eine Körperflüssigkeit und ihren Inhalt vermittelt
<b>Katarakt</b>	oder grauer Star, bezeichnet eine Trübung der Augenlinse
<b>KHK</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>Kohortenstudie</b>	Unter einer Kohorte versteht man eine Gruppe von Personen, in deren Lebensläufen ein bestimmtes biographisches Ereignis annähernd zum selben Zeitpunkt aufgetreten ist
<b>Leukozytoklasie</b>	Auflösung der Leukozyten
<b>M.</b>	Musculus
<b>MICA</b>	Major Histokompatibilitätskomplex der Klasse I-Kettenverwandtes Gen A
<b>Mm.</b>	Musculi
<b>mm</b>	Millimeter
<b>Odds ratio</b>	Quotenverhältnis; statistische Maßzahl, die etwas über die Stärke eines Zusammenhangs von 2 Merkmalen aussagt
<b>Ophthalmoplegie</b>	Augenmuskellähmung
<b>Pseudofollikulitis</b>	Ständige Hautentzündung, hervorgerufen durch Rasur
<b>s.o.</b>	siehe oben
<b>Schwartzman-Phänomen</b>	Lokale oder generalisierte Reaktion nach wiederholter Injektion von bakteriellen Endotoxinen
<b>TLR</b>	Toll-like receptor; Ein Toll-ähnlicher Rezeptor ist eine Struktur des sogenannten angeborenen Abwehrsystems. Dieses kann

**Tyndall-Effekt**

dadurch zwischen „selbst“ und „nicht selbst“ unterscheiden.  
beschreibt die Streuung von Licht an submikroskopischen  
Schwebeteilchen, die in einer Flüssigkeit oder einem Gas  
suspendiert sind

**u.v.m.**

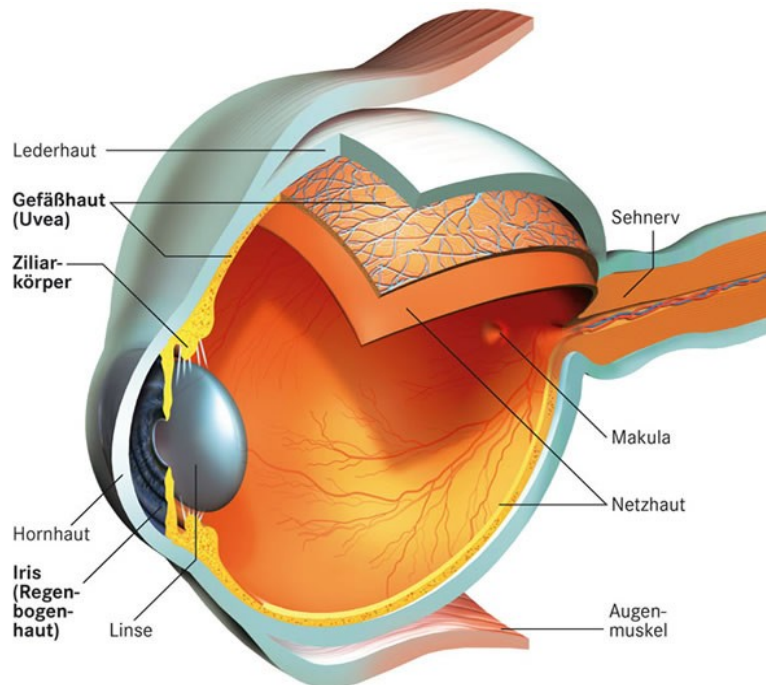
und vieles mehr

**z.B.**

zum Beispiel

# 1. Einleitung

## 1.1. Anatomie des Auges



**Abbildung 1: Darstellung des Auges (72)**

Das menschliche Auge hat annähernd die Form einer Kugel und besteht aus drei, ähnlich einer Zwiebel (Bulbus) geschichteten Häuten, die einen gallertigen Raum, den Glaskörper (Corpus vitreum), umschließen.

1. Die äußerste Schicht (Tunica fibrosa bulbi) besteht aus straffem Bindegewebe, das die Form und Größe des Auges bestimmt und durch den Augeninnendruck gespannt wird. In dieses Bindegewebe strahlen die Sehnen der äußeren sechs Augenmuskeln ein. Das vordere Sechstel entspricht der stärker gewölbten, durchsichtigen Hornhaut (Cornea). Die hinteren fünf Sechstel sind undurchsichtig, weiß und werden als harte Augenhaut, auch Lederhaut (Sclera), bezeichnet.
2. Die mittlere Schicht (Tunica vasculosa bulbi) enthält zahlreiche Gefäße und reichlich Pigment. Weil sie aussieht wie eine dunkle Traube, heißt sie Uvea (=Traube). Eingeteilt wird sie in die Iris, das Corpus ciliare und die Choroidea.

- a) Die Iris (Regenbogenhaut) ist je nach genetisch bedingtem Pigmentgehalt hellblau bis dunkelbraun gefärbt. Sie liegt wie eine Blende vor der Linse. Im Zentrum befindet sich das Seeloch (Pupille).
  - b) Das Corpus ciliare (Strahlenkörper) befindet sich seitlich der Linse. Es handelt sich dabei um einen Ringmuskel, dessen Fasern (Fibrae zonulares) zur Linse ziehen, welche bei Anspannen die Linse abflachen (Fernsicht) und bei Entspannen die Linse in die stärker gewölbte Ruhelage zurückstellen (Nahsicht).
  - c) Die Choroidea (chorion=Haut, eides=ähnlich) umfasst den größten Teil der Uvea. Sie ist dünn, gefäß- und pigmentreich und liegt der lichtempfindlichen Retina an.
3. Die innere Schicht (Tunica interna bulbi) oder Netzhaut (rete= Netz) besteht aus einer Pigmentschicht (Stratum pigmenti) und dem innen liegenden Stratum cerebrale, welches licht- und farbempfindlich ist. Diese lichtempfindliche Schicht befindet sich nur im hinteren Teil des Auges. Die Grenze bildet eine gezackte Linie, die sogenannte Ora serrata. Der vordere Teil wird als Pars caeca bezeichnet.

Die vordere Augenkammer (Camera bulbi anterior) befindet sich zwischen Hornhaut, Iris und Linse, die hintere (Camera bulbi posterior) wird von der Irishinterwand und der Glaskörpervorderwand begrenzt. Beide Räume werden vom Kammerwasser (Humor aquosus) durchspült. (1)

## 1.2. Funktion der einzelnen Schichten

- 1) Hornhaut: Aufgrund ihrer Transparenz ermöglicht sie dem Menschen das Sehen (ähnlich einem Fenster) und der Augenarzt ist imstande die dahinterliegenden Strukturen zu untersuchen. Sie hat mit 43 dpt. den größten Anteil an der Gesamtbrechkraft des Auges und kann bei Verletzung sehr schnell regenerieren, sofern die Stammzellen im Randbereich (Limbus corneae) intakt sind. Durch die ausgeprägte sensible nervale Versorgung aus dem 1. Ast des Nervus trigeminus ist sie hochempfindlich, wodurch es bei der kleinsten Berührung zum reflektorischen Lidschluss kommt. Jede Beschädigung der Oberfläche führt zur Freilegung sensibler Nervenendigungen mit der Trias: krampfartige Schmerzen, Tränenfluss (Epiphora) und krampfhafter Lidschluss (Blepharospasmus).

- 2) Uvea: Die **Iris** ist lichtundurchlässig und schützt somit das Auge vor übermäßigem Lichteintritt. Bei Dunkelheit erweitert sich die Pupille, bei Helligkeit verengt sie sich. Dieser Vorgang wird als Adaptation bezeichnet. Der **Ziliarkörper** dient der Akkommodation (= Anpassung der Brechkraft des Auges), indem er die Wölbung der Linse verändert, und der Kammerwasserproduktion. Die **Aderhaut** ist zuständig für die Temperaturregulation und die Ernährung der äußeren Netzhautschichten. Hier herrscht der stärkste Blutfluß des gesamten Körpers.
- 3) Linse: Sie fokussiert die einfallenden Lichtstrahlen auf die Netzhaut. Ihre Ernährung erfolgt aufgrund ihrer Gefäßfreiheit durch Diffusion des Kammerwassers. Durch Abnahme ihres Wassergehalts kommt es zur Trübung im Alter.
- 4) Netzhaut: Sie enthält zwei Arten von lichtempfindlichen Zellen: über 100 Millionen **Stäbchen**, die eine sehr hohe Lichtempfindlichkeit aufweisen und somit für das Dämmerungs- und Nachtsehen zuständig sind (=mesopisches und skotopisches Sehen). Dieses nimmt nach dem 50. Lebensjahr ab. Von den **Zapfen** existieren zwischen 6 und 7 Millionen. Zu ihren Aufgaben zählen das Tagessehen (=photopisches Sehen), die Auflösung und das Farbsehen. Da die neurosensorische Netzhaut nicht sensibel innerviert ist, bestehen bei Erkrankung derselben keine Schmerzen. (2)

### 1.3. Uveitis

Die Uveitis ist genaugenommen eine entzündliche Erkrankung der mittleren Augenhaut, der Uvea. Heutzutage wird diese Bezeichnung aber auch für Entzündungen innerhalb des Auges verwendet, die auch die Retina und ihre Gefäße mit einbeziehen. Die Einteilung erfolgt nach verschiedenen Gesichtspunkten.

#### 1.3.1. Einteilung nach der Anatomie

- a) Uveitis anterior: Hierzu zählen die Iritis (betrifft hauptsächlich die Iris) und die Iridozyklitis (Iris und Ziliarkörper weisen Veränderungen auf).
- b) Uveitis intermedia: Hierbei handelt es sich streng genommen um eine Schädigung des Glaskörpers.
- c) Uveitis posterior: Ausbreitung im Fundus hinter der Glaskörperbasis. Sie umfasst die Retinitis, Choroiditis und die retinale Vaskulitis.

- d) Panuveitis: Dabei handelt es sich um eine diffuse Entzündung der gesamten Uvea ohne Prädilektionsstelle bezüglich Intensität.

### **1.3.2. Einteilung nach dem Verlauf**

- a) Akute Uveitis: Kennzeichnend sind der plötzliche Beginn und eine Dauer von weniger als drei Monaten (spezifisches Uveitis-Syndrom).
- b) Rezidivierende Uveitis: Wiederkehrende Uveitisphasen mit zwischenzeitlichen symptomfreien Intervallen ohne therapeutische Maßnahmen, die mindestens drei Monate anhalten.
- c) Chronische Uveitis: Persistierende Entzündung, die sofort (weniger als drei Monate) nach Beendigung der Therapie wieder auftritt.
- d) Remission: Liegt vor, wenn länger als drei Monate nach Therapieende keine Entzündung besteht.

### **1.3.3. Einteilung bezüglich der Ätiologie**

- a) Uveitis bei Spondylarthropathien (am häufigsten: Spondylitis ankylosans, Reiter-Syndrom, Arthritis psoriatica)
- b) Uveitis bei idiopathischer Arthritis
- c) Uveitis bei Darmerkrankungen wie Colitis ulcerosa, Morbus Crohn, Morbus Whipple
- d) Uveitis bei Nephritis
- e) Uveitis bei Sarkoidose
- f) Uveitis bei Morbus Behçet
- g) Uveitis bei Parasitenbefall (Toxoplasma gondii, Toxocara canis, Onchocerca volvulus, Cysticercus cellulose)
- h) Virale Uveitis (HIV, CMV, HSV, VZV, kongenitale Röteln, Masernvirus)
- i) Uveitis bei Pilzerkrankungen (Histoplasmose-Syndrom, Kryptokokkose)
- j) Bakterielle Uveitis (Tuberkulose, Syphilis, Lyme-Borreliose, Brucellosen, Lepra) (3)

## 1.4. Anatomie der Mundhöhle

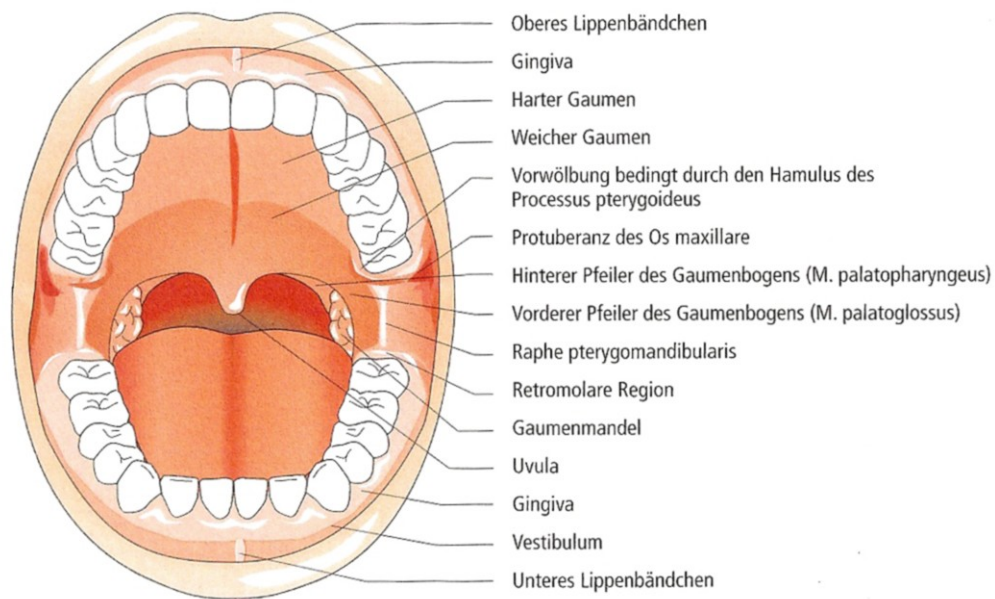


Abbildung 2: Anatomie der Mundhöhle(4)

Die Mundhöhle, auch Cavum oris, wird von folgenden Strukturen begrenzt: Lippen, Wangen, hartem und weichem Gaumen, den Gaumenbögen, der Tonsillarnische, der Zunge und dem Mundboden. Durch die Alveolarfortsätze des Ober- und Unterkiefers mit den Zahnreihen wird die Mundhöhle in einen Mundvorhof, das Vestibulum oris, und in einen größeren Innenraum geteilt.

Die **Lippen**, das sind zwei muskulöse Falten, umschließen die Mundöffnung. Die Oberlippe erstreckt sich von den Mundwinkeln bis zum unteren Ansatz der Nasenflügel und der Columella nasi und innen von den Lippenkommissuren bis zum oberen Fornixbereich des Mundvorhofs. Außerhalb in der Medianen liegt eine Einsenkung, das Philtrum, die von der Columella nasi bis zum Lippenrot der Oberlippe reicht. Die Unterlippe wird vom Sulcus mentolabialis und der unteren Umschlagfalte im Vestibulum oris begrenzt. Anatomisch unterscheidet man drei Zonen: die äußere Lippenhaut, das Lippenrot und die Lippenschleimhaut. Die äußere Lippenhaut gleicht in ihrem Aufbau der regulären verhornenden Haut mit Schweißdrüsen, Haaren und Talgdrüsen. Zwischen der äußeren Haut und der innenliegenden Schleimhaut befindet sich der M. orbicularis oris, der für die Beweglichkeit der Lippe verantwortlich ist. Die Zone des Lippenrots ist eine Eigenheit des Menschen. Ihre Epidermis weist einen geringeren Verhornungsgrad und eine stärkere Blutversorgung auf, wodurch sich ihre Rotfärbung ergibt. Die

Lippenschleimhaut reicht bis zur Umschlagfalte und enthält jede Menge Schleim- und Speicheldrüsen.

Im **Vestibulum oris** findet man in der Mitte der Lippen die senkrecht stehenden Lippenbändchen (Frenula labiorum) und seitlich gelegen die weniger deutlichen Wangenbänder. Gegenüber dem 2. oberen Molaren mündet der Ausführungsgang der Parotis in den Mundvorhof.

Der **Gaumen** bildet das Dach der Mundhöhle. Er ist in den vorderen zwei Dritteln hart, im hinteren weich. Dem harten Gaumen (Palatum durum) liegen als knöcherne Strukturen die Processi palatini der Maxillen und die Laminae horizontales der Ossa palatina zugrunde. Der weiche Gaumen hängt dorsal wie ein Segel herab, in der Mitte bildet er die Uvula, seitlich die divergierenden Gaumenbögen, die die Gaumenmandelbucht einschließen. Die vorderen Gaumenbögen (Arcus palatoglossus) spannen sich zwischen weichem Gaumen und Zunge aus und bilden den muskulär verschließbaren Eingang in die Rachenhöhle.

Mehrere äußere und innere Muskeln (Mm. genioglossus, hyoglossus, palatoglossus und styloglossus) bilden die von einer Faszie und Schleimhaut umschlossene **Zunge**. Man unterscheidet die vorderen zwei Drittel (Apex und Corpus linguae) vom hinteren Drittel (Radix linguae). An der Oberfläche kann man den V-förmigen Sulcus terminalis erkennen, der die Zunge in einen Zungenrücken (Dorsum linguae) und den weiter hinten gelegenen Zungengrund teilt. Der Zungenrücken trägt verschiedenartige Papillen: die Fadenpapillen (Papillae filiformes) mit verhornter Spitze und mechanischen Funktionen; die pilzförmigen Papillen (Papillae fungiformes) vermitteln an der Zungenspitze die Geschmacksempfindung „süß“ und an den Zungenrändern „sauer“; die blattförmigen Papillen (Papillae foliatae) am hinteren seitlichen Zungenrand mit Geschmacksknospen (ausschließlich im Kindesalter) und lymphoidem Gewebe; die wallartigen Papillen (Papillae vallatae) am Vorderrand des Sulcus terminalis für die Geschmacksempfindung „bitter“.

Am Zungengrund findet man den lymphatischen Apparat der Tonsilla lingualis.

An der Unterseite der Zunge zieht das mediane Zungenbändchen (Frenulum linguae) zur lingualen Gingiva des Unterkiefers. Ferner kann man stark geschlängelte Venen erkennen.

Als **Mundboden** wird der Bereich zwischen den Unterkieferästen, über dem M. mylohyoideus und unter dem beweglichen Teil der Zunge bezeichnet. Seitlich des

Lippenbändchens liegen zu beiden Seiten die Carunculae sublinguales, in die die Ausführungsgänge der Glandulae sublinguales münden. Von den Karunkeln ziehen die Unterzungenfalten (Plicae sublinguales) zur Seite zu den Zungenrändern. Darunter liegen die Ausführungsgänge der Glandulae submandibulares.

## **1.5. Histologie der Mundschleimhaut**

Die Mundschleimhaut stammt vom Ektoderm ab. Die Mukosa ist ein mehrschichtiges Plattenepithel und zeigt im Groben den gleichen Schichtaufbau wie das äußere Integument, mit dem Unterschied einer fehlenden Keratinisierungszone. Je nach Funktion kann man drei Haupttypen der Mundschleimhaut unterscheiden:

1. Im Bereich der Gingiva und des vorderen Anteils des harten Gaumens ist sie fest anhaftend und damit nicht verschieblich = mastikatorische Mukosa.
2. Die restliche Mundhöhle (Lippenbereich, Wangen, Mundboden, Zungenunterseite, hinterer Anteil des harten Gaumens, weicher Gaumen, Uvula) ist von einer leicht verschieblichen, nicht funktionellen Auskleidungsmukosa (lining mucosa) bedeckt.
3. Der Zungenrücken trägt eine papillentragende, spezialisierte Mukosa.

Unter der Mucosa befindet sich ein bindegewebiges Stroma, die Tunica (Lamina) propria, danach folgt, ausgenommen im Bereich des vorderen harten Gaumens und der Gingiva, eine unterschiedlich stark ausgeprägte Submucosa (Lamina submucosa). Sie besteht aus lockerem Bindegewebe, in das Gefäße und Nerven eingebettet sind. Außerdem sind zahlreiche kleine Speicheldrüsen und Fettgewebe enthalten.

Das Epithel ist dicker als das der Haut, und die Retezapfen reichen tiefer ins Bindegewebe hinein.

Auf die Basalzelllage, mit ihren kuboiden oder kolumnären Zellen, folgt die Stachelzelllage (Stratum spinosum) mit großen, polyedrischen Zellen, die sich in den oberen Schichten immer mehr abflachen. Beide zusammen bezeichnet man als Stratum germinativum. Durch das Fehlen einer Keratohyalinlage erhält die Mundschleimhaut ihre hellrosa Farbe, weil die darunterliegenden Gefäße durchscheinen. Hyperkeratotische Mundschleimhautveränderungen sind daher immer weiß. Über die Basalmembran ist das Epithel mit dem darunterliegenden Bindegewebe fest verbunden.

Das Epithel enthält außerdem noch weitere verschiedenartige Zellen: Melanozyten, die in der Basalzelllage vorhanden sind, Melanin produzieren und es in die umliegenden Epithelzellen transferieren. Langerhans-Zellen, die Antigene prozessieren, kommen in niedrigerer Anzahl vor als in der Haut. Neuroendokrine Merkel-Zellen liegen ebenfalls in der Basalzelllage.

## **1.6. Überblick über die Physiologie der Mundhöhle**

Zu den vorrangigen Aufgaben zählen: Nahrungsaufnahme, Abbeißen und Kauen der Nahrung, Einspeichelung und Bissenvorbereitung zum Schlucken. Auch am Schluckakt selbst sind die Mundorgane beteiligt.

Eine unversehrte Mundschleimhaut verhindert das Eindringen von Mikroorganismen und eine Schädigung durch andere Noxen beim Kauen, Schlucken und Sprechen. Neben der mechanischen Barrierefunktion ist die Permeabilität eine bedeutende Eigenschaft. Einerseits können gewisse Mikroorganismen und toxische Produkte nicht passieren, andererseits können orale Medikamente resorbiert werden. Auch die Mitwirkung bei der immunologischen Abwehr spielt eine große Rolle. Hierzu stehen die Bestandteile des Speichels (vor allem IgA), sowie in der Mucosa ständig zirkulierende B- und T-Lymphozyten, antigenprozessierende Langerhans-Zellen und die übrigen dendritischen Zellen zur Verfügung. Die Region der schwächsten Abwehr stellt die dentogingivale Junction dar. Das empfindliche Gleichgewicht zwischen dem Eindringen von Bakterien und deren immunologischer Abwehr kann leicht gestört werden.

Des Weiteren dient die Mundschleimhaut der Wahrnehmung der Geschmacksqualitäten und der Speichelbildung.

## **1.7. Einteilung der wichtigsten Erkrankungen der Mundhöhle**

### **1.7.1. Erkrankungen der Lippen**

- Lippenekzeme und ekzemähnliche Cheilitiden
- Makrocheilie
- Cheilitis glandularis

### **1.7.2. Erkrankungen der Zunge**

- Eigenständige, erworbene Zungenveränderungen (Glossopathien)

- Zungenvergrößerung, Makroglossie

### **1.7.3. Erkrankungen der Parotis**

- Schwellung und Vergrößerung der Parotis z.B. bei Tumoren, Sjögren Syndrom...

### **1.7.4. Erkrankungen verschiedener Mundorgane**

- Aphthenkrankheiten nichtinfektiöser Genese (rezidivierende Aphthen, M. Behçet...)
- Pigmentstörungen
- Urtikaria und Angioödeme
- Psoriasis (Schuppenflechte)
- Reiter-Krankheit
- Lichen ruber planus
- Rosazea
- Vesikulöse und bullöse Immundermatosen
- Blutungen in die Mundschleimhaut
- Viruskrankheiten (Herpes simplex, Varizellen/Zoster, HIV/AIDS...)
- Bakterielle Krankheiten (streptokokkenbedingte Stomatitis, Syphilis, Tuberkulose, Aktinomykose u.v.m.)
- Mykosen (Candidose...)
- Krankheiten durch Protozoen, Arthropoden und andere Parasiten
- Mechanisch-traumatische Schädigungen
- Aktinische, thermische und elektrische Schädigungen
- Allergische und toxische Kontaktstomatitis, chemische Schädigungen
- Beruflich erworbene Mundschleimhauterkrankungen
- Unerwünschte Arzneimittelreaktionen
- Sklerodermie
- Lichen sklerosus et atrophicus
- Dermatomyositis
- Lupus erythematoses
- Xerostomie
- Sialorrhö

- Benigne Granulome und Granulomatosen / maligne Granulomatosen
- Heterotopien, Anomalien, Fehl- und Missbildungen
- Genodermatosen
- Benigne Tumoren (Epuliden, Fibrom, Papillome, Keloid, Lipom, Myxom, Hämangiom, Lymphangiom, Nävi...)
- Leukoplakien
- Maligne Tumoren
- Paraneoplasien
- Mundschleimhautveränderungen als Begleitsymptome hämatologischer Krankheiten
- Mundschleimhautveränderungen bei Avitaminosen und anderen Mangelkrankungen (Eisen-, Zink-, Protein-, Vitaminmangel)
- Mundschleimhautveränderungen bei Stoffwechsel- und Ablagerungskrankheiten (Gicht, Amyloidosen, Hämochromatose...)
- Endokrinologische Krankheiten (Diabetes mellitus, Hypothyreose, Addison-Krankheit)
- Mundschleimhautveränderungen bei weiteren internistischen Erkrankungen (Leber-, Nieren-, Magen-Darmerkrankungen) (4)

## 1.8. Morphologie der parodontalen Gewebe

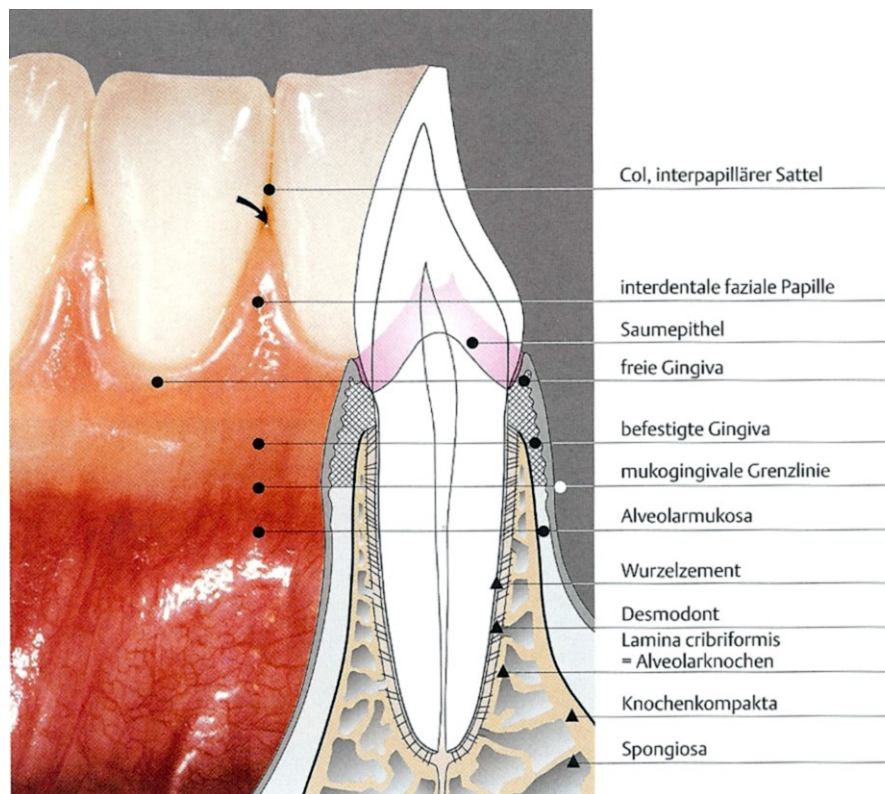


Abbildung 3: Parodontale Strukturen(5)

Die **Gingiva** gehört zur Mundschleimhaut, ist aber auch der peripherste Anteil des Parodonts. Sie reicht von der mukogingivalen Grenzlinie (=Linea girlandiformis) bis zum Zahnfleisch, umschließt hier die Zähne in Form eines epithelialen Ringes (Saumepithel) und gewährleistet damit die Kontinuität der epithelialen Oberflächenauskleidung der Mundhöhle. Im Bereich des Gaumens existiert keine Grenzlinie. Hier ist die Gingiva ein Teil der keratinisierten, nichtbeweglichen Gaumenschleimhaut. Unterschieden wird die marginale, freie (ca. 1,5mm), von der verschiedenen breiten befestigten (attached) und interdentalen Gingiva. Ist sie gesund, erscheint sie blaßrosa (bei Farbigen unterschiedlich stark pigmentiert), weist eine derbe, feste Konsistenz auf und kann nicht verschoben werden. Oberflächlich ist sie keratinisiert und ähnlich einer Orange gestipelt.

**Bindegewebige Befestigungsstrukturen** sorgen für den Verbund zwischen Zähnen und Alveole, Zähnen und Gingiva, wie auch zwischen den Zähnen untereinander.

Dazu gehören:

- a) Gingivale Faserbündel: Dabei handelt es sich um kollagene Faserbündel, die, kreuz und quer, in unterschiedlichen Richtungen verlaufen. Sie geben der

Gingiva ihre Form, fixieren sie auf der Oberfläche des Zahnes, wirken abscherenden Kräften entgegen und stabilisieren die Zähne in der Zahnreihe.

- b) Desmodont (Wurzelhaut, PDL= periodontal ligament): Dieses findet man zwischen dem Alveolarknochen und der Wurzeloberfläche. Es enthält kollagene Bindegewebsfasern (Sharpeysche Fasern), Zellen, Gefäße, Nerven und Grundsubstanz. Die Faserbündel sind zwischen Alveolarknochen und Wurzelzement ausgespannt.
- c) Wurzelzement: Er umhüllt die ganze Zahnwurzel, gehört funktionell, über die ansetzenden Faserbündel, zum Zahnhalteapparat, ist aber anatomisch ein Teil des Zahnes. Er nimmt von apikal nach koronal an Dicke zu.

Die **Alveolarfortsätze** des Ober- und Unterkiefers sind abhängig vom Vorhandensein von Zähnen. Bei Bildung und Durchbruch der Zähne entwickeln sie sich, bei Verlust derselben kommt es zur fortschreitenden Atrophie. Man differenziert die äußere Kompakta, den eigentlichen Alveolarknochen und die Spongiosa. Die Kompakta geht am Alveolenrand in die Lamina cribriformis (=Alveolarknochen) über. Diese ist fein fenestriert, sodass Blut- und Lymphgefäße und nervale Fasern hindurchtreten können. Die Spongiosa enthält Knochenmarkräume mit Fettmark und liegt zwischen den beiden anderen Strukturen.

## **1.9. Formen parodontaler Erkrankungen**

Zu den parodontalen Erkrankungen zählen entzündliche als auch rezessive Veränderungen, die die Gingiva und das Parodont betreffen. Es handelt sich dabei vorrangig um plaquebedingte Erkrankungen, die durch Allgemeinerkrankungen verstärkt oder mit verursacht werden können.

### **1.9.1. Klassifikation der AAP (American Academy of Periodontology) und EFP (European Federation of Periodontology) von 1999**

Diese wurde 2002 von der DPG (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie) ins Deutsche übersetzt.(5)

#### **Hauptgruppen**

Parodontalerkrankungen werden in 8 Hauptgruppen unterteilt:

1. Gingivale Erkrankung - Gingival Diseases (G)

2. Chronische Parodontitis - Chronic Periodontitis (CP)
3. Aggressive Parodontitis - Aggressive Periodontitis (AP)
4. Parodontitis als Manifestation einer Systemerkrankung - Periodontitis as a Manifestation of Systemic Diseases (PS)
5. Nekrotisierende Parodontalerkrankung - Necrotizing Periodontal Diseases (NP)
6. Parodontalabszesse - Abscesses of the Periodontium
7. Parodontitis im Zusammenhang mit endodontalen Läsionen - Periodontitis associated with Endodontic Lesions
8. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformationen und Zustände - Developmental or acquired Deformities and Conditions

## **Untergruppen**

Diese Hauptgruppen werden in diverse Untergruppen eingeteilt. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden hier nur die wichtigsten genannt.

- **Gingivale Erkrankungen**
  - Plaque induzierte gingivale Erkrankungen
    - Gingivitis, allein durch Plaque hervorgerufen
    - Gingivale Erkrankungen, durch systemische Faktoren modifiziert
      - Hormonelle Einflüsse (Pubertät, Menstruation, Schwangerschaft, Diabetes mellitus)
      - Blutbildstörungen (Leukämie u.a.)
    - Gingivale Erkrankungen durch Medikationen modifiziert (Phenytoin, orale Kontrazeptiva, u.a.)
    - Gingivale Erkrankungen durch Mangelernährung modifiziert (Vitamin-C-Mangel u.a.)
  - Nicht durch Plaque induzierte gingivale Erkrankungen
    - Gingivale Erkrankungen durch spezifische Bakterien hervorgerufen (N. gonorrhoea, T. pallidum, Streptokokken u.a.)
    - Gingivale Erkrankungen viraler Genese (alle Formen der Herpes-Infektionen)
    - Gingivale Pilzkrankungen (Candida, Histoplasmose u.a.)
    - Gingivale Erkrankungen genetischer Genese

- **Chronische Parodontitis**

- Lokalisiert (bis zu 30 % aller Zahnflächen sind betroffen)
- Generalisiert (mehr als 30 % aller Zahnflächen sind betroffen)

Zusätzlich wird der Schweregrad der Erkrankung entsprechend dem Attachmentverlust eingeteilt in leicht (1-2mm), mittel (3-4mm) oder schwer (≥5mm).

- **Aggressive Parodontitis**

- Lokalisiert
- Generalisiert

- **Parodontitis als Manifestation einer systemischen Erkrankung**

- Assoziiert mit Störungen der Blutbildung (Leukämie u.a.)
- Assoziiert mit genetischen Störungen
  - Familiäre oder zyklische Neutropenie
  - Down-Syndrom
  - Leukozytenadhäsionsmangel-Syndrom
  - Papillon-Lefèvre Syndrom, Keratoma palmare et plantare
  - Chediak-Higashi Syndrom
  - Histiozytose-Syndrom oder Eosinophiles Syndrom
  - Glykogenspeichererkrankung
  - Infantile genetische Agranulozytose
  - Cohen Syndrom
  - Ehlers-Danlos-Syndrom (Typ IV und VIII AD)
  - Hypophosphatasie

- **Nekrotisierende parodontale Erkrankungen**

- Nekrotisierende ulzerierende Gingivitis (NUG)
- Nekrotisierende ulzerierende Parodontitis (NUP)

- **Abszess des Parodontiums**

- Gingivaler Abszess
- Parodontaler Abszess
- Perikoronaler Abszess

- **Kombinierte parodontale-endodontale Läsionen**
  - primär endodontischen Ursprungs
  - primär parodontischen Ursprungs
  - kombiniert paro-endodontischen Ursprungs
  
- **Entwicklungsbedingte oder erworbene Abweichungen und Bedingungen**
  - Lokalisierte zahnbezogene Faktoren, die modifizierend oder prädisponierend zu einer plaqueinduzierten gingivalen Erkrankungen/Parodontitis führen
    - anatomische Merkmale des Zahnes
    - Zahnrestorationen
    - Wurzelfrakturen
    - Zahnwurzelresorption und Zementabriss
  - Mukogingivale Abweichungen und Bedingungen in unmittelbarer Nachbarschaft zum Zahn
    - Gingivale Rezession
    - Mangel an keratinisierter Gingiva
    - Verringerte vestibuläre Tiefe, flacher Mundvorhof
    - abnormale Frenulum-/Muskelposition
    - Gingivale Vergrößerung
    - Abnormale Farbe
  - Mukogingivale Abweichungen und Bedingungen am zahnlosen Kieferkamm
    - Vertikale und/oder horizontale Kieferkammdefizienz
    - Mangel an gingivalem/keratinisiertem Gewebe
    - Gingivale/Weichgewebe-Vergrößerung/Wucherung
    - Abnormale Frenulum-/Muskelposition
    - Verringerte vestibuläre Tiefe, flacher Mundvorhof
    - abnormale Farbe
  - Okklusales Trauma
    - Primäres okklusales Trauma
    - Sekundäres okklusales Trauma(6)

## 2. Material und Methoden

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine Literaturrecherche. Über Pubmed und ovidSP wurden aktuelle Publikationen zum Thema Assoziation zwischen Uveitis und oraler Pathologie herausgefiltert.

Der einleitende Abschnitt wurde in Universitätslehrbüchern nachgelesen und in zusammengefasster Form wiedergegeben.

Die Literatursuche enthielt unter anderem:

- „uveitis teeth“
- „uveitis dental procedure“
- „streptococcus uveitis“
- „uveitis oral pathology“

In den Literaturverzeichnissen der ausgewählten Publikationen wurde nach weiteren passenden Veröffentlichungen gesucht.

### **3. Ergebnisse**

Die größte Anzahl der gefundenen Publikationen, betreffend der Beziehung zwischen krankhaften Veränderungen am Auge und im Mund, befasste sich mit Mb. Behçet. Deshalb wurde im Folgenden versucht, hauptsächlich hinsichtlich dieser Pathologie, einer möglichen Assoziation auf den Grund zu gehen.

#### **3.1. Zusammenhang zwischen dentalen/oralen Pathologien und Systemerkrankungen**

Von vielen wird angenommen, dass die klassischen Erkrankungen der Zähne und des Zahnhalteapparates, wie Karies und Parodontitis, nur wenige Auswirkungen auf den Gesamtorganismus haben. Systemische Beeinträchtigungen durch infektiöse orale Keime treten üblicherweise bei Patienten mit Immunschwäche und Fehl- bzw. Mangelernährung auf, wobei man glaubt, dass diese dann auf bestimmte klinische Bilder begrenzt sind, wie etwa die bakterielle Endokarditis, Arteriosklerose oder KHK.(8)

Einige vorausschauende Studien haben eine signifikante Beziehung zwischen dentaler Infektion und Ateriosklerose oder KHK gezeigt.

DeStefano et al, z.B., untersuchten in ihrer Kohortenstudie Amerikaner im Alter zwischen 25 und 74 Jahren in der Zeit von 1971-1974 und nochmals von 1985-1987. Bei Menschen unter 50 Jahren mit Parodontitis fanden sie ein beinahe dreimal höheres relatives Mortalitätsrisiko als Folge einer KHK als bei Probanden ohne Parodontitis.(9)

Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Beck et al mit ihrer Studie von 1147 Militärveteranen aus der Region in und um Boston über einen Zeitraum von 18 Jahren. Unter Berücksichtigung des Alters und anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren fanden sie heraus, dass diese Personen, die einen parodontalen Knochenverlust aufwiesen, eine statistisch signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine KHK (odds ratio 1,5) und Herztod (odds ratio 1,9) hatten.(10)

Dentale Infektionen konnten aber auch mit anderen systemischen Veränderungen in Zusammenhang gebracht werden. Grau et al, z. B., zeigten, dass chronische dentale Infektionen, insbesondere parodontale, mit einem erhöhten Risiko für eine zerebrovaskuläre Ischämie zusammenhängen. Sie verglichen eine Gruppe von Patienten mit zerebrovaskulärer Ischämie mit einer Kontrollgruppe entsprechend

dem Alter und dem Geschlecht und schlossen daraus, dass ein schlechter Zahnstatus zu einem 2,6-fach erhöhten Risiko für einen Schlaganfall führt.(11)

Beck et al fanden, dass Probanden mit einem ausgedehnten parodontalen Knochenverlust zu Beginn der Studie eine beinahe dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit hatten, einen Schlaganfall zu erleiden.(10)

Fourrier et al studierten 57 Patienten einer medizinischen Intensivstation. Mit der Dauer ihres Aufenthaltes nahmen auch die Zahnbeläge zu und wiesen eine größere Anzahl aerober, pathogener Keime auf, welche häufig mit den Keimen übereinstimmten, die aus den Kulturen aus dem Trachealsekret gewonnen worden waren. Des Weiteren standen Kolonien aus den Zahnbelägen am Tag 1 und am Tag 5 eng mit einem höheren Risiko für Pneumonie und Bakteriämie in Zusammenhang.(12)

## **3.2. Zusammenhang oralpathogener Keime mit Mb. Behçet**

### **3.2.1. Morbus Behçet**

Im Jahre 1937 beschrieb Hulusi Behçet, ein türkischer Dermatologe, eine klinische Entität, die er durch die Trias wiederkehrende orale und genitale aphthöse Ulzerationen und Iritis charakterisierte. Heute versteht man unter Mb. Behçet eine idiopathische Multisystemerkrankung mit mucokutanen, okulären, vaskulären, arthritischen und neurologischen Manifestationen. Sie verläuft chronisch, mit rezidivierenden akuten Schüben, die zu einem Fortschreiten der Erkrankung führen; in manchen Fällen bis zur Blindheit (20%), zu Thrombosen großer Venen und gelegentlich auch zum Tod (meist als Folge einer kardialen oder zentralnervösen Beteiligung).

### **Ätiologie**

Diese ist unbekannt, aber lange Zeit wurden immunologische Auffälligkeiten zusammen mit oralen Mikroorganismen beschuldigt, in der Pathogenese eine entscheidende Rolle zu spielen. Die meisten Läsionen sind durch eine Vaskulitis charakterisiert, danach führen Thrombose und Fibrose zu einer weiteren Schädigung der Gefäße. Diese polytope Vaskulitis scheint den wichtigen Faktor darzustellen. Es wird vermutet, dass sie durch einen immunologischen Prozess verursacht wird, obwohl noch kein bestimmtes initiiertes Antigen beschrieben wurde.

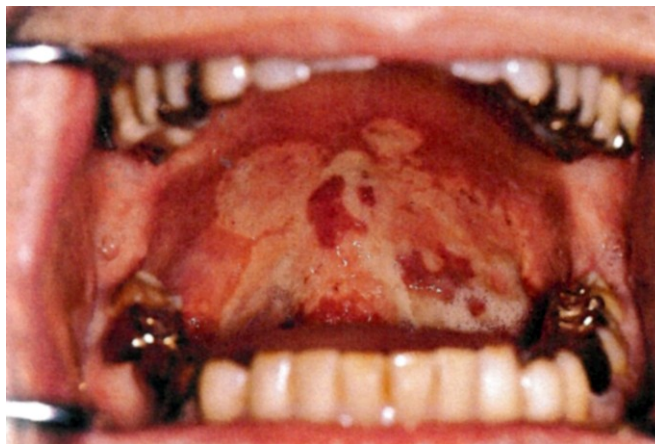
Die Erkrankung tritt am häufigsten in der dritten Lebensdekade auf, wobei sie bei Männern zwei- bis fünfmal häufiger vorkommt als bei Frauen.

### **Klinische Symptomatik**

**Orale Ulzerationen** konnten bei 98% der Patienten mit Mb. Behçet gefunden werden. Sie sind in 75% der Fälle das Initialsymptom. Deshalb trägt der Zahnarzt die große Verantwortung der Frühdiagnose. Die ulzerösen Aphthen sind rundlich oder oval und können überall an der Mundschleimhaut vorkommen. In schlimmeren Fällen beobachtet man eine Narbenbildung.



**Abbildung 4: Morbus Behçet: Multiple Zungenaphthen mit speckigem Belag ohne Randerythem(4)**



**Abbildung 5: Morbus Behçet: Morbus Behçet: Massiver Befall am Gaumen mit fibrinbelegten, konfluierenden Riesenaphthen(4)**

Aufgrund der rezidivierenden und schmerzhaften Episoden wird keine reguläre Mundhygiene durchgeführt, was wiederum in einen hohen Anstieg der Plaqueakkumulation resultiert. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis weisen die Patienten eine signifikant höhere Kariesinzidenz auf. (7,4)

**Okuläre Komplikationen** kommen bei 95% der Männer und 70% der Frauen vor. Der Zeitraum bis zu ihrer Entstehung beträgt üblicherweise bis zu 2 Jahre. In der Regel sind beide Augen betroffen. Mögliche Befunde sind:

- eine rezidivierende Uveitis anterior, die mit einem vorübergehenden, mobilen Hypopyon vergesellschaftet sein kann (häufig leicht, gut mit Steroiden behandelbar)
- weiße, oberflächliche, nekrotische zelluläre Läsionen der Netzhaut, die während des akuten Stadiums auftreten können (Heilung ohne Narbenbildung)
- retinale Vaskulitis mit Gefäßverschlüssen
- Gefäßleckage mit Ödembildung der Netzhaut und Papille
- Vitritis (immer bei Beteiligung der Augen vorhanden)
- selten: Konjunktivitis, Bindehautulzera, Skleritis, Ophthalmoplegie bei neurologischer Beteiligung(3)

Hämorrhagisch verkrustete Ulzera in der **Genitalregion** (Skrotum, große Labien) folgen der Mundschleimhautsymptomatik oder treten simultan auf.

Bei ca. 80% der Betroffenen findet man follikelgebundene oder nicht follikuläre Pusteln der **Haut** am Stamm oder den Extremitäten, besonders inguinal. Diese sind steril und können auch an Einstichstellen entstehen. Daraus ergibt sich ein Kriterium für die Diagnose. Der sogenannte Pathergie-Test weist nämlich diese verstärkte Hautempfindlichkeit mit Ausbildung einer Pustel, nach einer Stichverletzung, nach. Dieser ist jedoch meist nur dann positiv, wenn bereits eine systemische Erkrankung vorliegt.

Weiters bestehen Vaskulitiden der tiefer gelegenen Gefäße der unteren Extremitäten (Jeder fünfte Patient neigt zu Thrombophlebitiden). Allgemein können bei jedem Schub **Schwäche, Fieber und schmerzhafte Gelenkschwellungen**, hervorgerufen durch eine Synovitis, beobachtet werden. Andere Symptome betreffen das **Zentralnervensystem, den Gastrointestinaltrakt, Lunge und Herz.**(4)

### **Diagnostik**

Die Diagnose erfolgt ausschließlich aufgrund der Klinik. Wobei nach den Kriterien der International Study Group for Behçet's Disease vorgegangen wird.(18)

<b><i>Rezidivierende orale Ulzerationen:</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleinere Aphthen, größere Aphthen oder herpesähnliche Ulzerationen, festgestellt von einem praktischen Arzt oder glaubwürdig vom Patienten geschildert (in einer Periode von 12 Monaten mindestens drei Mal wiederkehrend)</li> </ul>
<b><i>Zusammen mit zwei der folgenden Symptome:</i></b>
<u>Rezidivierende genitale Ulzerationen</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidivierende genitale aphthöse Ulzera oder vernarbend, besonders bei Männern, festgestellt von einem praktischen Arzt oder glaubwürdig vom Patienten geschildert</li> </ul>
<u>Augenläsionen</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anteriore Uveitis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Posteriore Uveitis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zellen im Glaskörper bei der Spaltlampenuntersuchung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oder retinale Vaskulitis festgestellt von einem Augenarzt</li> </ul>
<u>Hautläsionen</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Erythema nodosum-ähnliche Läsionen festgestellt von einem praktischen Arzt oder glaubwürdig vom Patienten geschildert</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pseudofollikulitis</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Papulopustuläre Läsionen</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oder akneähnliche Knötchen vereinbar mit dem Behçet-Syndrom, festgestellt von einem praktischen Arzt und bei Patienten nach der Adoleszenz, die keine Glukocortikoide erhalten</li> </ul>
<u>Positiver Pathergietest</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abgelesen von einem praktischen Arzt nach 48 Stunden, durchgeführt mittels einer schrägen Insertion einer 20-22 gauge messenden (oder kleineren) Nadel unter sterilen Bedingungen</li> </ul>

**Tabelle 1: Kriterien der International Study Group for Behçet's Disease**

Es ist sinnvoll den HLA-Typ zu bestimmen, wobei man vier Typen unterscheidet. Mit HLA-B12 assoziiert ist der mukokutane Typ, mit HLA-B27 der arthritische, mit HLA-

B5 der okuläre. Nur der neurologische Typ lässt sich nicht eindeutig einem Phänotyp zuordnen.

## **Therapie**

Die Lokalthherapie der Aphthen erfolgt mit schmerzstillenden und adstringierenden Mitteln in Form von Sprays, Gurgellösungen (auch Tees), Gelen und Salben. Die systemische Behandlung besteht in der langzeitigen Gabe von Glukokortikoiden und Immunsuppressiva neben den obigen symptomatischen Maßnahmen. Auch Colchicin, Cyclophosphamid, Azathioprin und Cyclosporin A werden eingesetzt. Neben der Immunsuppression wird auch eine Immunmodulation angestrebt. Erfahrungen bestehen mit Alpha- und Gamma-Interferon, sowie Thalidomid als Ultima Ratio. (4)

### **3.2.2. Studienergebnisse**

#### **Galeone et al(13)**

Der Mb. Behçet kommt am häufigsten entlang der Seidenstrasse, einer alten Handelsroute zwischen den Mittelmeerländern und Ostasien, vor, wo er einen großen Anteil der Morbidität ausmacht. In der Türkei, dem Land mit der höchsten Inzidenz, wird die Prävalenz auf 110-420 Fälle pro 100.000 Einwohner geschätzt, wogegen sie in Japan 13-20 Fälle pro 100.000 Einwohner und in Großbritannien und den USA nur 1-2 Fälle pro 100.000 Einwohner beträgt.(47,48,49)

Epidemiologische Forschungsergebnisse legen die Vermutung nahe, dass es sich um einen Autoimmunprozess in einem genetisch prädisponierten Individuum handelt, der durch einen infektiösen oder umweltbedingten Stimulus (möglicherweise gebunden an eine geographische Region) getriggert wird.(50,51)

Wie auch im Falle anderer Autoimmunerkrankungen interessiert man sich besonders für die infektiöse Ursache. Obwohl es keinen Hinweis auf einen einzelnen Mikroorganismus als spezifische Ursache gibt, akzeptiert man allgemein die Theorie einer dysregulierten Immunität mit einer abnormen Immunreaktion auf mehr als ein infektiöses Agens. Behçet postulierte 1937 eine virale Ursache. Obwohl bei der Erkrankung herpetiforme Ulcera unüblich sind, ist das humane Herpesvirus 1 gegenwärtig als häufigstes mit Mb. Behçet assoziiert. HSV-DNA und Serumantikörper wurden bei Behçet-Patienten in höherem Ausmaß gefunden als bei Kontrollpatienten.

Der am besten erforschte ursächliche bakterielle Keim ist *Streptococcus*. Eine Beziehung zwischen Infektionen durch Streptokokken und des Mb. Behçet wurde aufgrund von klinischen Beobachtungen, dass oft unhygienische orale Bedingungen, einschließlich Parodontitis, kariöse Zähne und chronische Tonsillitis, in der Mundhöhle von Behçet-Patienten gefunden wurden, vermutet.(52) Es ist nicht klar, dass die Prädisposition der Patienten mit der Streptokokkeninfektion korreliert, aber in der Mundflora und im Serum sind seltene Serotypen vom *Streptococcus sanguinis* (genannt KTH-1) und deren Antikörper in bedeutend höherer Anzahl bei an Behçet erkrankten Menschen gefunden worden als bei der gesunden Kontrollgruppe.(53) Die Patienten weisen in Hauttests eine starke Hypersensitivitätsreaktion vom verzögerten Typ gegen das Streptokokkenantigen auf und manchmal können Symptome der Erkrankung durch Injektion des Antigens provoziert werden.(14) Die neuen Diagnosekriterien (s.o.) schließen die hypersensible Hautreaktion gegen Streptokokken als einen der Hinweise und einen Intensitätsanzeiger des Mb. Behçet in die Diagnose mit ein.(54)

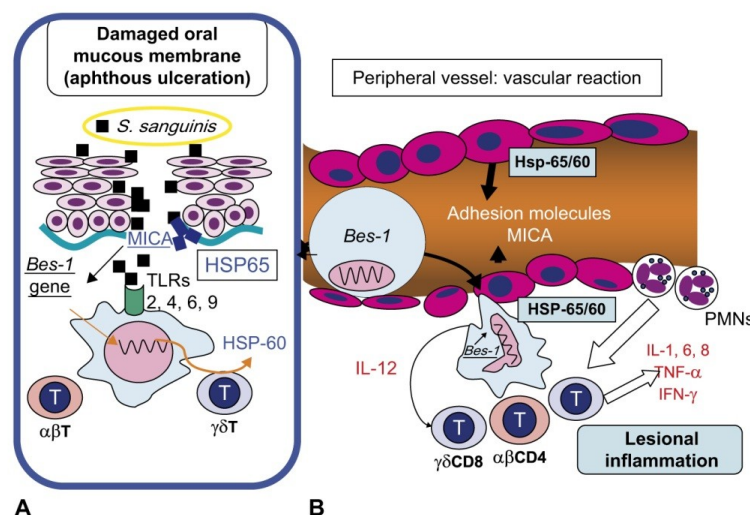
Studien haben gezeigt, dass *Streptococcus sanguis* und bestimmte zelluläre Membranproteine, genannt Hitze-Schock-Proteine (HSP's), die als Antwort auf Hitze und belastende Umwelteinflüsse gebildet werden, um zelluläre Proteine vor Denaturierung zu schützen, bei Behçet-Patienten zytotoxische T-Lymphozyten aktivieren, nicht aber bei Gesunden.(14) Wie bei den meisten anderen Autoimmunerkrankungen, ist die TH1-Zelltyp-Aktivierung vorherrschend.(50) Die aktivierten T-Zellen, die in erhöhter Anzahl zirkulieren und in den Schleimhautläsionen zu finden sind, produzieren Entzündungsmediatoren, wie IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  und IL-8.(55) Komplexe Interaktionen zwischen T-Zellen, antigenpräsentierenden Zellen und neutrophilen Granulozyten sind in die Immunpathologie der Behçet-Krankheit involviert. Es besteht eine Hyperaktivität der neutrophilen Granulozyten mit gesteigerter Chemotaxis, Phagozytose, Superoxidproduktion und Myeloperoxidaseausscheidung.(56) Die Läsionen beginnen wahrscheinlich mit Gefäßreaktionen oder lymphozytärer Vaskulitis, als eine immunologische Reaktion vermittelt durch die antigenpräsentierenden Zellen (APC's), die das *Streptococcus sanguinis*-Antigen an ihrer Oberfläche aufweisen(14). Außerdem weist das Bes1-Gen des *Streptococcus sanguinis* in über 60% die gleiche Aminosäuresequenz auf wie das menschliche intraokuläre Ganglionpeptid Brn-3b.

Diese Entdeckung lässt vermuten, dass Bes1 ein Initiator für die retinale und neurologische Beteiligung sein könnte.(57)

#### **Kaneko et al(14)**

Obwohl die Ätiologie des Mb. Behçet noch immer unklar ist, wurde die Pathogenese durch die Untersuchung der Epidemiologie, der klinischen Manifestationen und der ätiologischen Basisforschung, aufbauend auf die intrinsischen genetischen und extrinsischen Triggerfaktoren, allgemein klarer. Die genetische Prädisposition wird berücksichtigt als ein intrinsischer Faktor, weil mehr als 60% der Mb. Behçet-Patienten den HLA-B51-Phänotyp aufweisen.(58) Als einen der extrinsischen Triggerfaktoren vermutet man die schlechte Mundhygiene, weil Parodontitis, kariöse Zähne und chronische Tonsillitis sehr häufig bei diesen Patienten vorgefunden werden.(59) Der Anteil an der oralen Mundflora von *Streptococcus sanguinis*, der früher als Art des Genus *Streptococcus*, genannt „*Streptococcus sanguis*“, bekannt war, war bei erkrankten Personen bedeutend höher als bei gesunden. Dann wurde *Streptococcus sanguinis* durch seine bakteriellen und enzymatischen Fähigkeiten als seltener Serotyp KTH-1 identifiziert.(60) In vitro-Experimente zeigten, dass IL-6 und INF- $\gamma$  in großem Ausmaß von Monozyten im peripheren Blut (PBMCs: peripheral blood mononuclear cells) produziert wurden, wenn sie durch KTH1-Antigene stimuliert wurden.(61) Die Serumantikörpertiter gegen Streptokokken waren ebenfalls erhöht.(62) Das Auftreten von aphthösen Ulzerationen basiert wahrscheinlich auf einer hypersensitiven Reaktion gegen *Streptococcus sanguinis*, der vermutlich auf traumatischem Wege in die orale Membran penetriert. Isogai et al(15) demonstrierten, dass keimfreie Mäuse Behçet-ähnliche Symptome entwickelten, wenn ihnen von Patienten *Streptococcus sanguinis* in ihr orales Gewebe, welches durch Hitzeschock oder mechanischen Stress vorgeschädigt war, eingepflegt wurde. Dieser Bericht lässt vermuten, dass eine Immunisierung mit *Streptococcus sanguinis* über die orale Membran, wie bei Patienten, die *Streptococcus sanguinis* als pathogenetischen Mikroorganismus in ihrer Mundschleimhaut tragen, Behçet-ähnliche Symptome im Tierversuch hervorruft. Kaneko et al versuchten mittels PCR, Bes1-Gene in Läsionen zu finden. Bes1 war in verschiedenartigen mukokutanen Läsionen inklusive oralen und genitalen Ulzerationen und Erythema nodosum-ähnlichen Läsionen vorhanden. Außerdem

deckte die in situ-Hybridisierung auf, dass im Zytoplasma von entzündlich infiltrierenden Monozyten, die der Gefäßwand in mukokutanen Läsionen anhafteten, Bes-1-DNA exprimiert worden war.(63) Diese infiltrierenden Monozyten exprimieren vermutlich Streptokokkenantigene auf ihrer Zellmembran, da sie mittels Immunfluoreszenz mit Anti-Streptokokken-Antikörpern sichtbar gemacht werden konnten.(64) Im Gegensatz dazu konnte mittels PCR in den Läsionen keine HSV-DNA gefunden werden.(65) Wie auch immer, im Tierversuch entwickelten mit HSV infizierte Tiere ebenso Behçet-ähnliche Symptome.(66) Diese sind im Allgemeinen durch Gefäßbeteiligung, histologisch gekennzeichnet durch geschwollene Endothelzellen der kleinsten Arterien, die mit aktivierten Monozyten und einigen Neutrophilen infiltriert sind, charakterisiert. Diese sogenannte „vaskuläre Reaktion“ gibt es in Erythema nodosum-ähnlichen Hautveränderungen und in anderen Läsionen.(64) Kaneko et al wagen es, die Hypothese aufzustellen, dass nachdem in der Mundhöhle das Bes1-Gen über bestimmte Rezeptoren (TLRs= toll-like receptors) ins Zytoplasma der antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen wurde, die APC's, die das Streptokokkenantigen exprimieren, HSP-65 (65 kDa) produzieren. Wenn diese APC's dann über den Blutstrom zu geschädigtem und /oder den Major Histokompatibilitätskomplex I in Verbindung mit HSP-65/60 exprimierendem Endothel gelangen, könnten Behçet-Läsionen mit einer „vaskulären Reaktion“ und /oder einer „lymphozytären Vaskulitis“ induziert werden.



**Abbildung 6: Entstehungshypothese des Auftretens verschiedenartiger Läsionen bei Behçet-Patienten**  
 A) Die APCs (Makrophagen und/oder dendritische Zellen), die durch *S. sanguinis* in der Mundhöhle über TLRs immunisiert wurden, könnten in die Peripherie transportiert werden.  
 B) Wenn diese APC's im Blut an geschädigte und/ oder MICA und Adhäsionsmoleküle exprimierende Endothelzellen von Gefäßwänden adhären, könnte sich die immunologische Reaktion als Mb. Behçet-Läsion manifestieren.(14)

## **Kurauchi et al(16)**

Etliche Forscher berichteten, dass eine Infektion mit Streptokokken mit dem Ausbruch des Mb. Behçet in Verbindung steht. Erkrankte Personen wiesen eine bedeutend erhöhte Inzidenz an Tonsillitiden und Karies, wahrscheinlich aufgrund von Streptokokken, auf. Außerdem waren die Lymphozyten dieser Patienten sensitiv auf das Streptokokkenantigen.(67) In einer anderen Studie wurde herausgefunden, dass die Patientensera die, von *Streptococcus sanguinis* gebildete, bakterielle IgA-Protease nicht neutralisierten, wodurch gezeigt wurde, dass die humorale Abwehr gegen orale Streptokokken bei Behçet-Patienten nicht suffizient genug war, um diese auszugrenzen.(68) All diese Resultate führen zu der Annahme, dass beides, die Abwehr des Wirts und orale Bakterien, in die Pathogenese des Mb. Behçet involviert ist.

In ihrer Studie untersuchten Kurauchi et al mittels löslicher Streptokokkenantigene neutrophile Reaktionen und TH1- oder TH2-immunassoziierte Lymphokine. In der Pathogenese kommt es zu einer Aktivierung der neutrophilen Granulozyten, bewiesen durch die Läsionen, die für eine neutrophile Infiltration charakteristisch sind, nämlich: pustuläre Follikulitis und das Hypopyon.(47) Ferner wurde in Patientenlymphozyten weitaus mehr IL-8 produziert, als in Lymphozyten gesunder Menschen. IL-8 scheint also ein vertrauenswürdiger Marker für die Krankheitsaktivität zu sein.(69) Seltene Streptokokkenstämme, wie *Streptococcus sanguinis* BD113-20, waren in der oralen Flora bei Behçet-Patienten erhöht (70)und wurden nicht durch die ortsständigen IgA-Antikörper eradiziert.(68) Eine lange andauernde bakterielle Stimulation führt zur Anpassung der Immunität: es kommt zur T-Zellaktivierung im peripheren Blut und in Gewebeproben. IL-12 wird von Makrophagen produziert und bewirkt die INF- $\gamma$ -Produktion durch TH1-Zellen und natürlichen Killerzellen. Die IL-12-Produktion war bei Patienten stark erhöht, mit oder ohne Stimulation. Auch die Anzahl der INF- $\gamma$ - und IL-2-produzierenden T-Zellen war im peripheren Blut erhöht und korrelierte mit der Krankheitsaktivität.(70) Die bakterielle Stimulation verstärkt wahrscheinlich bei solchen Patienten die TH1-Zell-medierte Immunität, was in der Entwicklung einer chronischen Infektion resultiert.

IL-10 hingegen wird von TH2-Zellen sezerniert und führt zu einer Downregulation von Abwehr und Entzündung. Seine Produktion war bei Patienten und gesunden Kontrollpersonen auf einem niedrigen Level und fiel unterschiedlich aus. Man konnte

keine klare Tendenz erkennen. Die Studie zeigt auf, dass die humorale TH2-Immunität gegen Streptokokken wahrscheinlich von Individuum zu Individuum unterschiedlich ist. Andererseits konnten bei Erkrankten Auto-Antikörper gegen HSP's (65-kDa), deren Bildung vermutlich über die bakterielle Stimulation, gleichermaßen wie durch eine Kreuzreaktion mit Endothelzellen induziert wurde, gefunden werden.(71) Obwohl die humorale Abwehr eine wichtige Rolle beim Mb. Behçet spielen dürfte, liegt jegliche Verbindung mit einer bakteriellen Stimulation und einer Autoantikörperbildung noch im Dunkeln.

### **Fallbericht von Suga et al(17)**

Einer 49jährigen Frau, mit einer 30jährigen Vorgeschichte von wiederkehrenden oralen Aphthen und einer seit 3 Jahren bestehenden Uveitis sowie ebenso lange bestehenden genitalen Ulzerationen, wurde die Diagnose Mb. Behçet gestellt. Sie kam ins Krankenhaus, weil sich die Ulzerationen im Mund und am Genitale verschlechtert und neue Ulzerationen an den Beinen gebildet hatten.



**Abbildung 7: Multiple gut umschriebene Ulzera am Bein und am Fuß(17)**



**Abbildung 8: Multiple orale Ulzera mit Narbenbildung(17)**



**Abbildung 9: Multiple genitale Ulzera(17)**

Laboruntersuchungen ergaben eine Leukozytose und erhöhte Werte von Blutsenkung, C-reaktivem Protein und Serumkomplement. Rheumafaktoren und Autoantikörper gegen Zellkernantigene waren negativ. Wiederholte Kulturen aus Hautläsionen, Blut, Urin, Stuhl, von den Tonsillen und aus der Spinalflüssigkeit waren negativ, wie auch die serologischen Tests auf Bakterien, Viren, Mycoplasmen, und Rickettsien. Der Pathergie-Test mit einer intracutanen Kochsalzinjektion war positiv.



**Abbildung 10: Demonstration einer kutanen Hyperreaktion nach 24 Stunden(17)**

Die Histologie einer aus dem Beinulcus entnommenen bioptischen Probe zeigte eine neutrophile vaskuläre Reaktion mit Endothelzellschwellung, Leukozytoklasie und Austritt von Erythrozyten aus den Gefäßen. Untersuchungen mittels direkter Immunfluoreszenz zeigten IgG- und C3-Ablagerungen in den Gefäßwänden. Nach ihrer Aufnahme ins Krankenhaus wurde sie initial mit 10mg Prednisolon täglich behandelt, ohne Erfolg. Im Gegensatz zu den negativen Bakterienkulturen aus den Hautläsionen waren Kulturen von der Gingiva und aus kariösen Zähnen wiederholt

positiv auf methicillinresistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA). Eine zahnärztliche Behandlung, einschließlich der Extraktion der kariösen Zähne, nahm fünf Sitzungen in Anspruch, wobei nach jedem Mal hohes Fieber und einer Verschlimmerung der klinischen und laborchemischen Parameter auftraten. Doch konnten diese Exazerbationen mit nachfolgender systemischer Vancomycingabe (2g/d) aufgelöst werden. Kulturen von der Gingiva wurden negativ, sobald die zahnärztliche Behandlung abgeschlossen war. Über eine darauffolgende Zeitspanne von zwei Jahren war das einzige verbliebene Problem die intermittierende orale Aphthose.

Der klinische Verlauf der Patientin zeigt, dass die Krankheitsaktivität eng mit der gingivalen Infektion, verursacht durch MRSA, verknüpft war. Die Effektivität des Vancomycins in Kombination mit der Zahnbehandlung könnte auf die Unterdrückung der Entzündungsreaktion zurückzuführen sein. Immunfluoreszenzuntersuchungen der betroffenen Hautareale wiesen auf Immunkomplexablagerungen in den Gefäßwänden hin, die eine neutrophile vaskuläre Reaktion, ähnlich dem Shwartzman Phänomen, vermuten lassen.(19) Die Ergebnisse führen zur Annahme, dass Patienten mit Mb. Behçet möglicherweise genetisch bedingte immunregulatorische Abnormitäten aufweisen, die manchmal durch eine Entzündung aufgedeckt werden.

### **3.3. Streptokokken und Uveitis**

#### **3.3.1. Die wichtigsten klinischen Merkmale der Uveitis**

##### **Akute Uveitis anterior**

Sie stellt mit drei Viertel der Fälle die häufigste Form der Uveitis dar. Gekennzeichnet ist sie durch einen plötzlichen Beginn mit maximal dreimonatiger Dauer. Da die Symptome schwer sind, wird sie leicht bemerkt und führt den Patienten frühzeitig zum Arzt. Es bestehen typischerweise unilaterale Schmerzen, Photophobie und eine Rötung. Auch eine Epiphora (=ein „Tränen der Augen“) kann vorliegen und die Patienten können schon Tage vor dem Auftreten ein unangenehmes Gefühl im Bereich der Augen bemerken. Befunde:

- keine Einschränkung der Sehschärfe bei Krankheitsbeginn (Ausnahme: Hypopyon bei sehr schweren Fällen)
- violette, ziliare Injektion (zirkulär um die Kornea)



Abbildung 11: ziliare Injektion(3)

- Miosis durch Sphinkterspasmus

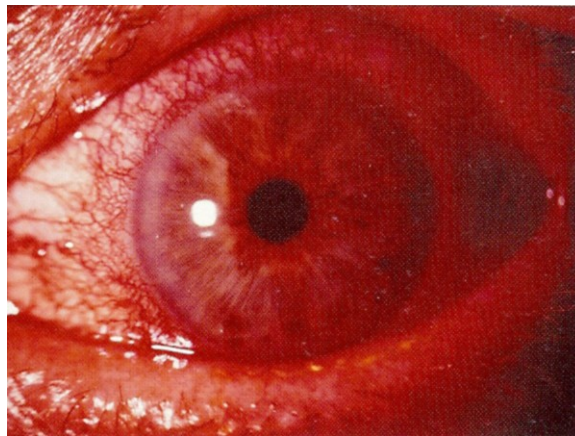


Abbildung 12: Miosis durch Sphinkterspasmus(3)

- Endothelbestäubung durch unzählige angesammelte Zellen > „schmutziges Erscheinungsbild“

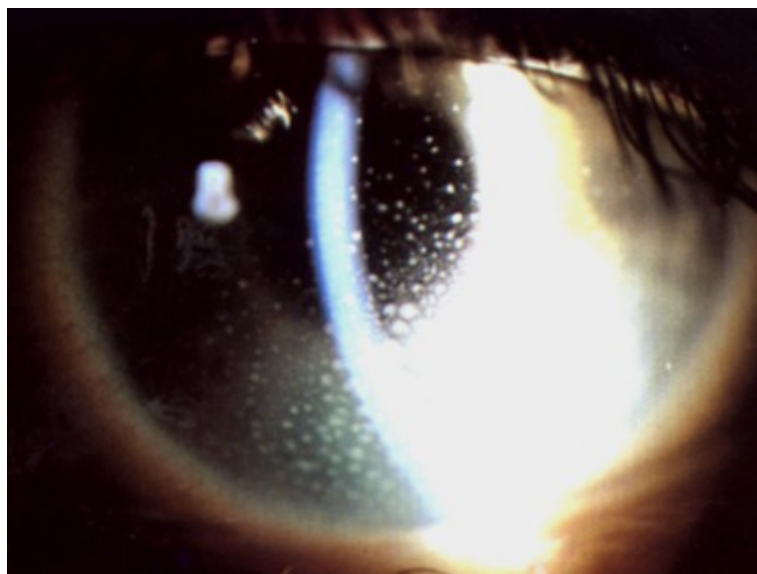


Abbildung 13: Endothelbestäubung (Augenklinik Graz)

- ein positiver Tyndall-Effekt beweist, dass sich im Kammerwasser Proteine befinden, weil die Schranke zwischen Blut und Kammerwasser zusammengebrochen ist.

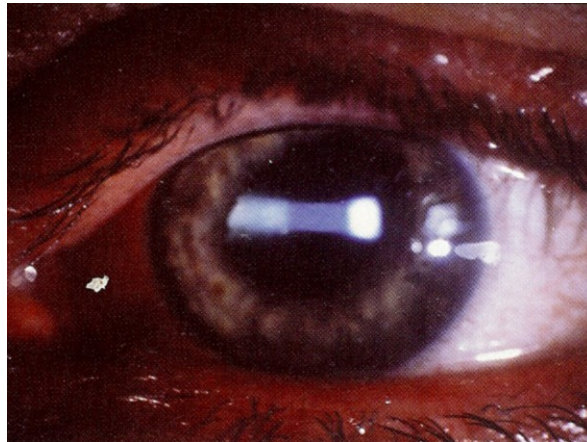


Abbildung 14: positiver Tyndall-Effekt(3)

- Ein Hypopyon ist ein Zeichen für eine schwerwiegende Entzündung. Es enthält bei Patienten mit Mb. Behçet sehr wenig Fibrin, wodurch es sich in Abhängigkeit von der Lage des Kopfes bewegt und wieder schnell verschwindet.

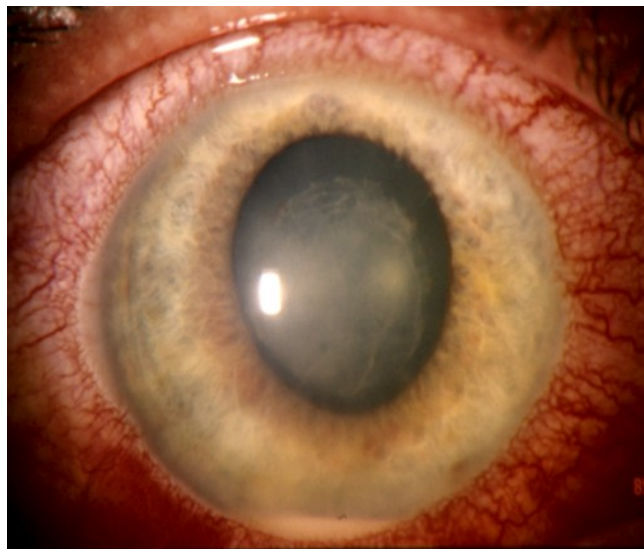


Abbildung 15: Hypopyon (Augenklinik Graz)

- Schnell können sich hintere Synechien ausbilden, die gelöst werden müssen, bevor sie nicht mehr reversibel sind.

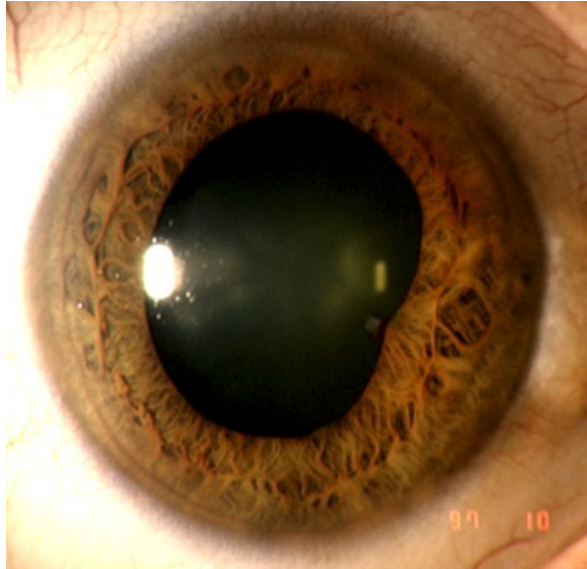


Abbildung 16: hintere Synechien (Augenlinik Graz)

- Im Normalfall herrscht ein niedriger intraokulärer Druck, bedingt durch eine verminderte Kammerwasserproduktion durch das Ziliarepithel.

Mit der richtigen und zeitgerechten Therapie ist die Entzündung innerhalb von fünf bis sechs Wochen rückläufig und hat eine exzellente Visusprognose.

### **Chronische Uveitis anterior**

Sie ist seltener und rezidiert in weniger als drei Monaten nach Absetzen der Therapie. Eine gleichzeitige Beteiligung beider Augen ist hier häufiger. Leider beginnt sie schleichend und ist oft asymptomatisch bis sich Komplikationen, wie z. B. eine Katarakt (=Trübung der Augenlinse), entwickeln.

Befunde:

- während der Exazerbationsperiode ist das äußere Auge meistens weiß, manchmal rosa
- die Anzahl der Zellen im Kammerwasser spiegelt die Krankheitsaktivität wieder
- ein positiver Tyndall-Effekt
- Hornhautpräzipitate (Korneapräzipitate) sind Ansammlungen von Epithelzellen und Entzündungszellen auf dem Hornhautendothel. Aufgrund ihrer Charakteristika und Verteilung kann auf die Uveitisform geschlossen werden.
- Irisknötchen sind typisch für granulomatöse Entzündungen

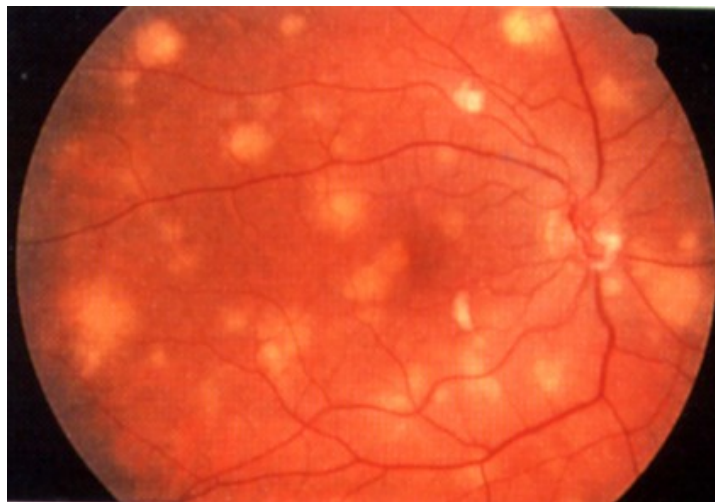
Die Entzündung dauert länger als drei Monate, kann aber auch einige Jahre andauern. Es ist schwierig zu sagen, wann sie ausgeheilt ist. Die Prognose ist aufgrund der Tatsachen der schleichenden Klinik, der langwierigen Therapie und des chronischen Krankheitsverlaufs eingeschränkt. Häufig sieht man Komplikationen wie Katarakt und Glaukom.

### **Uveitis posterior**

Betroffen sind Choroidea (Choroiditis) und /oder Retina (Retinitis, retinale Vaskulitis). Die Erstsymptome sind abhängig vom Ort des Entzündungsherdes und vom Vorhandensein einer Vitritis.

Befunde:

- Choroiditis: fokal, multifokal oder geographisch; typisch ist ein rundes, gelbes Knötchen



**Abbildung 17: Choroiditis (Augenklinik Graz)**

- Retinitis: solitär oder multifokal; weißliche Netzhauttrübungen mit unscharfen Rändern, die während der Rückbildung wieder schärfer werden
- Vaskulitis: primär oder sekundär an einem Retinitisherd angrenzend; häufiger Venen als Arterien betroffen; es bestehen gelbliche oder grauweiße, fleckige, perivaskuläre Einscheidungen, die Narben zurücklassen können.(3)

### **3.3.2. Studienergebnisse**

#### **Tinley et al(20)**

Eine Poststreptokokken-Syndrom-Uveitis (PSU) wurde zum ersten Mal 1991 von Cokingtin und Han beschrieben.(21) Seitdem wurden einige Berichte veröffentlicht,

der umfangreichste davon ist eine Fallserie von zehn Patienten, die über einen Zeitraum von sieben Jahren in drei unabhängigen Zentren in Großbritannien gesammelt wurden. PSU ist heutzutage bekannt als eine immunvermittelte Antwort auf Antigene der  $\beta$ -hämolisierenden Streptokokken der Gruppe A, ähnlich der Reaktion von anderen Poststreptokokkensyndromen wie das Rheumatische Fieber, die Glomerulonephritis und die Polyarthrit.<sup>(22)</sup> Über sechs Jahre (2004-2010) wurden 22 Patienten mit PSU im Red Cross War Memorial Children's Hospital in Kapstadt, Südafrika, untersucht und eine retrospektive Fallzusammenfassung all dieser Patienten mit serologisch bestätigter PSU verfasst. Das Alter der Kinder reichte von 4 bis 12 Jahren. 64% waren schwarz und ebenso viele waren männlich. Keiner von ihnen hatte zuvor medizinische Hilfe betreffend mutmaßlicher Haut- oder Racheninfektionen oder eine antibiotische Therapie erhalten. Ihr Sehvermögen, überprüft durch Handbewegungen, betrug 6/6 (im Durchschnitt 6/24). Alle litten an einer anterioren Uveitis und 68% davon waren bilateral betroffen. 27% hatten hintere Verwachsungen und ebenso viele zeigten ein Hypopyon. 36% zeigten eine assoziierte Vitritis und 23% eine Panuveitis. Die Hauptmerkmale der posterioren Uveitis waren Periphlebitis, Choroiditis und Linsenschwellung. Keines der Kinder stand unter antiretroviraler Therapie, litt an einer Systemerkrankung oder wies Merkmale von anderen Poststreptokokkensyndromen auf. In 64% der Fälle waren die Antistreptolysin O- (ASO) und die Anti-DNAse-Titer signifikant erhöht. 91% der Kinder zeigten eine erhöhte Blutsenkung (im Durchschnitt 40mm/h). In allen Fällen bestand die Therapie aus lokalen Steroidgaben (Dexamethason 0,1% oder Prednisolon 1%) und pupillenerweiternden Substanzen (Atropin 1%). 69% der Kinder mit intermediärer oder posteriorer Uveitis wurden mit systemischen Kortikoiden behandelt (Prednisolon 1mg/kg oral). 55% erhielten eine Antibiotikatherapie. 82% hatten eine einmalige Uveitis. Vier Kinder litten an mehreren Episoden, eines davon hatte eine chronische Erkrankung mit acht Exazerbationen. Bei diesem Patienten waren beide Augen betroffen und er benötigte trotz lokaler und systemischer Steroidtherapie zusätzlich eine systemische Methotrexattherapie. Das Sehvermögen der Kinder nach Therapie betrug zwischen 6/6 und 6/36 (im Mittel 6/6).

Mit Hilfe von Laboruntersuchungen konnte ein pathologisches Substrat gefunden werden, das die Theorie der immunvermittelten Ätiologie unterstützt. Lerner et al bewiesen eine Kreuzreaktivität von zwei Antistreptokokken-Zellwand-Antikörpern mit genetischen Proteinen der Uvea(23) und Wells' Gruppe zeigte, dass die intraperitoneale Injektion eines Peptidoglykan-Polysaccharids von Streptokokken der Gruppe A in Lewis-Ratten (=spezielle Versuchsratten) zu bilateraler Uveitis und Polyarthritis führt.(24) Bei Menschen wird eine herkömmliche Uveitis mit bilateral, hauptsächlich den vorderen Augenanteil betreffend (der hintere ist in 37,5% der Fälle beteiligt) und als nicht granulomatös beschrieben. Bei diesen Fällen war eine einseitige Uveitis nicht selten (32%)und über 50% wiesen eine Beteiligung des hinteren Augenanteils auf. Die Hornhautpräzipitate können gelegentlich groß sein. Die Poststreptokokkensyndrom-Uveitis zeigte das volle Spektrum einer okulären Entzündung, namentlich: anteriore Skleritis, Vitritis, retinale Periphlebitis, Retinitis, Choroiditis, Linsenschwellung, Ablösung der retinalen Pigmentschicht, zystoides Makulaödem und sekundäres Glaukom.

Der zeitliche Abstand zwischen der Streptokokkeninfektion und dem Auftreten der PSU beträgt im Durchschnitt 19 Tage.(25) Solange bis die Diagnose einer PSU bestätigt ist, ist eine systemische Streptokokkeninfektion nicht immer sichtbar, weil sie subklinisch oder mild verläuft. Rachenabstriche können kurz nach einer Infektion negativ sein und sind deshalb nur von eingeschränktem Wert.(22) In serologischen Tests verhindert die große Variabilität der ASO-Titer die Entwicklung von Sensitivitäts- und Spezifitätsindizes für ASO als einen definitiven diagnostischen Testparameter für PSU. Trotzdem trägt das Vorhandensein eines erhöhten ASO-Titers zu einer erhöhten diagnostischen Sicherheit bei.(26) Hier wurde eine Kombination aus ASO- und anti-DNase B-Titer verwendet, weil es sich gezeigt hat, dass diese die sensitivste und spezifischste Kombination darstellt, um eine Poststreptokokkeninfektion zu identifizieren (Sensitivität 95,5%, Spezifität 88,6%). Anti-DNase ist eher ein sensibler Marker für eitrige Hautinfektionen, während ASO für Infektionen des oberen Respirationstrakts sensitiv ist. Es wurde erwartet, dass die meisten Fälle von PSU im Winter und beginnendem Frühling auftreten würden, weil in dieser Zeit die Inzidenz der Gruppe A-Streptokokkeninfektionen am höchsten ist.(27) Dies war aber nicht der Fall, denn 50% traten während der Herbst- und Sommermonate auf.

Der klinische Verlauf der PSU kann akut, rezidivierend oder chronisch sein. Ungefähr 18,2% der Kinder zeigten einen rezidivierenden Verlauf, welcher, so sagt man, mit einer wiederholten klinischen oder subklinischen Streptokokkeninfektion einhergeht.(22) Anders als beim rheumatischen Fieber gibt es nur wenig Datenmaterial über eine unterstützende Antibiotikagabe zur Senkung der Rezidivquote. Allerdings wird in einer nicht repräsentativen Studie aufgeführt, dass eine Tonsillektomie die Häufigkeit und Intensität einer PSU reduzieren könnte, weil dann das größte bakterielle Reservoir entfernt ist.(25) Die meisten Kinder der afrikanischen Studie sprachen gut auf das Standardregime für eine Uveitis an. Einige Autoren empfehlen, eine aktive oder residuelle Streptokokkeninfektion routinemäßig mit oralen Penicillinen zu behandeln (22,26), aber 45% der Kinder erhielten keine Antibiotika. Trotzdem erreichten alle von diesen ein gutes Sehvermögen ( 6/12), und nur eines hatte einen einmaligen Rückfall. Im Allgemeinen wurde Penicillin nur an jene verschrieben, die nach der initialen Uveistherapie keine dramatische Verbesserung zeigten.

Bei dieser retrospektiven Studie mussten sich Tinley et al auf medizinische Aufzeichnungen verlassen, was brauchbare Ergebnisse limitierte. Obwohl die Laborwissenschaft Daten zur Aufklärung der Pathogenese der PSU lieferte, beruhen wahrscheinlich die geschilderten Assoziationen, aufgrund der Tatsache, dass sich die höchste Inzidenz von vielen Infektionen im Kindesalter mit jener von Uveitis im Kindesalter überschneidet, auf Koinzidenz.(28) Außerdem wurde bei der Untersuchung der Uveitis keine routinemäßige Serologie auf Cytomegalievirus, Epstein-Barr-Virus oder Borrelien vorgenommen, sodass möglicherweise diese als ursächliche Erreger übersehen wurden.

### **Fretzayas et al(29)**

Infektiöse Erkrankungen sind keine üblichen Ursachen für eine anteriore Uveitis, aber einige Bakterien und Viren wurden dessen bezichtigt.(30) Allerdings führen Streptokokken der Gruppe A, obwohl sie übliche Erreger sind, nur selten zu einer Uveitis.(26)

Fretzayas et al berichten über einen Fall eines elfjährigen Mädchens, das, mit einer 6 Tage zuvor diagnostizierten Uveitis, ins Attikon-Krankenhaus (Athen) aufgenommen worden war. Sie war das erste Kind von phänotypisch gesunden, nicht

blutsverwandten Eltern. Ihre Mutter hatte in ihrer Kindheit einmal an rheumatischem Fieber mit schmerzlosem Verlauf ohne Spätfolgen gelitten. Die bisherige Anamnese des Kindes war unspektakulär.

Sechs Wochen vor ihrer Aufnahme, hatte sie Halsschmerzen und Fieber gehabt, die einem viralen Infekt des oberen Respirationstrakts zugeschrieben worden waren und langsam verschwanden. Zwei Wochen nach dieser „viralen“ Infektion, beschwerte sie sich über Unwohlsein und Appetitlosigkeit und hatte etwas erhöhte Temperatur (38°C). Zwei Tage später entwickelte sie eine starke Rötung beider Augen. Am fünften Tag ihrer Erkrankung wurde sie von einem Kinderarzt untersucht, der ein Lungenröntgen durchführte, welches er als unauffällig interpretierte. Folgende Laborwerte waren erhöht: Blutsenkung, CRP und Antistreptolysin O-Titer (ASOT). Ein Rachenabstrich war nicht durchgeführt worden. Amoxicillin mit Clavulansäure für sechs Tage, gefolgt von Clarithromycin für acht Tage zusammen mit Gentamycin Augentropfen waren verschrieben worden. Das Fieber sank, aber die Augensymptome blieben bestehen, weshalb auf kortisonhaltige Augentropfen umgeschwenkt worden war. Weil die Rötung weiter anhielt, war sie dann am 30.Tag ins Attikon Krankenhaus zur weiteren Untersuchung und Therapie überwiesen worden.

Abgesehen von den Augensymptomen waren die Ergebnisse der anderen klinischen Untersuchungen unauffällig. Die Patientin wurde dann von einem Kinderaugenarzt untersucht, der schließlich eine bilaterale anteriore Uveitis diagnostizierte. Es gab keine posterioren Verwachsungen und lokale Lymphknoten konnten nicht entdeckt werden. Das Sehvermögen war nicht eingeschränkt.

Eine Urinanalyse und ein Schilddrüsenfunktionstest waren normal. Ein Rachenabstrich ergab eine normale Flora. Antikörper gegen CMV, Bartonella, Toxoplasmen, Treponemen, Brucellen, Mycoplasmen, HSV und Adenoviren waren sowohl in akuten als auch rekonvaleszenten Seren negativ (IgG und IgM). Das Angiotensin-converting enzyme (ACE) im Serum, Komplementfraktionen und Rheumafaktoren waren normal, sowie eine gewisse Anzahl von Autoantikörpertests, eingeschlossen ANA, anti-DNA, ENA, Lupus-Antikoagulant, Cardiolipinantikörper, und der Coombs-Test waren ebenfalls negativ.

Trotz der genauen Untersuchung waren die einzigen abnormalen Werte, das erhöhte CRP, die erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit und der erhöhte ASOT, weshalb man

die Diagnose Poststreptokokken-Uveitis stellte. Eine lokale Therapie mit kortikosteroidhaltigen Augentropfen wurde eingeleitet und die ASO-Titer wurden in der Nachsorge überwacht. Drei Monate nach der Aufnahme waren das CRP negativ und der ASOT stark abgesunken. Innerhalb der darauffolgenden zwei Jahre ging es der Patientin gut und es entwickelte sich keine neuerliche Uveitis. Das letzte Ergebnis der Augenuntersuchung lag im Normbereich.

Streptokokkeninfektionen führen zu früh einsetzenden eitrigen und spät auftretenden, nicht eitrigen Komplikationen. Zu den letzteren zählen die Glomerulonephritis, die reaktive Arthritis, das rheumatische Fieber und autoimmune neuropsychiatrische Störungen.(31) Streptokokken der Gruppe A produzieren eine Reihe von Oberflächenbestandteilen und extrazelluläre Produkte, die für die Aktivierung der Immunantwort im menschlichen Wirt bedeutend sind. Bei einem spät auftretenden, immunvermittelten Poststreptokokkensyndrom könnte die antigenetische Nachahmung als Triggerfaktor zu einer Autoimmunität beitragen. Die Uveitis wurde jüngst der Liste der Poststreptokokken-Autoimmunerkrankungen hinzugefügt.(22) Obwohl der Zustand der Patientin glaubwürdig auf ein Autoimmunphänomen hinwies, stützten die Untersuchungen diese Diagnose nicht. Darüber hinaus war die Patientin nach der Uveitis über eine Zeitspanne von zwei Jahren beschwerdefrei. Allerdings wurden wiederkehrende Episoden einer Uveitis assoziiert mit einer nachgewiesenen Streptokokkeninfektion beschrieben.(25)

Am Beginn der Erkrankung war der ASO-Titer deutlich erhöht und fiel über einen Zeitraum von vier Monaten stetig ab, was die Diagnose einer Streptokokkeninfektion untermauert. Der Rachenabstrich war negativ, aber es waren ja schon Antibiotika verabreicht worden. Die Uveitis manifestierte sich am zweiten Tag der Erkrankung, was einen zu kurzen Zeitraum für eine Poststreptokokken-Autoimmunkomplikation im Allgemeinen und für die Uveitis im Speziellen darstellt. Jedoch hatte die Patientin zwei Wochen zuvor an einem Infekt des oberen Respirationstrakts gelitten.

In einer Gruppe von 10 Patienten mit Poststreptokokken-Uveitis lag der Zeitraum bis zum Ausbruch der Erkrankung zwischen einer und sechs Wochen (im Durchschnitt 10 Tage).(22)

Bis heute wurde über weniger als dreißig Fälle von Poststreptokokken-Uveitis in der Literatur berichtet. Im Zusammenhang mit der bekannten Epidemiologie von

Streptokokkeninfektionen, scheint die Poststreptokokken-Uveitis eine Krankheit der Jugend zu sein. Über 50% der betroffenen Patienten sind jünger als 15 Jahre alt und 96% sind unter 40. Nahezu immer handelt es sich um eine bilaterale, anteriore, nicht granulomatöse Entzündung (22), wie bei dieser Patientin.

Dieser Fall und andere Studien unterstreichen, dass bei Uveitis-Patienten ohne offensichtlichen ätiologischen Hintergrund eine routinemäßige Bestimmung des ASO-Titers und seine Überwachung über einen bestimmten Zeitraum essentiell sind. Die Mutter der Patientin hatte in ihrer Anamnese rheumatisches Fieber, weshalb eine familiäre Prädisposition zu Poststreptokokken-Autoimmunerkrankungen bestehen könnte. Familiäre Anfälligkeit für rheumatisches Fieber wurde aufgrund der Tatsache, dass mehrere humane Lymphozytenantigene der Klasse II (HLA II)-Allele mit der Erkrankung in Zusammenhang stehen, angenommen.(32)

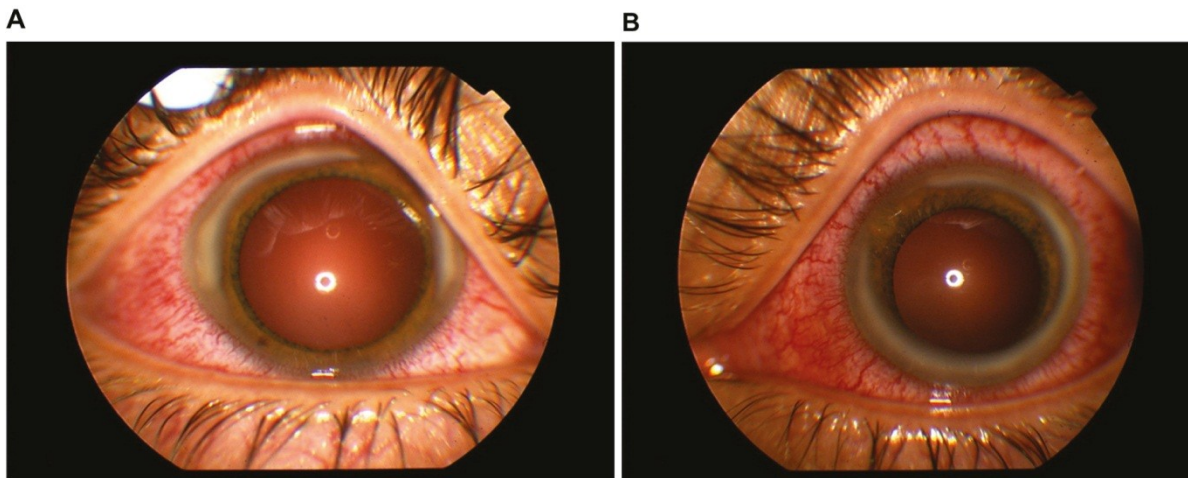
Der immunologische Hintergrund der Poststreptokokken-Uveitis wurde auch experimentell gezeigt.(33) Durch intravitreale Injektion (direkt in den Glaskörper) von Peptidoglykan-Polysaccharidkomplexen, isoliert aus Streptokokken der Gruppe A, wurde eine Uveitis ausgelöst.(24)

Es gibt somit zunehmende klinische und experimentelle Beweise für eine Einreihung der Poststreptokokken-Uveitis in die Autoimmunkomplikationen einer Streptokokkeninfektion.

#### **Nataneli et al(34)**

Es wurde eine retrospektive Studie mit medizinischen Aufzeichnungen über einen 24jährigen Mann ohne einer, die Augen betreffenden Vorgeschichte, durchgeführt. Er präsentierte sich mit beidseitigen Augenschmerzen, Rötung und Lichtempfindlichkeit (seit 5 Tagen), sowie mit „weißen Ringen auf den Augäpfeln“ (seit 3 Tagen). Die Symptome in jedem Auge entwickelten sich binnen einer Stunde. Er war kein Kontaktlinsenträger und berichtete über eine 2-wöchige Krankheitsgeschichte mit Halsschmerzen, Fieber und Unwohlsein. Er verneinte Kurzatmigkeit, Knochenschmerzen, Gewichtsverlust, unerklärliche Fieberschübe, Hautausschläge, Ulzerationen, Blut im Harn oder vorausgegangene ähnliche ophthalmologische Episoden, außerdem jeden Kontakt zu Tieren. Die Anamnese ergab ein idiopathisches Anfallsleiden und eine Penicillinallergie.

Die Augenuntersuchung offenbarte ein bestkorrigiertes Sehvermögen von 20/25 in jedem Auge. Mit der Spaltlampe waren eine bilaterale konjunktivale Gefäßinjektion und ausgedehnte periphere Corneainfiltrate (den Limbus aussparend), sichtbar.



**Abbildung 18: Fotos vom rechten (A) und linken (B) Auge mit konjunktivaler Injektion und ausgedehnten peripheren Corneainfiltraten(34)**

Es wurde keine Verfärbung oder Ausdünnung der Hornhaut festgestellt, aber kleine diffuse Präzipitate waren vorhanden. Außerdem bestanden keine Irisknötchen oder Verwachsungen. Die Augenfundusuntersuchung war unauffällig.

Die Ergebnisse der Laboruntersuchungen, einschließlich antineutrophiler, zytoplasmatischer Antikörper, des Angiotensin-Converting-Enzyms (ACE), antinucleärer Antikörper, Borrelien-Nachweis, Rheumafaktoren und Treponema-Test, waren alle ohne Pathologie. Allerdings waren HLA-B27, das CRP und der ASO-Titer erhöht. Urinanalysen, 2 Tage und 3 Wochen nach Vorstellung, deckten keine roten Blutkörperchen oder Erythrozytenzylinder auf. Der Rachenabstrich war positiv auf  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe C (GCS), aber nicht auf Streptokokken der Gruppe A (GAS).

Der Patient wurde zu Beginn stündlich mit lokalem Prednisolonacetat 1%, Ofloxacin 0,3% 4x/d und Cyclopentolat 1% (=Mydriatikum zur Erweiterung der Pupille) 2x/d in beide Augen therapiert. Im Bewusstsein einer drohenden Keratolyse wurde 2x/d 100mg Doxycyclin oral, wegen seiner Eigenschaften gegen Metalloproteinasen, eingeleitet. Angesichts der erhöhten ASO-Titer und dem Anwachsen von GCS in der Kultur vom Rachenabstrich wurde es dann wegen seiner Aktivität gegen Streptokokken weiter fortgesetzt.

Innerhalb der nächsten paar Tage klangen die Symptome des Patienten und die anteriore Uveitis ab. In einem Zeitraum von 4 Wochen verbesserten sich die

circumferrenten Hornhautinfiltrate außerordentlich und hinterließen periphere Hornhautausdünnungen, die sich beharrlich über 9 Monate hielten. In der 6. Woche nach der Vorstellung konnte keine okuläre Entzündung mehr festgestellt werden und das bestkorrigierte Sehvermögen verbesserte sich auf 20/20 beidseits.

Die klinischen und laborchemischen Ergebnisse sind auffallend übereinstimmend mit jenen, die bei einer mit GAS assoziierten PSU beschrieben wurden. Nataneli et al glauben nicht, dass es sich bei dem Patienten um eine isolierte HLA-B27-Uveitis handelte, welche sich typischerweise einseitig präsentiert hätte, obwohl ihn möglicherweise dieser Genotyp zu entzündlichen Vorgängen prädisponiert, in diesem Fall zur PSU. Dieses Konzept ist dadurch begründet, dass bei Patienten, die HLA-B27-positiv sind, eine Poststreptokokken-reaktive Arthritis beschrieben wurde.(35) Des Weiteren wurde gezeigt, dass GCS, wie GAS, das sogenannte M-Protein in ihrer Zellwand aufweisen(36), von dem bewiesen wurde, dass es superantigenetische Fähigkeiten besitzt.(37) Es erscheint demnach plausibel zu glauben, dass GCS, wie GAS, auch zu einer postinfektiösen Uveitis führen könnte. Kliniker sollten sich der Fähigkeit der GCS's, systemische und okuläre immunologische Phänomene zu initiieren, bewusst sein und die GCS-assoziierte PSU in die Differentialdiagnose der Keratouveitis miteinbeziehen.

### **3.4. Streptokokken-Endophthalmitis nach zahnärztlicher Behandlung**

#### **3.4.1. Studienergebnisse**

##### **Fallbericht von Subramanian et Topping(38)**

Eine hämatogene Ausbreitung von Bakterien ins Auge stellt eine ungewöhnliche Ursache einer Endophthalmitis dar. Studien(39,40) ergaben, dass dies nur auf 2-8% der Fälle von Endophthalmitis zutrifft. Bei Patienten mit Uveitissymptomen, die in ihrer Vorgeschichte eine systemische oder fokale Infektion oder Anzeichen einer Immunkompression aufweisen, fällt die endogene Endophthalmitis ohne weiteres in die Differentialdiagnose. Hingegen erfordert die Diagnose bei einem immunkompetenten Individuum, ohne Hinweis auf eine systemische Infektion, einen sehr großen Verdacht.

Eine 48jährige Frau hatte sich, bevor sie Augensymptome entwickelte, einer routinemäßigen professionellen Zahnreinigung unterzogen. Sie hatte zuvor nie an

Zahnfleischerkrankungen gelitten und wies keine Füllungen auf. Bei der Erstuntersuchung 10 Tage danach klagte sie über stechende Schmerzen und Photophobie des rechten Auges. Sie berichtete über keine bedeutende Anamnese bezüglich der Augen. Internistisch bestanden ein erhöhter Blutdruck, Asthma, Osteoporose und eine Fibromyalgie.

Die Untersuchung ergab ein korrigiertes Sehvermögen von 20/200 OD und 20/20 OS. Der intraokuläre Druck je Auge betrug 19 bzw. 20mmHg. Der vordere Augenabschnitt präsentierte eine konjunktivale Hyperämie, feine Hornhautpräzipitate, keine Irisknötchen und eine nukleäre Sklerose des rechten Auges. Der hintere Abschnitt war gekennzeichnet durch eine sekundäre Glaskörpertrübung aufgrund einer Zellreaktion und drei Bereiche mit intraretinalen Einblutungen und ausgeprägten Arteriolummantelungen. Das linke Auge war unauffällig.

Es wurde die vorläufige Diagnose Uveitis und retinale Vaskulitis gestellt. Die Patientin erhielt lokale Kortikosteroide und Cycloplegika. Am dritten Tag nach der Untersuchung hatte sich ihr Sehvermögen dermaßen verschlechtert, dass sie nur noch Handbewegungen wahrnehmen konnte. Der Fundus konnte nicht mehr eingesehen werden, und es hatte sich ein Hypopyon ausgebildet.

Sie wurde daraufhin ins Krankenhaus eingewiesen, wo sie sich einer Glaskörperoperation mit Biopsie und Injektion von Vancomycinhydrochlorid (1mg/0,1ml) und Amikacinsulfat (400µg/0,1ml), unterzog. Einige Tage später waren die Kulturen auf  $\alpha$ -hämolyisierende Streptokokken positiv. Ein komplettes medizinisches Screening zur Aufdeckung eines extraokulären Herdes war negativ. Im Anschluss daran entwickelte sie ein Loch in der Makula, weshalb sie sich einer Vitrektomie mit Gasinjektion unterzog. In weiterer Folge war sie infektionsfrei und konnte ein bestkorrigiertes Sehvermögen von „Finger zählen“ in 0,9m Entfernung, aufrechterhalten.

Ishak et al(41) und May et al(42) berichteten jeweils über einen Fall einer endogen bedingten Endophthalmitis bei Patienten mit einer Zahnfleischerkrankung, welche zu einem Abszess fortgeschritten war. Im letzteren Fall hatte der Patient 7 Tage vor Auftreten der Symptomatik eine Füllung erhalten.

Dieser Fall einer endogen bedingten Endophthalmitis trat bei einem immunkompetenten Menschen auf, der sich zehn Tage vor der Augenuntersuchung

einer oralen Mundhygiene unterzogen hatte. Es war kein Zahn gezogen und auch keine Füllung angefertigt worden. Wie in anderen Fallberichten geschildert(41,42), ist eine Parodontalerkrankung eine gut dokumentierte mögliche Ursache einer endogenen Endophthalmitis. Allerdings, soweit Subramanian et Topping bekannt ist, ist dies der erste dokumentierte Fall, der zeigt, dass eine prophylaktische orale Mundhygiene ohne Vorhandensein von gingivalen Schäden oder fokalen Infektionen, wie einem parodontalen Abszess, zu einer endogenen Endophthalmitis führen kann. Weil  $\alpha$ -hämolyisierende Streptokokken bekannt dafür sind, dass sie in der normalen Flora des Nasopharynx vorkommen, nehmen Subramanian et Topping an, dass sich nach der Mundhygiene eine vorübergehende Bakteriämie entwickelte, die zu einer Aussaat des Erregers ins intraokuläre Gewebe führte. Ein Zeitraum von 7 bis 10 Tagen vor Ausbruch der Symptomatik ist übereinstimmend mit früheren Berichten in der Literatur.(42) Zusammengefasst: eine sorgfältige Anamnese bei jedem Patienten mit Uveitissymptomen sollte Fragen nach einer routinemäßigen Mundhygiene beinhalten.

#### **Fallbericht von Ziakas et al(43)**

Eine 69jährige Frau, mit seit zwei Tagen bestehendem „Mücken sehen“ und einem roten, schmerzenden, linken Auge mit eingeschränkter Sicht, kam in die Augenabteilung. Ihr Sehvermögen betrug 6/12 im rechten Auge, mit dem linken konnte sie Handbewegungen wahrnehmen und es zeigte keinen relativen afferenten Pupillendefekt. Die Spaltlampenuntersuchung offenbarte eine milde anteriore Uveitis des rechten und eine ernste anteriore Uveitis mit einer hinteren Verwachsung und einem 3-4mm hohen Hypopyon des linken Auges. Eine Fundoskopie des linken, weitgetropften Auges war aufgrund einer ausgeprägten Glaskörpertrübung nicht möglich, rechts war sie normal. Der Ultraschall zeigte linksseitig eine dichte Vitritis, aber keine retinale Pathologie. Die Allgemeinanamnese und die Vorgeschichte, die Augen betreffend, waren unauffällig und sie nahm keine Medikamente ein. Ungefähr eine Woche zuvor war sie beim Zahnarzt gewesen und hatte eine Behandlung wegen eines abszedierenden Zahnes erhalten.

Die Patientin wurde einer genauen körperlichen Untersuchung unterzogen, die nichts außer einer erhöhten Temperatur von 38°C ans Licht brachte. Eine Urinanalyse und Bluttests waren, bis auf eine marginal erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit in der

ersten Stunde, normal. Sowohl Lungenröntgen, als auch ein Abdomenultraschall, ein MRI des Gehirns und ein Echokardiogramm zeigten unauffällige Ergebnisse. Es wurde die vorläufige Diagnose einer beidseitigen endogenen Uveitis gestellt und eine Glaskörperbiopsie des linken Auges, zusammen mit einer intravitrealen Injektion von Vancomycin (1mg/0,1ml) und Amikacin (0,4mg/0,1ml) durchgeführt. Eine Therapie mit lokalem Ciprofloxacin und Atropin, sowie intravenösem Vancomycin und Amikacin wurde eingeleitet, jedoch ohne merkbare Verbesserung in den nächsten drei Tagen. Mittlerweile konnten  $\beta$ -hämolyisierende Streptokokken der Gruppe G, sensitiv auf Penicillin, aus der Glaskörperprobe kultiviert werden, während Blut- und Harnkulturen negativ geblieben waren. Ihre Medikation wurde auf Benzylpenicillin umgestellt und obwohl dies zu einer völligen Genesung der rechten Auges führte, bestand nach fünf Tagen noch immer eine aktive Uveitis mit einem geringfügigen Hypopyon und einer ernsten Vitritis des linken Auges, die die Sicht auf den Fundus verhinderte. Eine Vitrektomie des linken Auges und eine wiederholte intravitreale Injektion mit Antibiotika in Kombination mit Dexamethason (0,4mg/0,1ml) wurden durchgeführt, wobei die Retina blass und nekrotisch erschien. Die Uveitis verschwand im Verlauf der folgenden Woche völlig und der Blick auf den Fundus blieb klar, aber das Sehvermögen des linken Auges verbesserte sich nicht. Sie wurde mit oralem Benzylpenicillin, lokalem Ciprofloxacin, Dexamethason und Atropin mit einem Sehvermögen von 6/6 des rechten Auges und erkennbaren Handbewegungen durch das linke Auge entlassen. Zwei Wochen später hatte sich die Entzündung in beiden Augen beruhigt, aber die Sicht des linken Auges hatte sich weiter verschlechtert, passend zur Entwicklung einer Netzhautablösung. Sie verweigerte eine weitere chirurgische Behandlung und ihre Medikation wurde eingestellt.

Die Diagnose einer endogenen Endophthalmitis bereitet normalerweise keine Schwierigkeiten, wenn man vom Patienten bereits weiß, dass er immer wieder septisch ist.(44,45). Allerdings basiert manchmal bei gesunden Menschen, wie in diesem Fall, die Diagnose auf dem Vorhandensein von ernsthaften intraokulären Entzündungen und positiven Glaskörpergewebekulturen.(44) Denn Blutkulturen können negativ ausfallen und auch der Misserfolg, einen entlegenen Entzündungsherd zu identifizieren, ist nicht ungewöhnlich.(45)

### **Fallbericht von Avisar et Savir(46)**

(Es stand nur ein Abstract zur Verfügung, der Volltext existiert nur in Hebräisch)

Die beiden Verfasser berichten von zwei Frauen (21 und 50 Jahre alt) und einem 36jährigen Mann, die eine Koinzidenz von Uveitis, Pulpitis und Gingivitis aufwiesen. Alle konnten durch systemische Antibiotikatherapie geheilt werden. Da eine Uveitis des Öfteren auch bei sonst gesunden Patienten, ohne ersichtlichen entzündlichen Herd, gefunden wurde, wurde vermutet, dass der Fokus dentalen Ursprungs sein könnte. Bei einer eitrigen Entzündung eines Zahnes ist der Entzündungsort im Knochen dem Druck und der Irritation, bedingt durch das Kauen, ausgesetzt. Das kann dazu führen, dass Bakterien von entzündeten Wurzelkanälen in den Blut- und Lymphstrom gepumpt werden.

Die von ihnen beschriebenen Fälle beweisen, ihrer Meinung nach, die Wichtigkeit einer systemischen Breitbandantibiotikatherapie bei solchen Krankheitsbildern.

## 4. Diskussion

In der von mir durchgesehenen Literatur finden sich zahlreiche Beweise dafür, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen infektiösen oralen Keimen und einigen Systemerkrankungen, wie bakterieller Endokarditis, KHK, Arteriosklerose, Insult und Pneumonie existiert. Große Studien dazu wurden beispielsweise von DeStefano et al(9) und Beck et al(10) durchgeführt. Im Rahmen meiner Diplomarbeit versuchte ich herauszufinden, ob eine Beziehung zwischen oraler Pathologie und einer Infektion des Auges, im Speziellen einer Uveitis, besteht.

Die meisten Beiträge, hinsichtlich dieser Fragestellung, beschäftigten sich mit dem Krankheitsbild des Mb. Behçet, da hier orale Ulzerationen in 75% der Fälle das Erstsymptom sind und innerhalb der nächsten zwei Jahre, bei 95% der Männer und 70% der Frauen, eine Augenentzündung hinzukommt.(3) Ein spezifisches auslösendes Antigen konnte von keinem Autor genannt werden, aber der am besten untersuchte verdächtige Keim ist *Streptococcus*. Eine Beziehung zwischen Infektionen durch Streptokokken und des Mb. Behçet wurde aufgrund von klinischen Beobachtungen, dass oft unhygienische orale Bedingungen, einschließlich Parodontitis, kariöse Zähne und chronische Tonsillitis, in der Mundhöhle von Behçet-Patienten gefunden wurden, vermutet.(52) Das Auftreten von aphthösen Ulzerationen basiert wahrscheinlich auf einer hypersensitiven Reaktion (TH1-Zelltyp-Aktivierung (50), verstärkte Produktion von Entzündungsmediatoren(55), Hyperaktivität der neutrophilen Granulozyten(56) u.v.m.) gegen *Streptococcus sanguinis* (seltener Serotyp KTH-1), der vermutlich auf traumatischem Wege in die orale Membran penetriert.(14) Außerdem konnten bei Erkrankten Auto-Antikörper gegen Hitzeschockproteine (65-kDa), deren Bildung vermutlich über die bakterielle Stimulation, gleichermaßen wie durch eine Kreuzreaktion mit Endothelzellen induziert wurde, gefunden werden.(71) Die meisten Läsionen sind durch eine Vaskulitis charakterisiert, danach führen Thrombose und Fibrose zu einer weiteren Schädigung der Gefäße.(7)

Eine Poststreptokokken-Syndrom-Uveitis (PSU) wurde zum ersten Mal 1991 von Cokingtin und Han beschrieben.(21) Heutzutage ist die PSU bekannt als eine immunvermittelte Antwort auf Antigene der  $\beta$ -hämolyisierenden Streptokokken der Gruppe A, ähnlich der Reaktion von anderen Poststreptokokkensyndromen wie das

Rheumatische Fieber, die Glomerulonephritis und die Polyarthritiden.(22) Mit Hilfe von Laboruntersuchungen konnte ein pathologisches Substrat gefunden werden, das die Theorie der immunvermittelten Ätiologie unterstützt. Lerner et al bewiesen eine Kreuzreaktivität von zwei Antistreptokokken-Zellwand-Antikörpern mit genetischen Proteinen der Uvea(23) und Wells' Gruppe zeigte, dass die intraperitoneale Injektion eines Peptidoglykan-Polysaccharids von Streptokokken der Gruppe A in Lewis-Ratten (=spezielle Versuchsratten) zu bilateraler Uveitis und Polyarthritiden führt.(24) Gallagher et al(26) wiederum behaupten, dass Streptokokken der Gruppe A, obwohl sie häufig vorkommende Bakterien sind, nur selten zu einer Uveitis führen. Rehman et al(22) andererseits schreiben, dass die Uveitis den Poststreptokokken-Autoimmunerkrankungen hinzugefügt wurde. Bis heute wurde über weniger als dreißig Fälle von Poststreptokokken-Uveitis in der Literatur berichtet. Im Zusammenhang mit der bekannten Epidemiologie von Streptokokkeninfektionen, scheint die Poststreptokokken-Uveitis eine Krankheit der Jugend zu sein.(29) Tinley et al (20) bezeichnen eine Kombination aus Antistreptolysin O- und anti-DNase B-Titer als sensitivsten und spezifischsten Testparameter, um eine Poststreptokokkeninfektion zu identifizieren. Nataneli et al(34) schilderten einen Fall, bei dem nicht Streptokokken der Gruppe A, sondern der Gruppe C zu einer Uveitis führten, da sie ebenfalls das superantigenetische M-Protein(36,37) in ihrer Zellmembran aufweisen.

Es existieren nur wenige Fallberichte über eine direkte hämatogene Aussaat von oralpathogenen Keimen ins Auge nach einer zahnärztlichen Behandlung.

Subramanian et Topping(38) berichten sogar von einem Fall, wo allein eine vorsorgliche professionelle Mundhygiene zu einer Endophthalmitis mit  $\alpha$ -hämolyisierenden Streptokokken führte.

Normalerweise wird die Diagnose einer endogenen Endophthalmitis nur gestellt, wenn man vom Patienten weiß, dass er immer wieder septisch ist.(44,45) Im vorigen und im von Ziakas et al(43) präsentierten Fall basierte sie auf dem Vorhandensein von ernsthaften intraokulären Entzündungen und positiven Glaskörpertrübungen bei einem gesunden Menschen.

Avisar et Savir(46) glauben, dass in ihrem Fall eines 36jährigen Mannes mit Koinzidenz von Uveitis, Pulpitis und Gingivitis, die Bakterien von den entzündeten

Wurzelkanälen, bedingt durch den Kaudruck, in den Lymph- und Blustrom gepumpt werden. Ihrer Meinung nach sei damit die Notwendigkeit einer systemischen Breitbandantibiotikatherapie bei solchen Krankheitsbildern bewiesen.

## 5. Konklusion

In der aufgelisteten Literatur konnten keine eindeutigen Beweise hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen einer Uveitis und oraler Pathologie gefunden werden. Bisherige Forschungsergebnisse und Fallberichte lassen lediglich vermuten, dass von den Bakterien am ehesten orale Streptokokken in der Lage sind, eine Uveitis auszulösen, wenn sie endogen über den Blutfluss, vom entzündlichen Fokus im Mund, ins Auge transportiert werden. Größere Studien zu diesem Thema fehlen und sollten daher durchgeführt werden.

Beim Mb. Behçet stellt man sich eine gleichzeitige Infektion eher bedingt durch spezifische immunologische Vorgänge in einem genetisch prädisponierten Körper aufgrund eines (oder mehrerer) noch unbekannt(en), ursächlichen(r) Agens(tien), wobei auch hier, neben HSV I, Streptokokken vermutet werden, vor. Zahnärzte sollten Behçetpatienten genauestens über eine richtige Mundhygiene informieren und diese auch kontrollieren, da der Verlauf der Erkrankung dadurch positiv beeinflusst werden kann.

Fallberichte, dass durch eine Verschleppung von oralen Keimen, im Rahmen einer nicht invasiven zahnärztlichen Behandlung, eine Uveitis in einem sonst gesunden Körper, verursacht werden kann, erscheinen wegen geringer Fallzahlen und nicht renommierter Quelle eher unglaubwürdig.

Trotzdem ergibt sich aus den vorliegenden Ergebnissen insofern eine klinische Relevanz, dass Augenärzte bei Uveitiserkrankungen ohne ersichtliche Ursache bei der Erhebung der Anamnese auch an eine Streptokokkeninfektion denken sollten. Bei Hinweisen darauf, wäre es von Vorteil den Antistreptolysintiter zu bestimmen und ihn während der antibiotischen Therapie zu überwachen.

Außerdem sollten Humanmediziner den Zahnentzündungen und oralen Pathologien hinsichtlich einer möglichen systemisch krankmachenden Potenz mehr Bedeutung zumessen, denn auch wenn es keine eindeutigen Beweise dafür gibt, ist es nur im Sinne des Patienten, wenn er für einen Herdbefund zum Zahnarzt überwiesen wird.

## 6. Literaturverzeichnis

- (1) Waldeyer A, Mayet A. *Anatomie des Menschen 2*. 16. Auflage, de Gruyter-Verlag: Berlin, New York 1993
- (2) Lang GK. *Augenheilkunde*. 4. Auflage, Thieme-Verlag: Stuttgart, New York 2008
- (3) Kanski JJ, *Klinische Ophthalmologie*. 6. Auflage, Urban&Fischer-Verlag: München, Jena 2008
- (4) Bork K, Burgdorf W, Hoede N. *Mundschleimhaut- und Lippenkrankheiten*. 3. Auflage, Schattauer-Verlag: Stuttgart, New York 2008
- (5) Wolf HF, Rateitschak EM & KH. *Farbatlanten der Zahnmedizin 1: Parodontologie*. 3. Auflage, Thieme-Verlag: Stuttgart, New York 2012
- (6) Deutsche Gesellschaft für Parodontologie. *Klassifikation der Parodontalerkrankungen*, 1. Auflage, Quintessenz-Verlag: Berlin 2002
- (7) Celenligil-Nazliel H, Kansu E, Ebersole JL. Periodontal findings and systemic antibody responses to oral Microorganisms in Behçet's Disease. *J Periodontol* 1999;70(12) 1449-56.
- (8) Slavkin HC, Baum BJ. Relationship of dental and oral pathology to systemic illness. *J Am Med Assoc* 2000;284:1215-17.
- (9) DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson D, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-69.
- (10) Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-37.
- (11) Grau AJ, Buggle F, Ziegler C, et al. Association between cerebrovascular ischemia and chronic and recurrent infection. *Stroke* 1997;28:1724-9.
- (12) Fourrier F, Duvivier B, Boutigny H, Roussel-Delvallez M, Chopin C. Colonization of dental plaque: a source of nosocomial infections in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1998;26:301-8.
- (13) Galeone M, Colucci R, D'erme AM, Moretti S, Lotti T. Potential infectious etiology of Behçet's disease. *Path Res Int* 2012;Article ID 595380,4 pages
- (14) Kaneko F, Oyama N, Yanagihori H, Isogai E, Yokota K, Oguma K. The role of streptococcal hypersensitivity in the pathogenesis of Behçet's disease. *Eur J Dermatol* 2008;18(5):489-98.
- (15) Isogai E, Isogai H, Kotake S, Ohno S, Kimura K, Oguma K. Role of *Streptococcus sanguis* and traumatic factors in Behçet's disease. *J Appl Res* 2003;3:64-75.

- (16) Kurauchi T, Yokota K, Matsuo T, Fujinami Y, Isogai E, Isogai H, Ohtsuki H, Oguma K. Neutrophil and lymphocyte responses to oral Streptococcus in Adamantiades-Behçet's disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005 Feb 1;43(2): 125-31.
- (17) Suga Y, Tsuboi R, Kobayashi S, Ogawa H. A case of Behçet's disease aggravated by gingival infection with methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Br J Dermatol* 1995 Aug;133(2):319-21.
- (18) Tunç R, Uluhan A, Melikoğlu M, Ozyyazgan Y, Özdoğan H, Yazici H. A reassessment of the International Study Group criteria for the diagnosis (classification) of Behçet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* 2001;19(24):45-7.
- (19) Rodman OG. Systemic bacterial and nonvenereal spirochetal infections. *Dermatology* (Moschella SL, Hurley HJ, eds), 3rd edn. 1992; 751-2.
- (20) Tinley C, Van Zyl L, Grötte R. Poststreptococcal syndrome uveitis in South African children. *Br J Ophthalmol* 2012 Jan;96(1):87-9.
- (21) Cokingtin CD, Han DP. Bilateral nongranulomatous uveitis and a post streptococcal syndrome. *Am J Ophthalmol* 1991;112:595-6.
- (22) Rehman S Ur, Anand S, Reddy A et al. Poststreptococcal syndrome uveitis: a descriptive case series and literature review. *Ophthalmology* 2006;113:701-6.
- (23) Lerner MP, Donoso LA, Nordquist RE et al. Immunological mimicry between retinal S-antigen and group A streptococcal M proteins. *Autoimmunity* 1995;22:95-106.
- (24) Wells A, Pararajasegaram G, Baldwin M et al. Uveitis and arthritis induced by systemic injection of streptococcal cell walls. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1986;27:921-5.
- (25) Holland GN. Recurrent anterior uveitis associated with streptococcal pharyngitis in a patient with history of poststreptococcal syndrome. *Am J Ophthalmol* 1999;127:346-7.
- (26) Gallagher MJ, Muqit MM, Jones D et al. Post-streptococcal uveitis. *Acta Ophthalmol Scand* 2006;84:424-8.
- (27) O'Loughlin RE, Roberson A, Cieslak PR et al. The epidemiology of invasive group A streptococcal infection and potential vaccine implications: United States, 2002-2004. *Clin Infect Dis* 2007;45:853-62.
- (28) Edelsten C. Uveitis. In: Tayler D, Hoyt C, eds. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005:408-22.
- (29) Fretzayas A, Moustaki M, Stefos E, Dermitzaki E, Nicolaidou P. Uveitis: an isolated complication of post-streptococcal syndrome. *Annals of Tropical Paediatrics* 2010;30(2):153-5.

- (30) Hamade IH, Elkum N, Tabbara KF. Causes of Uveitis at a referral center in Saudi Arabia. *Ocular Immunol Inflamm* 2009;17:11-16.
- (31) Hahn RG, Knox LM, Forman TA. Evaluation of post-streptococcal illness. *Am Fam Physician* 2005;71:1949-54.
- (32) Guilherme L, Ramasawmy R, Kalil J. Rheumatic fever and rheumatic heart disease: genetics and pathogenesis. *Scand J Immunol* 2007;66:199-207.
- (33) Fox A, Hammer MH, Lill P, Burch TG. Experimental uveitis. *Arch Ophthalmol* 1984;102:1063-7.
- (34) Nataneli N, Aguilera ZP, Rosenbaum PS, Goldstein T, Mayers M. Poststreptococcal keratouveitis associated with group C streptococcus pharyngitis. *Clin Ophthalmol* 2011;5:1257-9.
- (35) Mackie SL, Keat A. Poststreptococcal reactive arthritis: what is it and how do we know? *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(8):949-54.
- (36) Bisno AL, Collins CM, Turner JC. M proteins of group C streptococci isolated from patients with acute pharyngitis. *J Clin Microbiol* 1996;34(10):2511-5.
- (37) Phillips GN Jr, Flicker PF, Cohen C, Manjula BN, Fischetti VA. Streptococcal M proteins: alpha helical coiled structure and arrangement on the cell surface. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981;78(8):4689-93.
- (38) Subramanian ML, Topping TM. Endogenous endophthalmitis after routine dental cleaning. *Arch Ophthalmol* 2003 Apr;121(4):576-7.
- (39) Okada AA, Johnson RP, Liles WC, et al. Endogenous bacterial endophthalmitis: report of a ten year retrospective study. *Ophthalmology* 1994;101:832-8.
- (40) Samson CM, Foster CS. Masquerade syndromes: endophthalmitis. In: Foster CS, Vitale AT, eds. *Diagnosis and Treatment of Uveitis*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co; 2002:528-36.
- (41) Ishak MA, Zablit KV, Dumas J. Endogenous endophthalmitis caused by *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Can J Ophthalmol* 1986;21:284-6.
- (42) May DR, Peyman GA, Motilal R, Friedman E. Metastatic *Peptostreptococcus intermedius* endophthalmitis after a dental procedure. *AM J Ophthalmol* 1978;85:662-5.
- (43) Ziakas NG, Tzetzis D, Boboridis K, Georgiadis NS. Endogenous *group G Streptococcus* endophthalmitis following a dental procedure. *Eur J Ophthalmol* 2004;14:59-60.
- (44) Greenwald MJ, Wohl LG, Sell CH. Metastatic bacterial endophthalmitis: a contemporary reappraisal. *Surv Ophthalmol* 1986;31:81-101.

- (45) Lee SY, Chee SP. *Group B Streptococcus* endogenous endophthalmitis. Case reports and review of the literature. *Ophthalmology* 2002;109:1879-86.
- (46) Avisar R, Savir H. Coincidence of uveitis, dental pulpitis and gingivitis. *Harefuah* 1992 Feb 2;122(3):161-2.
- (47) Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *New Engl J Med* 1999;341(17):1284-91.
- (48) Idil A, Gürler A, Boyvat A et al. The prevalence of Behçet's disease above the age of 10 years: the results of a pilot study conducted at the park primary health care center in Ankara, Turkey. *Ophthalmic Epidemiology* 2002;9(5):325-31.
- (49) Azizlerli G, Köse A, Sarica R et al. Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42(10):803-6.
- (50) Pay S, Şimşek I, Erdem H, Dinç A. Immunopathogenesis of Behçet's disease with special emphasize on the possible role of antigen presenting cells. *Rheumatol Int* 2007;27(5):417-24.
- (51) Kulaber A, Tugal-Tutkun I, Sibel P et al. Pro-inflammatory cellular immune response in Behçet's disease. *Rheumatol Int* 2007;27(12):1113-8.
- (52) Mumcu G, Inanc N, Yavuz S, Direskeneli H. the role of infectious agents in the pathogenesis, clinical manifestations and treatment strategies in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(4):27-33.
- (53) Yoshikawa K, Kotake S, Sasamoto Y, Ohno S, Matsuda H. Close association of *Streptokokkus sanguis* and Behçet's disease. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1991;95(12):1261-67.
- (54) Kurokawa MS, Suzuki N. Behçet's disease. *Clin Exp Med* 2004;4(1):10-20.
- (55) Bank I, Duvdevani M, Livneh A. Expansion of  $\gamma\delta$  T-cells in Behçet's disease: role of disease activity and microbial flora in oral ulcers. *J Lab Clin Med* 2003;141(1):33-40.
- (56) Zierhut M, Mizuki N, Ohno S et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2003;60(9):1903-22.
- (57) Xiang M, Zhou I, Peng YW, Eddy RL, Shows TB, Nathans J. Brn-3b: a POU domain expressed in a subset of retinal ganglion cells. *Neuron* 1993;11(4):689-701.
- (58) Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet's disease in Germany – Current pathogenic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006;4:49-64.
- (59) Kaneko F, Kaneda T, Ohnishi O, Kishiyama K, Takashima I, Fukuda H, Kado Y. Infection allergy in Behçet's disease (1). *Jpn J Allergol* 1978;27:440-50.

- (60) Isogai E, Ohno S, Takashi K, Yoshikawa K, Turumizu T, Isogai H, Yokota Y, Hashimoto T, Shimizu H, Matsuda H, Fujii N, Yamaguchi M, Oguma K. Close association of *Streptococcus sanguis* uncommon serotypes with Behçet's disease: *Bifidobacteria Microflora* 1990;9:27-41.
- (61) Hirohata S, Oka H, Mizushima Y. Streptococcal antigens stimulate production of IL-6 and interferon- $\gamma$  by cells from patients with Behçet's disease. *Cell Immunol* 1992;140:410-9.
- (62) Yokota K, Hayashi S, Fujii N, Yoshikawa K, Kotake S, Isogai E, Ohono S, Araki Y, Oguma K. Antibody response to oral streptococci in Behçet's disease. *Microbiol Immunol* 1992;36:815-22.
- (63) Tojo M, Yanagihori H, Zheng X, Oyama N, Isogai E, Kimura K, Nakamura K, Kaneko F. Bes-1 DNA fragment encoding streptococcal antigen in skin lesions from patients with Behçet's disease. *J Apl Res* 2003;3:232-8.
- (64) Kaneko F, Takahashi Y, Muramatsu Y, Miura Y. Immunological studies on aphthous ulcer and erythema nodosum-like eruptions in Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1985;113:303-12.
- (65) Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, Oyama N, Takahashi K, Nakamura K, Kaneko F. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behçet's disease and other related inflammatory disease. *Acta Derm Venereol* 2003;83:1-4.
- (66) Sohn S, Lee ES, Bang D, Lee S. Behçet's disease-like symptoms induced by the herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998;8:21-3.
- (67) Aoki K, Choo S. Studies on the construction and past history of patients with Behçet's disease. *Acta Soc Ophthalmol* 1972;76:1608-12.
- (68) Yokota K, Oguma K. IgA protease produced by *Streptococcus sanguis* and antibody production against IgA protease in patients with Behçet's disease. *Microbiol Immunol* 1997;41:925-31.
- (69) Katsantonis J, Adler Y, Orfanos CE, Zouboulis CC. Adamantiades-Behçet's disease: serum IL-8 is a more reliable marker for disease activity than C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate. *Dermatology* 2000;201:37-39.
- (70) Sugi-Ikai N, Nakazawa M, Nakamura S, Ohno S, Minami M. Increased frequencies of interleukin-2 and interferon-gamma producing T cells in patients with active Behçet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999;118:451-7.
- (71) Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein *Streptococcus sanguis* and the corresponding antibodies in Behçet's syndrom. *Infect Immun* 1991;59:1434-41.
- (72) <http://www.apotheken-umschau.de/multimedia/177/28/151/6135537681.jpg>