

**Aus der Klinik für
Dermatologie, Venerologie und Allergologie / Immunologisches Zentrum
Städtisches Klinikum Dessau**

und dem

**Institut für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
der Medizinischen Fakultät Charité– Universitätsmedizin Berlin**

DISSERTATION

**Epidemiologie des Morbus Adamantiades-Behçet
in Deutschland und Berlin
Klinische Befunde von 590 Patienten
aus dem gesamten Bundesgebiet und Berlin**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nestor Papoutsis

aus Berlin

Gutachter/in: 1. Prof. Dr. med. C. C. Zouboulis
 2. Prof. Dr. med. N. Bechrakis
 3. Priv.-Doz. Dr. med. L. Krause

Datum der Promotion: 08.04.2011

*Meinen lieben Eltern
Georgios und Assimina,
meinem Bruder Vassilios,
meiner Frau Vesna und
meinem Sohn Georgios
gewidmet*

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Christos C. Zouboulis (Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie / Immunologisches Zentrum des Städtischen Klinikums Dessau) danke ich für die freundliche Überlassung des Themas. Ich möchte mich für die umfangreiche fachliche Unterstützung und für die unkomplizierte und entgegenkommende Betreuung bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Andreas Altenburg (Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie / Immunologisches Zentrum des Städtischen Klinikums Dessau) und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Lothar Krause (Klinik für Augenheilkunde des Städtischen Klinikums Dessau) für ihre Beiträge zum Patientenkollektiv bedanken.

Ich danke ebenfalls Herrn Prof. Dr. rer. nat. Peter Martus, Herrn Dieter Augustin (Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin) und Herrn Helmut Orawa (Koordinierungszentrum für Klinische Studien, Charité-Universitätsmedizin Berlin) für die freundliche fachliche Unterstützung bei statistischen Fragen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder, meiner Frau und meinem Sohn, die mir alle Kraft und Inspiration gaben.

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	HISTORISCHE DARSTELLUNG	3
	1. Vorbemerkungen	3
	2. Erstbeschreiber	3
	2.1. Benediktos Adamantiades	3
	2.2. Andere Beobachtungen	4
	3. Anmerkungen	5
	4. Andere Beobachtungen	6
III.	AKTUELLER KENNTNISSTAND	9
	1. Vorkommen und epidemiologisches Verhalten	9
	1.1. Prävalenz	9
	1.2. Geschlechtsverteilung und Erstmanifestationsalter	13
	2. Klinische Symptomatik	15
	2.1. Allgemeinsymptomatik	15
	2.2. Mukokutane Manifestationen	16
	2.2.1 Orale Aphthen	16
	2.2.2 Genitalulzera	17
	2.2.3 Kutane Manifestationen	17
	2.2.3.1 Pathergie-Phänomen	17
	2.3. Manifestationen der übrigen Organe	20
	2.3.1. Okuläre Manifestationen	20
	2.3.2. Arthritische Manifestationen	21
	2.3.3. Angio- bzw. Phlebologische Manifestationen	22
	2.3.4. ZNS- und neurologische Manifestationen	22
	2.3.5. Gastrointestinale Manifestationen	23
	2.3.6. Kardiale Manifestationen	23
	2.3.7. Pneumologische Manifestationen	23
	2.3.8. Nephrologische Manifestationen	23
	2.3.9. Befall weiterer Organe	23
	3. Verlauf und Prognose	24

IV.	DIAGNOSESTELLUNG UND KLASSIFIKATION	25
V.	EIGENES PATIENTENGUT	27
VI.	METHODEN	28
	1. Zahlenquellen zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz	28
	2. Statistische Verfahren zur Auswertung der Ergebnisse	28
VII.	ERGEBNISSE	34
	1. Auswahl der Diagnosekriterien	34
	2. Nationalitäten und ethnische Herkunft	34
	3. Häufigkeit der Erkrankung	36
	4. Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter	39
	4.1. Geschlechtsverteilung	39
	4.2. Manifestationsalter	40
	5. Entwicklungsdauer	43
	5.1. Alter bei Zweitmanifestation	43
	5.2. Alter bei Vollerkrankung	43
	5.3. Alter bei Diagnosestellung	44
	5.4. Dauer der Erstmanifestation bis Vollerkrankung	44
	5.5. Dauer der Erstmanifestation bis Diagnosestellung	44
	5.6. Dauer Diagnosestellung bis Vollerkrankung	45
	6. Familiäres Vorkommen der Erkrankung	47
	7. Art und Häufigkeit mukokutaner Manifestationen	51
	8. Art und Häufigkeit nicht-dermatologischer Manifestationen	56
	9. Prognose	67
	9.1. Auftreten von schweren Komplikationen	67
	9.2. Art der Erst- und Zweitmanifestation und ihre Bedeutung für die Diagnosestellung	68
	10. Vorkommen von HLA-Antigenen und ihre Bedeutung als Prognosemarker	73
	11. Vorkommen von Antikardiolipin-Antikörpern und ihre Bedeutung als Prognosemarker	93
VIII.	DISKUSSION	99
IX.	ZUSAMMENFASSUNG	120
X.	LITERATUR	122

I. EINLEITUNG

Der Morbus Adamantiades-Behçet ist eine seltene multisystemische und inflammatorische Erkrankung vom Typ einer Systemvaskulitis. Die Krankheit ist durch polysymptomatische und chronisch-progredient verlaufende entzündliche Prozesse charakterisiert, die jedes Gewebe und Organ des Körpers befallen können. Orale Aphthen, Genitalulzera und Iritis mit Hypopyon sind deren klinische Hauptmanifestationen und werden als Kardinalsymptome der Erkrankung angesehen. Wechselnde Phasen von Exazerbationen oder völliger Beschwerdefreiheit sind charakteristisch für die Erkrankung. Während in milden Fällen der gesamte klinische Verlauf hauptsächlich mit oralen Aphthen, Genitalulzera und kutanen Läsionen assoziiert und begleitet wird (mukokutane Form), kann die in über 50% der Patienten häufig bilateral auftretende Augenmanifestation zu Visusverlust und zur Blindheit führen. Nach mehrjährigen Bestehen der Erkrankung kann diese in eine prognostisch ungünstige systemische Form mit gastrointestinalen, kardialen, pulmonaren, zentralnervösen sowie weitere der Vitalfunktion bedrohende Manifestationen übergehen, die zu schweren Komplikationen und auch zum Tode der Patienten führen können [340].

Während weltweit hauptsächlich ein sporadisches Auftreten der Erkrankung beobachtet wird, ist die Erkrankung in Populationen bzw. Ländern, die entlang des Verlaufes der antiken Seidenstrasse (ehemalige Handelsstrasse zwischen dem ehemaligen Konstantinopel - heutiges Istanbul - und dem Fernen Osten) liegen, endemisch, was dieser Krankheit auch den Beinamen der „Silk road disease“ gab [229,230]. Somit zeigen die Länder des Mittelmeerraumes, insbesondere des östlichen Mittelmeerraumes (Libanon, Israel, Ägypten und global vorrangig die Türkei), als auch Länder des Vorderen Orients bzw. Mittleren Ostens (Saudi Arabien, Irak, einschließlich des Irans), bis hin zum Fernen Osten (Korea, Japan, Taiwan) auch die höchsten Prävalenzen. Die Prävalenzen bewegen sich zwischen 20-420/100.000 Einwohner in der Türkei, zwischen 0,99-30/100.000 Einwohner im Fernen Osten Asiens (Japan, Taiwan, China, Korea), zwischen 1,35-146,4/100.000 Einwohnern im Vorderen Orient (Kuwait, Irak, Saudi-Arabien, Iran und Israel) während lediglich 0,12-0,33/100.000 Einwohner in den USA bzw. in der US-amerikanischen Bevölkerung und zwischen 0,24-7,5/100.000 Einwohner in Europa betroffen sind [Tabelle 2]. Trotzdem ist in den letzten Jahrzehnten eine stetige Zunahme der Inzidenz auch in Nord- und Mitteleuropa als auch der übrigen industrialisierten Welt außerhalb des geografischen Einzugsgebiet der antiken Seidenstrasse zu beobachten, wofür auch eine steigende Anzahl von Publikationen aus diesen Ländern, für diese ehemals als exotisch angesehene Krankheit, spricht.

Hippokrates von Kos [106] beschrieb schon in der Antike den vollen Symptomenkomplex, dennoch geriet die Krankheit lange Zeit in Vergessenheit, sodass erst im Jahre 1930 bzw. 1931 [2,3] eine Erst- bzw. Neubeschreibung in der neueren Zeit durch Benediktos Adamantiades (1875-1962) der Erkrankung als eigene Krankheitsentität erfolgte.

Die Ätiologie dieser Krankheit verbleibt nach wie vor unbekannt, und es wird eine genetische Prädisposition in Kombination mit umweltfaktoriellen Triggern diskutiert [188,232,331]. Dabei werden bakterielle (Streptokokken u. ins. Streptococcus sanguis [2,3,20,186] sowie Mycoplasma fermentans [341]), virale [40] so z.B. Herpes simplex virus 1 [93,298] und Varizella Zoster [7], als auch andere Umweltgifte unterschiedlicher Herkunft als auslösende Noxen vermutet oder in Zusammenhang gebracht, die ausgehend einer Fokalinfection bei vorhandener genetischer Prädisposition (HLA B-5 und insbesondere dessen Splitterantigen HLA B-51) [232] zu einer Freisetzung von Antigenantikörperkomplexen in den Kreislauf führen, die über eine Immunkomplexvaskulitis eine generalisierte Erkrankung hervorruft.

Immunogenetische Ergebnisse und Hauptausbreitungsgebiet der Krankheit haben dabei zu der Annahme einer Einschleppung und Verbreitung dieser durch ehemals wandernde Nomadenstämmen aus dem Altai-Gebirge entlang der antiken „Seidenstraße“ geführt [64,231,232].

Das gleichzeitige Fehlen einheitlicher Diagnosekriterien und krankheitsbeweisender Laborparameter, und die Tatsache der seltenen Konfrontation des Deutschen Arztes mit dieser Erkrankung, und der damit verbundenen Unkenntnis, aber auch das sehr breite und unterschiedliche Spektrum von klinischen Erscheinungsbildern der Patienten erschweren und verzögern die Diagnosestellung, und verschlechtern damit entscheidend die Prognose der Patienten. Die Vielfältigkeit des Spektrums der Klinik des Morbus Adamantiades-Behçet beansprucht in vielen Fällen fächerübergreifend eine dermatologische als auch eine rheumatologische, gastroenterologische, pulmonologische, ophthalmologische und neurologische ärztliche Versorgung. So können unter anderem neurologische Ausfälle des Morbus Adamantiades-Behçet wie z.B. periphere Polyneuropathien und Parästhesien solche der Multiplen Sklerose ähneln bzw. „maskieren“ und die Erkrankung sollte auch deswegen als Differentialdiagnose dessen in Anbetracht gezogen werden [28].

Die Diagnose wird durch den erfahrenen Arzt mit Hilfe klinischer Kriterien gestellt. Umso mehr gewinnt sie für den Deutschen Arzt durch die in den letzten Jahrzehnten eingewanderten Populationen aus Südosteuropa, dem Vorderen Orient und dem Fernen Osten nach Deutschland noch zusätzlich an Bedeutung.

Die vorliegende Arbeit gliedert sich in drei Hauptteile:

Der erste Teil beschäftigt sich mit der historischen Darstellung, den aktuellen Kenntnisstand bezüglich der Epidemiologie im internationalen Vergleich, der Manifestationsformen des klinischen Bildes, den Diagnosekriterien und der Klassifikation der Erkrankung und mit der Methodik der Arbeit.

Der zweite Teil der Arbeit umfasst eigene Ergebnisse klinischer Untersuchungen an 590 Patienten aus Berlin und anderen Zentren aus dem gesamten Bundesgebiet. Dabei werden neue Epidemiologische Daten für Berlin und das Bundesgebiet, neue klinische Befunde und neue Erkenntnisse hinsichtlich der Prognose dabei mitgeteilt. Besonderes Augenmerk wurde hierbei auf die deutschen und türkischen Patienten und diesmal erstmalig auch den weiteren in Deutschland lebenden ausländischen Patienten erörtert.

Im dritten Teil der Arbeit, der Diskussion, werden die klinischen Merkmale der Patienten erörtert. Neue prognostische Marker werden dabei erarbeitet.

II. HISTORISCHE DARSTELLUNG

1. Vorbemerkungen

Schon in der Antike schrieb Hippokrates von Kos (460-377 v.Chr.) im siebten Fall des dritten Epidemion-Buchs (Abb.1):

„Es gab auch andere febrile Erkrankungen, die im folgendem beschrieben werden. Der Mund vieler Patienten war von aphthösen Ulzerationen befallen. Um die Genitalien waren viele purulente Geschwüre sowie Furunkel außerhalb und innerhalb und um die Leisten zu sehen. Dazu gab es eine wässrige Augenentzündung mit chronischem Verlauf und Schmerzen sowie Wucherungen an den Augenlidern – außerhalb und innerhalb – die das Sehvermögen vieler Patienten minderten. Diese Läsionen werden mykotische Wucherungen genannt. Reichliche Wucherungen wuchsen auch auf den anderen Ulzerationen, besonders auf den Geschwüren im Genitalbereich. Viele Karbunkel wuchsen im Sommer sowie andere Läsionen, die septische Läsionen genannt werden. Es gab auch größere Ekthymata und große herpetische Veränderungen bei vielen Patienten“.

ἮΣΑΝ ΔΕ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΠΥΡΕΤΟΙ ΠΕΡΙ ὼΝ ΓΕΓΡΑΨΕΤΑΙ. ΣΤΟΜΑΤΑ ΠΟΛΛΟΙΣΙΝ ΑΦΘΟΔΕΑ, ΕΛΚΩΔΕΑ. ΡΕΥΜΑΤΑ ΠΕΡΙ ΑΙΔΟΙΑ ΠΟΛΛΑ, ΕΛΚΩΜΑΤΑ, ΦΥΜΑΤΑ ΕΞΩΘΕΝ, ΕΣΩΘΕΝ· ΤΑ ΠΕΡΙ ΒΟΥΒΩΝΑΣ. ΟΦΘΑΛΜΙΑΙ ΥΓΡΑΙ, ΜΑΚΡΟΧΡΟΝΙΟΙ ΜΕΤΑ ΠΥΝΩΝ. ΕΠΙΦΥΣΙΕΣ ΒΛΕΦΑΡΩΝ ΕΞΩΘΕΝ, ΕΣΩΘΕΝ, ΠΟΛΛΩΝ ΦΘΕΙΡΟΝΤΑ ΤΑΣ ΟΨΙΑΣ, Α ΣΥΚΑ ΕΠΟΝΟΜΑΖΟΣΙΝ. ΕΦΥΕΤΟ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙ ΤΩΝ ΑΛΛΩ ΕΛΚΕΩΝ ΠΟΛΛΑ ΚΑΙ ΕΝ ΑΙΔΟΙΟΙΣΙΝ. ΑΝΘΡΑΚΕΣ ΠΟΛΛΟΙ ΚΑΤΑ ΘΕΡΟΣ ΚΑΙ ΑΛΛΑ, Α ΣΗΨ ΚΑΛΕΙΤΑΙ. ΕΚΘΥΜΑΤΑ ΜΕΓΑΛΑ. ΕΡΠΗΤΕΣ ΠΟΛΛΟΙΣΙ ΜΕΓΑΛΟΙ.

Abbildung 1. Beschreibung der Krankheit bei Hippokrates von Kos (altgriechischer Text), Epidimion-Buch III, Fall 7

Der Text zeigt deutlich, dass Hippokrates Fälle mit einem Symptomenkomplex beschrieb, die eindeutig mit denen des Morbus Adamantiades-Behçet vergleichbar sind. Die Vermutung liegt nahe, dass die Krankheit schon in der Antike bekannt war und dort auch ihren Ursprung hat. Den Hinweis eines Zusammenhanges dieser Beobachtungen von Hippokrates mit dem Morbus Adamantiades-Behçet lieferte der Ophthalmologe A. Feigenbaum im Jahre 1956 [106]. Dabei benutzte er die erste Übersetzung des altgriechischen Textes in die englische Sprache des Chirurgen F. Adams aus dem Jahre 1849 [338].

2. Erstbeschreiber

2.1. Benediktos Adamantiades

Der griechische Ophthalmologe Benediktos Adamantiades (1875-1962) stellte am 15. November 1930 in dem Vortrag „Ein Fall rezidivierender Iritis mit Hypopyon“ auf der Jahrestagung der Ärztlichen Vereinigung in Athen den Fall eines 20jährigen Mannes vor und beschrieb dabei die drei Kardinalsymptome (Trisymptomenkomplex) der Erkrankung [2]. In seinem Vortrag, dessen Fall in den Annalen der Vereinigung im gleichen Jahr publiziert wurde, beschrieb er im einzelnen die binnen dreier Jahre verlaufende Entwicklung eines

Ödems und mehrerer Ulzerationen (vom ihm als Thrombophlebitis gedeutet) des linken Unterschenkels, eine bilaterale rezidivierende Iritis mit Hypopyon, die schließlich zur Optikusatrophie mit Erblindung führte, rezidivierende vernarbende Genitalulzera (am Skrotum), rezidivierende orale Aphthosen und rezidivierende sterile wechselseitigen Hydrarthrose der Knie, die mehrmals punktiert wurden. Das Punktat der Knie als auch die Flüssigkeit der vorderen Augenkammer wurde in der Kultur und im Tierversuch am Meerschweinchen getestet und erwiesen sich steril, während in den Genitalulzerationen am Skrotum und in einem Tonsillarabszeß Staphylokokken nachgewiesen wurden. Dies führte ihn zur der Hypothese einer Fokalinfection bakterieller Genese, die Gilbert initiierte und Adamantiades mit ihm teilte. Adamantiades beschrieb das in unterschiedlichen Zeitabständen auftretende Hypopyon als Hauptsymptom, welches ohne größere reaktiver Phänomene bleibt und relativ schnell resorbiert werde. Jedes Rezidiv hinterlasse mehr oder weniger bleibende Dauerschäden und führe letztlich zur Erblindung, wobei die Vielzahl der angewandten therapeutischen Schemata eine gewisse Unsicherheit gegenüber dem Kausalfaktor dieser Erkrankung zeige [91,166,329,331,332,336,337,338].

Adamantiades beschrieb in diesem Vortrag anhand des Falles erstmalig einen vollständigen und den heutzutage bekannten Trisymptomenkomplex (die Symptome der Augenmanifestation, der oralen Aphthen und die der Genitalulzera), und kam in der Zusammenfassung seiner Publikation zum Schluss, dass die Symptome der „skrotalen Eruptionen, die Gelenkergüsse und die Iritisschübe vom gleichen Typ sind“, und ordnete diese somit einer neuen eigenen Krankheitsentität (Krankheit sui generis) zu. Dieser Fall wurde auch im darauf folgenden Jahr (1931) in der französischen Zeitschrift „Annales d’Oculistique“ publiziert [3].

2.2. Andere Beobachtungen

Sechs Jahre später hat der türkische Dermatologe Hulûsi Behçet (1889-1948) am 11.Mai 1937 mit dem Mikrobiologen Braun in der Sitzung der Dermatologischen Gesellschaft von Istanbul einen aus Oralen Aphthen, genitalen Ulzerationen und Hypopyon Uveitis bestehenden 3-Symptomenkomplex am Fall einer 34 Jahre alten Patientin mit seit sieben Jahren intermittierender Problematik vorgestellt. Die Beobachtungen an zwei weiteren Patienten wurden im selben Jahr in der „Dermatologischen Wochenschrift“ unter den Titel „Über rezidivierende aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien“ veröffentlicht [40]. Behçet nahm im Gegensatz zu Adamantiades an, dass die Erkrankung viraler und nicht wie Adamantiades bakterieller Ätiologie wäre. Beide Annahmen wurden bis heute nicht bewiesen. Interessanterweise fand in der Literaturliste Behçets die Erstpublikation von Adamantiades aus dem Jahre 1931 Erwähnung.

Behçets unermüdliche, permanente und stetige Präsenz auf internationalen Kongressen und seine ärztlich wissenschaftlichen Tätigkeiten in Deutschland zur Zeit der damals für griechische Autoren unter anderem schwierigen Verhältnisse während des zweiten Weltkrieges und davor im Dritten Reich und der deutschsprachigen Dominanz Behçets persönlicher Kontakte, während Adamantiades in Französisch und Griechisch publizierte, ließen Adamantiades’ Entdeckungen unbeachtet und Behçets Veröffentlichungen durch Deutsche Ärzte bzw. andere Ärzte im Einzugsbereich derer in den Vordergrund geraten und mehr Beachtung schenken, so dass Jensen aus Dänemark im Jahre 1941 als erster spontan ohne jegliche internationale und gegenseitige wissenschaftliche Übereinkunft von Medizinern in den Titel seiner Veröffentlichung das Eponym „Behçet Syndrom“ hineinbezog [338]. Während der folgenden Jahre kamen weitere Veröffentlichungen vornehmlich aus

Deutschland bzw. von Autoren mit Bezug zu Deutschland hinzu, unter anderem 1944 Ephraim aus Israel, 1946 Ollendorf Curth aus den USA und schließlich auch 1946 Feigenbaum und Kornblüth [104,270], was alles zu einem starken Bekanntheitsgrad Behçets Beiträge führte. Anmerkend ist zu erklären, dass damals in den Jahrzehnten vor und nach der Jahrhundertwende (bis zum Ende des zweiten Weltkrieges) Berlin eines der führenden Zentren der Medizin war. Behçet hatte im Jahre 1936 sich in Berlin aufgehalten und in der Dermatologischen Wochenschrift bezüglich der Erkrankung mit dem Trisymptomenkomplex erstmalig im Jahre 1937 publiziert, allerdings schrieb er der Erkrankung einer bis heute nicht bewiesenen viralen Ätiologie zu, während Adamantiades und Hippokrates eine bakterielle Ätiologie vermuteten.

Schließlich wurde auf Vorschlag von Prof. Mischner der Medizinischen Fakultät Zürich, auf dem Internationalen Medizin Kongress in Genf im Jahre 1947, das von Benediktos Adamantiades erstmalig in der Neuzeit beschriebene Krankheitsbild ohne Berücksichtigung seines Betrages als Morbus Behçet benannt [270].

Seit 1940 wurde in den folgenden 35 Jahren aus Deutschland nur ein einziger Fall von Schuermann aus Würzburg im Jahre 1953 berichtet. D. Djawari und O.P. Hornstein aus der Hautklinik in Erlangen weckten das Interesse ab 1974-1984 für die Erkrankung in Deutschland erneut. Von 1984 bis 1990 beschäftigten sich auch W. Kirch und U. Dührsen aus der Medizinischen Klinik der Universität Essen mit der Erkrankung. Außerdem veröffentlichten zahlreiche deutsche Gruppen seit 1981 aus München, Tübingen, Vogelsang, Frankfurt a. M., Münster, Garmisch-Partenkirchen, Wuppertal und Köln Arbeiten über die Erkrankung in den folgenden 15 Jahren [332].

Seit 1987 befasst sich das Universitätsklinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin, die heutige Charité, intensiv mit dem Morbus Adamantiades-Behçet. Die Klinik ist gleichzeitig Gründungssitz des im Jahr 1990 gegründeten „Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet“, welches heute in Dessau sitzt.

3. Anmerkungen

International existiert eine Dichotomie bezüglich der Bezeichnung dieser Erkrankung. Während hauptsächlich griechische Autoren aber auch mittlerweile sehr viele andere, die medizinhistorische Gerechtigkeit walten lassen wollen, in das Eponym Benediktos Adamantiades neben dem von Behçet miteinbeziehen, also immer beide Namen erwähnen und somit auch Anerkennung für die Verdienste Behçets aussprechen, werden von türkischen Autoren die Verdienste von Adamantiades völlig ignoriert, teilweise bestritten oder zurückgewiesen [104] und bei keinem türkischen Autor in deren Publikation erwähnt, außer zweier [338].

Dilsen erwähnte Adamantiades in einer Darstellung der Geschichte der Erkrankung, jedoch als einen von 15 Vorgängern, die mehr oder weniger zufällig den Symptomenkomplex beschrieben und diesen einer anderen Erkrankung wie einer Staphylokokkeninfektion oder Allergie zuschrieben. „Keiner fasste die Trias als Krankheit sui generis auf“. Andere unter anderem H. Yazici sehen in Adamantiades einen Staatsbürger des Osmanischen Reiches, denn Adamantiades wurde in Proussa, dem heutigen Bursa in der Türkei und außerdem der ersten Hauptstadt des Osmanischen Reiches, wie gerne erwähnt wird, geboren. In der Tat erfüllte Adamantiades als Abkömmling einer alteingesessenen griechischen Familie aus Proussa im Osmanischen Reich seine staatsbürgerlichen Pflichten und war als Arzt während des Ersten Weltkrieges in einem Feldlazarett der Osmanen tätig. Wegen Krankheit jedoch wurde er nach

einem Jahr Dienst entlassen, so dass er sich erneut seiner griechischen als auch türkischen Patienten in Proussa widmete. Aufgrund seiner Verdienste an seinen Landsleuten und einer ihm unterstellten Kollaboration mit Griechenland wurde er anschließend von den herrschenden Osmanen bis ans Ende des Krieges nach Anatolien in die Osttürkei verschickt, um dort im unterentwickelten Gebiet ärztlichen Dienst zu leisten. 1922 schließlich nach erneutem Ausbruch des Griechisch-Türkischen Krieges wurde Haftbefehl auf Adamantiades erlassen. Adamantiades flüchtete nach Athen rechtzeitig und verblieb dort bis an sein Lebensende [329,336,337,338].

Der allseits bekannte historische Konflikt der benachbarten Staaten macht leider auch in akademischen Kreisen und genauso auch vor der Medizin keinen Halt. Politische Einstellungen der türkischen Seite verweigern eine gebührende wissenschaftliche Anerkennung von Benediktos Adamantiades. Die von uns verwendete Doppelbezeichnung in das Eponym ist ein gerechter und diplomatischer Kompromiss, der leider nicht honoriert wird. Dabei wird auf den Alleinanspruch „Adamantiades“ im Eponym bewusst verzichtet, um auch den Beitrag Behçets zu würdigen, während leider aus Unkenntnis sich der „Allein-Begriff“ Behçet schon international weit eingeschliffen hat, und gerade auch deswegen als auch wegen des Entgegenkommens unsererseits, sollten der Gerechtigkeit und der Wahrheit willens auch nicht Adamantiades' Beiträge unterschlagen werden.

4. Andere Beobachtungen

Zouboulis [331] konnte in einer retrospektiven Studie über 40 Patienten mit Symptomenkomplexen entdecken, die nach aktuellen Kriterien eine nachträgliche Diagnosestellung eines Morbus Adamantiades-Behçet ermöglichen (Tabelle1). Diesen Beobachtungen wurden weitere der Zhong-Zhong aus China, N.Gözcü und Frank, A. Francheschetti und M. Valerio und A. Proppe hinzugefügt.

Tab. 1. Historischer Überblick ähnlicher und anderer Beobachtungen (auszugw. aus [331])

Jahr	Autor(en)	Ort	Quelle	Beschreibung
5. Jh. v. Chr.	Hippokrates von Kos	Antikes Griechenland	[106]	Urogenitale Ulzerationen wurden mit okulären Manifestationen in Zusammenhang gebracht, weiteres siehe oben im Text
2. Jh. n. Chr.	Zhong-Zhong	China	[270]	Krankheitsähnliche Beschreibung
1772	J. Janin	Lyon	[153]	Rezidivierende Hypopyon-Iritis (1 Patient)
1895	I. Neumann	Wien	[219]	Rezidivierende mukokutane Manifestationen (3 Patientinnen)
1895	O. Christlieb	Würzburg	[68]	Rezidivierende mukokutane Manifestationen (1 Patientin)
1906	W. Reis	Bonn	[255]	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, Monoarthritis, kutane Manifestationen, Allgemeinsymptomatik (1 Patient)
1908	L. Blüthe	Heidelberg / Göttingen	[51]	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, Arthritis, Orchitis, mukokutane Manifestationen (3 Patienten und 1 Patientin); Nachweis von Uveitis und Optikusatrophie in der Augenhistologie
1920-1925	W. Gilbert	München / Hamburg	[116-119]	Rezidivierende Arthritis, Myalgien, Uveitis, Allgemeinsymptomatik, kutane Manifestationen, Mittelohrentzündung (3 Patienten); Uveitis in der Augenhistologie. Verdacht einer Staphylokokkensepsis; Benennung der Erkrankung als „Iridozyklitis septica“ und „Ophthalmia lenta“
1922	H. Planner & F. Remenowsky	Wien	[250]	Mukokutane Manifestationen, Iritis, Allgemeinsymptomatik (1 Patientin); Benennung der Erkrankung als „Aphthosis“
1923	H. Wewe	Rotterdam	[317]	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, Arthritis, mukokutane Manifestationen, Periodontitis, Kieferhöhlenempyem, neurologische Symptomatik (1 Patient); Verdacht einer Staphylokokkeninfektion
1924	T. Shigeta	Japan	[281]	Rezidivierende mukokutane Ulzerationen, Hypopyoniritis (1 Patient). Nachweis von Uveitis und Optikusatrophie in der Augenhistologie
1925	H. Pils	Wien	[241]	Mukokutane Manifestationen, Thrombophlebitis, Arthralgien im Anschluss an die letzte Menstruation
1926	O. Grütz	Kiel	[128]	Rezidivierende mukokutane Manifestationen, Depression; Verschlechterung kurz vor und während der Entbindung (1 Patientin, 4 normale Geburten)
1928	W.L.L. Carol & A.C. Ruys	Amsterdam	[58]	Mukokutane Manifestationen, Arthralgien, Allgemeinsymptomatik (1 Patientin)
1929	J. Samek &	Prag	[265]	Rezidivierende mukokutane Manifestationen, Allgemeinsymptomatik, positiver Pathergie-

	E. Fischer			Test (1 Patientin)
1930	F. Walter & I. Roman	Krakau	[309]	Rezidivierende mukokutane Manifestationen, Allgemeinsymptomatik (Patientinnen); Nachweis einer leukozytoklastischen Vaskulitis in der Histologie eines Genitalulkus und einer Hautläsion
1930	L. Kumer	Innsbruck	[179]	EEM, ZNS-Symptomatik, mukokutane Manifestationen (1 Patientin); Nachweis einer leukozytoklastischen Vaskulitis in der Histologie eines Genitalulkus und eines Erythema nodosum
1932	N. Dascalopoulos	Athen	[78-79]	Rezidivierende Hypopyon-Iridozyklitis, bipolare Aphthose, Allgemeinsymptomatik, Hämoptyse und radiologische Zeichen einer Lungenbeteiligung (2 Patienten), Benennung der Erkrankung als „Uveitis recidivans aphthosa“
1932	A. Matras	Wien	[197]	Mukokutane Manifestationen, Arthritis, Allgemeinsymptomatik (1 Patientin)
1934	G.P.B. Whitwell	London	[318]	Mukokutane Manifestationen, Iritis (2 Patientinnen und 1 Patient)
1936	M. Nishimura	Japan	[220]	Allgemeinsymptomatik, bipolare Aphthose, Iritis (1 Patientin)
1937	F. Blobner	Prag	[50]	Rezidivierende Arthralgien, Hypopyon-Iritis, Erythema Nodosum, Kopfschmerzen, pos. Pathergie Test (1 Patient); Nachweis von Retinitis und Optikusatrophie in der Augenhistologie
1937	H. Behçet	Istanbul Berlin	[40]	Rezidivierende bipolare Aphthose, Hypopyon-Iritis
1938	L. Weekers & H. Reginster	Brüssel	[315-316]	Rezidivierende bipolare Aphthose, Hypopyon-Iritis, sterile Pleuritis (1 Patient u. 1 Patientin)
1938	P. Knapp	Basel	[171]	Rezidivierende mukokutane Manifestationen, Hypopyon-Iritis, neurologische Manifestationen (1 Patientin)
1938	N.Gözcü & Frank	Istanbul	[270]	Primär okuläre Manifestationen (1 Patient)
1939-1940	A. Francheschetti & M. Valerio	Italien	[109-110]	Der Krankheit ähnelnde Symptomatik von Augen-, Haut- und mukomembranösen Manifestationen, allerdings daraus schlussfolgernde Kombination dieser zu einem Mukokutanös-okulären Syndrom als Subtypus des Erythema exsudativum multiforme
1948	Proppe A		[253]	Dem Krankheitsbild ähnelnde Symptomatik eines Patienten mit deutlicher Abgrenzung und Vergleich zum ABD (Erwähnung des Behçetschen Trisymptomenkomplex), und gleiche Einordnung seiner Beobachtungen wie Francheschetti und Valerio

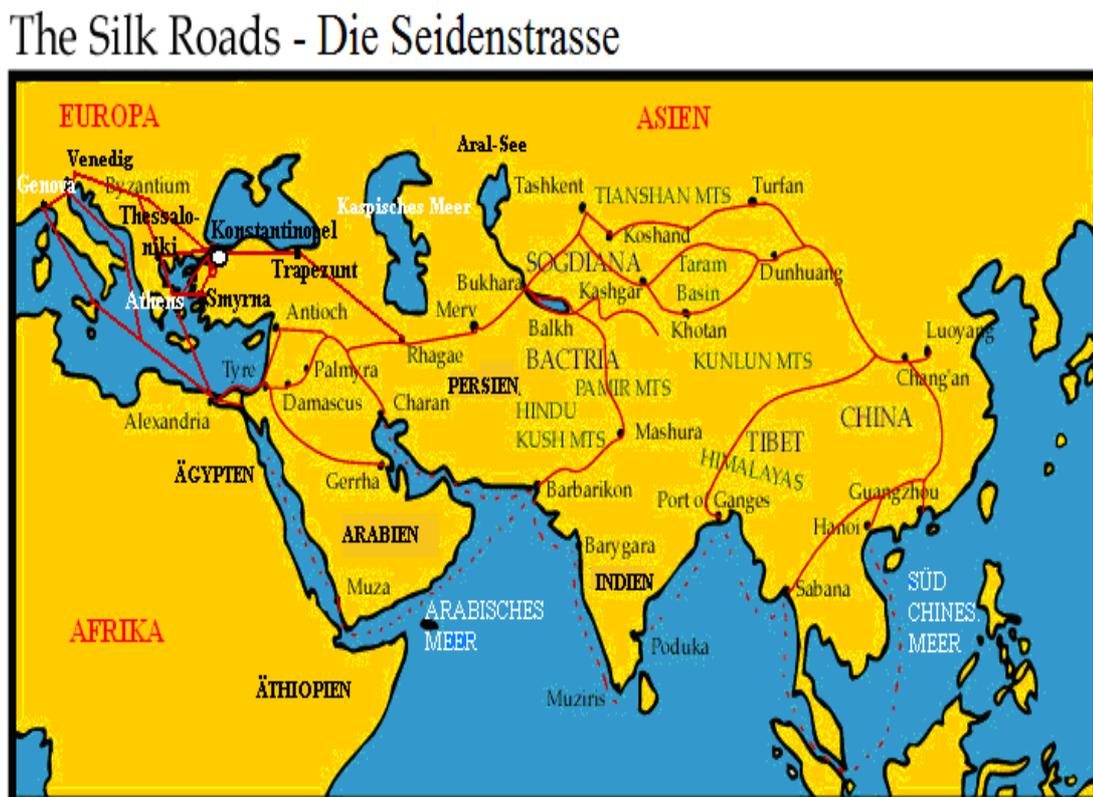
III. AKTUELLER KENNNTNISSTAND

1. Vorkommen und epidemiologisches Verhalten

1.1. Prävalenz

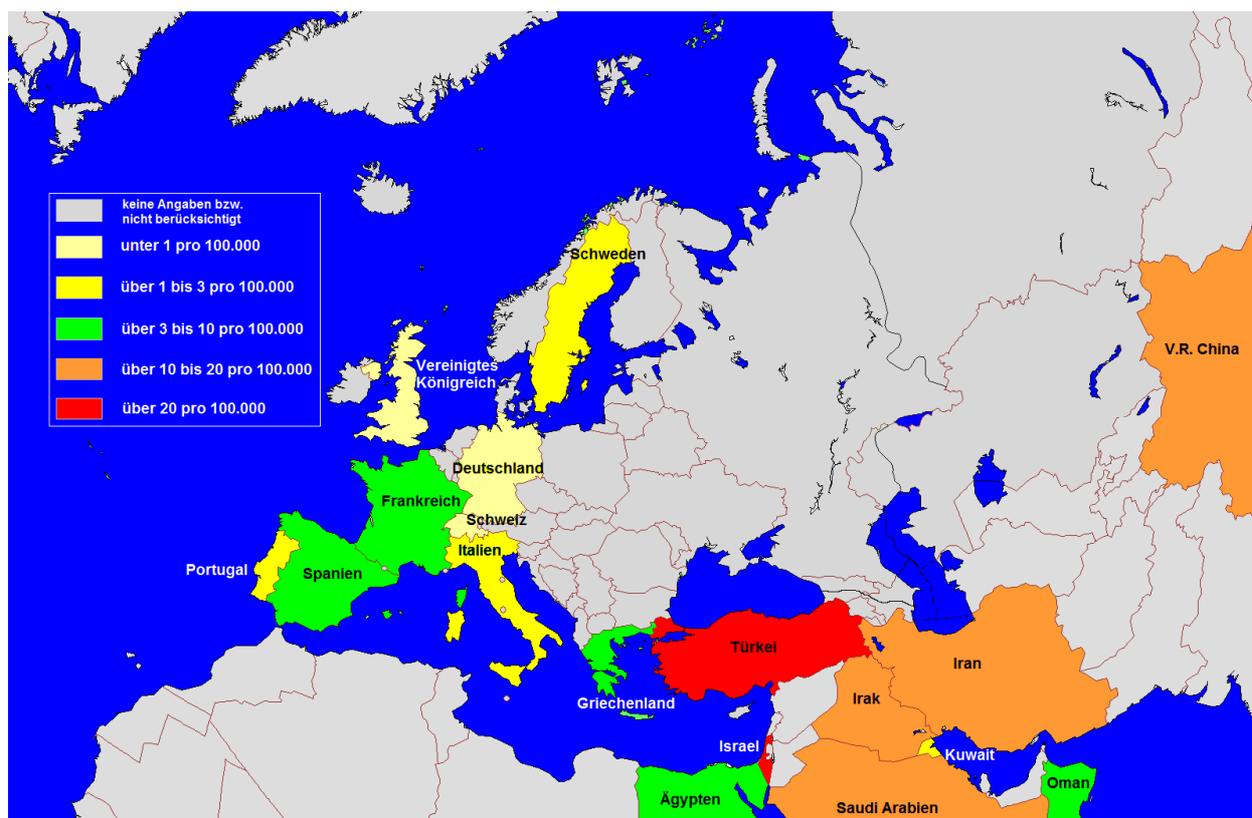
Die Prävalenz des Morbus Adamantiades-Behçet unterliegt starken geografischen, regionalen und ethnienabhängiger Schwankungen. Innerhalb Europas zeigen die Länder, die an das Mittelmeer angrenzen (Spanien, Frankreich, Italien und Griechenland) [191,244,249,260,267] die höchsten Prävalenzen (Abb. 3). Höhere Prävalenzen existieren insbesondere im Vorderen Orient um das östliche Mittelmeer (Türkei, Israel, Ägypten und Libanon) entlang der ehemaligen antiken Handelswegen ausgehend vom Treffpunkt der Gewürzstrasse und der legendären Seidenstrasse (Abb. 2) vom ehemaligen Handelszentrum des Mittelalters Konstantinopel (heutiges Istanbul) bis nach China als auch Korea und Japan (Abb. 4), wobei in Istanbul, Türkei die höchste Prävalenz von 420/100.000 Einwohnern [32] im internationalen Vergleich beschrieben wurde (Tabelle 2).

Abbildung 2. Darstellung der Antiken Seidenstraße



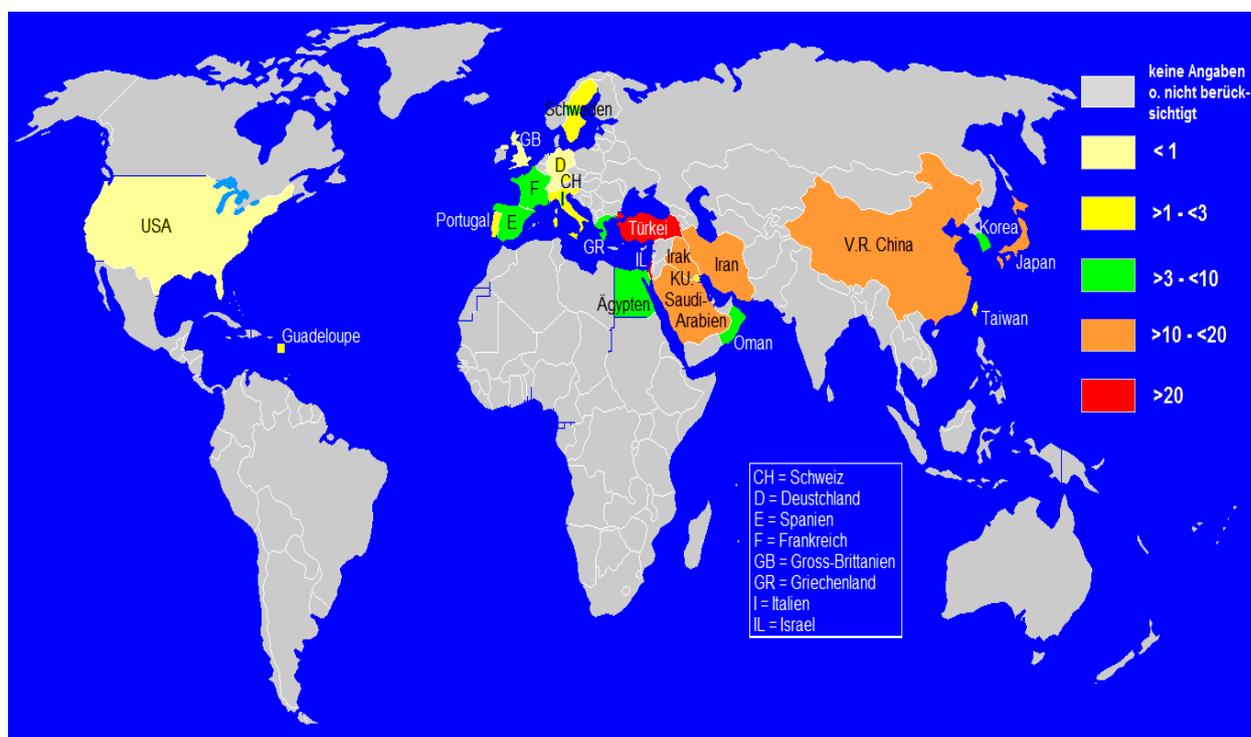
Quelle: eigene Darstellung

Abb. 3. Geografische Darstellung der Prävalenz in Europa und dem Vorderen Orient



Quelle: siehe Tabelle 2 – Darstellung eigene

Abb. 4. Geografische Darstellung der Prävalenz weltweit



Quelle: siehe Tabelle 2 – Darstellung eigene

Dabei scheint die Prävalenz stark von dem Lebensort innerhalb der einzelnen Staaten der Patienten abzuhängen, zumal bei Populationen mit gleichem genetischen Background bzw. gleicher Nationalität deutliche regionale Unterschiede zu beobachten sind. Bei Populationen aus der Türkei ist eine tendenzielle geografische Steigung der Prävalenz von West nach Ost zu erkennen (Abbildung 5), so sind in Havsa in der Edirne-Region im äußersten Westen des europäischen Teils der Türkei lediglich 20 Patienten pro 100.000 Einwohner [56] betroffen, während in Anatolien in Çamas in der Ordu-Region 370 Patienten pro 100.000 Einwohner berichtet wurden [325]. Eine Ausnahme dieser Tendenz in der Türkei bildet der urbane Teil der Istanbul-Region mit 420 pro 100.000 Einwohner [32].

Abb. 5. Darstellung der Prävalenz je 100.000 Einwohner innerhalb der Regionen in der Türkei



Quelle: [32,56,86,145,325], Darstellung: eigene

In Japan sind auch regionale Unterschiede beobachtet worden, so beträgt die Prävalenz im Norden Japans auf der Insel Hokkaido 30,5 Patienten pro 100.000 Einwohner, während sie im Süden in Kyushu lediglich 0,99 Patienten pro 100.000 Einwohner beträgt [217]. In Japan kann man also von einem Nord-Süd Gefälle sprechen. Interessanterweise wurden aus anderen Teilen der Welt keine oder kaum Japanische Patienten berichtet. So wurde in Hawaii, einer Inselgruppe mit traditionell starker japanischer Minderheit von 217.307 Einwohnern im Jahre 1975 [141] bis dato kein Patient berichtet, als auch keine japanische Patienten bzw. Patienten mit japanischer Herkunft in Studien aus dem kontinentalen Teil der USA berichtet wurden [183,184]. Aus Brasilien [39] wurde bisher ein Patient japanischer Herkunft berichtet und aus Guadeloupe, Französische Antillen, Karibik [181] ein weiterer, dessen Großmutter japanischer Herkunft war. Somit wurden bis dato lediglich zwei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet mit ethnisch japanischer Herkunft in der „Neuen Welt“ diagnostiziert und publiziert.

Dennoch ist die Erkrankung mit unterschiedlichen Prävalenzen weltweit vertreten, unter anderem, wenn auch vereinzelt, wurden auch Fälle mit negroiden Patienten aus Afrika, genauer Äthiopien [131], Senegal [88] und Südafrika [150] ebenfalls negroide Patienten aus Guadeloupe [181] und aus Großbritannien [251,293] berichtet.

Tabelle 2. Weltweite Prävalenz des Morbus Adamantiades-Beçet

Länder / Regionen & Population			Studie	Jahr	Erkrankte pro 100.000 Einwohner		
					Land	Region	
ASIEN – NAHER OSTEN	Türkei	Istanbul	[32]	2003		420	
		Camas, Ordu-Region, Nord-Anatolien	[325]	1988		370	
		Park, Ankara Region	[145]	2002		110	
		Region Istanbul , 9 Dörfer nahe Istanbul	[86]	1981		80	
		Migranten Berlin	[239] ²	2006		77,37	
		Havsa-Region, West-Türkei	[56]	2004		20	
		Migranten Deutschland	[239] ²	2006	15,13		
	Israel	Arabische Gemeinde - Taibe	[149]	2002		120	
		Nord Israel	Drusen	[178]	2006	15,2	
			Araber			146,4	
			Juden			26,2	
	Libanesen	Berlin	[239] ²	2006		101,32	
	Iran		[152]	2006	68,00		
			[276]	1997	16,67		
	Saudi-Arabien	Al Quassim Region	[11]	1997		20	
	Irak	Saglawia Region	[18]	2003		17,00	
	China	China	[83]	1998	14,00		
		Taiwan	[72]	1990	1,00		
	Japan				13,50		
		Hokkaido, Region		[217]	1993	30,50	
			Kyushu, Region			0,99	
		Hawaii		[141]	1975	0,00	
		U.S.A.		[230]	1979	0,00	
		Guadeloupe, Französisch West Indien		[181]	2002	0,23 ¹	
	Korea		[34]	2001	7,31 ¹		
	Kuwait				2,10		
		Kuwaiter		[214]	1986	1,58	
Nicht Kuwaitische-Araber			2,90				
Nicht-Araber				1,35			
AFRIKA	Marokko	Migranten Berlin	[239] ²	2006		232,02	
	Nordafrikaner	Frankreich	[191]	2006		29,8	
	Ägypten	Nil-Delta Region	[29]	1997		7,60	
	Afro-Karibier	Guadeloupe, Antillen	[181]	2002		2,86 ³	
EUROPA	Spanien		[267]	1998	7,50		
	Frankreich		[191]	2006	7,1		
		Franzosen			2,4		
	Schweiz		[21]	2002	4,44 ³		
	Griechenland	Region Chalkidiki	[260]	2000		4,00	
	Italiener		[249]	1991	2,50		
		Reggio Emilia	[244]	2006		3,8	
	Portugiesen		[76]	1993	1,53		
	Deutschland	Berlin	[239] ²	2006		1,47	
		Bundesweit	[239] ²		0,30		
	Schweden		[97]	1993	1,18		
Briten		[92]	1987	0,50			
	Yorkshire	[61]	1977		0,64		
	Schottland	[154]	1992		0,24		
USA	US-Amerikaner	[62]	1979	0,12			
	Persischer Golf Region, Truppenkontingent	[127]	1998		0,14 ³		
	Olmsted County, Minnesota	[224]	1978		0,33		

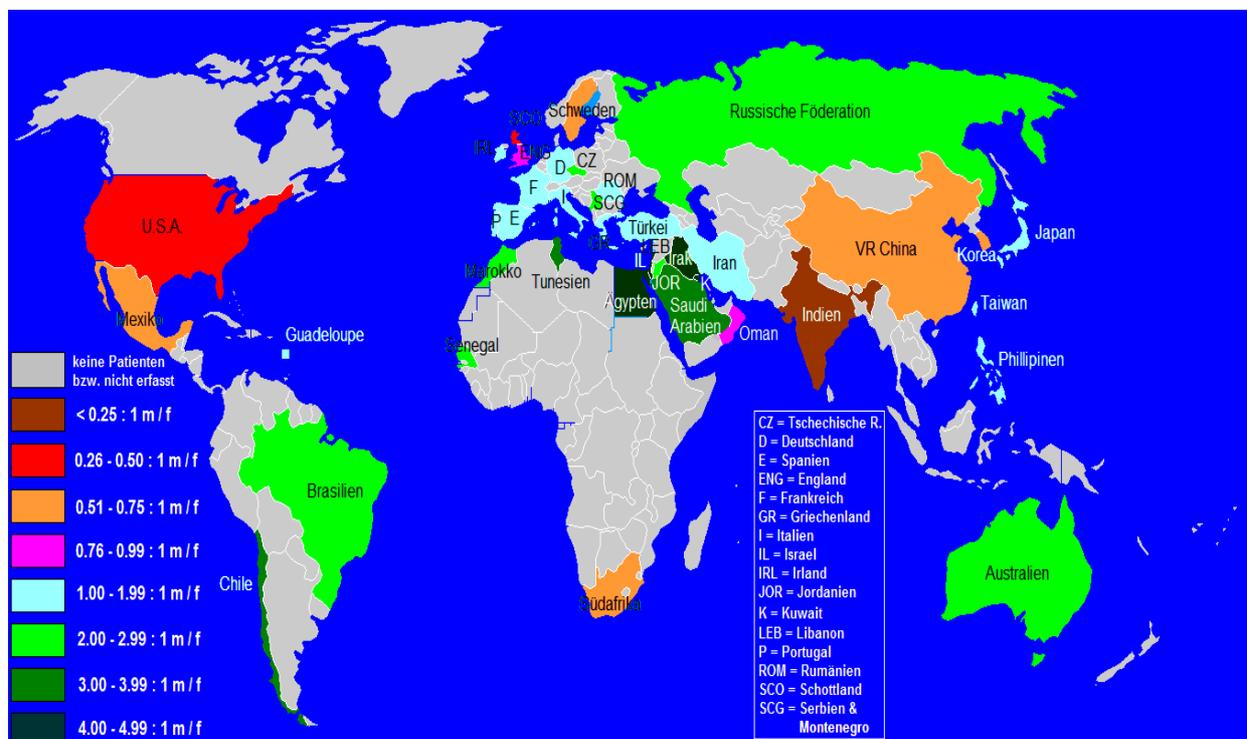
¹ = neu errechnete Daten, unter Berücksichtigung von [87,252] ermittelt, ² = veröffentlichte Daten [239] aus Ergebnissen dieser Arbeit,³ = neu errechnete Daten, unter Berücksichtigung von [87,252,305]

1.2. Geschlechtsverteilung und Erstmanifestationsalter

Bis Anfang der Neunziger Jahre des letzten Jahrhunderts wurde eine Androtropie der Geschlechtsverteilung dieser Erkrankung hauptsächlich in den Publikationen berichtet [14,27,39,69,85,102,214,261,313]. Neuere Studien zeigen, dass keine geschlechtsspezifische Bevorzugung existiert. So konnte in den USA, Mexiko, Südafrika, Schweden, England, Schottland, Oman, China, Korea und Indien (in Indien fast 5 mal mehr Frauen als männliche Patienten) sich eher sogar eine Gynaikotropie erkennen lassen (Abb. 6 und Tabelle 3), während in Zentral- und Südeuropa, Türkei, Iran, Japan, Taiwan, Philippinen nach wie vor eine leichte Androtropie bis 1,99 (male/female Ratio) besteht, und in Russland, Irak, Jordanien, Marokko, Tunesien, Saudi Arabien, Israel, Kuwait, Ägypten, Australien, Brasilien, Chile die Androtropie Werte zwischen 2,00-5,30 (m/f Ratio) annimmt. Den Gipfel der Androtropie bildete ein Studienkollektiv aus Libanon [aus 52] mit einer Ratio von 11,0:1 (m/f). Es existieren hier also leichte regionale Unterschiede in der Geschlechtsverteilung der Erkrankung, die jedoch keinem leicht erkennbaren bzw. unmittelbaren Muster folgen. In arabischen Staaten außer Oman scheinen offenbar eher Männer betroffen zu sein, während in angelsächsisch geprägten Ländern der nördlichen Hemisphäre (England, USA, Schottland – nicht Irland), Skandinavien, und kontinentale Staaten Asiens (China, Korea, Indien – nicht Inselstaaten des Pazifiks wie Japan, Taiwan und Philippinen) eher Frauen betroffen sind.

Die Erkrankung manifestiert sich vorwiegend im dritten bzw. vierten Lebensjahrzehnt, (Tabelle 3), wobei sowohl sehr frühe als auch sehr späte Erstmanifestationen [268,327] berichtet wurden. Es wurden dabei neonatale Fälle [156] und Fälle mit Patienten mit einem Alter der Erstmanifestation über 70 Jahre [327] berichtet.

Abbildung 6. Geografische Verteilung der male-female-Ratio des Morbus Adamantiades-Beçet



Quelle: siehe Tabelle 3 – Darstellung eigene

Tabelle 3. Demographische Daten des Morbus Adamantiades-Behçet im weltweiten Vergleich

Kontinent / Land		Studie	Jahr	Anzahl der Patienten	Erstmanifestation		Verhältnis Männer: Frauen
					Median	Spannbreite	
Asien	Japan	[217]	1993	1139	35,7		1,07:1
	Korea	[34]	2001	3497	33	11-75	0,57:1
	China	[66]	1988	328	27,9	4-58	0,69:1
	Taiwan	[69]	1989	53		10-50	1,65:1
	Philippinen	[27]	1993	9			2,00:1
	Indien	[258]	2003	19	25,7	15-46	0,21:1
	Iran	[82]	1997	3443	26,2		1,14:1
	Irak	[10]	2003	140	25,4	17-49	3,00:1
	Oman	[98]	2002	34	32,8	12-60	0,88:1
	Saudi Arabien	[11]	1997	145	29,3		3,40:1
	Kuwait	[214]	1986	29	33,8		3,10:1
	Türkei	[130]	1997	2147	38,5		1,03:1
	Libanon	[52]	2003				11,00:1
	Jordanien	[9]	1996	20	32	14-58	2,30:1
Israel	[177]	1998	41			4,90:1	
Afrika	Ägypten	[29]	1997	274	26,2		5,37:1
	Tunesien	[136]	1996	702	28,9		3,00:1
	Marokko	[42]	1998	673	31,7	5 – 60	2,54:1
	Senegal	[88]	2003	17	27,5		2,40:1
	Südafrika	[150]	1994	5			0,67:1
Europa	Russische Föderation	[14]	1993	35			2,18:1
	Rumänien	[292]	2003	36			1,25:1
	Tschechische Republik	[256]	1997	9			2,00:1
	Schweden	[97]	1993	5	33,0	19-48	0,67:1
	Schweiz	[21]	2002	35	25,8		
	Schottland	[154]	1992	15			0,36:1
	England	[22]	2001	73			0,97:1
	Republik Irland	[167]	1997	24	20,8		1,40:1
	Deutschland	[239] ¹	2005	590			1,40:1
	Portugal	[85]	1991	154			1,21:1
	Spanien	[124]	2001	16			1,29:1
	Frankreich	[261,313]	1988-89	126	28,5	2-64	1,57:1
	Italien	[243]	2004	137			1,25:1
	Jugoslawien	[201]	1998	18			2,00:1
Griechenland	[343]	2003	82			1,93:1	
Amerika	USA	[324]	2006	37	29,0	16 – 67	0,48:1
	Brasilien	[39]	1991	49			2,45:1
	Mexiko	[286]	2004	32			0,55:1
	Chile	[102]	1987	5			4,00:1
	Guadeloupe (Karibik)	[181]	2002	13	35,86	19-54	1,60:1
Oz.	Australien	[308]	1990	12	29,3	19-42	2,00:1

¹ = veröffentlichte Daten und Ergebnisse aus vorliegender Arbeit [239]

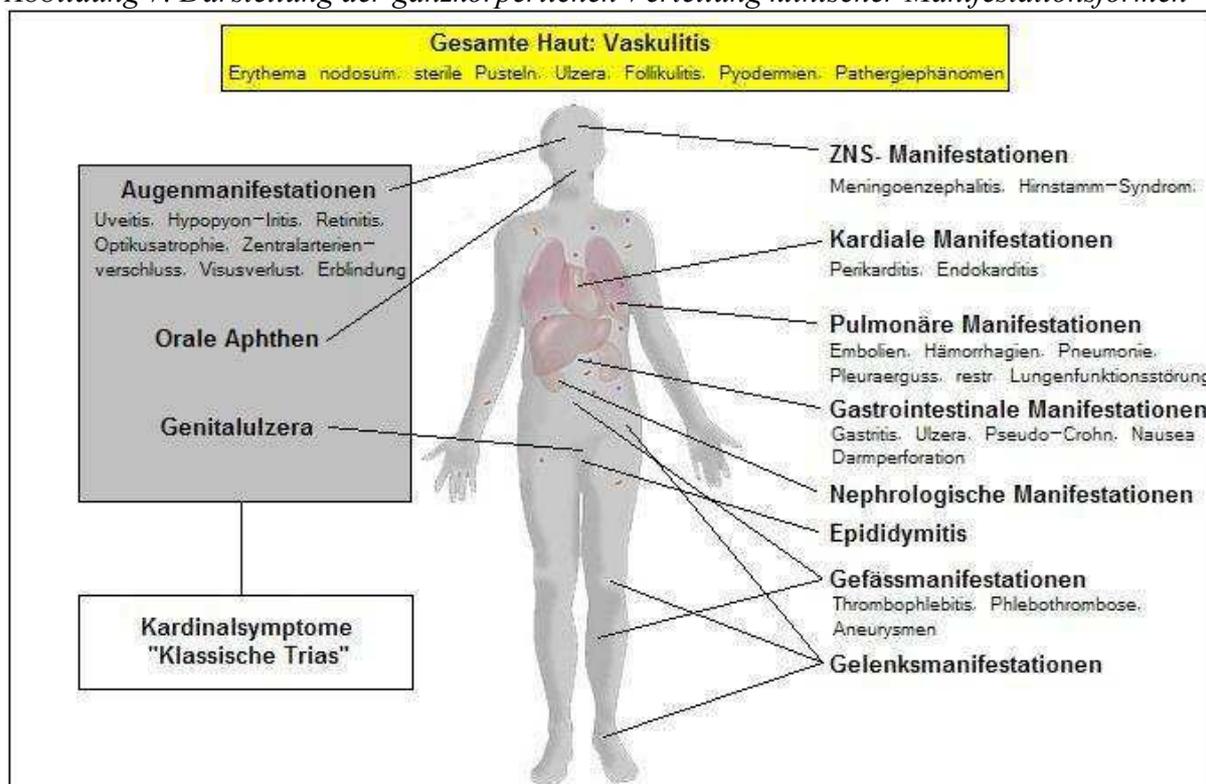
2. Klinische Symptomatik

2.1. Allgemeinsymptomatik

Der Morbus Adamantiades-Behçet wird als polysymptomatische (Abb.7), systemische, chronisch progrediente und schubweise auftretende Erkrankung vom Typ einer Systemvaskulitis definiert, wobei ihr rezidivierender Charakter als wichtigste Eigenschaft zu nennen ist. Ein Schub dauert durchschnittlich 11 Tage, wobei auch Schübe von kürzerer (einige Tage) und längerer Dauer (über ein Monat) beschrieben worden sind. Durchschnittlich beträgt die Zeit zwischen zwei Schüben 2 Monate; Spannweite – 1 Woche bis mehrere Jahre. Durchschnittlich treten 4-5 Schübe pro Jahr auf. Das volle klinische Bild der Erkrankung mit mehreren verschiedenen Manifestationen, die letztlich auch der Diagnose des Morbus Adamantiades-Behçet genügen, tritt in der Regel nach 4-5 Jahren nach Ausprägung der Erstmanifestation auf; Spannweite – unter 1 Monat bis über 15 Jahre. Mit Dauer der Erkrankung nehmen die asymptomatischen Zeiträume in der Häufigkeit zu. Verläufe mit spontanem Schwinden der Symptome wurden auch berichtet, jedoch auch mit dauerhaft verbleibenden Folgen wie z.B. Erblindung.

Als Vorboten der Erkrankungen wurde oft sowohl von rezidivierenden Pharyngitiden und Tonsillitiden als auch von Myalgien berichtet, die in der Regel der Erkrankung 6 Monate bis 5 Jahre vorausgehen können. Allgemeine Krankheitssymptome wie Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Schwäche, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, hypotherme oder febrile Körpertemperatur, Lymphadenopathie, retrosternale und temporale Schmerzen können vor den jeweiligen Schüben auftreten. Die Fieberschübe dauern in der Regel zwei Tage bis einem Monat, die alle zwei Monate und überwiegend während eines aktiven Schubs auftreten können. Vereinzelt wurde von Fieber unklarer Genese 12-20 Monate vor Auftreten erkrankungstypischer Symptomatik berichtet.

Abbildung 7. Darstellung der ganzkörperlichen Verteilung klinischer Manifestationsformen



Quelle: eigene Darstellung

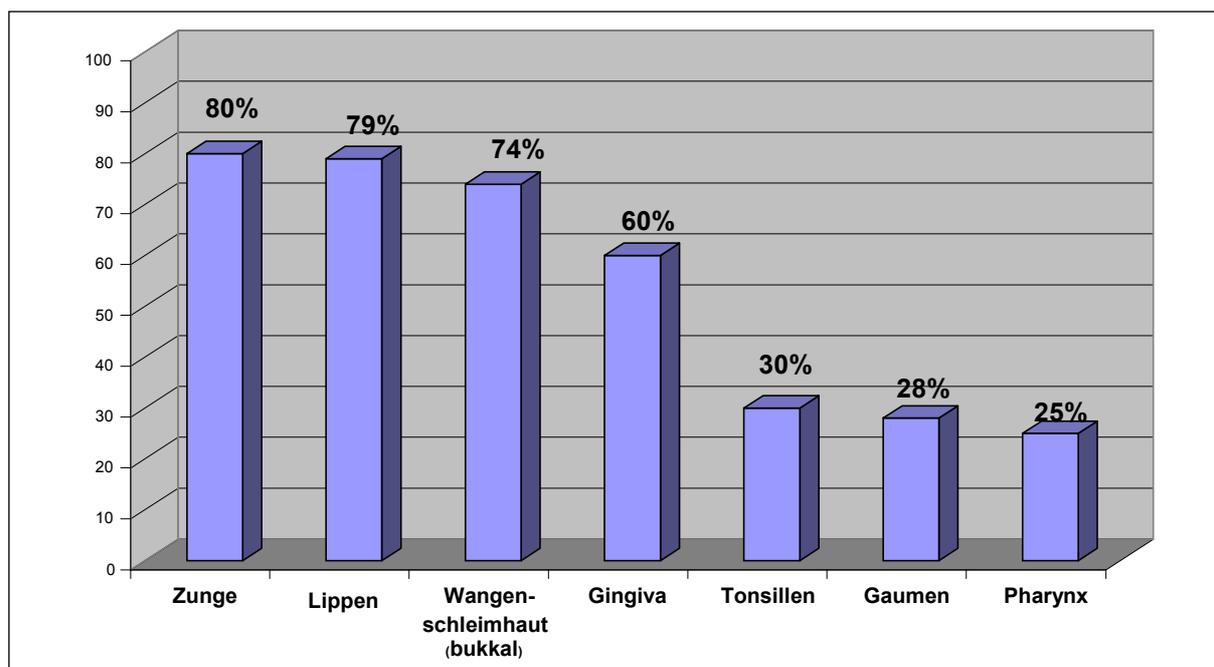
2.2. Mukokutane Manifestationen

2.2.1 Orale Aphthen

Rezidivierende orale Aphthen gelten als eine von drei Kardinalsymptomen, jedoch ist deren Fehlen bei spezieller anderweitiger Symptomenkonstellation kein Ausschlusskriterium zur Diagnose des Morbus Adamantiades-Behçet. Orale Aphthen werden bei durchschnittlich 98,5 % der Patienten in den Publikationen international beobachtet (92-100%) [13,14,19,29,34,39,42,57,59,62,65,66,75,84,108,115,130,134,181,189,210,211,217,238,242, 249,258,261,275,277,280,284,292,297,300,310,313]. Morphologisch handelt es sich hierbei um lokal scharf abgegrenzte, schmerz sensible Läsionen der kompletten Mundschleimhaut bedeckt mit fibrinösen Exsudat und umgeben von rotem Rand (Abb. 9). Dabei können diese solitär oder multipel auftreten, und stören mitunter die Nahrungsaufnahme und auch das Sprechen. Am häufigsten sind die Aphthen auf der Zunge (80%) lokalisiert, gefolgt von Lippen, Wangenschleimhaut, Gingiva, Tonsillen, Gaumen, Pharynx (Abbildung 8) [331]. Eine narbenfreie Abheilung ist in der Regel zu beobachten, bei tiefen Läsionen jedoch können die Aphthen auch Narben und muskuläre Kontrakturen der Mundschleimhaut und des Pharynx hinterlassen. Die Spannweite der Rezidivquote variiert zwischen 3 mal jährlich bis 1-2 mal monatlich. Sämtliche Formen einer Aphthose Minor- (Mikulitz), Major- (Sutton) und herpetiform (Cooke) können beim Morbus Adamantiades-Behçet auftreten.

Eine Unterscheidung der oralen Aphthen des Morbus Adamantiades-Behçet und denen der rezidivierenden oralen Aphthose (RAS- recurrent aphthous stomatitis bzw. ulcers) ist äußerst schwierig zu treffen, beim Morbus Adamantiades-Behçet sind das gleichzeitige Auftreten vieler Aphthen wahrscheinlicher, als auch herpetiforme und atypische Läsionen und der Befall des weichen Palatinums und des Oropharynx.

Abbildung 8. Darstellung der Häufigkeit der Lokalisation oraler Aphthen in Prozent [331]



2.2.2 Genitalulzera

Durchschnittlich 80,5 % (56-100 %) der Patienten sind von genitalen Ulzerationen betroffen [13,14,19,29,34,39,42,57,59,62,65,66,75,84,108,115,130,134,181,189,210,211,217,238,242,249,258,261,275,277,280,284,292,297,300,310,313]. Hauptlokalisationsort sind vorwiegend Scrotum und Vulva, jedoch können auch alle anderen Teile der äußeren Genitalien, der Urethra, des Anus auch des Perineums betroffen sein (Abb. 10, 11 u. 13). Bei Männern sind die Ulzera auf dem Scrotum zu 69% lokalisiert, gefolgt von Penis (67%) und inguinaler Lokalisation (15%). Bei Frauen sind 82% an der Vulva lokalisiert, gefolgt von vaginaler Schleimhaut (46%), inguinaler Lokalisation (10%) und Cervix (8%) [331].

Die häufig ausgestanzt erscheinenden, am Grund mit fibrinösen Exsudat oder einer Kruste belegten, schmerzhaften Genitalulzera rezidivieren in der Regel seltener als die oralen Aphthen, sind jedoch von längerer Dauer und neigen tendenziell eher zur Narbenbildung. Neben dem Genitalbereich können sie auch im Bereich des Anus, des Perineums und der Inguinalregion auftreten.

2.2.3 Kutane Manifestationen

Ein weiteres Hauptsymptom der Erkrankung stellen die Hautmanifestationen dar, die morphologisch sehr vielfältig und unterschiedlich sein können (Abb. 12,14 und 16-21). Kutane Manifestationen werden in der Literatur mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 74,4 % angeführt (39-99%) [13,14,19,29,34,39,57,59,62,65,66,75,84,115,181,189,210,211,217,238,242,249,258,261,275,277,280,284,292,310,313]. Hautvaskulitis, superfizielle Thrombophlebitis, Erythema nodosum, Pyodermien, papulopustuläre Veränderungen, Pseudofollikulitis, Abszesse, Ulzerationen, hämorrhagisch nekrotisierende Vaskulitiden, Erythema-exsudativum-multiforme [69] und Sweet-syndrom ähnliche Veränderungen sind mögliche kutane Manifestationsformen des Morbus Adamantiades-Behçet (für durchschnittliche Häufigkeiten spezifischer kutaner Manifestationen siehe Tabelle 20. Internationaler Vergleich Klinischer Manifestationen). Die Hautveränderungen können einzeln oder auch gleichzeitig sich manifestieren, in der Regel von 7-14 Tage Dauer mit Rezidivierung innerhalb einiger Tage bis Monaten.

2.2.3.1 Pathergie-Phänomen

Das Phänomen der kutanen Pathergie, auch als „Katzenellenbogen“-phänomen bekannt, wurde in durchschnittlich 39,3% der Fälle international beschrieben (6-66%) [13,34,62,65,66,84,108,130,181,210,217,238,242,258,261,275,277,297,300,310,313]. Das Pathergie-Phänomen wird durch Nadelstich in der Regel am Unterarm mit intrakutan injizierter Kochsalzlösung bei Patienten mit entsprechender Prädisposition provoziert und gilt nach einigen Klassifikationsschemata ebenfalls zu den Hauptkriterien der Erkrankung [89,90,147,148]. Sie manifestiert sich klinisch als Hyperreaktivität der Haut nach Injektion in Form einer erythematösen Infiltration, Papel oder sterilen Pustel bis zu 48 Stunden nach Kochsalz-Injektion am Ort des Nadelstiches (Abb.22). Eine Erythementwicklung ohne Infiltration wird als negative Reaktion betrachtet.

Aufgrund vom Fehlen standardisierter Verfahren können Ergebnisse international schwer verglichen werden. So kann die Verwendung verschiedener Desinfektionsmittel der Haut zu verschiedenen Ergebnissen an den jeweiligen Probanden führen, ebenso unterschiedliche Durchmesser der Nadelspitze und mechanische Bearbeitung der Nadelspitze mit Sandpapier.

Abb. 9. Darstellung oraler Aphthen



Abb. 10. Genitale Ulzerationen



Abb. 11. Genitale Ulzerationen am Skrotum



Abb. 12. Ulzera am Unterschenkel



Abb. 13. Genitale Ulzera an der Vulva



Abb. 14. Multiple Erythema nodosum Läsionen am Unterschenkel



Abb. 15. Augenhintergrund bei Uveitis

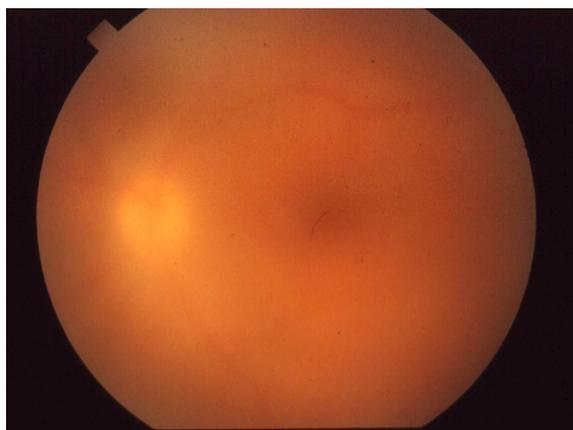


Abb. 16. Tiefe nekrotisierende Vaskulitis mit Ulzeration am Unterschenkel



Abb. 17. Pseudofollikuläre Papulopusteln



Abb. 18. Papulopusteln



Abb. 19. Vernarbte Ulzera am Oberschenkel *Abb. 20. Multiple Papulopusteln im Gesicht*



Abb. 21. Thrombophlebitis



Abb. 22 Pathergie – Phänomen



2.3. Manifestationen der übrigen Organe

2.3.1. Okuläre Manifestationen

Die oft erst nach Jahren nach den häufig initial erscheinenden oralen Aphthen auftretenden und zu den klassischen Manifestationsformen gehörenden okulären Beteiligungen der Erkrankung sind rezidivierende einseitig beginnende im weiteren Verlauf doppelseitig auftretende oft schmerzhafte Iritis bzw. Iridozyklitis oder Uveitis anterior (Abb. 15). Im weiteren Verlauf durch die fibrinös-zirrhöse Morphologie der Iritis entwickelt sich ein Hypopyon. Die Hypopyoniritis galt früher als Leitsymptom der Erkrankung [2,3,40]. Die Augenmanifestationen gehören zu den vier häufigsten klinischen Manifestationen.

Des Weiteren können sich beim Morbus Adamantiades-Behçet eine retinale Vaskulitis auch mit Okklusion [100], eine Uveitis posterior (Chorioretinitis) eine Papillitis nervi optici, Optikusatrophie, Zentralarterienverschluss, Konjunktivitis, und Visusverlust bis zur Erblindung manifestieren. Arteriitis, Katarakt und sekundäres Glaukom können zusätzlich zumeist zu einem späteren Zeitpunkt als Symptom auftreten [249,258,331].

International sind durchschnittlich 55,0% (28-100%) der Patienten von Augenmanifestationen betroffen [13,14,19,29,34,39,42,57,59,62,65,66,75,84,108,115,130,134,181,189,210,211,217,238,242,249,258,261,275,277,280,284,292,297,300,310,313].

2.3.2. Arthritische Manifestationen

Bis zu 93% der Erkrankten können an den mit starken rheumatischen Beschwerden meist initial lokal begrenzt im weiteren Verlauf jedoch multilokal auftretenden Arthralgien und Gelenkschwellungen insbesondere an Sprunggelenk(e) (33-55%), Kniegelenk(e) (54-61%) und Handgelenk(e) (20-38%) leiden [331]. In Tabelle 4 sind weitere Häufigkeiten des Gelenkbefalls nach Lokalisationen geordnet im Detail zu entnehmen. International sind durchschnittlich 50,3% (5-93%) der Patienten von Gelenkmanifestationen betroffen [13,14,19,29,34,39,42,57,59,62,65,66,75,84,108,115,130,134,181,210,211,217,238,242,249,258,261,275,277,280,284,292,297,300,310,313].

Einhergehen können auch zusätzlich Synovitis, Tendinopathien und Weichteilbeschwerden. Der Zeitverlauf ist dabei sehr variabel, der zwischen Wochen und Monaten berichtet wurde, jedoch konnten auch sehr kurze Zeitdauer als auch chronische Verläufe beobachtet werden [38,283].

Trotz des oft sehr starken Leidendrucks der Patienten aufgrund der arthritischen Manifestationen als auch anderer den Bewegungsapparat betreffenden Manifestationen sind diese jedoch für die Diagnosestellung bzw. Klassifikation der Erkrankung leider nicht spezifisch. Es wurden Fälle berichtet, in denen eine Monoarthrose als Initialsymptom beobachtet wurde (Jahre vor Auftreten anderer Symptome), in der Regel jedoch folgt diese den zuvor beschriebenen Kardinalsymptomen).

Tabelle 4. Häufigkeit befallener Gelenke bei arthritischen Manifestationen [331]

Befallene Gelenke	%
Kniegelenk(e)	54-61
Sprunggelenk(e)	33-55
Handgelenk(e)	20-38
Ellenbogengelenk(e)	7-29
Fingergelenk(e)	13-20
Schultergelenk(e)	8-20
Fuß- und Zehengelenk(e)	10-14
Hüftgelenk(e)	6-13
Zervikale Wirbelsäulengelenk(e)	3
Sternoklavikulargelenk(e)	2
Manubriosternalgelenk(e)	0,5
Temporomandibulargelenk(e)	0,5

Aufgrund meist serologisch negativer Parameter und unschlussiger Gelenkpunktate werden die Arthropathien des Morbus Adamantiades-Behçet den seronegativen Spondyloarthritiden zugeordnet, obwohl deren Kardinalsymptom die Sakroiliitis eher selten mit 6-17% bei der Erkrankung vorkommt.

Zusätzlich können sich auch selten Myalgien oder Fibromyalgien [15] aufpfropfen oder auch singular ohne Arthropathien auftreten, die sich durch MRT oder Biopsie dokumentieren lassen und selten in eine nekrotisierende Form übertreten können. Die Fibromyalgien werden oft auch als Vorboten der Erkrankung vor Eintreten einer typischen Erstmanifestation beobachtet.

2.3.3. Angio- bzw. Phlebologische Manifestationen

Bei durchschnittlich 21,1 % (0-50%) [13,14,19,29,34,39,42,57,59,62,65,66,75,84,108,115,130,134,181,189,210,211,217,238,242,249,258,261,275,277,280,284,292,297,300,310,313] der Patienten tritt eine vaskuläre Beteiligung auf. Die häufigste vaskuläre Manifestation ist die Thrombophlebitis (22-35%) [331]. Die im Rahmen des Morbus Adamantiades-Behçet häufig erwähnte systemische Vaskulitis kann zu schweren Verläufen mit letalem Ausgang führen.

Durch den systemischen Charakter sind dadurch der Verteilung der vaskulär bedingten Erkrankungsmöglichkeiten keine Grenzen gesetzt. Fortschreitende Infektionen der Gefäße können oft zu Okklusionen der peripheren Venen, des Gehirns, der Lungen und der Nieren führen. Obstruktion der Vena cava sup. oder inf., Obstruktion der Sinus cerebri mit bedingender benigner intrakraniellen Hypertonie (die zu Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Augenpapillenödem [331] führen können) und thorakale bzw. abdominale oder ösophageale Varizen sind weitere venöse Manifestationen.

Arterielle Symptome kommen mit 2-12% deutlich seltener vor und sind durch eine hohe Mortalität gekennzeichnet, dabei sind Aneurysmen mit 65% innerhalb derer die häufigste Form und Thrombosen mit 35% als Konsequenz multizentrischer Arteriitiden [22,94,103,161,190,285,331,340]. Häufigste Lokalisationsorte der Aneurysmen: Aorta [208], Lungenarterien, Arteria femoralis und Arteria poplitea. Häufigste Lokalisationsorte der Thrombosen: periphere Arterien der Extremitäten, wie z.B. beobachtet bei Kandolf-Sekulović et al. [161].

2.3.4. ZNS- und neurologische Manifestationen

Als wesentlich für den weiteren Verlauf der Erkrankung prognostisch ungünstig erweist sich das Auftreten von neurologischen Symptomen, das als schwere Komplikation der Erkrankung eingestuft wird. Dabei variiert in den Publikationen die Spannweite der Häufigkeiten der neurologischen Manifestationen von 0-54% durchschnittlich 18,4 % [13,14,19,29,42,57,59,62,65,66,75,84,108,115,130,134,181,189,210,217,242,249,261,275,277,280,284,292,297,300,310,313]. Dabei sind typische Symptome: Hirnstammsyndrom, meningomyelitische Syndrom und eine organische Psychose [163,331]. Des Weiteren können auch Kopfschmerzen, periphere Neuropathien, Parästhesien, Gangschwäche, zerebelläre Ataxie, Hemiplagie, visuelle Doppelbilder, allgemeine Schwäche und Symptome einer Multiplen Sklerose ähnelnd auftreten [28].

2.3.5. Gastrointestinale Manifestationen

International sind durchschnittlich 13,8% (2-37%) der Patienten von gastrointestinalen Manifestationen betroffen [13,14,19,29,34,57,62,65,66,75,84,108,115,130,189,210,217,242,249,261,275,277,280,292,297,300,310,313] aber mitunter können auch bis zu 60% der Patienten betroffen sein [331], deren Symptome den ganzen Verdauungstrakt betreffen können. Anorexie, Übelkeit, Meteorismus, Diarrhöe und kolikartige Schmerzen sind Indikatoren für eine gastrointestinale Beteiligung. Hauptsächlich werden infizierte Ulzera in der Ileozökalregion (ca. 75%) und im Kolon (30%) beobachtet [331]. Mitunter können sich lebensbedrohliche Perforationen des gastrointestinalen Traktes entwickeln [293]. Pseudo-Morbus Crohn und Duodenal- und Rektumgeschwüre werden dabei seltener beobachtet.

2.3.6. Kardiale Manifestationen

Kardiale Manifestationsformen des Morbus Adamantiades-Behçet treten mit durchschnittlich 2,4% (<1-6%) [62,66,75,84,130,189,210,242,261,275,277,300,313] eher selten auf, häufigste Symptome sind: Perikarditis, supraventrikuläre Arrhythmie, mitraler Klappenprolaps, asymptomatische Myokardischämie, Myokarkinfarkt und Endomyokardfibrose [212,331].

2.3.7. Pneumologische Manifestationen

Lungenbeteiligungen finden sich bei durchschnittlich 9 % (<1-36%) der Patienten [13,59,66,75,108,130,210,261,277,292,297,300,313] die bei Auftreten sehr dramatische Verläufe annehmen können. Hämoptysen sind das Hauptmerkmal, außerdem können als Begleitsymptom Fieber, Dyspnoe, Pleurareizung und Husten auftreten.

2.3.8. Nephrologische Manifestationen

Durch eine Nierenvaskulitis bedingt ist die Glomerulonephritis das häufigste Symptom bei einem Nierenbefall [158]. Dabei schwankt in der Literatur die Häufigkeit einer Nierenbeteiligung zwischen 0-10% [13,62,84,130,189,217,261,275,300,313]. Der Durchschnitt liegt international bei 5,5%.

2.3.9. Befall weiterer Organe

Zusätzliche Symptome des Morbus Adamantiades-Behçet bei männlichen Patienten können sein: sterile oder bakterielle Infektionen der Urethra, Epididymitis, Orchitis und Prostatitis. Die Epididymitis wurde bei durchschnittlich 12,6 % (1-28%) der männlichen Patienten berichtet [13,14,19,34,57,62,66,75,84,115,189,217,249,261,275,277,280,313].

3. Verlauf und Prognose

Zwischen Erstmanifestation und der Entwicklung des vollen Symptomenkomplexes kann dieser Zeitraum erheblich variieren. In der Literatur werden von 1 Jahr bis zu 8 Jahren Fälle beschrieben [14,34,39,62,89,227,230,276,331]. Bei ungefähr 17 % der Patienten mit rezidivierenden Aphthosen entwickelt sich der volle Symptomenkomplex ohne unbedingt vital lebensbedrohliche Auswirkungen für die Patienten zu haben, jedoch in 2-7 % dieser Fälle einen letalen Ausgang hat [331,340]. Bei den meisten Patienten ist eine Erkrankungsaktivitätsreduktion nach 2 – 8 Jahren (im Durchschnitt 4,5 – 5,5 Jahren) nach erstmaligem Auftreten der Erkrankung zu beobachten, die bei einem kleinen Teil aber auch später auftreten kann.

Frauen haben in der Regel eine bessere Prognose gegenüber Männern, ältere Patienten eine bessere gegenüber jüngeren und westeuropäische Patienten eine bessere Prognose gegenüber Patienten aus den Endemiegebieten. Die schlechteste Prognose zeigen in der Regel junge Männer mit Abstammung aus der Türkei und den weiteren Endemiegebieten.

Gleichzeitig sind die Geschlechter als auch die verschiedenen Altersgruppen auch unterschiedlich in den klinischen Manifestationen betroffen. Während Männer ein häufigeres Auftreten von okulären Manifestationen, Arthritiden, Follikulitis und Thrombophlebitis als Erstsymptom als auch während der Krankheit aufweisen, treten bei Frauen häufiger Erythema nodosum und Genitalulzera auf. Unter 25 Jahren treten mehr Augenmanifestationen auf während bei älteren Patienten mehr Arthritiden und Follikulitis auftritt [39,160,331,339].

Entscheidend für die Einstufung der Schwere der Erkrankung ist der Grad der Behinderung durch Erblindung, neurologische Manifestationen mit Ausfällen wie z.B. periphere Polyneuropathien u.a., systemische vaskuläre Beteiligungen und gastrointestinaler Befall mit Darmperforationen [10,181,227,231,293,301]. Hirnblutungen und Lungenhämorrhagien sind die häufigsten Todesursachen [331,340].

Innerhalb von durchschnittlich zwei Jahren entwickelt sich die monolaterale okuläre Beteiligung zu einer bilateralen Form. Ca. 20-40% der Patienten erblinden nach einen Zeitraum von 4-8 Jahren nach erstmaligem Auftreten einer okulären Manifestation [100,331]. Aus Japan [283] wurden bis 80 % berichtet.

Bei 10% der Patienten hat eine vaskuläre Beteiligung letalen Ausgang [331,340]. Nur bei 1-5 % der Patienten tritt eine pulmonale Beteiligung der Gefäße auf. In diesen Fällen können sich aber Aneurysmen bilden, die zu massiver Hämoptyse führen können und bei 30-40 % der Patienten innerhalb 1-6 Jahre nach der ersten Hämoptyse zur letalen Hämoptoe führen. Andere Manifestationsorte vaskulärer Beteiligungen können auch die Aorta sein, bei der es zu spontanen Pseudoaneurysmen kommen kann [301].

Durch die hohe Letalitätsrate von 47 – 60 % bei Patienten mit ZNS-Manifestationen ist die Prognose wesentlich schlechter [331]. Aktuellere Studien berichten von 7 – 44 % Todesfällen. Dabei spielen hier hauptsächlich erneut vaskuläre Manifestationen im ZNS die Hauptrolle die fulminant binnen eines Jahres zum Tode führen können, während in der Regel dieser Prozess zwischen 3 - 4 Jahre dauert.

Als weitere lebensbedrohliche Komplikationen der Erkrankung können bei gastrointestinaler Beteiligung Darmblutungen bis hin zur Darmperforation [293] mit folgender Peritonitis und akutem Abdomen auftreten [331].

IV. DIAGNOSESTELLUNG UND KLASSIFIKATION

1. Diagnostische Kriterien

Die Diagnose des Morbus Adamantiades-Behçet wird klinisch auf der Basis von einer Symptomenkonstellation bei den Patienten gestellt. Verschiedene Ansätze wurden in der Vergangenheit dafür unternommen, jedoch besteht international kein einheitliches Diagnoseregim, da nach wie vor keine labortechnischen Parameter zur Diagnosestellung existieren. Es gibt eine Vielzahl von verschiedenen Diagnosekriterien und Klassifikationsschemata, die in ihrer Sensitivität und Spezifität stark variieren (siehe Tabelle 5) [41,80,81,89,90,147,148,184,194,223,225].

Die Klassifikationskriterien der „International Study Group for Behçet disease“ bedürfen eines obligatorischen Zeichens (orale Aphthosen) und mindestens zwei weiterer, während der „Classification and Regression Tree“ (CART-Methode) weniger klinische Zeichen für die Diagnose verlangt (≥ 2) [147,148] (Abbildung 23).

Abbildung 23. CART-Diagnoseschema

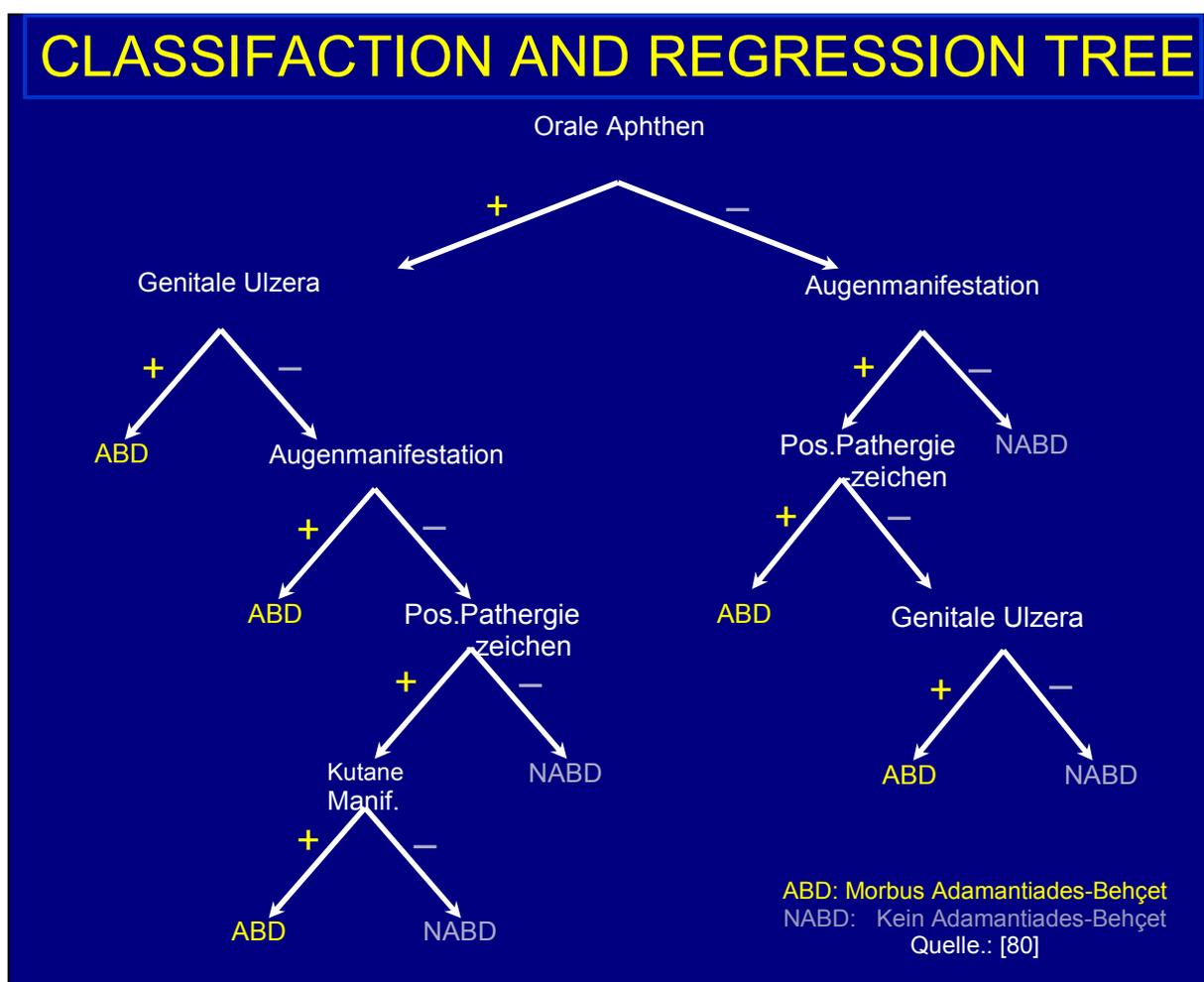


Tabelle 5. Vergleich unterschiedlicher Diagnosekriteriengruppen

Manifestation	Mason & Barnes [194]	O'Duffy [225]	Cheng & Zhang [147,148]	James [151]	Japan [41]	Inter-Nationale [147]	Mod. Internat. [81]	Dilsen [89,90]
Orale Aphthen	H	H	H	4	H	H	1	H
Genitalulzera	H	H	H	4	H	H	1	H
Hautveränderungen	H	H	H		H	H	1	H
Pusteln	*						*	*
Follikulitis		*			*	*		*
Erythema nodosum				2				*
Erythema multiforme	*	*						*
Ulzerationen	*							*
Superf. Thrombophlebitis					*			*
Positiver Pathergie-Test		*		1	*	H	1	n #
Augenveränderungen	H	H	H	4	H	H	2	H
Uveitis±Hypopyon	*	*	*	2	*		*	*
Iridozyklitis					*			*
Chorioretinitis					*			*
Ulzeration der Cornea	*							*
Retrobulbäre Neuritis	*							*
Arthritis / Arthralgie	n	H	n	2	n			n
Gastrointestinale Ulzerationen	n	n	n	2	n			n
Vaskulitis der großen Gefäße / Thrombophlebitis / Arteriitis	n	n	n		n			n
ZNS-Manifestation	n	n	n	2	n			n
Kardiovaskuläre Läsionen	n			2				
Pulmonale Läsionen / Hämoptysen		n		1				n
Renale Beteiligung / Hämaturie		n		1				
Epididymitis	n	n			n			n
Familiäre Anamnese	n							n
Die Diagnose setzt voraus	3 H oder 2 H + 2 n	Aphthen oder Genital-ulzera + 2 H	K :3 H oder 2H+2n I : 2H oder 1H+1n	≥ 14 Pkt.	K: 4 H I: 3 H oder 2H+2n	Aphthen + 2 H	≥ 3 Punkte	++

H=Hauptkriterium, n = Nebenkriterium, K = Kompletterkrankung, I = Inkomplette Erkrankung,

* = eingeschlossene Symptome, # = Spezifisches Kriterium

++ Zu Dilsen [89,90]:

Sicher:	Positive Pathergie	+ 1 Haupt- oder 1 klin. Nebenkriterium	
	Unsichere Pathergie	+ 2 Hauptkriterien	oder 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium
	Negative Pathergie	+ 3 Hauptkriterien	oder 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien
Fraglich	Unsichere Pathergie	+ 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium	
	Unsichere Pathergie	+ 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien	

V. EIGENES PATIENTENGUT

1. Bundesweites Patientengut

Neben 167 Patienten aus unserer Klinik wurden weitere 423 Patienten aus anderen deutschen Kliniken und Praxen aus dem gesamten Bundesgebiet unserem Patientenkollektiv zur Auswertung hinzugefügt und in den Ergebnissen unter dem Begriff „Gesamtkollektiv“ mitberücksichtigt (Tabelle 4). Dieses Kollektiv umfasst somit 590 Patienten.

Tabelle 6. Gesamtkollektiv aus deutschen Kliniken und Praxen

Klinik / Praxis	n	Verantwortliche Ärzte
Universitätsklinikum Tübingen	269	PD Dr. I. Kötter
Charité-Universitätsmedizin Berlin und Städtisches Klinikum Dessau	167*	Prof. Dr. Ch. C. Zouboulis, PD Dr. L. Krause, Prof. Dr. U. Pleyer, Dr. Keitzer
Städtisches Klinikum Heilbronn	46	Prof. Dr. D. Djawari
Universitätsklinikum Dresden	14	Prof. Dr. Dr. W. Kirch
Städtisches Klinikum Minden	10	Prof. Dr. Stadler und Dr. R. Glosemeyer
Universitätsklinikum Heidelberg / Vivantes Klinikum Neukölln	8	Prof. Dr. P.K. Kohl
Universitätsklinikum Jena / Städtisches Klinikum Dresden	7	Prof. Dr. U. Wollina
Universitätsklinikum Frankfurt/M.	6	Prof. Dr. F.R. Ochsendorf
Krankenhaus Vogelsang	6	Prof. Dr. Keitel
Universitätsklinikum Magdeburg	5	Prof. Dr. H.P.M. Gollnick
Kreis-Krhs. Radebeul	3	Dr. Borgmann
Praxis Dr. Söhnchen, Burscheid	2	Dr. R. Söhnchen
Städtisches Klinikum Oldenburg	2	Prof. Dr. E. Hölzle
Universitätsklinikum, Homburg Saar	2	Prof. Dr. Reichardt
Städtisches Klinikum Lüdenscheid	2	Dr. B. Pfeiff
Praxis Dr. Fritz, Landau	2	Dr. K. Fritz
Universitätsklinikum Kiel	2	Prof. Dr. E. Proksch
Klinikum Rechts-der-Isar, TU München	2	Prof. Dr. I. Worret
Universitätsklinikum Mannheim	2	Prof. Dr. E.G. Jung
Universitätsklinikum Rostock	1	Prof. Dr. M. Gross
Praxis Dr. med. Bohmeyer, Minden	1	Dr. Bohmeyer
Universitätsklinikum Ulm	1	Dr. T. Licht
Praxis Dr. med. Schneider, Hamburg	1	Dr. Schneider
Praxis Dr. med. Delebinski, Bremen	1	Dr. Delebinski
Klinik für Innere Medizin, Nauen	1	Dr. Weber
Unfall-Krankenhaus Berlin	1	Dr. Schaffartzik
Universitätsklinikum Freiburg	1	Dr. Hoch
Kreis-Krankenhaus Lüdenscheid	1	Dr. Pfeiff
Klinikum der Universität Marburg	1	Dr. Blech
Universitätsklinikum Hannover	1	Prof. Dr. Kapp
Praxen aus Hagen, Paderborn, Prenzlau, Eisenach, Esslingen, Koblenz, Schlema, Siegburg, Klinik Leichlingen (je 1 Patient)	22	Diverse
Gesamt	590	

* Davon 165 aus der Charité-Universitätsmedizin Berlin-Campus Benjamin Franklin

METHODEN

1. Zahlenquellen zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz

Zur Ermittlung neuer Zahlen für Prävalenz und Inzidenz wurden aktuelle Bevölkerungszahlen aus verschiedenen Quellen herangezogen. Für die Ermittlung Berliner Zahlen wurden Daten des *Statistischen Landesamtes Berlin* [146], für die Daten des Bundesweiten Kollektivs Zahlen von *Bundesamt für Statistik* in Wiesbaden [46], für die Zahlen des Internationalen Vergleichs wurden der „DSW-Datenreport – Soziale und Demografische Daten zur Weltbevölkerung 2005“ der *Deutschen Stiftung Weltbevölkerung (DSW)* [73], das „2005 World Population Data Sheet“ des *Population Reference Bureau* in Washington, D.C. [201] als auch Zahlen der *Vereinten Nationen (U.N.)* des Berichtes „World Population Prospects, The 2004 Revision“ [248] herangezogen.

2. Statistische Verfahren zur Auswertung der Ergebnisse

Es wurden retrospektiv die Daten von 590 Patienten aus Berlin und aus dem gesamten Bundesgebiet in Form von ausgefüllten Patientenanamnesebögen aus dem Deutschen Register des Morbus Adamantiades-Behçet seit 1990 bis 2005 ausgewertet. Dabei wurde zur Erfassung, Erhebung und Auswertung der klinischen und paraklinischen Daten der Patienten ein standardisierter Bogen (Abb. 24 – Seite 29-33) verwendet, der von den in Tabelle 6 genannten ärztlichen Kollegen ausgefüllt wurde und an uns zurückgesandt wurde. Der Patientenbefragungsbogen kann im Internet unter <http://userpage.fu-berlin.de/~zoubbere/bogen.pdf> downgeloaded und ausgedruckt werden.

Neben den beobachteten und festgehaltenen klinischen Manifestationen, wurden Ergebnisse der Pathergie-Testungen, Ergebnisse der durchgeführten Blutanalysen u.a. HLA-Haplotypisierungen, Kardiolipin-Antikörper als auch die Ergebnisse der familienanamnestischen Befragung und der Herkunft der Patienten ausgewertet.

Die Auswertung der klinischen Daten der Patienten erfolgte mittels klassischer statistischer Methoden mit Hilfe des SPSS (Statistical Package for Social Sciences)- Auswertungssystems, Version 12.0-3 und 13.0, für Personalcomputer. Zur bestätigenden Analyse und Auswertung von kategorischen Variablen wurde der χ^2 -Test oder im Falle von mehr als 25% Zellen mit einer erwarteten Größe kleiner als 5 der Fisher-exact-Test und bei multiplen Testungen wurde entsprechend der Fallzahl die Bonferroni bzw. Benjamini-Hochberg-Korrektur [46] angewandt. Der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test (bzw. „Mann-Whitney-U-Test“, „U-Test“) wurde bei parameterfreien statistischen Testungen angewendet.

Die Erstellung der Tabellen und Abbildungen erfolgte mittels Microsoft Excel, Paint, Powerpoint und Word, Version Windows XP Office als auch mit Hilfe von SPSS (Statistical Package for Social Sciences)- Auswertungssystems, Version 12.0-3 bis 17.0.

Abb.24. Standardisierter Bogen zur Erfassung, Erhebung und Auswertung der klinischen und paraklinischen Daten der Patienten <http://userpage.fu-berlin.de/~zoubbere/bogen.pdf>

Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.

c/o Klinik und Hochschulambulanz für Dermatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin,
Campus Benjamin Franklin, Fabeckstrasse 60-62, 14195 Berlin
Tel.: 030-84456910 - Fax: 030-84456908 - E-mail: postmaster@behcet.de - Webseite: <http://www.behcet.de>
Bankverbindung: Deutsche Apotheker- und Ärztebank eG - BLZ 10090603 - Kontonummer 0005297095

Zuständige Klinik

Deutsches Register Morbus Adamantiades-Behçet e.V.

Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Klinik und Hochschulambulanz für Dermatologie
Fabeckstrasse 60-62
14195 Berlin

Zuständiger Arzt

Morbus Adamantiades-Behçet Patientendokumentationsbogen

Demographische Daten

Patientennummer		1-3
Geburtsdatum	DDMMJJ	4-9
Nameninitialen		----
Geschlecht	männlich=1, weiblich=2	10
Nationalität	Deutsch=1, Türkisch=2, andere=3 (welche: _____)	11
Familienanamnese	positiv=1 (wer: _____), negativ=2	12
Erstmanifestation (Datum)	MMJJ	13-16
Zweite Manifestation (Datum)	MMJJ	17-20
Vollerkrankung (Datum)	MMJJ	21-24
Diagnosestellung (Datum)	MMJJ	25-28
Erstes Symptom	Orale Aphthen=1, Genitalulcera=2, Erythema nodosum=3, Folliculitis-ähnliche kutane Vaskulitis=4, Superfizielle Thrombophlebitis=5, Hypopyoniritis=6, Retinitis=7, Gelenkmanifestation=9	29
Zweites Symptom	Orale Aphthen=1, Genitalulcera=2, Erythema nodosum=3, Folliculitis-ähnliche kutane Vaskulitis=4, Superfizielle Thrombophlebitis=5, Hypopyoniritis=6, Retinitis=7, Gelenkmanifestation=9	30

Patientennummer		1-3
Geschlecht	männlich=1, weiblich=2	<input type="checkbox"/> 4
Nationalität	Deutsch=1, Türkisch=2, andere=3	<input type="checkbox"/> 5
Klinische Manifestationen		
Orale Aphthen	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 6
Genitalulcera	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 7
Kutane Läsionen	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 8
Follikulitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 9
Vaskulitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 10
Erythema nodosum	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 11
Pyodermien	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 12
Sterile Pusteln	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 13
Ulcera	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 14
Augenmanifestation	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 15
Konjunktivitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 16
Hypopyoniritis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 17
Retinitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 18
Zentralarterienverschluss	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 19
Optikusatrophie	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 20
Visusverlust	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 21
Gelenkmanifestation	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 22
Objektivierbar	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 23
Subjektiv	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 24
Schwere Gelenkmanifestation	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 25
Herzmanifestation	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 26
Perikarditis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 27
Endokarditis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 28
Lungenmanifestation	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 29
Restriktive Funktionsstörung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 30
Pneumonie	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 31
Pleuraerguss	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 32
Hämoptyse / Blutung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 33
Befall des Nervensystems	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 34
Kopfschmerz	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 35
Periphere Neuropathie	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 36
Pathologische EEG/MRT	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 37
Sterile Meningoenzephalitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 38
Hirnblutung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 39
Gastrointestinale Beteiligung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 40
Nausea	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 41
Ulcerative Kolitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 42
Entzündung der Schleimhaut	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 43
Darmperforation	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 44
Weichteil- und Muskelschmerzen (-nekrose)	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 45
Nierenbeteiligung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/> 46
Epididymitis	ja=1, nein=2 (bei Frauen keine Antwort)	<input type="checkbox"/> 47

Gefäßbeteiligung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	48
Superfizielle Thrombophlebitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	49
Thrombose der tiefen Venen	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	50
Augengefäßthrombose	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	51
Lungenarterienaneurysmen und/ oder Hämoptyse/Lungenblutung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	52
Beteiligung der Nierengefäße	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	53
Beteiligung der ZNS-Gefäße	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	54
Schwere Komplikationen	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	55
Exitus letalis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	56
Erblindung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	57
Meningoenzephalitis	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	58
Hämoptyse/Lungenblutung	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	59
Darmperforation	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	60
Schwerer Gelenkbefall	ja=1, nein=2	<input type="checkbox"/>	61

Pathergie-Test

positiv=1, negativ=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	62
ohne Therapie=1, unter Therapie=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	63
Erkrankungsschub=1, Intervall=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	64

Patientennummer		<input type="checkbox"/>	1-3
Geschlecht	männlich=1, weiblich=2	<input type="checkbox"/>	4
Nationalität	Deutsch=1, Türkisch=2, andere=3	<input type="checkbox"/>	5

Andere Haut-Tests

Tuberkulin-Test	ohne Therapie=1, unter Therapie=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	6
1 U/ml	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	7-8
10 U/ml	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	9-10
100 U/ml	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	11-12
Multitest-Merieux	ohne Therapie=1, unter Therapie=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	13
Zahl der positiven Reaktionen		<input type="checkbox"/>	14
Gesamtergebnis	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	15-16
Tetanus	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	17-18
Diphtherie	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	19-20
Streptococcus	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	21-22
Tuberkulin	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	23-24
Candida	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	25-26
Trichophyton	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	27-28
Proteus	mm (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="checkbox"/>	29-30

HLA-Typisierung

A1	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	31
A2	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	32
A3	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	33
A9 (23, 24)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	34
A10 (25, 26, w34, w66)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	35
A11	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	36
A28 (w68, w69)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	37
A29	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	38
A30	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	39
A31	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	40
A32	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	41
Aw33	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	42
B5 (w51, w52)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	43
B7	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	44
B8	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	45
B12	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	46
B13	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	47
B14	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	48
B15 (w62, w63, w75, w76, w77)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	49
B16 (38, 39)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	50
B17 (w57, w58)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	51
B18	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	52
B21 (49, 50)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	53
Bw22 (w54, w55, w56)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	54
B27	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	55
B35	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	56
B37	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	57
B40 (w60, w61)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	58
Bw41	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	59
Bw42	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	60
Bw46	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	61
Bw48	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	62
Bw53	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	63
Bw59	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	64
Bw67	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	65
Bw70 (w71, w72)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	66
Bw73	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	67
Bw4	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	68
Bw6	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	69
Cw1	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	70
Cw2	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	71
Cw3 (w9, w10)	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	72
Cw4	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	73
Cw5	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	74
Cw6	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	75
Cw7	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	76
Cw8	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	77
Cw11	ja=1, nein=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	<input type="text"/>	78

Patientennummer		1-3
Geschlecht	männlich=1, weiblich=2	4
Nationalität	Deutsch=1, Türkisch=2, andere=3	5

Laborbefunde

Lymphozytensubpopulationen	durchgeführt=1, nicht durchgeführt=2 ohne Therapie=1, unter Therapie=2 (nicht durchgeführt: keine Angabe)	6
T4/T8-Ratio		7
Pan-T-Zellen (CD3)	%	8-10
T-helfer-Zellen (CD4)	%	11-12
T-suppressor-Zellen (CD8)	%	13-14
B-Zellen (CD19, CD20)	%	15-16
Kardiolin-Antikörper	IgG (GPL-U/ml) (z.B. 20,4)	17-18
	IgM (MPL-U/ml) (z.B. 20,4)	19-21
ANA	1: (z.B. 1:400 00400)	22-24
BSG	1. Stunde (mm) (z.B. 38 038)	25-29
	2. Stunde (mm) (z.B. 38 038)	30-32
Leukozyten	/nl	33-35
Granulozyten	/nl (nicht %)	36-38
Lymphozyten	/nl (nicht %)	39-41
C-reaktives Protein	(z.B. 20,4)	42-44
C3	G/l (z.B. 2,38)	45-47
C4	G/l (z.B. 2,38)	48-50
γ-Globulin	% (z.B. 20,4)	51-53
Rheumafaktor	(z.B. 6,0 06,0)	54-56
DNA-Bindungskapazität	%	57-59
Antistreptolysintiter	KU/l	60-61
Antistaphylolysintiter	KU/l	62-64
Candidatiter	KU/l (z.B. 1:40 040)	65-66
Hepatitis-A	aktiv=1, inaktiv=2, negativ=3	67-69
Hepatitis-B	aktiv=1, inaktiv=2, negativ=3	70
Ebstein-Barr	aktiv=1, inaktiv=2, negativ=3	71
Herpes simplex	aktiv=1, inaktiv=2, negativ=3	72
Zoster	aktiv=1, inaktiv=2, negativ=3	73
Cytomegalievirus	aktiv=1, inaktiv=2, negativ=3	74

Histologie der Haut

Durchgeführt	ja=1, nein=2	75
Mit der Erkrankung vereinbar	ja=1, nein=2	76

ERGEBNISSE

1. Auswahl der Diagnosekriterien

Die 590 Patienten des Kollektivs wurden durch erfahrene Ärzte aus dem gesamten Bundesgebiet klinisch diagnostiziert. Dabei wurde aufgrund von verschiedener Symptomenkonstellation, Alters- und Geschlechtsverteilung die Sensitivität ermittelt.

Tabelle 7. Sensitivität der Diagnose- bzw. Klassifikationskriterien

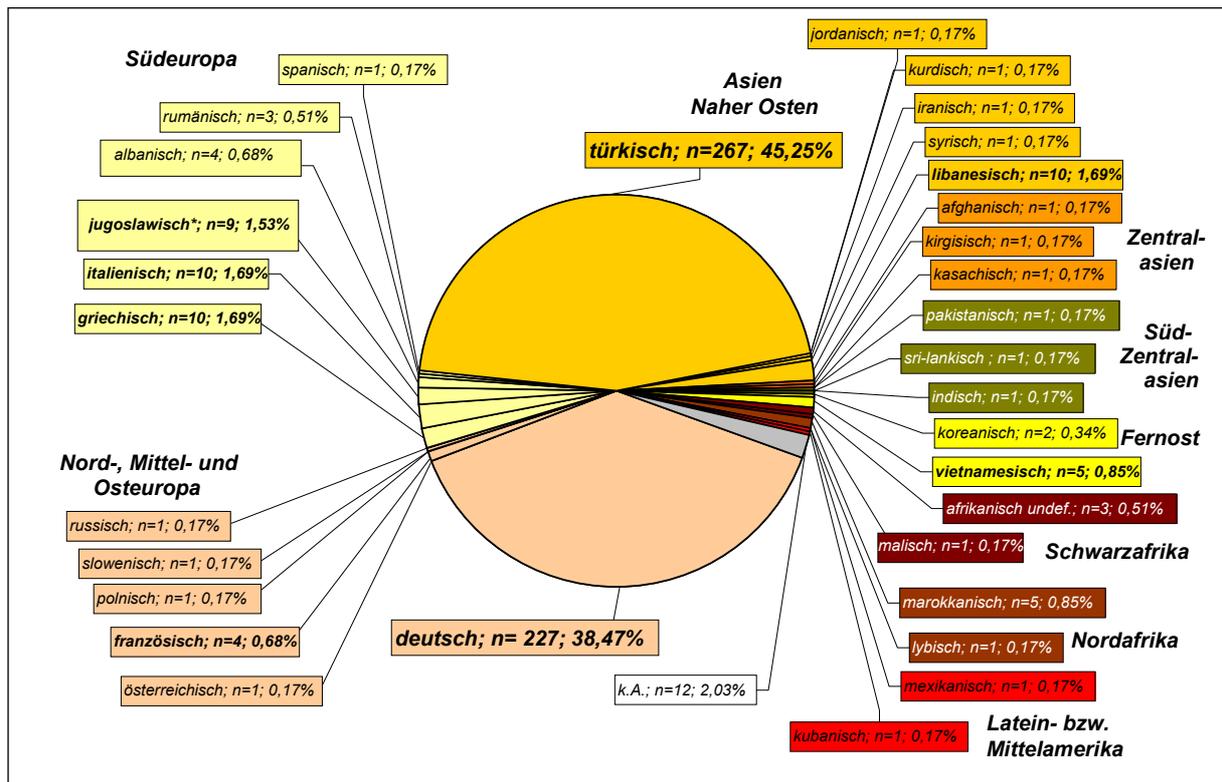
Diagnose- bzw. Klassifikationskriterien		Patienten	Sensitivität
Dilsen et al. [89,90]		589/590	99,8 %
Cheng und Zhang [147]	alle	574/590	97,3 %
	komplette Form	141/590	23,9 %
	inkomplette Form	423/590	71,7 %
Traditional Format [147,148]		537/590	90,8 %
Revision ICBD [Lisboa 2006]		529/590	89,5 %
CART-Methode [80,81] (Abb. 30)		527/590	89,2 %
O'Duffy Criteria [225]		508/590	86,1 %
Mason und Barnes Kriterien [194]		424/590	71,9 %
Japanese Criteria [41]	alle	421/590	71,4 %
	komplette Form	215/590	36,4 %
	inkomplette Form	206/590	34,9 %

Die höchste Sensitivität besaß das Dilsen Diagnose-Schema (Tabelle 7). Das derzeit international am meisten angewendete Schema ist die CART-Methode von Davatchi et al. mit einer Sensitivität von 89,2% bei unserem Kollektiv. Aufgrund fehlender Kontrollgruppen wurde die Spezifität nicht errechnet. Die Kriterien von Cheng und Zhang und das Traditional Format zeigten eine hohe Sensitivität von über 90%, während die Kriterien von Mason und Barnes und die des „Behçet Syndrome Research Committee of Japan“ eine niedrige Sensitivität zeigten.

2. Nationalitäten und ethnische Herkunft

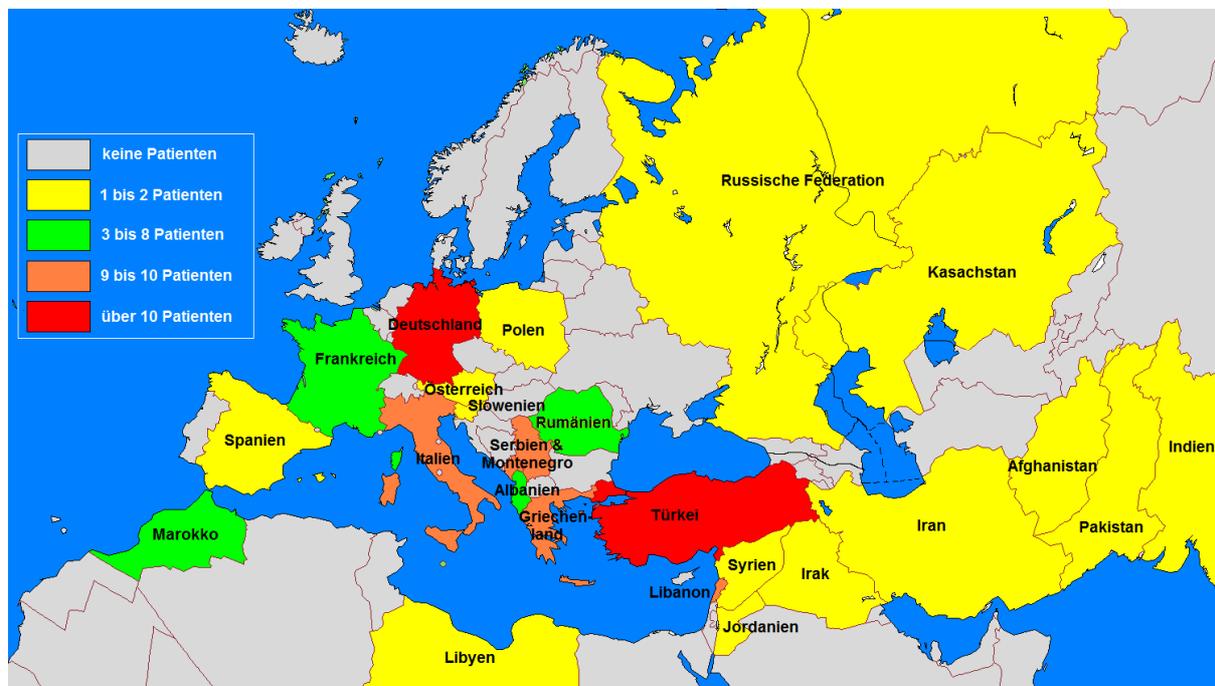
Von 590 Patienten waren 227 (38,47%) Patienten deutscher Herkunft, 267 Patienten (45,25%) türkischer Herkunft, 84 Patienten (14,24%) anderer nationaler Herkunft und 12 Patienten (2,03%) unbekannter bzw. nicht erhobener Nationalität (Details Abbildung 25). Von den 84 Patienten anderer Herkunft waren jeweils 10 Patienten italienischer, libanesischer und griechischer Herkunft und 9 Patienten stammen aus Jugoslawien (Staatsname bis 2003 - Eigenangabe in Fragebögen durch Patienten – in Grafiken als Serbien und Montenegro dargestellt – Staatsname ab 2003 bis 2006). In Abbildung 26 wird die Herkunft der Patienten des Gesamtkollektivs geografisch dargestellt.

Abbildung 25. Häufigkeiten der Nationalitätenverteilung in Prozent



k. A. = keine Angaben, *Eigenbezeichnung

Abbildung 26. Geografische Darstellung der Anzahl der Patienten nach Herkunftsländern in Eurasien



Darstellung: eigene

3. Häufigkeit der Erkrankung

Prävalenz und Inzidenz

Unter der Annahme, dass alle lebenden Patienten in Deutschland und Berlin berücksichtigt wurden, wurde die Prävalenz der Erkrankung ermittelt. Dabei wurden die jeweiligen Populationen anhand der vom Statistischen Bundesamt in Wiesbaden und dem Landesamt für Statistik in Berlin herausgegebenen Zahlen [55,180] und zu den in den Tabellen 6 und 7 angegebenen Stichtagen herangezogen. Dabei konnte für **Deutschland ein Wert von 0,72 Patienten pro 100.000 Einwohner** ermittelt werden. Deutsche Patienten zeigten eine niedrigere Prävalenz von 0,30 Patienten pro 100.000 Einwohner im Vergleich zu anderen Nationalitäten, wie z.B. die Türken mit 15,13 Patienten pro 100.000 Einwohner (Tabelle 8).

Die Erfassung und Ermittlung der Prävalenz in Berlin zeigte ähnliche verhältnismäßige Verteilungen im gegenseitigen ethnischen Vergleich wie im gesamten Bundesgebiet jedoch waren hier die Zahlen um ein vielfaches tendenziell höher. So konnten für **Berlin eine Prävalenz für die Gesamtpopulation von 4,87 Patienten pro 100.000 Einwohner**, für Deutsche Patienten 1,47 Patienten pro 100.000 Einwohner und für Türkische Patienten 77,37 Patienten pro 100.000 Einwohner ermittelt werden (Tabelle 9).

In Abbildung 27 werden die Häufigkeiten der Diagnosestellungen des gesamten erfassten Kollektivs in Abhängigkeit vom Diagnosestellungsjahr dargestellt. Dabei konnte eine tendenzielle stetige Steigung der Diagnosestellung im Verlaufe der Jahre dargestellt werden. Wurden bis Anfang der 80er Jahre lediglich einstellige Zahlen von neu diagnostizierten Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet gemeldet, so waren es ab den 90er Jahren bis zu 51 neu diagnostizierte Patienten jährlich. Somit ergibt sich für das Jahr 2004 eine **Inzidenz von 0,06 pro 100.000 Einwohner für das gesamte Bundesgebiet** (51 Neudiagnosen auf 82.500.849 Einwohner [55]). Für **Berlin** konnte 2004 eine **Inzidenz von 0,24 pro 100.000 Einwohner** ermittelt werden (8 Neudiagnosen auf 3.391.344 Einwohner).

Abbildung 27. Absolute Häufigkeiten der Diagnosestellung im Verlauf der Jahre

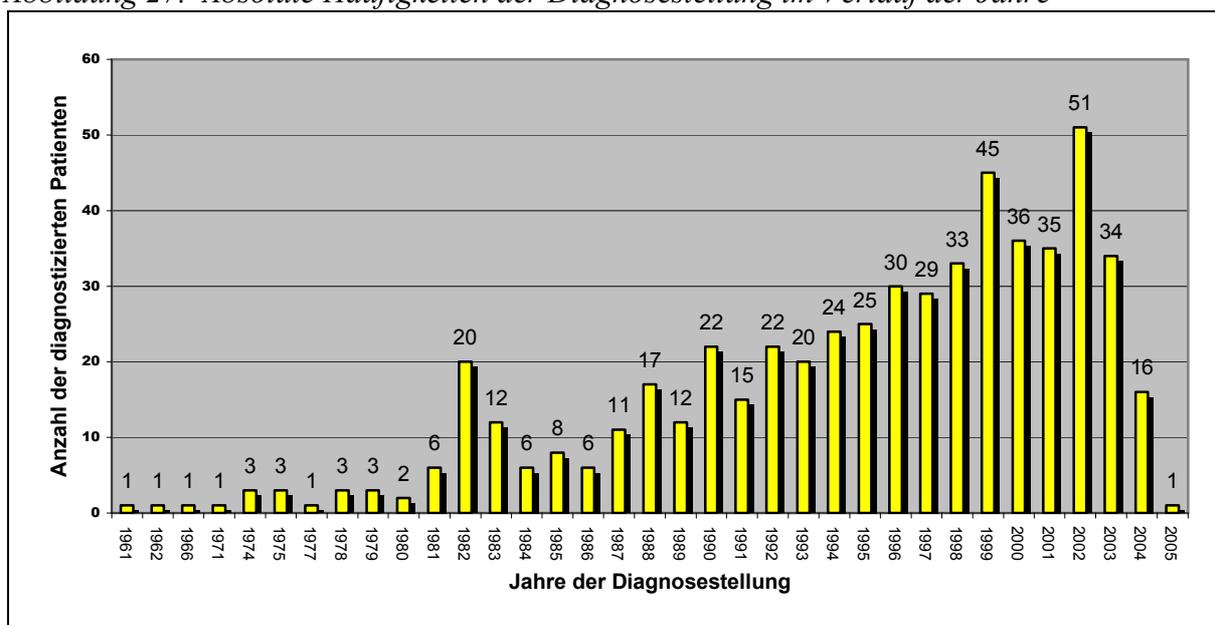


Tabelle 8. Häufigkeit der Erkrankung bundesweit detailliert nach Nationalitäten

Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet		Patienten	Population BRD- Stand 31.12.2004 [55]	Erkrankte pro 100.000 Einwohner
Gesamt-Kollektiv	gesamt	590	82.500.849	0,72
	Frauen	246	42.147.222	0,58
	Männer	344	40.353.627	0,85
Deutsche	gesamt	227	75.212.869	0,30
	Männer	108	36.567.171	0,30
	Frauen	119	38.645.698	0,31
Ausländer	gesamt	363	7.287.980	4,98
	Männer	236	3.786.456	6,23
	Frauen	127	3.501.524	3,63
Türken	gesamt	267	1.764.318	15,13
	Männer	175	943.644	18,55
	Frauen	92	820.674	11,21
Griechen	gesamt	10	315.989	3,16
	Männer	4	172.152	2,32
	Frauen	6	143.837	4,17
Italiener	gesamt	10	548.194	1,82
	Männer	10	323.834	3,09
	Frauen	-	224.360	-
Libanesen	gesamt	10	40.908	24,46
	Männer	10	23.707	42,19
	Frauen	-	17.201	-
Jugoslawen	gesamt	9	125.765	1,77
	Männer	4	67.109	5,96
	Frauen	5	58.656	8,52
Vietnamesen	gesamt	5	83.526	5,99
	Männer	-	42.461	-
	Frauen	5	41.065	12,18
Marokkaner	gesamt	5	73.027	6,85
	Männer	4	43.255	9,25
	Frauen	1	29.772	3,36
Polen	gesamt	1	292.109	0,34
	Männer	-	132.041	-
	Frauen	-	160.068	-
Franzosen		4	100.464	3,98
Albaner		4	10.449	38,28
Rumänen		3	73.365	4,09
Russen		1	178.616	0,56
Koreaner		2	20.658	9,68
Kirgisen		1	9.142	10,94
Kasachen		1	58.645	1,71
Iraner		1	65.187	1,53
Kurden		1	keine Daten	-
Jordanier		1	8.145	12,28
Syrer		1	27.741	3,60
Afghanen		1	57.933	1,73
Österreicher		1	174.047	0,57
Spanier		1	108.276	0,92
Slowenen		1	21.034	4,75
Pakistaner		1	30.892	3,23
Sri-Lanker		1	34.966	2,86
Inder		1	38.935	2,57
Malier		1	740	135,14
Libyer		1	2.963	33,75
Mexikaner		1	7.092	14,10
Kubaner		1	8.566	11,67

Tabelle 9. Häufigkeiten der Erkrankung in Berlin detailliert nach Nationalitäten und Geschlecht

Berliner Patienten des Universitätsklinikum Benjamin Franklin - Charité		Patienten	Population Berlin - Stand 31.07.2005 [180]	Erkrankte pro 100.000 Einwohner
Gesamt- kollektiv	gesamt	165	3.391.344	4,87
	Männer	88	1.656.849	5,31
	Frauen	77	1.734.495	4,44
Deutsche	gesamt	43	2.932.755	1,47
	Männer	18	1.415.000	1,27
	Frauen	25	1.517.755	1,65
Ausländer	gesamt	122	458.589	26,60
	Männer	70	241.849	28,94
	Frauen	52	216.740	23,99
Türken	gesamt	91	117.624	77,37
	Männer	51	63.339	80,52
	Frauen	40	54.285	73,69
Libanesen	gesamt	8	7.896	101,32
	Männer	8	4.716	169,64
	Frauen	-	3.180	-
Griechen	gesamt	4	10.066	39,73
	Männer	1	5.630	17,76
	Frauen	3	4.436	67,63
Italiener	gesamt	3	13.257	22,63
	Männer	3	8.350	22,63
	Frauen	-	4.907	-
Marokkaner	gesamt	3	1.293	232,02
	Männer	2	820	243,90
	Frauen	1	473	211,42
Vietnamesen	gesamt	2	11.042	18,11
	Männer	-	5.235	-
	Frauen	2	5.807	18,11
Jugoslawen	gesamt	1	24.914	4,01
	Männer	-	13.093	-
	Frauen	1	11.821	8,46
Polen	gesamt	-	38.522	0,00
	Männer	-	18.698	-
	Frauen	-	19.824	-
Libyer (weiblich)		1	232	431,03
Afghanen (männlich)		1	760	131,58
Slowenen (männlich)		1	1.125	88,88
Jordanier (weiblich)		1	1.182	84,60
Pakistaner (männlich)		1	1.474	67,84
Kubaner (männlich)		1	1.249	80,06
Afrikaner (weiblich)		1	12.095	8,27
Syrer (männlich)		1	2.144	46,64

In Tabelle 10 wird die Entwicklung der Häufigkeit der Erkrankung in Berlin dargestellt. Dabei wurden die in unserer Klinik ermittelten Zahlen aus der Vergangenheit von Zouboulis und Mitarbeitern [331] herangezogen und mit den neu ermittelten verglichen. Man erkennt eine stetige Zunahme der Häufigkeit seit 1984 von 0,61 Patienten pro 100.000 Einwohner auf 4,87 Patienten pro 100.000 Einwohner.

Tabelle 10. Verlauf der Häufigkeiten der Erkrankung in Berlin (bis 1994 Berlin-West)

Population	1984			1989			1994			2005		
	Pat.	Population	Pro	Pat.	Population	Pro	Pat.	Population	Pro	Pat.	Population	Pro
Gesamt	13	2.147.943	0,61	35	2.202.734	1,59	44	2.170.411	2,02	165	3.391.344	4,87
Frauen	5	1.144.656	0,44	21	1.154.059	1,82	25	1.135.762	2,20	77	1.734.495	4,44
Männer	8	1.003.317	0,80	14	1.048.675	1,34	19	1.034.649	1,84	88	1.656.849	5,31
Deutsche	3	1.903.856	0,16	8	1.915.405	0,42	10	1.817.211	0,55	43	2.932.755	1,47
Ausländer	10	244.117	4,10	27	287.329	9,40	34	353.200	9,63	122	458.589	26,60
Türken				24	125.297	19,15				91	117.624	77,37

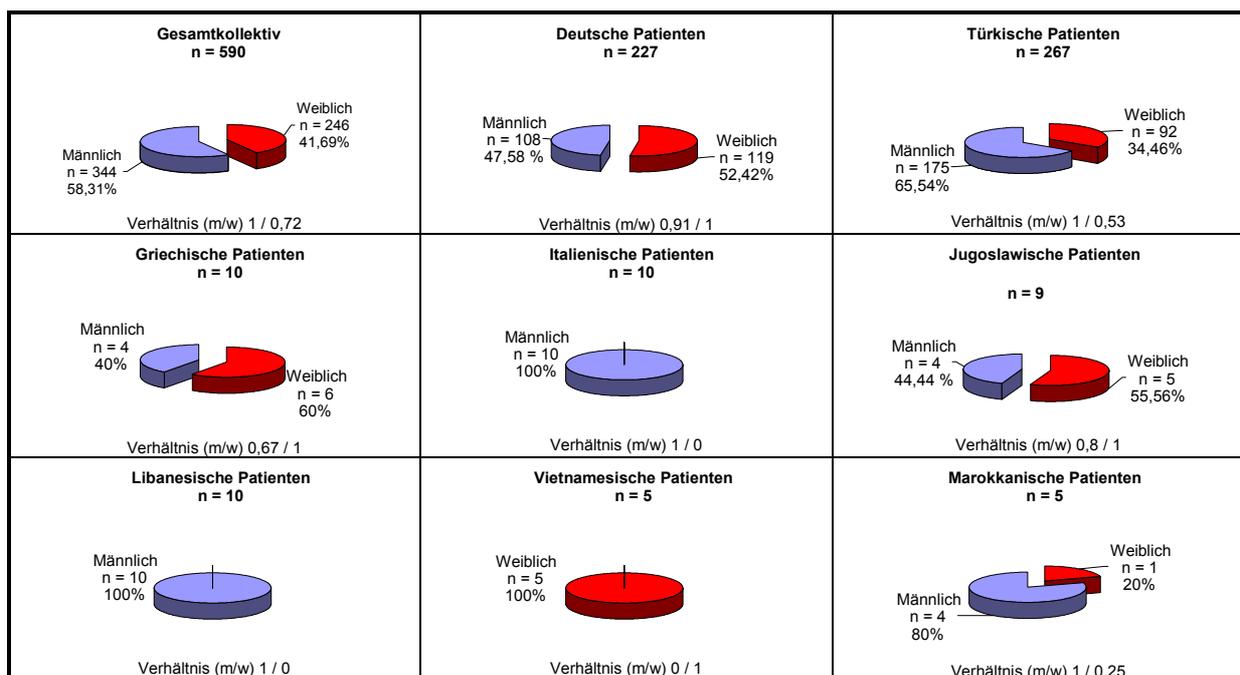
Populationsdaten aus [180]

4. Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter

4.1. Geschlechtsverteilung

Von den 590 Patienten des Gesamtkollektivs waren **344 (58,31%) männlichen Geschlechtes und 246 (41,69%) weiblichen Geschlechtes** (Verhältnis Männer/Frauen 1:0,72 bzw. 1,38:1) (Abbildung 28 und Tabelle 11). Während bei den deutschen Patienten (n=227) eine leichter Überhang zugunsten des weiblichen Geschlechtes mit 119 Patienten (52,42%) gegenüber 108 Patienten (47,58%) männlichen Geschlechtes besteht, besteht bei den türkischen Patienten (n=267) ein deutlicher Überhang zugunsten des männlichen Geschlechtes mit 175 Patienten (65,54%) gegenüber 92 Patienten (34,46%) weiblichen Geschlechtes. Es bestand ein signifikanter Unterschied bei der Geschlechtsverteilung zwischen den deutschen und türkischen Patientenkollektiv (p<0,0001).

Abbildung 28. Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von Nationalität



Eine weibliche Dominanz der Erkrankung war des Weiteren auch bei den griechischen Patienten (n=10) mit 6 Patienten (60%) weiblichen Geschlechtes gegenüber 4 Patienten (40%) männlichen Geschlechtes, den jugoslawischen Patienten (n=9) mit 5 Patienten (55,56%) weiblichen Geschlechtes gegenüber 4 Patienten (44,44%) männlichen Geschlechtes und bei den vietnamesischen Patienten (n=5) mit 5 Patienten (100%) weiblichen Geschlechtes zu beobachten. Eine männliche Dominanz der Erkrankung war bei den marokkanischen Patienten (n=5) mit 4 Patienten (80%) männlichen Geschlechtes gegenüber 1 Patient (20%) weiblichen Geschlechtes, den italienischen und libanesischen Patienten (jeweils n=10) mit jeweils 10 Patienten (100%) männlichen Geschlechtes zu beobachten.

4.2. Manifestationsalter

Der Median des Erstmanifestationsalter betrug 26 Jahre und befand sich in der 3. Lebensdekade (Tabelle 11,12). Dies zeigte sich auch bei allen Nationalitäten (Tabelle 11 und Abbildung 29), mit Ausnahme der Jugoslawen und Franzosen, bei denen der Median in die 4. Lebensdekade fiel (Frauen aus Jugoslawien zeigten einen Median von 39 Jahren). Der Manifestationsgipfel der Erkrankung befand sich ebenfalls zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr, 40,69% der Patienten waren bei Erstmanifestation der Erkrankung zwischen 20-29 Jahre alt (Abbildung 30). 48,10% der männlichen Patienten waren zwischen 20-29 Jahre all beim Auftreten der Erstmanifestation, während 30,80% der weiblichen Patienten bei Erstmanifestation der Erkrankung sich in der 3. Lebensdekade befanden (Abbildung 31).

Abbildung 29. Alter bei Erstmanifestation in Jahren (Median) in Abhängigkeit von Nationalität und Geschlecht

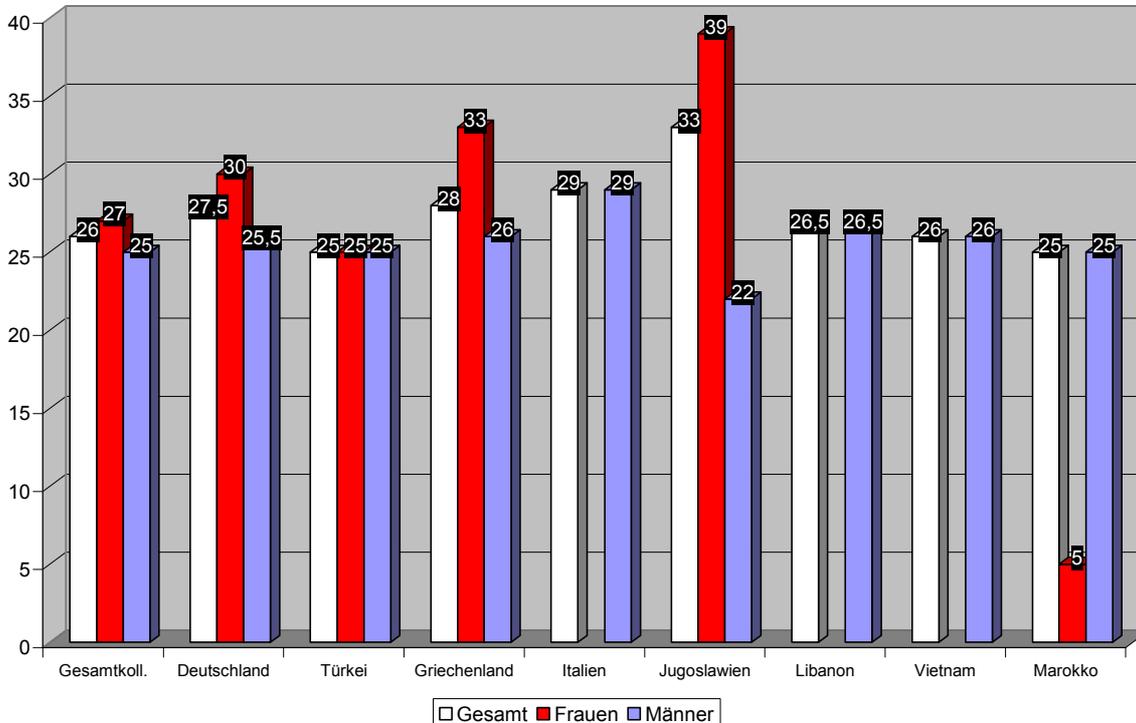


Tabelle 11. Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter

Kollektiv		n	Relation – Mann / Frau und Prozentwert		Alter bei Erstmanifestation	
					Median in Jahren	min.- max.
Gesamtkollektiv	gesamt	590	R	1 / 0,72	26	0 - 72
	Frauen	246	%	41,7 %	27	1 - 68
	Männer	344		58,3 %	25	0 - 72
davon						
Deutsche	gesamt	227	R	0,91 / 1	27,5	0 - 72
	Frauen	119	%	52,4 %	30	1 - 68
	Männer	108		47,6 %	25,5	0 - 72
Türken	gesamt	267	R	1 / 0,53	25	2 - 58
	Frauen	92	%	34,5 %	25	5 - 58
	Männer	175		65,5 %	25	2 - 58
Italiener	gesamt	10	R	1 / 0	29	14 - 45
	Frauen	0	%	0 %		-
	Männer	10		100 %	29	14 - 45
Griechen	gesamt	10	R	0,67 / 1	28	17 - 45
	Frauen	6	%	60 %	33	17 - 45
	Männer	4		40 %	26	22 - 35
Libanesen	gesamt	10	R	1 / 0	26,5	4 - 40
	Frauen	0	%	0 %		-
	Männer	10		100 %	26,5	4 - 40
Jugoslawen	gesamt	9	R	0,8 / 1	33	18 - 47
	Frauen	5	%	55,6 %	39	28 - 47
	Männer	4		44,4 %	22	18 - 33
Vietnamesen	gesamt	5	R	0 / 1	26	20 - 35
	Frauen	5	%	100 %		-
	Männer	0		0 %	26	20 - 35
Marokkaner	gesamt	5	R	1 / 0,25	25	25 - 26
	Frauen	1	%	20 %	5	5
	Männer	4		80 %	25	25 - 26
Franzosen	gesamt	4	R	1 / 0	31	22 - 40
	Frauen	0	%	0 %	-	-
	Männer	4		100 %	31	22 - 40
Andere Nationalitäten	gesamt	43	R	1 / 0,72	24,5	4 - 45
	Frauen	18	%	41,9 %	26	10 - 45
	Männer	25		58,1 %	24	4 - 44

R = Verhältnis

Eine ähnliche zahlenmäßige Verteilung zeigte auch der Vergleich des Alters bei Erstmanifestation zwischen deutschen (33,33%) und türkischen (44,22%) Patienten (Abbildung 32). Es zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede beim Alter während der Erstmanifestation weder zwischen dem deutschen und türkischen Patientenkollektiv noch beim männlichen und weiblichen Kollektiv (Tabelle 10). Die Spannweite der Erstmanifestation erstreckte sich vom 1.-72. Lebensjahr. 73 Patienten (13,2%) waren unter 16 Jahre alt beim Auftreten der Erstmanifestation, 480 Patienten (86,8%) waren gleich oder älter als 16 Jahre beim Auftreten der Erstmanifestation.

Abbildung 30. Häufigkeiten der Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Erstmanifestation in Prozent

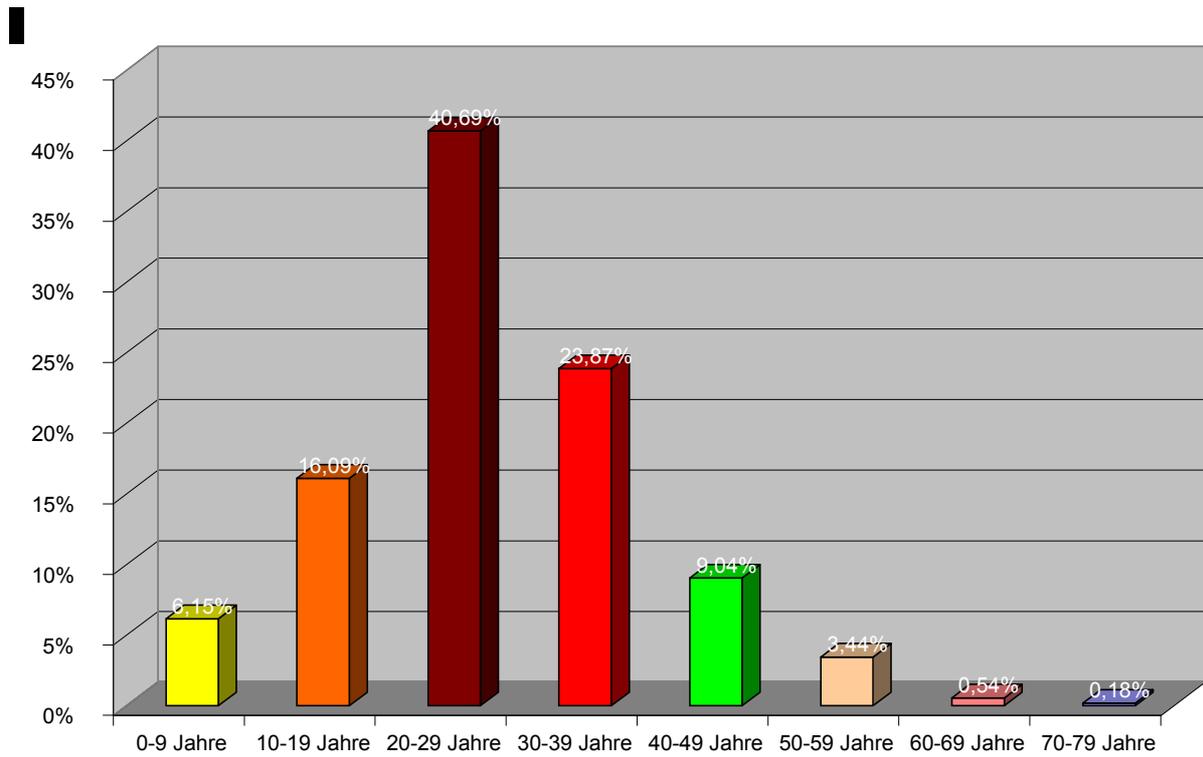


Abbildung 31. Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Erstmanifestation in Abhängigkeit des Geschlechts in Prozent

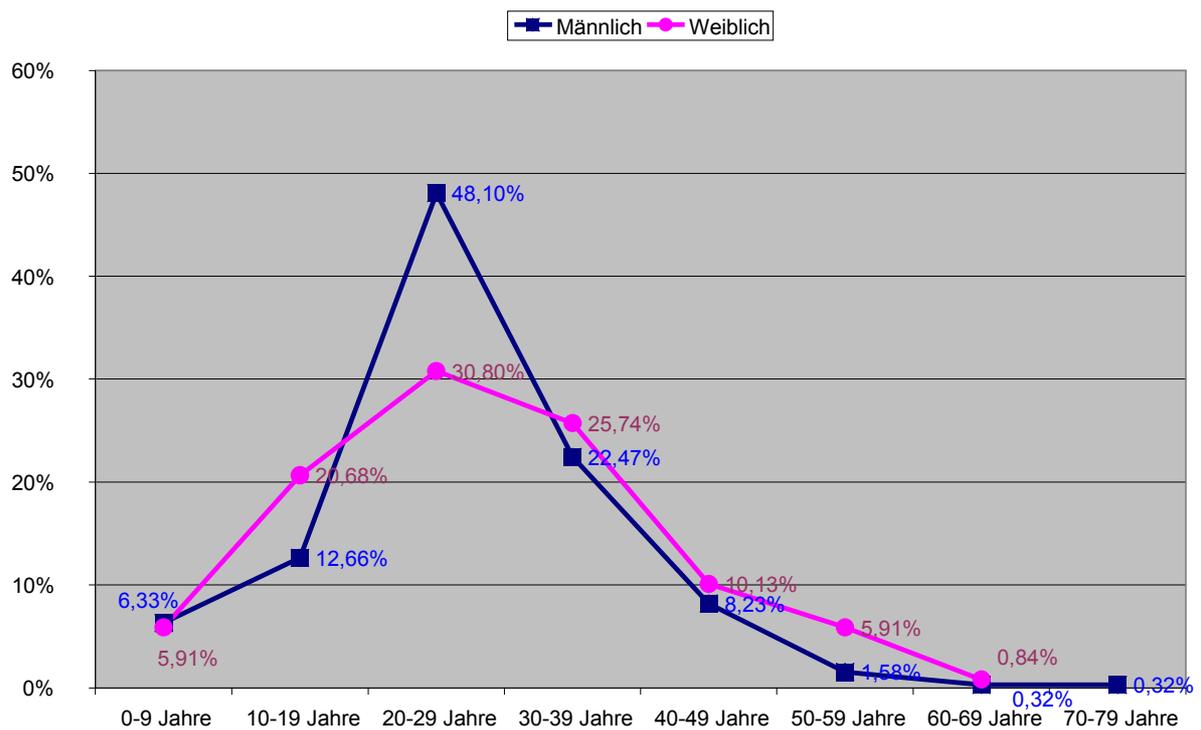
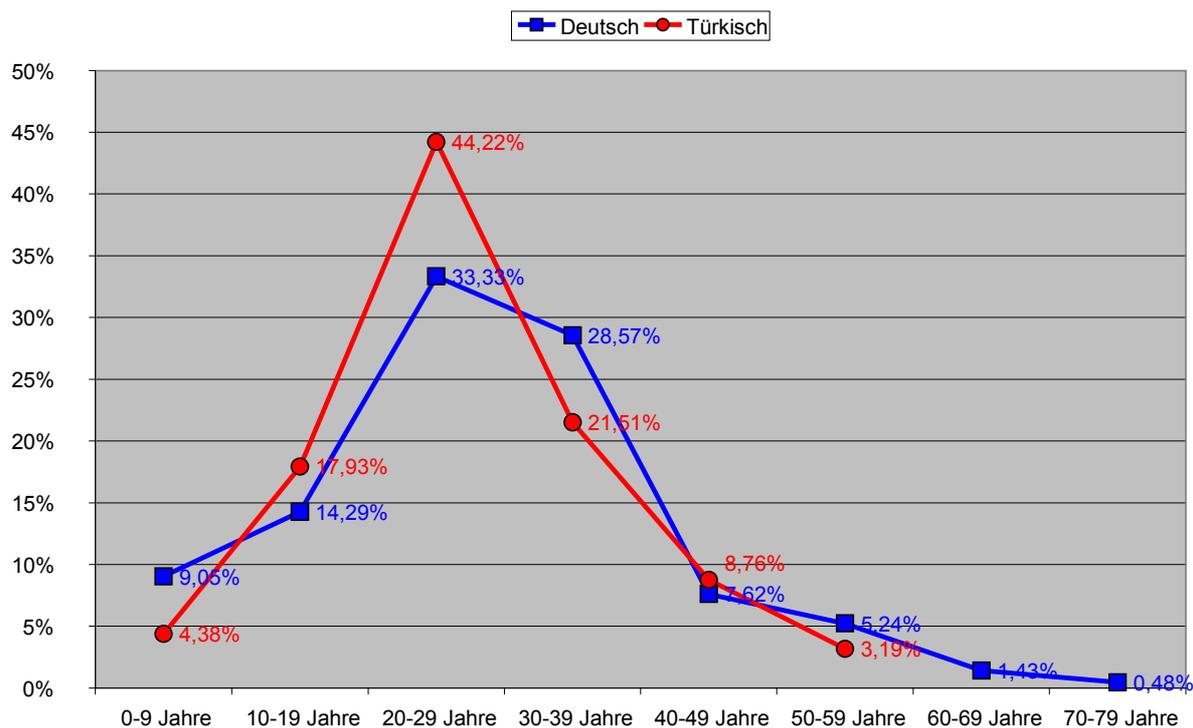


Abbildung 32. Altersverteilung des Patientenkollektivs bei Erstmanifestation im Vergleich der Nationalitäten Deutsch-Türkisch in Prozent



International schwankt die prozentuale Häufigkeit juveniler Patienten zwischen 7,1 – 44,1 %. In Israel wurde mit 44,1 % die höchste Häufigkeit berichtet, USA 30,4%, Korea 22,0%, Iran 14,1%, Italien 7,6%, Marokko 7,1[330]. In 23 Fällen (4,2 %) innerhalb unseres Kollektivs von 553 erfassten Altersangaben bei Erstmanifestation war eine Erstmanifestation im Alter von über 50 Jahren beobachtet worden.

5. Alter und Dauer:

Alter bei Zweitmanifestation, Vollerkrankung und Diagnosestellung und Dauer von Erstmanifestation bis zum vollen Symptomenkomplex und bis zur Diagnosestellung

5.1. Alter bei Zweitmanifestation

Das Alter bei Zweitmanifestation betrug bei der Gesamtpopulation 28,0 Jahre (Median) (siehe Tabelle 12). Bei Männern betrug der Median des Alters 26,6 Jahre gegenüber 28,5 bei Frauen, während bei türkischen Patienten der Median 27,8 Jahre gegenüber 28,9 Jahre bei deutschen Patienten betrug. Beide Vergleiche waren nicht signifikant.

5.2. Alter bei Vollerkrankung

Das Alter bei Vollerkrankung betrug 29,5 Jahre (Median) (siehe Tabelle 12). Es gab einen signifikanten Unterschied $p < 0,005$ beim Alter der Vollerkrankung zwischen Männern und Frauen. Bei Frauen lag das Alter der Vollerkrankung in der Regel ca. 2 ½ Jahre später.

5.3 Alter bei Diagnosestellung

Das Alter bei Diagnosestellung betrug 31,0 Jahre (Median) (siehe Tabelle 12). Sowohl der Unterschied zwischen den Geschlechtern als auch zwischen deutschen und türkischen Patienten war signifikant. In der Regel wurde bei Frauen und deutschen Patienten fast ca. 4 Jahre später die Diagnose gestellt.

5.4. Dauer der Erstmanifestation bis Vollerkrankung

Die Dauer vom Erscheinen einer Erstmanifestation bis zur Vollerkrankung betrug im Median 3,0 Monate (Tabelle 12). Es wurden dabei keine geschlechts- oder nationalitätenspezifischen signifikanten Unterschiede beobachtet.

5.5. Dauer der Erstmanifestation bis Diagnosestellung

Die Dauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung betrug im Median 36,0 Monate (3 Jahre) (siehe Tabelle 12). Sowohl der Unterschied zwischen Männer und Frauen ($p=0,002$), als auch der Unterschied zwischen Türken und Deutschen war signifikant ($p<0,001$). Bei Frauen wurde in der Regel 19,5 Monate später und bei deutschen Patienten gegenüber türkischen 26 Monate später die Diagnose gestellt.

Tabelle 12. Vergleich zwischen Alter bei verschiedenen Erkrankungsphasen bzw. Dauer der diversen Erkrankungsphasen und Geschlecht bzw. Nationalität

Alter & Zeiträume		Gesamt	Geschlecht		Signifikanz	Nationalität		Signifikanz
			Männlich	Weiblich		Deutsch	Türkisch	
Alter	Erstmanifestation [Jahre]	26,3	25,4	27,6	n.s.	28,0	25,7	n.s.
	Zweitmanifestation [Jahre]	28,0	26,6	28,5	n.s.	28,9	27,8	n.s.
	Vollerkrankung [Jahre]	29,5	28,3	30,7	$p=0,024$	31,0	28,5	n.s.
	Diagnosestellung [Jahre]	31,0	29,6	33,3	$p=0,002$	34,0	30,0	$p<0,001$
Dauer	Erstmanifestation bis Vollerkrankung [Monate]	3,0	3,0	1,9	n.s.	5,9	1,0	n.s.
	Erstmanifestation bis Diagnosestellung [Monate]	36,0	28,5	48,0	$p=0,002$	53,0	27,0	$p<0,001$
	Erstmanifestation bis Diagnosestellung [Jahre]	3,0	2,4	4,0	"	4,4	2,3	"
	Diagnosestellung bis Vollerkrankung [Jahre]	0,4	0,2	0,4	$p=0,007$	0,8	0,3	$p=0,005$

5.6 Dauer Diagnosestellung bis Vollerkrankung

Die Dauer der Diagnosestellung bis Vollerkrankung betrug im Median 0,4 Jahre [siehe Tabelle 12]. Dabei wurden signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern einerseits und den deutschen und türkischen Patienten andererseits beobachtet.

Tabelle 13. Entwicklungsdauer des Morbus Adamantiades-Behçet, Dauer bis zur Diagnosestellung und Alter bei Vollerkrankung

Kollektiv		n	Dauer Erstmanifestation bis Vollerkrankung in Monaten		Dauer Erstmanifestation bis Diagnosestellung in Jahren		Alter bei Vollerkrankung in Jahren	
			Median	min.-max.	Median	min.-max.	Median	min.-max.
Gesamtkollektiv	gesamt	590	3	0 - 460	3	0 - 38,4	29	1 - 67
	Frauen	246	1	0 - 356	4	0 - 35,2	30	1 - 58
	Männer	344	3	0 - 460	2,4	0 - 38,4	28	5 - 67
Davon								
Deutsche	gesamt	227	5	0 - 460	4,4	0 - 38,4	30,5	1 - 67
	Frauen	119	0	0 - 356	4,4	0 - 35,1	31	1 - 57
	Männer	108	13	0 - 460	4,7	0 - 38,4	29	11 - 67
Türken	gesamt	267	1	0 - 311	2,3	0 - 31	28	5 - 58
	Frauen	92	8	0 - 311	3,2	0 - 31	28	7 - 58
	Männer	175	0	0 - 260	2	0 - 27	27,5	5 - 58
Italiener	gesamt	10	2	0 - 179	2	0 - 15	29	25 - 45
	Frauen	0						
	Männer	10	2	0 - 179	2	0 - 15	29	25 - 45
Griechen	gesamt	10	30	0 - 88	3	0 - 10,4	35,5	24 - 49
	Frauen	6	29	0 - 88	2	0 - 7	39,5	24 - 49
	Männer	4	30	0 - 59	3,5	2 - 10,4	28,5	24 - 38
Libanesen	gesamt	10	3	0 - 279	0,7	0,2 - 23,4	27	20 - 41
	Frauen	0						
	Männer	10	3	0 - 279	0,7	0,2 - 23,4	27	20 - 41
Jugoslawen	gesamt	9	0	0 - 56	2,5	0 - 9	36	19 - 47
	Frauen	5	0	0 - 56	2	0,2 - 9	39	33 - 47
	Männer	4	18	0 - 36	3	0 - 3	20	19 - 21
Vietnamesen	gesamt	5	0	0 - 36	0	0 - 3	31	24 - 35
	Frauen	5		0 - 36	0	0 - 3	31	24 - 35
	Männer	0						
Marokkaner	gesamt	5	0	0 - 13	0,4	0,2 - 9	26	25 - 44
	Frauen	1	k.A.		9		k.A.	
	Männer	4	0	0 - 13	0,2	0,2 - 0,7	26	25 - 44
Franzosen	gesamt	4	23	23	2	2	24	24
	Frauen	0						
	Männer	4	23	23	2	2	24	24
Andere Nationalitäten	gesamt	43	6	0 - 140	3,4	0 - 21	26	6 - 44
	Frauen	18	10,5	0 - 140	7,5	0 - 16	26	10 - 39
	Männer	25	4,5	0 - 72	3,0	0 - 21	26,5	6 - 44

In Tabelle 13 werden einzelne Dauer- und Altersangaben bezüglich der Zugehörigkeit zu einzelnen Populationen im Detail angegeben. Die längste Dauer von der Erstmanifestation bis zur Vollerkrankung war griechischen Patienten von 30 Monaten im Median zu beobachten. Bei griechischen Frauen wurden auch das höchste Alter bei Vollerkrankung mit 39,5 Jahren registriert, dicht gefolgt von jugoslawischen Frauen mit 39 Jahren Alter im Median (Abbildung 33).

Abbildung 33. Alter bei Vollerkrankung in Jahren – Median bei unterschiedlicher Nationalität

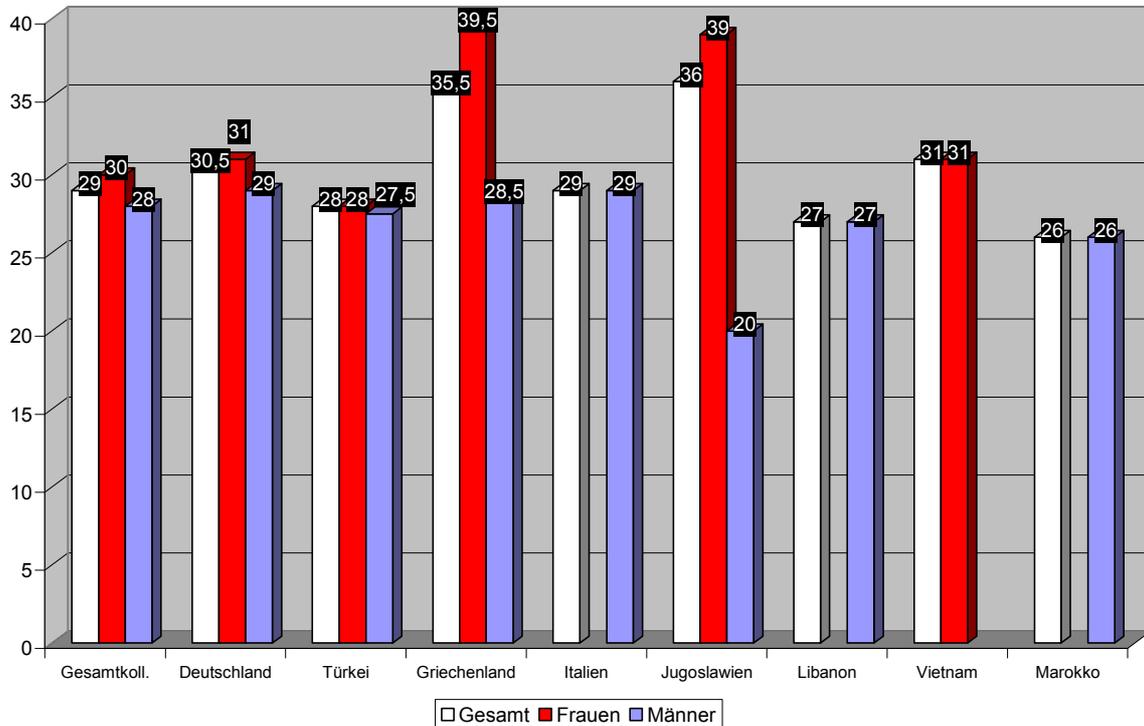
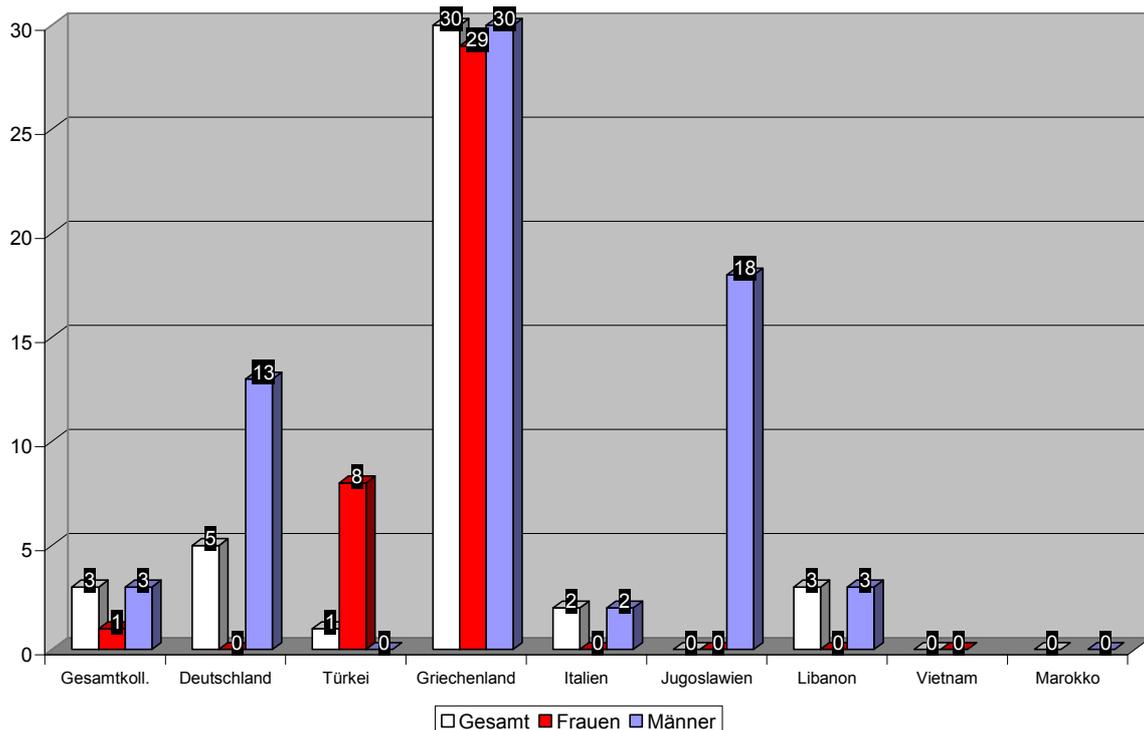
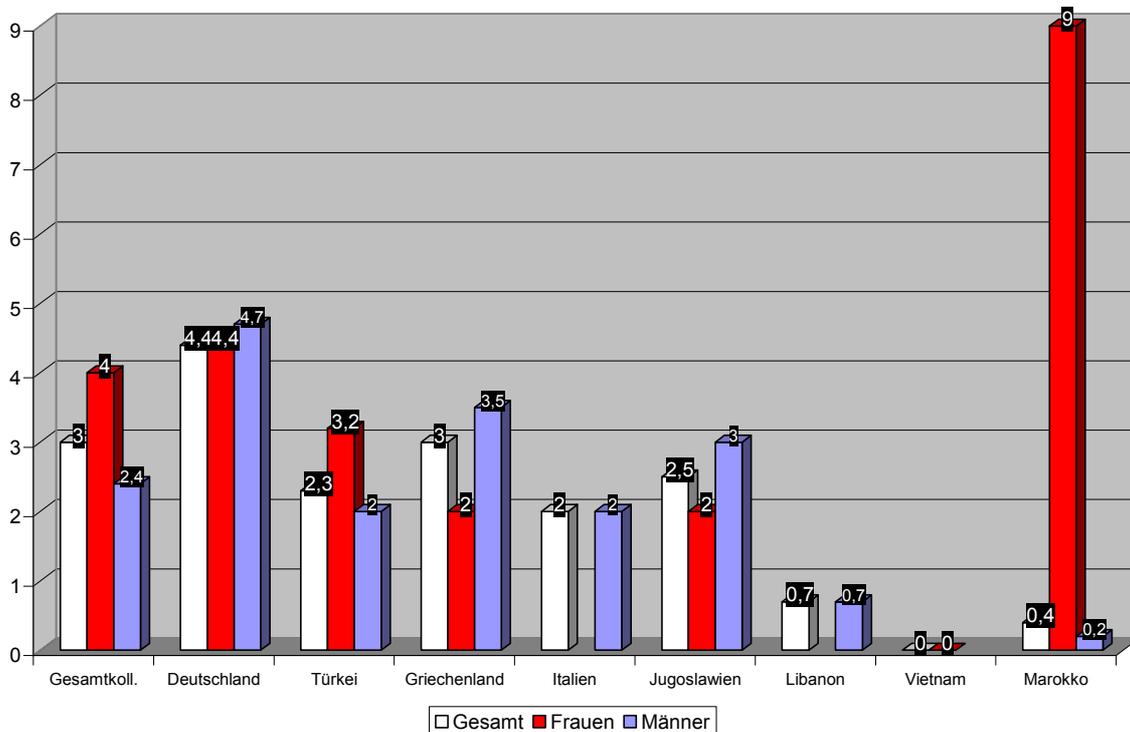


Abbildung 34. Dauer Erstmanifestation bis Vollerkrankung in Monaten – Median bei unterschiedlicher Nationalität



Sowohl die jüngsten als auch die ältesten Patienten mit Vollerkrankung (1 Jahr bzw. 67 Jahre) waren deutscher Herkunft. Bei Frauen anderer Nationalität (siehe Tabelle 13) betrug die die Dauer der Erstmanifestation bis Diagnosestellung im Median 7,5 Jahre bei marokkanischen Frauen sogar 9 Jahre (Abbildungen 34,35).

Abbildung 35. Dauer Erstmanifestation bis Diagnosestellung in Jahren – Median bei unterschiedlicher Nationalität



Bei 12,2 % (72 Patienten) konnte die Diagnose der Erkrankung im Kindes- bzw. Jugendalter (≤ 16 Jahren) gestellt werden. International verglichen schwankt die Häufigkeit juveniler diagnostizierter Erkrankten zwischen 1,5 – 20,8 %. In Griechenland wurde die höchste Häufigkeit beobachtet mit 20,8 %, in Jordanien 12,2 %, in Indien 8,6 %, in der Türkei 6,1 %, Iran und USA jeweils 4,3 %, Marokko 3,5 %, Tunesien 2,3 % und Japan 1,5 % [330].

6. Familiäres Vorkommen der Erkrankung

Bei 572 Patienten wurde eine familiäre Anamnese erhoben. Bei 51 Patienten (8,9%) war eine familiäre Beteiligung mit Morbus Adamantiades-Behçet vorhanden (siehe Tabelle 14). Die Patienten gaben folgenden Häufigkeiten der Verwandten mit der Erkrankung an: Vater n=8, Mutter n= 8, Bruder n=9, Schwester n=10, Tochter oder Sohn n=5, Cousin/e n=3, Großmutter n=1, Onkel n=1, Vater und Mutter n=1 und „keine genauen Angaben“ n=5.

Tabelle 14. Häufigkeit der Familiären Anamnese bei nach Geschlecht, Alter und Herkunft sortierten Patientenkollektiven

Kollektive	Untersuchte Patienten	Positive Familienanamnese	Häufigkeit Patienten mit positiver Familienanamnese	<i>p</i> -Wert des χ^2 - bzw. Fisher-Exact Test / Signifikanz
Gesamtkollektiv	572	51	8,9 %	-
Männer	333	24	7,2 %	<i>n.s.</i>
Frauen	239	27	11,3 %	
Erwachsene	465	31	6,7 %	<i>p</i> < 0,005
Jugendliche	72	18	25,0 %	
Deutsche	221	5	2,3 %	<i>p</i> < 0,005
Türken	261	37	14,2 %	

n.s. = nicht signifikant

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen beobachtet werden, während beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen bzw. Kindern und bei Vergleich zwischen türkischen und deutschen Patienten wohl signifikante Unterschiede zu beobachten waren. Während bei lediglich 2,3 % der deutschen Patienten ein familiäres Vorkommen der Erkrankung zu beobachten war, war bei türkischen Patienten eine Häufung von 14,2 % zu beobachten.

Tabelle 15. Häufigkeit der familiäre Anamnese bei nach Nationalität und Alter sortierten Patientenkollektiven in Abhängigkeit zum Geschlecht

Kollektive		Untersuchte Patienten	Positive Familienanamnese	Häufigkeit der Patienten mit positiver Familienanamnese	<i>p</i> -Wert des χ^2 - bzw. Fisher-Exact Test / Signifikanz
deutsche	Männer	105	1	1,0 %	<i>n.s.</i>
	Frauen	116	4	3,4 %	
türkische	Männer	172	21	12,2 %	<i>n.s.</i>
	Frauen	89	16	18,0 %	
Erwachsene	Männer	269	15	5,6 %	<i>n.s.</i>
	Frauen	196	16	8,2 %	
Jugendliche	Jungs	37	9	24,3 %	<i>n.s.</i>
	Mädchen	35	9	25,7 %	

n.s. = nicht signifikant

Bei Aufspaltung der einzelnen Populationen (Tabelle 15) zwischen weiblich und männlich konnten keine signifikanten Unterschiede innerhalb dieser Populationen bezüglich ihrer familiären Häufung beobachtet werden. Die familiäre Häufung betrifft innerhalb dieser Populationen Männer und Frauen gleichermaßen.

Tabelle 16. Häufigkeit der familiären Anamnese bei nach Alter sortierten Populationen

Kollektive		Untersuchte Patienten	Positive Familienanamnese	Häufigkeit der Patienten mit positiver Familienanamnese	<i>p</i> -Wert des χ^2 - bzw. Fisher-Exact Test / Signifikanz
Erwachsene	Deutsche	170	1	0,6 %	<i>p</i> < 0,0005
	Türken	217	24	11,1 %	
Jugendliche	Deutsche	35	3	8,6 %	<i>p</i> = 0,001
	Türken	28	12	42,9 %	

Bei der altersspezifischen Unterscheidung zwischen deutschen und türkischen Patienten (Tabelle 16) konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden. In beiden Gruppierungen waren jeweils deutlich häufiger türkische Patienten mit familiärer Häufung registriert worden, bei den Jugendlichen türkischen Patienten waren sogar 42,9 Patienten mit familiärer Beteiligung.

Tabelle 17. Häufigkeit der familiären Anamnese bei nach kombinierter Nationalität und Alter sortierten Patientenkollektiven in Abhängigkeit zum Geschlecht

Kollektive			Untersuchte Patienten	Positive Familienanamnese	Häufigkeit der Patienten mit positiver Familienanamnese	<i>p</i> -Wert des χ^2 - bzw. Fisher-Exact Test / Signifikanz
Erwachsene	deutsche	Männer	80	1	1,3 %	<i>n.s.</i>
		Frauen	90	0	0 %	
	türkische	Männer	142	14	9,9 %	<i>n.s.</i>
		Frauen	75	10	13,3 %	
Jugendliche	deutsche	Jungs	14	1	7,1 %	<i>n.s.</i>
		Mädchen	21	2	9,5 %	
	türkische	Jungs	17	7	41,2 %	<i>n.s.</i>
		Mädchen	11	5	45,5 %	

n.s. = nicht signifikant

Bei Aufteilung zwischen Jugendlichen und Erwachsenen Patienten und zusätzlicher Unterscheidung zwischen der Nationalitätzugehörigkeit und des Geschlechtes (Tabelle 17) konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Würde man hier einen Vergleich zwischen z.B. Erwachsenen deutschen und türkischen Frauen oder Männer heranziehen würden sehr wohl signifikante Unterschiede berechnet werden können, jedoch wurde auf diesen Vergleich verzichtet, da er im Prinzip in Tabelle 35 im Vergleich zwischen Deutschen und Türken im allgemeinen schon sehr signifikant ist.

Tabelle 18. Internationaler Vergleich der Häufigkeiten positiver Familienanamnese

Länder	Studie	Jahr	NP	Patienten mit familiärer Beteiligung	MP %	UF	Erkrankungs-ähnliche Symptomatik	
							UF	MP
Japan	[221]	1996	564	18	3,2	9		
	[222]	1972			1,8			
		1979			1,8			
		1984			2,8			
		1992			2,2			
	[291]	1976			9,6	73		
[148]	1992			3,0				
Korea	[168]	1988			13,4			
China	[143]	1993			2,6			
Irak	[19]	1986			1,7			
Libanon	[49]	1986	32		6,3			
Israel	[24]	1991			13,2	38		23,7
	[59]	1975			4,9	41		
Saudi Arabien	[13]	1994			7,5			
Iran	[148]	1992			14,0			
Marokko	[44]	1990	316		1,6	316		7,3
Tunesien	[137]	1985			3,0	200		
	[148]	1992			18,0			
Türkei	[8]	1992	137		8,7	12		
	[148]	1992			34,0			
Frankreich	[173]	1999	505	24	4,8	45		
			Erwachsene	399	9	2,3		
			Jugendliche	106	13	12,3		
	[145]	1992			13,0			
Italien	[249]	1991			0,7			
Griechenland	[75]	1991				180		17
	[160]	1998	64		1,3			
Spanien	[108]	1983			9,1	22		
Portugal	[85]	1991			2,6	154		
Deutschland	[339]	1997	96		3,2			
			Türken	38		15,5		
	[331]	1993			0,0	19	16	6,3
Großbritannien	[148]	1992			6,0			
	[194]	1969			3,6	33		10,7
USA	[148]	1992			18,0			

NP= Anzahl Patienten, UF= untersuchte Familien, MP= Familien mit mehr als 1 Patienten

In Tabelle 18 wird die familiäre Häufung bei Patienten der Erkrankung international verglichen. Während die höchste Häufigkeit mit 34,0 % aus der Türkei [148] berichtet wurde, wurde die niedrigste aus Deutschland berichtet [331]. Türkische Patienten aus Deutschland hatten ähnlich hohe Werte wie aus der Türkei [8,331,339].

7. Art und Häufigkeit mukokutaner Symptome

Die rezidivierenden oralen Aphthosen (Abbildung 9) waren bei 98,6% aller Patienten vorhanden (Tabelle 19) und das häufigste Symptom. Anzahl, Form und Größe der Aphthen variierten dabei sehr stark und waren dabei sehr unspezifisch für den Morbus Adamantiades-Behçet. Die einzelne Anwesenheit von Aphthen machen außerdem eine Unterscheidung zur „Recurrent aphthous stomatitis“ (RAS) sehr schwierig und bedürfen erfahrenen Diagnostikern des Morbus Adamantiades-Behçet, um diese Aphthosen als eventuelle Erstmanifestation der Erkrankung anzusehen und gegenüber der RAS abzugrenzen. Genaue Lokalisationsorte der Aphthen wurden in den Patientenbögen nicht evaluiert.

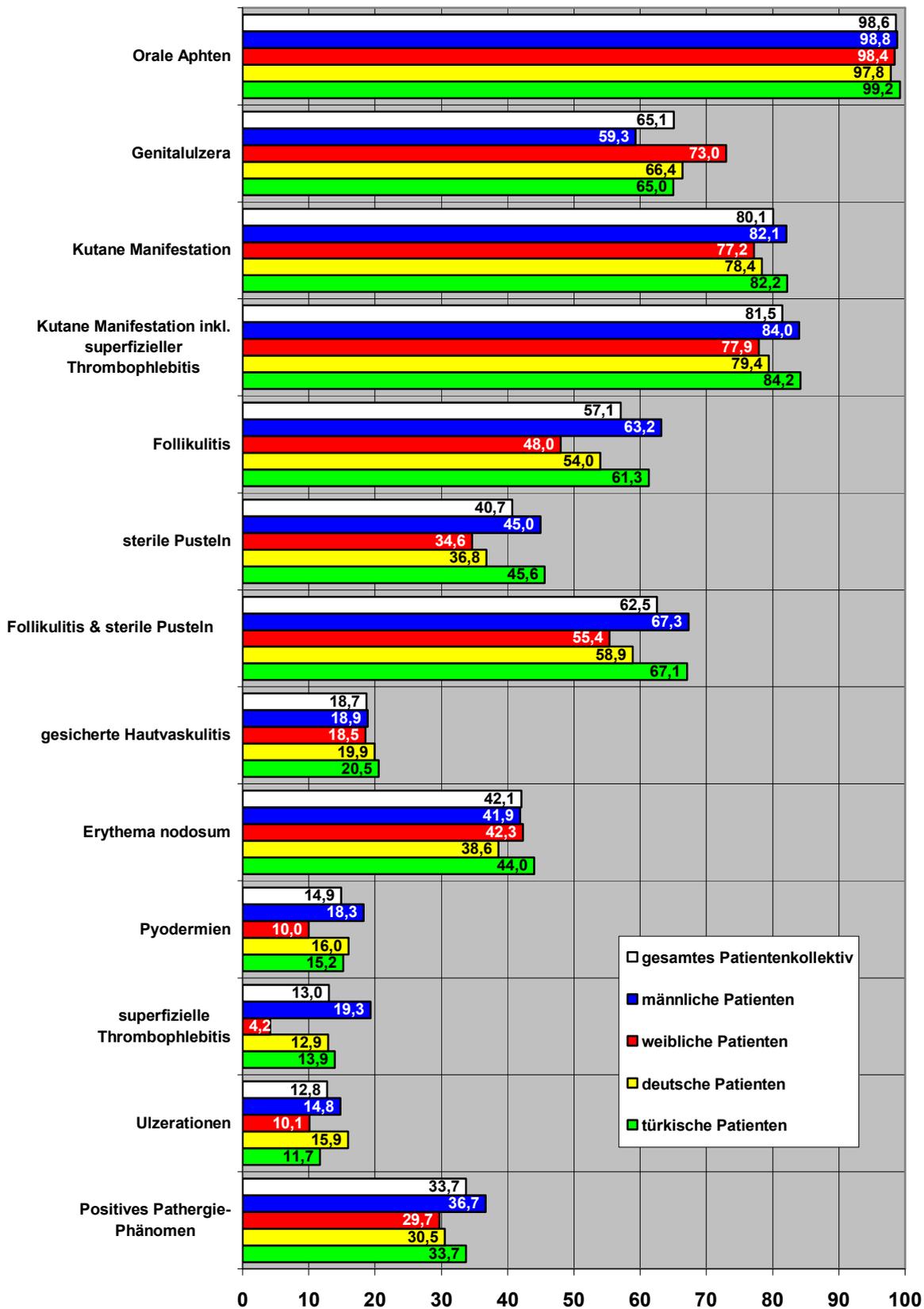
Genitalulzera (Abbildung 10,11 und 13) waren bei 65,1 % der Patienten vorhanden (Tabelle 19) und das dritthäufigste Symptom. Hauptmanifestationsorte waren das Scrotum und die Vulva, dabei konnten zwei morphologische Varianten unterschieden werden. Zum einen ein aphthöser Typ mit zentralem fibrinösem Exsudat und entzündeten Rand und zum anderen ein mit größeren und/oder tieferen, scharf aber unregelmäßigen abgegrenzter Ulzerationen versehener Typ. Während bei Frauen die Ulzerationen in der Regel am äußeren Genital narbenlos abheilten, hinterließen die Ulzerationen bei Männern atrophische Narben.

Tabelle 19. Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen des gesamten Patientenkollektivs

Klinische Manifestationen		gesamtes Patientenkollektiv		
		BP	UP	%
Orale Aphthen		579	587	98,6
Genitalulzera		378	581	65,1
Kutane Manifestation		422	527	80,1
Kutane Manifestation	Kutane Manifestation inklusive superfizieller Thrombophlebitis	427	524	81,5
	Follikulitis	279	489	57,1
	sterile Pusteln	183	450	40,7
	Follikulitis & sterile Pusteln	313	501	62,5
	gesicherte Hautvaskulitis	74	396	18,7
	Erythema nodosum	192	456	42,1
	Pyodermien	61	410	10,3
	superfizielle Thrombophlebitis	60	460	10,2
	Ulzerationen	52	405	8,8
Positives Pathergie-Phänomen		123	365	33,7

BP = befallene Patienten, UP = untersuchte Patienten

Abbildung 36. Vergleich der Häufigkeiten mukokutaner Manifestationen bei verschiedenen Populationen



Die kutanen Manifestationen waren mit 80,1 % das zweithäufigste Symptom. Dabei wurden zusätzlich die Häufungen weiterer sieben einzelner kutaner Manifestationen festgehalten (Tabelle 19). Dabei wurden folgende kutane Manifestationsformen unterschieden: Follikulitiden, sterile Papeln und Pusteln, die unter dem Begriff Pusteln zusammengefasst wurden, Hautvaskulitis, superfizielle Thrombophlebitis (wurde trotz eigentlicher vaskulärer Zuordnung den Hautmanifestationen hinzugefügt), Erythema nodosum, Pyodermien und Ulzera. Letztere stellen oft das Endstadium der Pyodermien dar. Das Pathergie-Phänomen wurde bei 33,7 % der Patienten dargestellt.

Die Häufigkeiten der der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen türkischen und deutschen Patienten werden in Abbildung 36 und Tabelle 20 dargestellt. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden.

Tabelle 20. Häufigkeiten und Signifikanzen mukokutaner Manifestationen bei Patienten unterschiedlicher Nationalität

Klinische Manifestationen	deutsche Patienten			türkische Patienten			p-Wert/ Signifikanz	
	BP	UP	%	BP	UP	%		
Orale Aphthen	220	225	97,8	264	266	99,2	<i>n.s.</i>	
Genitalulzera	150	226	66,4	169	260	65,0	<i>n.s.</i>	
Kutane Manifestationen	156	199	78,4	199	242	82,2	<i>n.s.</i>	
Kutane Manifestationen	kutane Manifestation inkl. superf. Thrombophlebitis	158	199	79,4	202	240	84,2	<i>n.s.</i>
	Follikulitis	102	189	54,0	133	217	61,3	<i>n.s.</i>
	sterile Pusteln	63	171	36,8	93	204	45,6	<i>(p=0,054)</i>
	Follikulitis & sterile Pusteln	112	190	58,9	153	228	67,1	<i>(p=0,052)</i>
	gesicherte Hautvaskulitis	30	151	19,9	36	167	20,5	<i>n.s.</i>
	Erythema nodosum	64	166	38,6	95	216	44,0	<i>n.s.</i>
	Pyodermien	25	156	16,0	28	184	15,2	<i>n.s.</i>
	superf. Thrombophlebitis	23	178	12,9	28	202	13,9	<i>n.s.</i>
Ulzerationen	25	157	15,9	21	179	11,7	<i>n.s.</i>	
Positives Pathergie-Phänomen	43	141	30,5	58	172	33,7	<i>n.s.</i>	

BP=befallene Patienten, UP=untersuchte Patienten, χ^2 = chi-square bzw. Fisher-Exact-Test, *n.s.* = nicht signifikant

Die Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten werden in Abbildung 36 und Tabelle 21 dargestellt. Dabei konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,005$) bei Genitalulzera, Follikulitiden und der superfiziellen Thrombophlebitis beobachtet werden.

Tabelle 21. Häufigkeiten und Signifikanzen mukokutaner Manifestationen bei Patienten unterschiedlichen Geschlechtes

Klinische Manifestationen	weibliche Patienten			männliche Patienten			p-Wert/ Signifikanz	
	BP	UP	%	BP	UP	%		
Orale Aphthen	242	246	98,4	337	341	98,8	<i>n.s.</i>	
Genitalulzera	178	244	73,0	200	337	59,3	<i>p</i> <0,005	
Kutane Manifestationen	169	219	68,7	253	308	82,1	<i>n.s.</i>	
Kutane Manifestationen	kutane Manifestation inkl. superf. Thrombophlebitis	169	217	77,9	258	307	84,0	<i>p</i> =0,048
	Follikulitis	95	198	48,0	184	291	63,2	<i>p</i> <0,005
	sterile Pusteln	65	188	34,6	118	262	45,0	<i>p</i> =0,016
	Follikulitis & sterile Pusteln	113	204	55,4	200	297	67,3	<i>p</i> <0,005
	gesicherte Hautvaskulitis	31	168	18,5	43	228	18,9	<i>n.s.</i>
	Erythema nodosum	83	196	42,3	109	260	41,9	<i>n.s.</i>
	Pyodermien	17	170	10,0	44	240	18,3	<i>p</i> =0,013
	superf. Thrombophlebitis	8	190	4,2	52	270	19,3	<i>p</i> <0,005
	Ulzerationen	17	168	10,1	35	237	14,8	<i>n.s.</i>
Positives Pathergie-Phänomen	46	155	29,7	77	210	36,7	<i>n.s.</i>	

BP=befallene Patienten, UP=untersuchte Patienten, χ^2 = chi-square bzw. Fisher-Exact-Test, *n.s.* = nicht signifikant

Die Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen deutschen Patienten weiblichen und männlichen Geschlechtes werden in Tabelle 22 dargestellt. Dabei konnten signifikante Unterschiede (*p*<0,005) bei Genitalulzera, Follikulitiden und der superfiziellen Thrombophlebitis beobachtet werden.

Tabelle 22. Mukokutane Manifestationen bei Patienten deutscher Nationalität und unterschiedlichen Geschlechtes

Klinische Manifestationen	deutsche Patienten			weiblich			männlich			p-Wert/ Signifikanz	
	BP	UP	%	BP	UP	%	BP	UP	%		
Orale Aphthen	115	119	96,6	105	106	99,1				<i>n.s.</i>	
Genitalulzera	88	119	73,9	62	107	57,9				<i>p</i> =0,008	
Kutane Manifestationen	75	102	73,5	81	97	83,5				<i>n.s.</i>	
Kutane Manifestationen	kutane Manifestation inkl. superfizieller Thrombophlebitis	75	101	74,3	83	98	84,7				<i>p</i> =0,050
	Follikulitis	39	95	41,1	63	94	67,0				<i>p</i> <0,005
	sterile Pusteln	30	93	32,3	33	78	42,3				<i>n.s.</i>
	Follikulitis & sterile Pusteln	50	98	51,0	62	92	67,4				<i>p</i> =0,016
	gesicherte Hautvaskulitis	15	81	18,5	15	70	21,4				<i>n.s.</i>
	Erythema nodosum	31	89	34,8	33	77	42,9				<i>n.s.</i>
	Pyodermien	9	83	10,8	16	73	21,9				<i>p</i> =0,048
	superf. Thrombophlebitis	3	95	3,2	20	83	24,1				<i>p</i> <0,005
	Ulzerationen	12	83	14,5	13	74	17,6				<i>n.s.</i>
Positives Pathergie-Phänomen	18	73	24,7	25	68	36,8				<i>n.s.</i>	

Die Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen türkischen Patienten weiblichen und männlichen Geschlechtes werden in Tabelle 23 dargestellt. Dabei konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,005$) bei sterilen Pusteln und der superfiziellen Thrombophlebitis beobachtet werden.

Tabelle 23. Mukokutane Manifestationen bei Patienten türkischer Nationalität und unterschiedlichen Geschlechtes

türkische Patienten Klinische Manifestationen	weiblich			männlich			p-Wert/ Signifikanz	
	BP	UP	%	BP	UP	%		
Orale Aphthen	92	92	100,0	172	174	98,9	<i>n.s.</i>	
Genitalulzera	65	91	71,4	104	169	61,5	<i>n.s.</i>	
Kutane Manifestationen	69	86	80,2	130	156	83,3	<i>n.s.</i>	
Kutane Manifestationen	kutane Manifestation inkl. superfizieller Thrombophlebitis	69	85	81,2	113	155	85,8	<i>n.s.</i>
	Follikulitis	42	73	57,5	91	144	63,2	<i>n.s.</i>
	sterile Pusteln	25	68	36,8	68	136	50,0	$p=0,050$
	Follikulitis & sterile Pusteln	48	76	63,2	105	152	69,1	<i>n.s.</i>
	gesicherte Hautvaskulitis	12	63	19,0	24	113	21,2	<i>n.s.</i>
	Erythema nodosum	38	81	46,9	57	135	42,2	<i>n.s.</i>
	Pyodermien	6	64	9,4	22	120	18,3	<i>n.s.</i>
	superf. Thrombophlebitis	3	68	4,4	25	134	18,7	$p < 0,005$
	Ulzerationen	3	62	4,8	18	117	15,4	$p=0,028$
Positives Pathergie-Phänomen	19	62	30,6	39	110	35,5	<i>n.s.</i>	

BP = befallene Patienten, UP = untersuchte Patienten, *n.s.* = nicht signifikant

Die Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen juvenilen Patienten weiblichen und männlichen Geschlechtes werden in Tabelle 24 dargestellt. Dabei konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,005$) bei Follikulitiden und bei den Pyodermien beobachtet werden.

Tabelle 24. Mukokutane Manifestationen bei juvenilen Patienten und unterschiedlichen Geschlechtes

Juvenile Patienten Klinische Manifestationen	Weibliche Patienten		Männliche Patienten		p-Wert/ Signifikanz
	BP / UP	%	BP / UP	%	
Orale Aphthen	35 / 36	97,2	37 / 37	100,0	<i>n.s.</i>
Genitalulzera	24 / 35	68,6	25 / 36	69,4	<i>n.s.</i>
Kutane Manifestationen	21 / 32	65,6	28 / 35	80,0	<i>n.s.</i>
Follikulitis/sterile Pusteln	13 / 30	43,3	26 / 34	76,5	$p=0,007$
Erythema Nodosum	7 / 27	25,9	14 / 33	42,4	<i>n.s.</i>
Pyodermien	3 / 25	12,0	11 / 32	34,4	$p=0,049$
Thrombophlebitis	1 / 34	2,9	5 / 32	15,6	<i>n.s.</i>
Ulzerationen	1 / 25	4,0	7 / 32	21,9	<i>n.s.</i>
Positives Pathergie-Phänomen	3 / 23	13,0	7 / 24	29,2	<i>n.s.</i>

BP = befallene Patienten, UP = untersuchte Patienten, *n.s.* = nicht signifikant

Die Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen juvenilen und adulten Patienten werden in Tabelle 25 dargestellt. Dabei konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,005$) bei den Pyodermien und dem Pathergie-Phänomen beobachtet werden.

Tabelle 25. Mukokutane Manifestationen bei Patienten unterschiedlicher Altersgruppen

Klinische Manifestationen	Juvenile* Patienten		Adulte** Patienten		p-Wert/ Signifikanz
	BP / UP	%	BP / UP	%	
Orale Aphthen	72 / 73	98,6	473 / 480	98,5	<i>n.s.</i>
Genitalulzera	49 / 71	69,0	308 / 476	64,7	<i>n.s.</i>
Kutane Manifestationen	49 / 67	73,1	354 / 430	82,3	<i>(p=0,056)</i>
Follikulitis/sterile Pusteln	39 / 64	60,9	256 / 411	62,3	<i>n.s.</i>
Erythema Nodosum	21 / 60	35,0	165 / 378	43,7	<i>n.s.</i>
Pyodermien	14 / 57	24,6	41 / 337	12,2	<i>p=0,015</i>
Thrombophlebitis	6 / 66	9,1	46 / 368	12,5	<i>n.s.</i>
Ulzerationen	8 / 57	14,0	39 / 332	11,7	<i>n.s.</i>
Positives Pathergie-Phänomen	10 / 47	21,3	110 / 298	36,9	<i>p=0,024</i>

* < 16 Jahre, ** > 16 Jahre,

BP = befallene Patienten, UP = untersuchte Patienten, *n.s.* = nicht signifikant

8. Art und Häufigkeit nicht-mukokutaner Symptome

Neben den dermatologischen bzw. mukokutanen Manifestationen gab es eine Vielzahl von weiteren Symptomen. Am häufigsten von denen traten Augenmanifestationen mit 64,0 % und Gelenkmanifestationen mit 52,9 % auf. Weitere Häufigkeiten werden in den Abbildungen 37,38 und den Tabellen 26,27 dargestellt. Dabei konnten signifikante Unterschiede ($p < 0,005$) zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich der Häufigkeit einzelner okulärer Manifestationsformen beobachtet werden. Zusätzlich konnten Unterschiede bei kardialer, neurologischer und vaskulärer Manifestation zwischen Männern und Frauen beobachtet werden (Tabelle 26). Zwischen deutschen und türkischen Patienten konnte ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Häufung von objektivierbaren Gelenkmanifestationen beobachtet werden (Tabelle 27). Die in einigen Abbildungen mit „*“ versehenen Augenmanifestationen bedeuten solche exklusiver externer Augenbeteiligungen wie z.B. Konjunktivitis und/oder Uveitis.

Tabelle 26. Häufigkeiten und Signifikanzen nicht-mukokutaner Manifestationen im Geschlechtsvergleich

Manifestationen	gesamtes Koll.		weibliche Pat.		männliche Pat.		p-Wert/ Signifikanz
	BP/UP	%	BP/UP	%	BP/UP	BP/UP	
Augenmanifestation	322/503	64,01	114/203	56,16	208/300	69,33	$p < 0,005$
Augenmanifestation *(excl.)	287/494	58,10	100/199	50,25	187/295	63,39	$p < 0,005$
Konjunktivitis	72/413	17,92	29/179	16,20	45/234	19,23	n.s.
Hypopyon-Iritis	143/431	33,18	52/184	28,26	91/247	36,84	$p = 0,038$
Retinitis	203/468	43,38	72/187	38,50	131/281	46,62	$p = 0,050$
Zentralarterienverschluss	20/403	4,96	5/171	2,92	15/232	6,47	n.s.
Atrophie des Nervus Optikus	24/185	5,93	3/172	1,74	21/233	9,01	$p < 0,005$
Visusverlust	126/432	29,17	38/138	20,77	88/249	35,34	$p < 0,005$
Gelenkmanifestation	250/473	52,85	115/201	57,21	135/272	49,63	n.s.
objektivierbare Gelenkmanifestat.	146/457	31,95	71/197	36,04	75/260	28,85	n.s.
nicht-objekt. Gelenkmanifestat.	100/430	23,26	45/181	24,86	55/249	22,09	n.s.
schwerer Knochenbefall	18/431	4,18	9/183	4,92	9/248	3,63	n.s.
Kardiale Manifestation	14/431	3,25	1/179	0,56	13/252	5,16	$p \leq 0,005$
Perikarditis	6/435	1,38	1/179	0,56	5/256	1,95	n.s.
Endokarditis	3/432	0,69	-/179	-	3/253	1,19	n.s.
Lungenmanifestation	19/527	3,61	5/223	2,24	14/304	4,61	n.s.
restriktive Lungenfunktionsstörg.	10/540	1,85	3/226	1,33	7/314	2,23	n.s.
Pneumonie	8/531	1,51	1/223	0,45	7/308	2,27	n.s.
Pleuraerguss	3/527	0,57	-/223	-	3/304	0,99	n.s.
Lungenblutungen	6/527	1,14	2/223	0,90	4/304	1,32	n.s.
Neurologische Manifestation	96/459	20,92	48/193	24,87	48/266	18,05	$p = 0,049$
objekt. ZNS-Beteiligung	48/440	10,91	24/184	13,04	24/256	9,38	n.s.
Kopfschmerzen	75/460	16,30	36/192	18,75	39/268	14,55	n.s.
periphere Neuropathie	21/452	4,65	11/188	5,85	10/264	3,79	n.s.
EEG oder MRT pathologisch	33/450	7,33	18/188	9,57	15/262	5,73	n.s.
sterile Meningoenzephalitis	22/451	4,88	10/188	5,32	12/263	4,56	n.s.
Hirnblutung/en	6/450	1,33	1/187	0,53	5/263	1,90	n.s.
Gastrointestinale Manifestation	56/443	12,64	26/189	13,76	30/254	11,81	n.s.
objektivierbare GIT-Zeichen	51/441	11,56	22/187	11,76	29/254	11,42	n.s.
Nausea	19/440	4,32	10/187	5,35	9/253	3,56	n.s.
ulzerative Kolitis	14/438	3,20	5/185	2,70	9/253	3,56	n.s.
Entzündung GIT-Schleimhaut	42/439	9,57	18/186	9,68	24/253	9,49	n.s.
Darmperforation	5/438	1,14	2/184	1,09	3/253	1,18	n.s.
Weichteilebeschwerden	70/537	13,04	34/225	15,11	36/312	11,54	n.s.
Nierenbeteiligung	12/547	2,19	6/229	2,62	6/318	1,89	n.s.
Sterile Prostatitis-Epididimitis**	37/318	11,64	-/-	-	37/318	11,64	-
Vaskuläre Manifestation	105/462	22,73	16/191	8,38	89/271	32,84	$p < 0,005$
Phlebothrombose	39/451	8,65	3/190	1,58	36/261	13,79	$p < 0,005$
Augengefäßthrombose	25/447	5,59	6/189	3,17	19/258	7,36	$p = 0,042$
Lungenaneurysma & -blutung	6/445	1,35	2/189	1,06	4/256	1,56	n.s.
Nierengefäßbeteiligung	5/446	1,12	1/189	0,53	4/257	1,56	n.s.
Gehirngefäßbeteiligung	9/445	2,02	2/189	1,06	7/256	2,73	n.s.

BP = befallene Patienten, UP = untersuchte Patienten, n.s. = nicht signifikant, * Augenmanifestationen ohne Konjunktivitis, Uveitis und andere externe Beteiligungen, ** Häufigkeiten innerhalb männlicher Patienten

Tabelle 27. Häufigkeiten und Signifikanzen nicht-mukokutaner Manifestationen im Nationalitätenvergleich

Manifestationen	gesamtes Koll.		deutsche Pat.		türkische Pat.		p-Wert/ Signifikanz
	BP/UP	%	BP/UP	%	BP/UP	BP/UP	
Augenmanifestation	322/503	64,01	110/181	60,77	148/237	62,45	<i>n.s.</i>
Augenmanifestation*(<i>excl.</i>)	287/494	58,10	90/176	51,14	138/233	59,23	<i>n.s.</i>
Konjunktivitis	72/413	17,92	27/148	18,24	33/194	17,01	<i>n.s.</i>
Hypopyon-Iritis	143/431	33,18	39/152	25,66	69/201	34,33	<i>(p=0,051)</i>
Retinitis	203/468	43,38	67/169	39,64	95/220	43,18	<i>n.s.</i>
Zentralarterienverschluss	20/403	4,96	6/144	4,17	6/188	3,19	<i>n.s.</i>
Atrophie des Nervus Optikus	24/185	5,93	5/147	3,40	11/187	5,88	<i>n.s.</i>
Visusverlust	126/432	29,17	39/159	24,53	58/198	29,29	<i>n.s.</i>
Gelenkmanifestation	250/473	52,85	97/174	55,75	111/215	51,63	<i>n.s.</i>
objektivierbare Gelenkmanifestat.	146/457	31,95	66/165	40,00	55/209	26,32	<i>p<0,005</i>
nicht-objektiv. Gelenkmanifestat.	100/430	23,26	27/154	17,53	56/197	28,43	<i>p=0,011</i>
schwerer Knochenbefall	18/431	4,18	8/160	5,00	9/194	4,64	<i>n.s.</i>
Kardiale Manifestation	14/431	3,25	5/155	3,23	7/197	3,55	<i>n.s.</i>
Perikarditis	6/435	1,38	1/155	0,65	5/201	2,49	<i>n.s.</i>
Endokarditis	3/432	0,69	1/155	0,65	1/198	0,51	<i>n.s.</i>
Lungen Manifestation	19/527	3,61	11/185	5,61	6/242	2,48	<i>n.s.</i>
restriktive Lungenfunktionstörg.	10/540	1,85	4/199	2,01	4/250	1,60	<i>n.s.</i>
Pneumonie	8/531	1,51	6/196	3,06	1/246	0,41	<i>p=0,032</i>
Pleuraerguss	3/527	0,57	2/196	1,02	1/242	0,41	<i>n.s.</i>
Lungenblutungen	6/527	1,14	2/196	1,02	3/242	1,24	<i>n.s.</i>
Neurologische Manifestation	96/459	20,92	31/175	17,71	48/205	23,41	<i>n.s.</i>
objektivierbare ZNS-Beteiligung	48/440	10,91	20/169	11,83	19/194	9,79	<i>n.s.</i>
Kopfschmerzen	75/460	16,30	22/175	12,57	42/206	20,39	<i>p=0,028</i>
periphere Neuropathie	21/452	4,65	10/174	5,75	6/200	3,00	<i>n.s.</i>
EEG oder MRT pathologisch	33/450	7,33	12/172	6,98	14/200	7,00	<i>n.s.</i>
sterile Meningoenzephalitis	22/451	4,88	10/174	5,75	7/198	3,54	<i>n.s.</i>
Hirnblutung/en	6/450	1,33	2/174	1,15	2/198	1,01	<i>n.s.</i>
Gastrointestinale Manifestation	56/443	12,64	27/168	16,07	21/195	10,77	<i>n.s.</i>
objektivierbare GIT-Zeichen	51/441	11,56	26/168	15,48	18/193	9,33	<i>(p=0,053)</i>
Nausea	19/440	4,32	10/164	6,10	8/197	4,06	<i>n.s.</i>
ulzerative Kolitis	14/438	3,20	9/166	5,42	3/191	1,56	<i>p=0,041</i>
Entzündung GIT-Schleimhaut	42/439	9,57	22/167	13,17	16/193	8,29	<i>n.s.</i>
Darmperforation	5/438	1,14	3/165	1,82	1/193	0,52	<i>n.s.</i>
Weichteilebeschwerden	70/537	13,04	29/197	14,72	35/249	14,06	<i>n.s.</i>
Nierenbeteiligung	12/547	2,19	6/201	2,99	4/254	1,57	<i>n.s.</i>
Sterile Prostatitis- Epididimitis**	37/318	11,6	18/ 96	18,75	13/164	7,93	<i>p=0,009</i>
Vaskuläre Manifestation	105/462	22,73	34/179	18,99	48/203	23,65	<i>n.s.</i>
Phlebothrombose	39/451	8,65	14/173	8,09	19/198	9,60	<i>n.s.</i>
Augengefäßthrombose	25/447	5,59	6/172	3,49	11/196	5,61	<i>n.s.</i>
Lungenaneurysma & -blutung	6/445	1,35	2/171	1,17	1/195	0,51	<i>n.s.</i>
Nierengefäßbeteiligung	5/446	1,12	3/171	1,75	0/196	-	<i>n.s.</i>
Gehirngefäßbeteiligung	9/445	2,02	4/170	2,35	3/196	1,53	<i>n.s.</i>

BP = befallene Patienten, UP = untersuchte Patienten, *n.s.* = nicht signifikant, * Augenmanifestationen ohne Konjunktivitis, Uveitis und andere externe Beteiligungen, ** Häufigkeiten innerhalb männlicher Patienten

Abbildung 37. Vergleich der Häufigkeiten nicht-mukokutaner Manifestationen bei verschiedenen Populationen

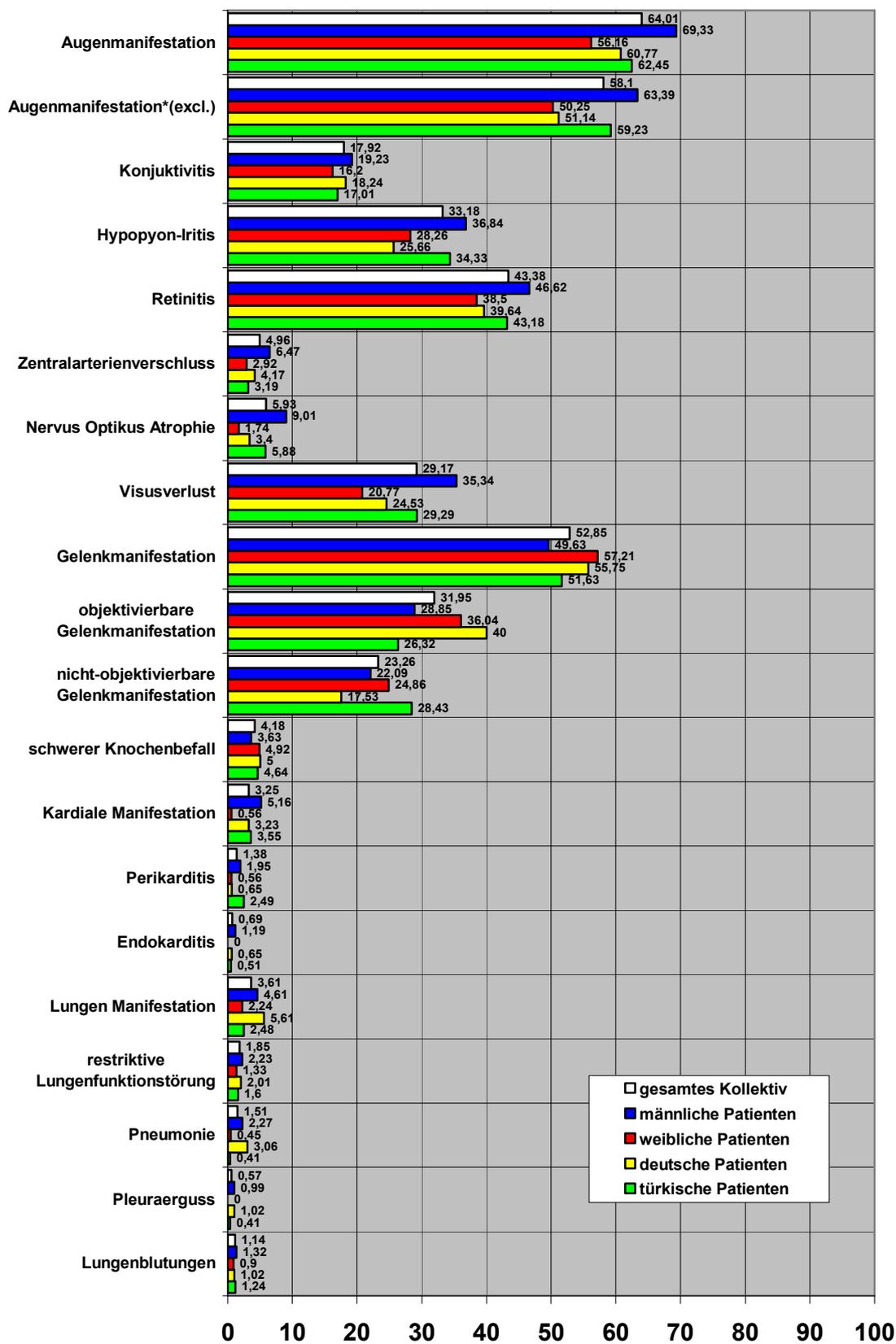
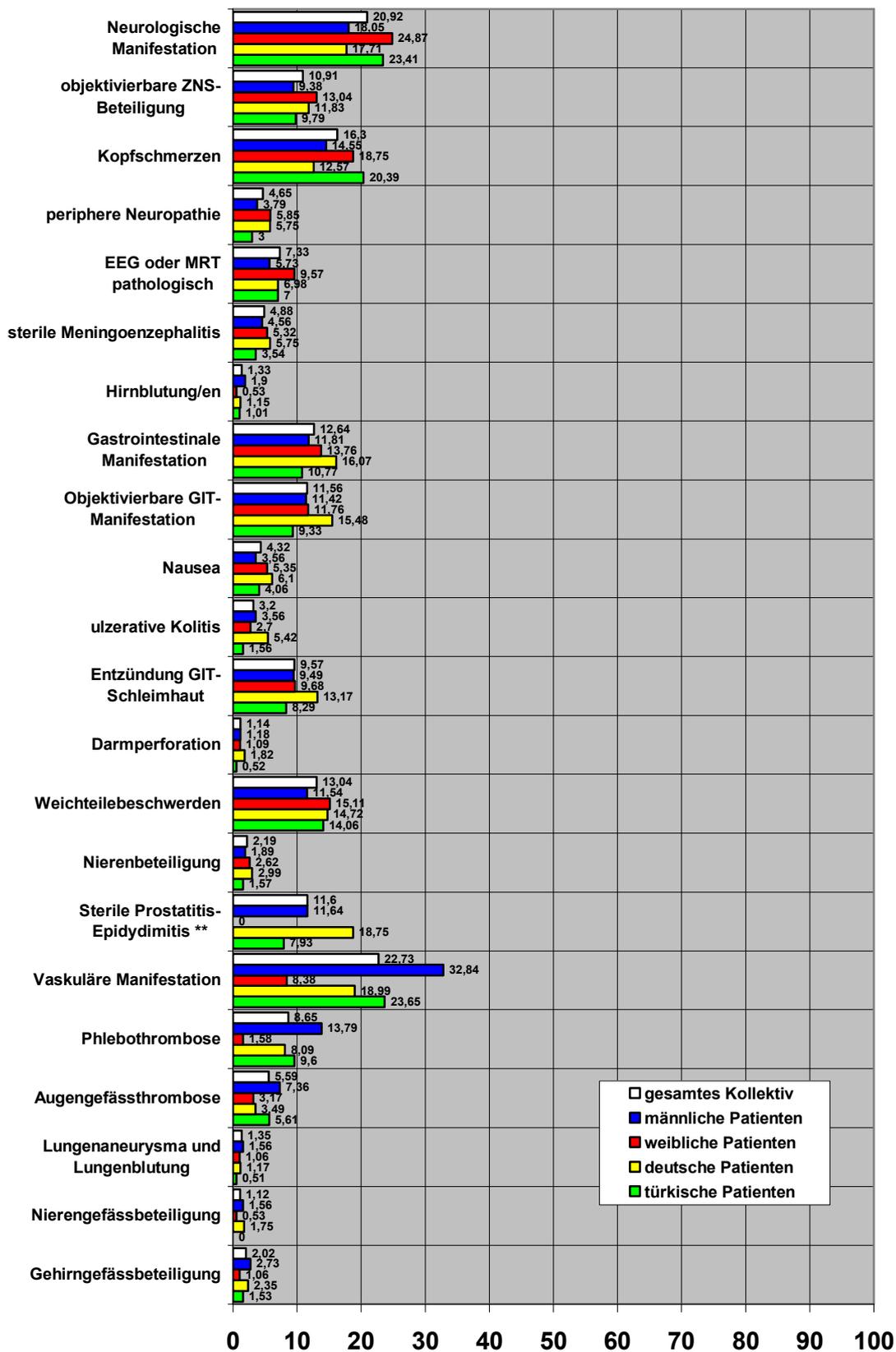


Abbildung 38. Vergleich der Häufigkeiten nicht-mukokutaner Manifestationen bei verschiedenen Populationen



Auf den folgenden Seiten werden in Tabelle 31 die Häufigkeiten aller klinischen Manifestationen (kutane und nicht-kutane) des Gesamtkollektivs unter Berücksichtigung ihrer ethnischen Herkunft im Detail dargestellt.

In Tabelle 32 werden die Häufigkeiten der klinischen Manifestationen des Morbus Adamantiades-Behçet im internationalen Vergleich mit den Häufigkeiten aus dieser Arbeit dargestellt.

Tabelle 31. Häufigkeiten aller klinischen Manifestationen des Gesamtkollektivs (alle Nationalitäten) im Detail

KLINISCHE MANIFESTATIONEN	Patienten-Herkunft		Nationalitäten																																				
	JA	NEIN	Deutschland	Griechenland	Italien	Jugoslawien	Marokko	Libyen	Korea	Vietnam	Afghanistan	Libanon	Slowenien	Jordanien	Albanien	Polen	Rumänien	Kasachstan	Iran	Pakistan	Mexiko	Kuba	Mali	Russland	Österreich	Afrika alg.	Frankreich	Indien	Kurdistan*	Spanien	Sri Lanka	Syrien	Kirgisien	Türkei	Unbekannt				
Orale Aphthen	JA	N: 220 %: 97.8	10 100	9 100	9 100	5 100	1 100	2 100	5 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	4 100	1 100	3 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	3 100	4 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	264 99.2	12 100	
	NEIN	N: 5 %: 2.2	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 0.8
Genitalulcera	JA	N: 150 %: 66.4	8 80	6 60	5 50	4 40	1 100	1 100	4 100	1 100	4 100	4 100	1 100	1 100	2 100	1 100	3 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	1 100	4 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	169 65.0	6 50
	NEIN	N: 76 %: 33.6	2 20	4 40	4 44.4	1 20	0 0	0 0	0 50	0 100	0 60	0 60	0 100	0 100	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	1 100	1 100	1 100	2 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 100	1 35	6 50
Kutane Manifestationen	JA	N: 156 %: 78.4	5 62.5	7 87.5	7 87.5	2 50	1 100	1 50	1 100	5 100	1 100	7 77.8	0 0	0 0	3 75	1 100	2 100	1 100	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	3 100	3 100	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	199 82.7	8 72.7		
	NEIN	N: 43 %: 21.6	2 37.5	1 30	1 12.5	0 50	0 50	0 50	0 100	0 22.2	0 100	0 100	0 100	0 100	0 25	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 17.3	0 27.3		
Follikulitis	JA	N: 102 %: 54	3 37.5	4 40	3 71.4	2 50	0 100	0 50	0 100	3 100	0 0	7 77.8	0 0	0 0	1 66.7	1 100	2 100	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	133 61.3	5 45.5		
	NEIN	N: 87 %: 46	5 62.5	5 60	5 28.6	2 50	0 100	0 100	0 40	0 22.2	0 100	0 100	0 100	0 33.3	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 38.7	6 54.5			
Sterile Pusteln	JA	N: 63 %: 36.8	3 25	3 30	3 62.5	2 50	0 100	0 25	0 50	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	1 33.3	1 100	1 50	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	1 33.3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 45.6	3 30		
	NEIN	N: 108 %: 63.2	7 75	7 70	7 37.5	3 50	0 100	1 100	2 75	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 54.4	7 70			
Hautmanifestation und Superfizielle Thrombophlebitis	JA	N: 158 %: 79.4	5 62.5	7 70	7 87.5	2 50	0 100	0 50	0 100	3 100	1 100	7 77.8	0 0	0 0	3 75	1 100	2 100	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	3 100	3 100	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	202 84.2	8 72.7		
	NEIN	N: 41 %: 20.6	3 37.5	3 30	3 12.5	1 50	0 50	0 100	0 40	0 22.2	0 100	0 100	0 100	0 25	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 15.8	3 27.3			
Follikulitis und Pusteln	JA	N: 112 %: 58.9	3 37.5	5 50	5 75	2 50	0 100	0 60	0 100	3 100	0 0	7 77.8	0 0	0 0	2 66.7	1 100	2 100	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	153 67.1	6 54.5		
	NEIN	N: 78 %: 41.1	5 62.5	5 50	5 25	3 50	0 100	1 100	2 40	0 22.2	0 100	0 100	0 100	0 33.3	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 32.9	5 45.5			
Gesicherte Hautvaskulitis	JA	N: 30 %: 19.9	2 28.6	1 11.1	1 26	0 0	0 0	0 0	0 20	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 20.5	2 22.2		
	NEIN	N: 121 %: 80.1	7 71.4	8 88.9	8 80	10 100	10 100	10 100	10 80	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 100	2 19	7 77.8	
Erythema Nodosum	JA	N: 64 %: 38.6	2 28.6	4 40	4 57.1	2 50	0 100	0 50	0 100	1 100	0 0	5 55.6	0 0	0 0	2 50	1 100	2 100	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 95	2 20	
	NEIN	N: 102 %: 61.4	5 71.4	5 60	5 42.9	3 50	0 100	1 50	1 25	0 50	0 100	0 100	0 100	0 50	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 100	1 100	8 80		
Pyodermien	JA	N: 25 %: 16	1 14.3	0 0	0 20	0 0	0 0	0 0	0 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 28	1 10		
	NEIN	N: 131 %: 84	6 85.7	9 100	4 100	4 100	1 100	2 100	4 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 33.3	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 156	9 90		
Superfizielle Thrombophlebitis	JA	N: 23 %: 12.9	1 12.5	3 33.3	2 40	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 33.3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 28	1 9.1		
	NEIN	N: 155 %: 87.1	7 87.5	6 66.7	6 60	3 100	0 100	2 100	4 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 33.3	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 174	10 90.9			
Ulcera	JA	N: 25 %: 15.9	1 14.3	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 100	0 0	0 0	1 16.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 21	0 0		
	NEIN	N: 132 %: 84.1	6 85.7	9 100	5 100	4 100	1 100	2 100	4 100	0 83.3	0 100	0 100	0 100	0 100	0 33.3	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 158	10 88.3			
Pathergie-Test	JA	N: 43 %: 30.5	2 40	3 60	4 80	2 66.7	1 100	1 50	1 25	0 0	2 28.6	0 0	0 0	0 0	1 100	0 50	0 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 58	2 40		
	NEIN	N: 98 %: 69.5	6 60	4 40	2 33.3	0 50	0 100	0 50	0 75	0 100	0 71.4	0 100	0 100	0 100	0 50	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 66.7	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 66.3	3 60			
Augenmanifestationen	JA	N: 110 %: 60.8	8 88.9	8 80	8 80	7 80	0 100	0 50	0 50	0 100	0 80	0 100	0 100	0 75	0 100	0 33.3	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 100	0 148	8 72.7		
	NEIN	N: 71 %: 39.2	1 11.1	2 20	2 40	0 40	0 100	0 50	0 50	0 																													

KLINISCHE MANIFESTATIONEN		Patienten-Herkunft																																		
		Deutschland	Griechenland	Italien	Jugoslawien	Marokko	Libyen	Korea	Vietnam	Afghanistan	Libanon	Slowenien	Jordanien	Albanien	Polen	Rumänien	Kasachstan	Iran	Pakistan	Mexiko	Kuba	Mali	Russland	Österreich	Afrika alg.	Frankreich	Indien	Kurdistan*	Spanien	Sri Lanka	Syrien	Kirgisen	Türkei	Unbekannt		
Hypopyon-Iritis	JA	N 39	4	5	2	3	1	0	2	0	6	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0	1	69	3
	%	25.7	50	55.6	50	60	100	0	50	0	60	100	0	0	0	33.3	0	0	0	0	100	100	0	0	0	66.7	100	0	0	0	0	0	0	100	34.3	30
Retinitis	JA	N 67	5	5	4	0	0	0	2	1	3	1	1	3	0	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	95	6	
	%	39.6	62.5	50	80	0	0	0	50	100	42.9	100	100	75	0	33.3	0	100	100	0	100	100	100	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0	43.2	54
Zentralarterien-Verschluss	JA	N 6	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	2	
	%	4.2	16.7	20	25	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.2	22.2
Optikusatrophy	JA	N 5	1	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	11	0	
	%	3.4	14.3	20	25	0	0	0	0	0	0	100	100	0	0	33.3	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.9	0
Visusverlußt	JA	N 39	3	6	2	0	0	0	0	0	3	1	1	2	0	1	0	1	1	0	0	0	1	1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	58	3	
	%	24.5	37.5	60	50	0	0	0	0	0	42.9	100	100	50	0	33.3	0	100	100	0	0	0	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	29.3	30
Gelenkmanifestation	JA	N 97	6	4	3	2	1	2	0	5	0	1	1	2	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	2	0	0	0	0	0	1	1	1	1	51.6	36.4
	%	55.7	60	40	60	40	100	50	40	0	62.5	0	100	66.7	100	33.3	100	0	100	0	100	100	100	100	0	100	0	0	0	0	0	0	100	51.6	36.4	
Objektivierbarer Gelenkbefall	JA	N 66	6	3	3	1	0	1	2	0	0	0	0	2	1	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	55	1	
	%	40	60	33.3	60	20	0	50	40	0	0	0	0	66.7	100	33.3	100	0	100	0	100	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	100	26.3	9.1		
Nicht objektivierbare Gelenkmanifestation	JA	N 27	0	1	0	1	1	0	0	0	5	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	56	3		
	%	17.5	0	10	0	20	100	0	0	0	62.5	0	100	0	0	0	0	0	0	0	100	0	100	0	100	0	0	0	0	0	100	0	28.4	30		
Schwerer Knochenbefall	JA	N 8	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0	
	%	5	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.6	0	
Herzmanifestation	JA	N 5	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	1	
	%	3.2	0	0	0	0	0	0	0	0	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.5	11.1	
Perikarditis	JA	N 1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	0	
	%	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	0	
Endokarditis	JA	N 1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0	
	%	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	12.5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	0
Lungenmanifestation	JA	N 11	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0	
	%	5.6	0	0	0	20	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2.5	0	
Restriktive Lungenfunktions-Störung	JA	N 4	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	
	%	2	0	0	0	20	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.6	0	
Pneumonie	JA	N 6	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	3.1	0	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

N = Anzahl der Patienten. * = Eigenangaben der Patienten

KLINISCHE MANIFESTATIONEN	Patienten-Herkunft		Land																																		
	JA	NEIN	Deutschland	Griechenland	Italien	Jugoslawien	Marokko	Libyen	Korea	Vietnam	Afghanistan	Libanon	Slowenien	Jordanien	Albanien	Polen	Rumänien	Kasachstan	Iran	Pakistan	Mexiko	Kuba	Mali	Russland	Österreich	Afrika alg.	Frankreich	Indien	Kurdistan*	Spanien	Sri Lanka	Syrien	Kirgisen	Türkei	Unbekannt		
Pleuraerguß	JA	N %	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %
	NEIN	N %	194 99	10 100	10 100	8 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 100	9 100	1 100	1 100	3 100	1 100	1 100	3 100	1 100	1 100	1 100	3 100	4 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100						
Lungenblutung	JA	N %	2 %	0 %	0 %	0 %	0 %	1 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	3 %
	NEIN	N %	194 99	10 100	10 100	8 100	5 100	0 100	2 100	4 100	0 100	9 100	1 100	1 100	3 100	1 100	1 100	3 100	1 100	1 100	1 100	3 100	4 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	239 98,8						
Befall des Nervensystems	JA	N %	31 17,7	2 22,2	2 22,2	1 20	0 0	0 0	0 0	0 25	0 0	0 22,2	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	1 33,3	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 100	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	23,4 9,1	
	NEIN	N %	144 82,3	7 77,8	7 77,8	4 80	5 100	1 100	2 100	3 75	0 0	7 77,8	0 0	0 0	3 100	0 0	0 0	2 66,7	1 100	1 100	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	15,7 76,6	
Objektivierbare ZNS-Beteiligung	JA	N %	20 11,8	2 22,2	1 11,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 12,5	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	19 9,8	
	NEIN	N %	149 88,2	7 77,8	8 88,9	5 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 0	7 87,5	0 0	0 0	3 100	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	1 100	1,75 90,9	
Kopfschmerz	JA	N %	22 12,6	2 22,2	1 11,1	1 20	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 11,1	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	1 33,3	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 100	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	42 20,4		
	NEIN	N %	153 87,4	7 77,8	8 88,9	4 80	5 100	1 100	2 100	3 100	0 0	8 88,9	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	2 66,7	1 100	1 100	1 100	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	1 100	1 100	79,6 100								
Periphere Neuropathie	JA	N %	10 5,7	1 12,5	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	6 3		
	NEIN	N %	164 94,3	7 87,5	8 100	5 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 0	9 100	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	194 90,9								
EEG Oder NMR pathologisch	JA	N %	12 7	2 22,2	1 11,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 12,5	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	14 7		
	NEIN	N %	160 93	7 77,8	8 88,9	5 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 0	7 87,5	0 0	0 0	3 100	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	186 90,9								
Sterile Meningoenzephalitis	JA	N %	10 5,7	2 22,2	1 11,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	7 3,5		
	NEIN	N %	164 94,3	7 87,5	8 88,9	5 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 0	9 100	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	191 96,5								
Hirnblutung	JA	N %	2 1,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 11,1	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	2 1	
	NEIN	N %	172 98,9	8 100	9 100	5 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 0	8 88,9	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	196 99								
Gastrointestinale Beteiligung	JA	N %	27 16,1	0 0	1 11,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 25	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	10,6 20	
	NEIN	N %	141 83,9	9 100	8 88,9	5 100	5 100	1 100	2 100	3 75	0 0	9 100	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	0 0	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	17,4 80		
Objektivierbare gastrointestinale Beteiligung	JA	N %	26 15,5	0 0	1 11,1	0 0	0 0	0 0	0 25	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	1,9 9,3		
	NEIN	N %	142 84,5	9 100	8 88,9	5 100	5 100	1 100	2 100	3 75	0 0	9 100	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	0 0	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	0 0	0 0	1 100	1 100	0 0	17,5 90		
Nausea	JA	N %	10 6,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	8 4,1		
	NEIN	N %	154 93,9	9 100	9 100	5 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 0	9 100	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	189 95,9								
Ulzerative Colitis	JA	N %	9 5,4	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 25	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	3 1,6		
	NEIN	N %	157 94,6	9 100	9 100	5 100	5 100	1 100	2 100	3 75	0 0	9 100	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	189 98,4								
Entzündung der gastrointestinalen Schleimhaut	JA	N %	22 13,2	0 0	1 11,1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0 0	1 100	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	16 8,3		
	NEIN	N %	145 86,8	9 100	8 88,9	5 100	5 100	1 100	2 100	3 100	0 0	9 100	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	0 0	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	177 91,7		
Darmperforation	JA	N %	3 1,8	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	1 100	0,5 10		
	NEIN	N %	162 98,2	9 100	9 100	5 100	5 100	1 100	2 100	4 100	0 0	9 100	1 100	1 100	0 0	0 0	0 0	3 100	1 100	1 100	1 100	2 100	0 0	1 100	0 0	1 100	1 100	0 0	192 99,5								

</

KLINISCHE MANIFESTATIONEN	Patienten-Herkunft	Patienten-Herkunft																																
		Deutschland	Griechenland	Italien	Jugoslawien	Marokko	Libyen	Korea	Vietnam	Afghanistan	Libanon	Slovenien	Jordanien	Albanien	Polen	Rumänien	Kasachstan	Iran	Pakistan	Mexiko	Kuba	Mali	Russland	Österreich	Afrika aig.	Frankreich	Indien	Kurdistan*	Spanien	Sri Lanka	Syrien	Kirgisien	Türkei	Unbekannt
Weichteilbeschwerden	JA	N 29	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	35	1	
	%	14.7	0	0	11.1	0	0	0	2.2	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	100	0	14.1	11.1	
Nierenbeteiligung	JA	N 6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	
	%	3	0	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16	0	
Sterile Prostatitis-Epididimitis	JA	N 18	0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	13	0	
	%	18.8	0	20	0	25	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7.9	0	
Gefäßbeteiligung	JA	N 34	2	7	2	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	48	3	
	%	19	25	77.8	40	20	100	0	0	11.1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	23.6	27.3	
Phlebothrombose	JA	N 14	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	19	2		
	%	8.1	0	0	0	20	0	0	0	11.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	100	0	9.8	18.2	
Augengefäßthrombose	JA	N 6	0	2	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.1	2	
	%	3.5	0	22.2	0	0	0	0	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	5.6	18.2	
Lungenaneurysmen und Lungenblutung	JA	N 2	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	
	%	1.2	0	11.1	0	0	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0.5	9.1	
Beteiligung der Nierengefäße	JA	N 3	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	1.8	12.5	11.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Beteiligung der Hirngefäße	JA	N 4	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	%	2.4	0	0	0	0	0	0	0	11.1	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	0
Schwere Komplikationen	JA	N 23	3	4	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	2	
	%	10.1	30	40	22.2	20	0	0	0	10	100	0	0	0	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	12	16.7	
Tod	JA	N 5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	3.2	11.1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Erblindung	JA	N 7	1	3	2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	18	2
	%	4.5	11.1	33.3	40	0	0	0	0	11.1	100	0	0	0	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9.2	22.2
Meningoenzephalitis	JA	N 9	2	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0
	%	5.8	22.2	11.1	0	0	0	0	0	0	100	100	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3.1	0
Lungenblutung	JA	N 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
	%	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1.5	0	
Darmperforation	JA	N 2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	%	1.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
Schwerer Gelenkbefall	JA	N 5	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	0
	%	3.3	0	0	20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	4.1	0	

N = Anzahl der Patienten, * = Eigenangaben der Patienten

Tabelle 32. Internationaler Vergleich der Häufigkeiten der klinischen Manifestationen des Morbus Adamantiades-Behçet in Prozent

Klinische Manifestationen - Studienangaben	Länder																								Durchschnitt	Deutschland**				
	Japan	Korea	China	China-Hongkong	China-Taiwan	Irak	Tadschikistan	Iran	Indien	Saudi Arabien	Türkei	Libanon	Israel	Ägypten	Tunesien	Marokko	Jordanien	Griechenland	Italien	Portugal	Spanien	Rumänien	Frankreich	Brasilien			Guadeloupe	Russische Föder.	England	USA
Studie(n) – s. Literatur Liste	[217]*	[34]	[66]	[210]	[65] [310]	[19] [280]	[284]	[277]	[238] [258]	[13]	[130] [300]	[115]	[59]	[29]	[134]	[42]	[189]	[75]	[249]	[242]	[108] [297]	[292]	[261] [313]	[39] [211]	[181]	[14]	[62] [84] [275]	[57]		
Jahr(e)	1972 1993	2001	1993	2002	2001 2006	1986 2000	2000	2004	1995 2003	1994	1997 2003	1995	1975	1997	1991	1998	2000	1991	1991	1991	1982 1983	2003	1988 1989	1991 1998	2002	1993	1977 1984 1997	2000	-	
Zahl der Patienten	5347	3497	328	37	89	118	36	5059	77	119	4460	100	41	274	200	673	150	180	330	187	31	36	133	130	13	35	465	98	22243	590
Orale Aphthen	97	99	100	100	100	99	100	97	95	100	100	95	98	92	100	100	100	100	100	100	100	97	98	99	92	100	100	98	98,5	98,6
Genitalulzera	73	83	84	81	61	92	71	65	87	87	88	78	88	76	80	84	85	100	93	93	91	56	65	63	77	89	80	80	80,5	65,1
Kutane Manifestationen	85	84	99	73	83	79	79	69	74	57		53	88	39			90	81	86	60	74		71	58	85	89	84	66	74,4	80,1
Follikulitis/Pusteln			40	44	26			61		53	54									71	41		48		54			49	49,2	62,5
Erythema nodosum			64	74	64			22		47	48										29		39		31			46	46,4	42,1
Thrombophlebitis			4		23			2		13	11							26		29	9		4					13	13,4	10,2
Ulzera			1																	3			4				8	4	4,0	8,8
Positive Pathergie	56	15	66	6	39			57	21	18	57									60	11		44		60		32		39,3	33,7
Augenmanifestationen	68	51	40	35	46	42	49	56	40	56	29	63	76	76	60	67	46	100	73	50	33	28	58	76	62	40	60	70	55,0	64,0
Gelenkbeteiligung	56	38	58	54	41	40	44	34	81	37	14	65	29	50	50	57		34	34	64	70	5	77	55	77	71	74	42	50,3	52,9
Gefäßbeteiligung	8	2	8	0	13		14	9	10	34	12	9	37			19	29	20	25		19	50	37		23	37	16		21,1	22,7
Gastrointestinale Manifestationen	19	7	9	3	25	7		8		4	2	10		10			20	12	27	20	5	29	14			37	13	8	13,8	12,6
ZNS-Manifestation	12		2	0	23	11	14	3		44	2	14	29	26	20	14	28	4	16	10	17	3	32		54	14	40	21	18,4	20,9
Prostatitis-Epididymitis*	6	1	6			18		10		4		2					28	22	25				2			4	28	2	12,6	11,6
Lungenbeteiligung			0,3	0				0,5		16	1		6						36		17	8	5						9,0	3,6
Nierenbeteiligung	5									8	<1								1				3				10		5,5	2,2
Kardiale Manifestation			3	0				0,5			<1								0,6	5			2				6		2,4	3,3

*kombinierte Daten von Nakae et al. von 1972 (aus Sakane et al.: Behçet's disease. NEJM1999,341(17):1284) und von 1993 Nakae et al. [217] - ** Ergebnisse aus dieser Arbeit

9. Prognose

9.1 Auftreten von schweren Komplikationen

In 12,2 % der Patienten war ein schwerer Verlauf der Erkrankung zu beobachten (Abbildung 41). In sechs Fällen war der Verlauf tödlich. Davon waren 5 Patienten deutscher und eine Patientin griechischer Herkunft (Tabelle 28,29). Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) zwischen Männern und Frauen bei Erblindung, welches auch die häufigste ernste Komplikation mit 8,6 % war. 29 Männer und 8 Frauen erblindeten im Verlauf der Erkrankung. 4,7 % der Patienten entwickelten eine Meningoenzephalitis, 1,2 % der Patienten erlitten Lungenblutungen, 0,5 % der Patienten wiesen eine Darmperforation auf und 3,3 % hatten einen schweren Gelenkbefall. Die Todesrate von 1,39 % bei unseren Patienten bewegt sich international verglichen im unteren Bereich 0 – 6,3 % (Tabelle 30).

Abbildung 41. Häufigkeiten **schwerer Komplikationen** im Nationalitätsvergleich in Prozent

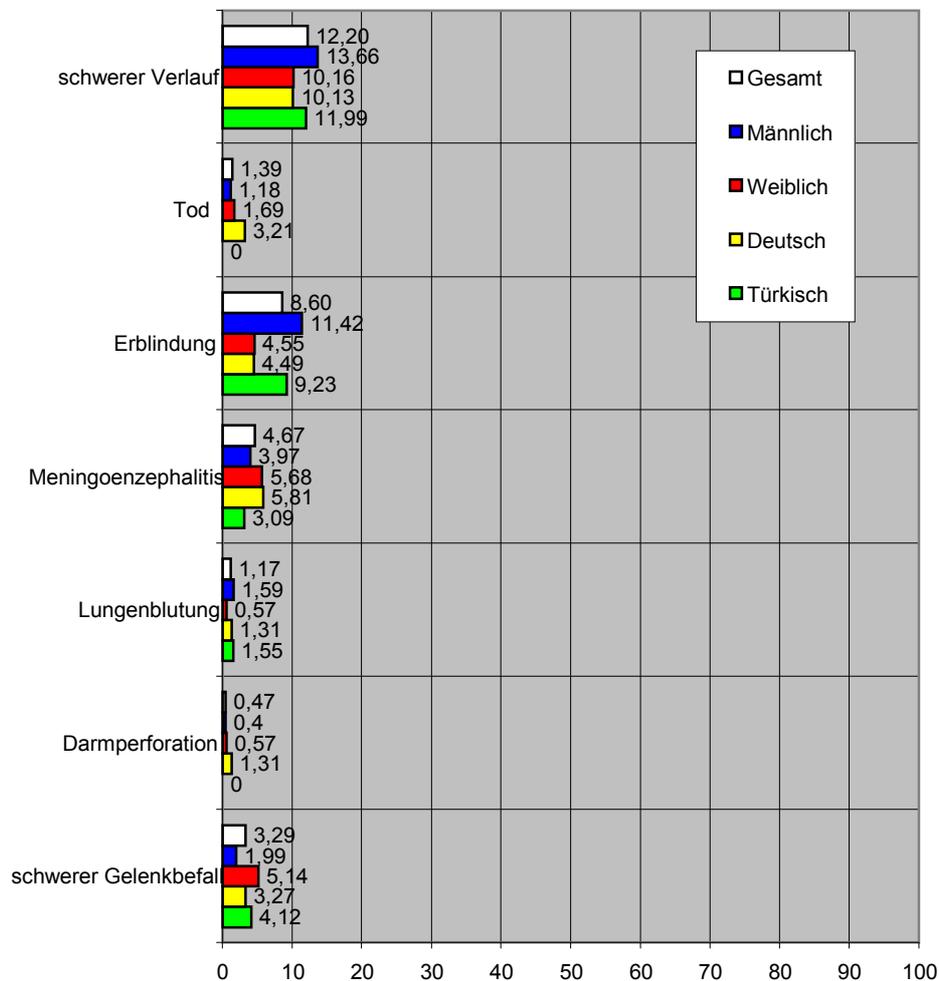


Tabelle 28. Häufigkeiten Schwerer Komplikationen im Vergleich

Symptom	Gesamt		Deutsch		Türkisch		p-Wert/ Signifikanz
	BP/UP	%	BP/UP	%	BP/UP	%	
Schwerer Verlauf	72/518	12,20	23/204	10,13	32/235	11,99	<i>n.s.</i>
Tod	6/432	1,39	5/156	3,21	-/197	0,00	<i>p=0,016</i>
Erblindung	37/430	8,60	7/156	4,49	18/195	9,23	<i>n.s.</i>
Meningoenzephalitis	20/428	4,67	9/155	5,81	6/194	3,09	<i>n.s.</i>
Lungenblutung	5/426	1,17	2/153	1,31	3/194	1,55	<i>n.s.</i>
Darmperforation	2/426	0,47	2/153	1,31	-/194	0,00	<i>n.s.</i>
schwerer Gelenkbefall	14/426	3,29	5/153	3,27	8/194	4,12	<i>n.s.</i>

Tabelle 29. Häufigkeiten Schwerer Komplikationen im Vergleich

Symptom	Gesamt		Männlich		Weiblich		p-Wert/ Signifikanz
	BP/UP	%	BP/UP	%	BP/UP	%	
Schwerer Verlauf	72/518	12,20	47/344	13,66	25/221	10,16	<i>n.s.</i>
Tod	6/432	1,39	3/254	1,18	3/178	1,69	<i>n.s.</i>
Erblindung	37/430	8,60	29/254	11,42	8/176	4,55	<i>p=0,012</i>
Meningoenzephalitis	20/428	4,67	10/252	3,97	10/176	5,68	<i>n.s.</i>
Lungenblutung	5/426	1,17	4/251	1,59	1/175	0,57	<i>n.s.</i>
Darmperforation	2/426	0,47	1/251	0,40	1/175	0,57	<i>n.s.</i>
schwerer Gelenkbefall	14/426	3,29	5/251	1,99	9/175	5,14	<i>n.s.</i>

Tabelle 30. Häufigkeiten letalen Ausgangs im internationalen Vergleich

Population	Studien	Zahl der Patienten	Letaler Ausgang		Männlich	Weiblich	follow-up Zeitraum in Jahren
			n	%			
England	[61]	32	2	6,25			
Frankreich	[313]	60	3	5,00			3 (1-12)
Spanien	[267]	30	1	3,33			
Italien	[249]	141	4	2,84	4		>10
Portugal	[85]	156	4	2,56	3	1	>10 (bis 21)
Saudi Arabien	[13]	119	3	2,52			
Deutschland*		432**	6	1,39	3	3	
Japan	[217]	3316		0,40			
Griechenland	[160]	64	0	0,00			
Indien	[238]	58	0	0,00			4

*Daten aus dieser Arbeit, ** Anzahl der erfassten Patienten in Anamnesebögen

9. 2. Art der Erst- und Zweitmanifestation und ihre Bedeutung für die Diagnosestellung

Bei 87,1 % der Patienten trat ein dermatologisches Symptom als Erstmanifestation auf. Die einzelnen Häufigkeiten sind in Abbildung 42 dargestellt. Orale Aphthen traten bei 83,8 % aller Patienten als erstes Symptom auf. Bei 4,6 % der Patienten traten okuläre Manifestationen und bei 3,9 % Genitalulzera als Erstmanifestation auf. Häufigstes Zweitsymptom mit 37,9 % waren

die Genitalulzera, danach mit 18,8 % Augenmanifestationen und mit 14,3 % das Erythema nodosum (Abbildung 42).

Abbildung 42. Häufigkeiten des Erst- und Zweitsymptoms innerhalb des Gesamtkollektivs in %

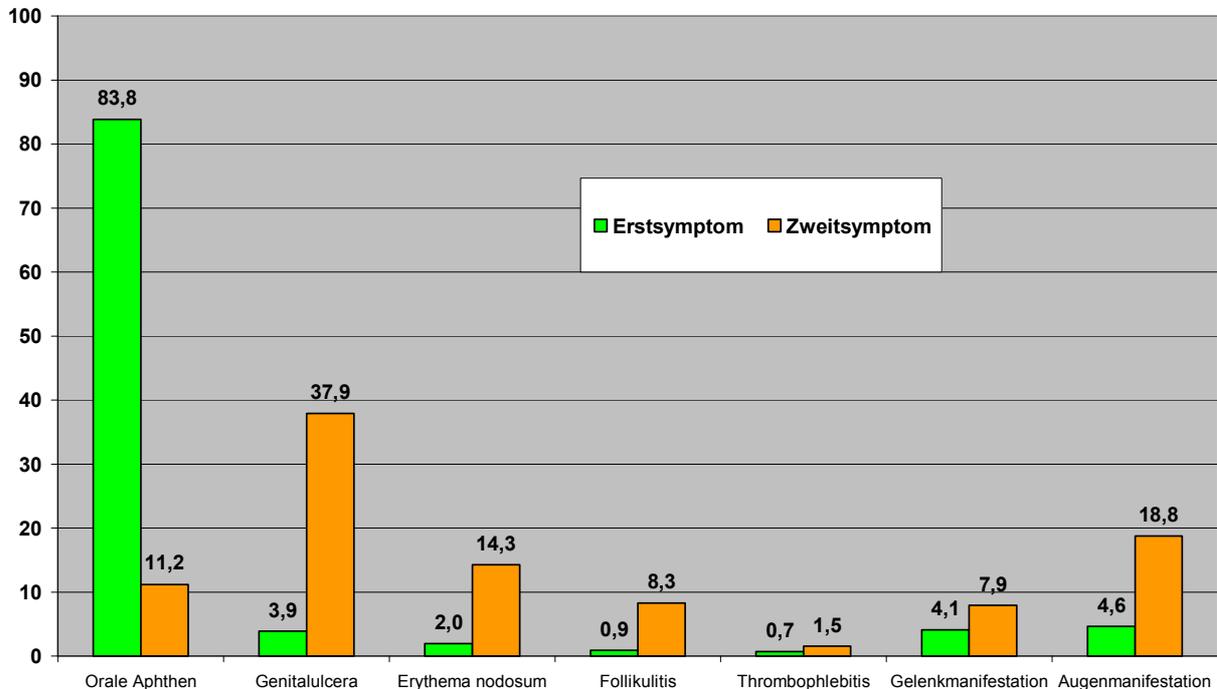


Tabelle 33. Häufigkeiten des Erstsymptoms bei verschiedenen Kollektiven

Erstsymptom	Deutsche n = 227		Türken n = 267		Männer n = 344		Frauen n = 246	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Orale Aphthen	179	78,85	220	82,40	269	78,20	203	82,52
Genitalulcera	8	3,52	11	4,12	10	2,91	12	4,88
Erythema nodosum	5	2,20	6	2,25	9	2,62	2	0,81
Follikulitis	3	1,32	1	0,37	2	0,58	3	1,22
Thrombophlebitis	1	0,44	2	0,75	4	1,16	0	0,00
Gelenkmanifestation	10	4,41	9	3,37	11	3,20	12	4,88
Augenmanifestation	7	3,08	9	3,37	18	5,23	8	3,25
Keine Angabe	14	6,17	9	3,37	21	6,10	6	2,44

In Abbildung 43 und 44 und Tabelle 33 und 34 sind die einzelnen Häufigkeiten der Erst- und Zweitmanifestationsform einzelner Populationen dargestellt. Dabei konnten keine Unterschiede innerhalb der einzelnen Populationen bei der Art des Erstsymptoms festgestellt werden. Bei der Art des Zweitsymptoms konnten drei Unterschiede innerhalb der einzelnen Populationen festgestellt werden. Türkische Patienten entwickelten als Zweitsymptom öfter

Augenmanifestationen gegenüber deutschen Patienten (18,0 vs. 11,5 %), Frauen entwickelten deutlich häufiger als Zweitsymptom Genitalulzera als Männer (41,9 vs. 21,0 %) und Männer entwickelten als Zweitsymptom häufiger Augenmanifestationen gegenüber Frauen (18,9 vs. 13,0 %).

Abbildung 43. Häufigkeiten des Erst- und Zweitsymptoms bei deutschen Patienten in %

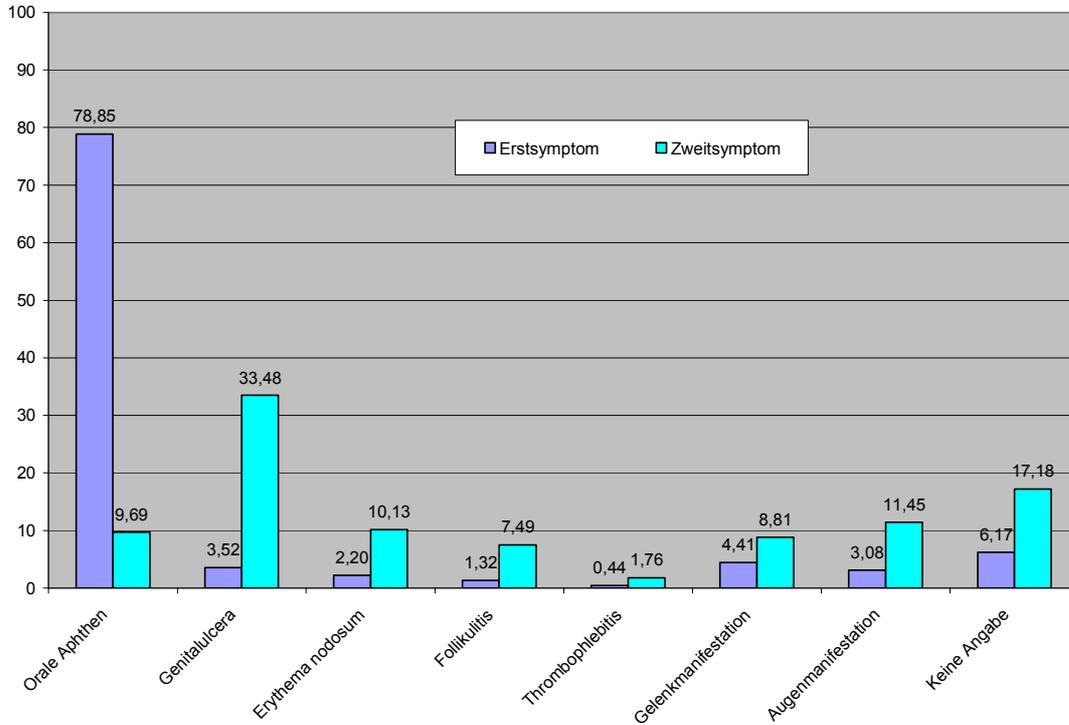


Abbildung 44. Häufigkeiten des Erst- und Zweitsymptoms bei türkischen Patienten in %

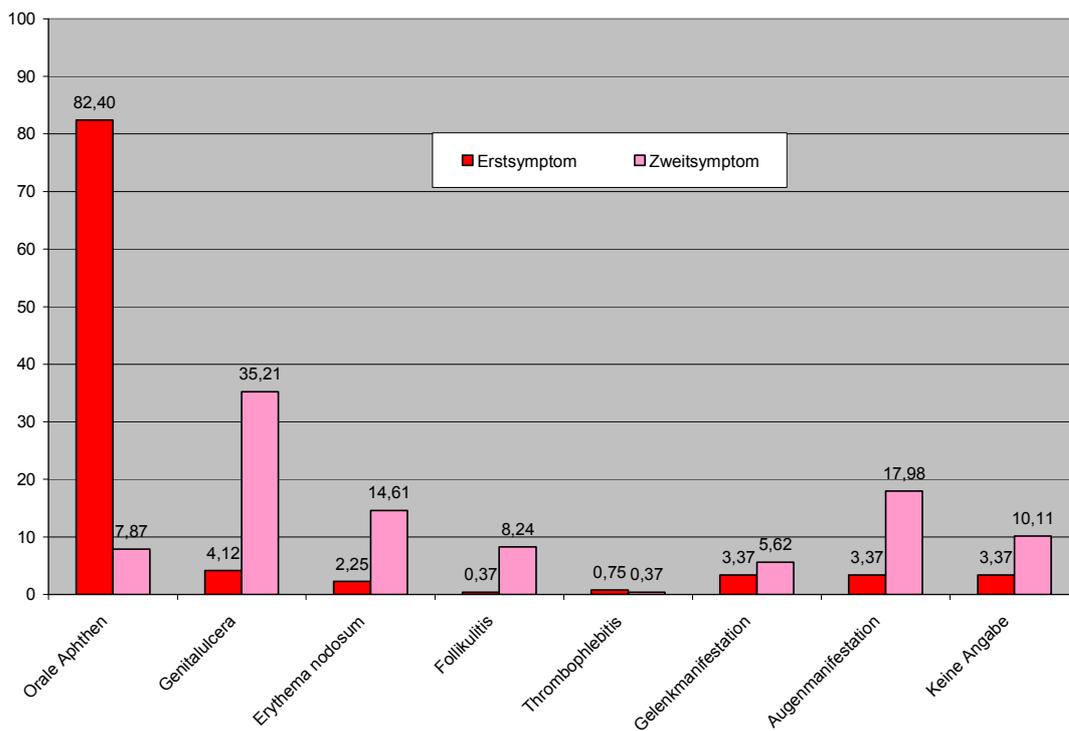
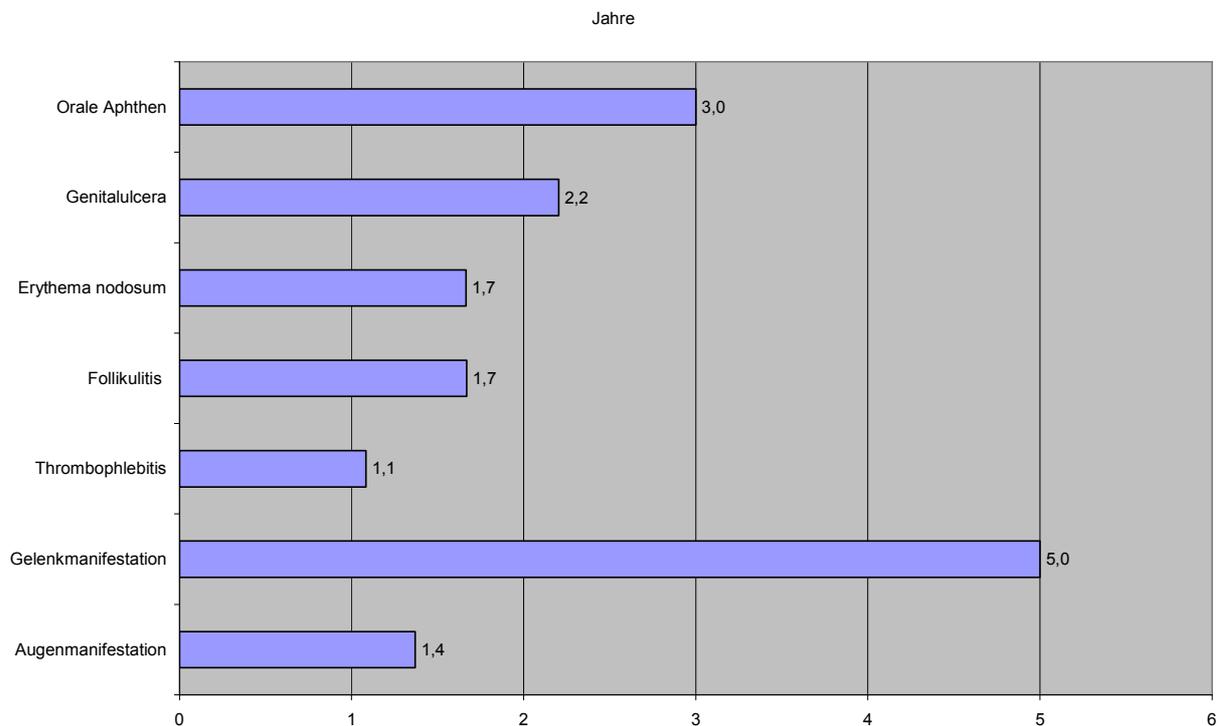


Tabelle 34. Häufigkeiten des Zweitsymptoms bei verschiedenen Kollektiven

Zweitsymptom	Deutsche n = 227		Türken n = 267		Männer n = 344		Frauen n = 246	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Orale Aphthen	22	9,69	21	7,87	33	9,59	25	10,16
Genitalulcera	76	33,48	94	35,21	93	27,03	103	41,87
Erythema nodosum	23	10,13	39	14,61	44	12,79	30	12,20
Folikulitis	17	7,49	22	8,24	30	8,72	13	5,28
Thrombophlebitis	4	1,76	1	0,37	7	2,03	1	0,41
Gelenkmanifestation	20	8,81	15	5,62	25	7,27	16	6,50
Augenmanifestation	26	11,45	48	17,98	65	18,90	32	13,01
Keine Angabe	14	6,17	9	3,37	21	6,10	6	2,44

Abb. 45. Median der Dauer von Erstmanifestation zur Diagnosestellung in Jahren in Abhängigkeit von Art der Erstmanifestation

In Abbildung 45 ist die Dauer von Erstmanifestation zur Diagnosestellung in Abhängigkeit des Erstsymptoms in Jahren dargestellt. Dabei betrug der Zeitraum bei Thrombophlebitis 1,1 Jahre, bei Genitalulzera 2,2 Jahre, bei oralen Aphthen 3,0 Jahre und bei Gelenkmanifestation 5,0 Jahre. Orale Aphthen und insbesondere Gelenkmanifestationen verzögerten die Diagnosestellung, während kutane und okuläre Manifestationen sie beschleunigten.

Tabelle 35. Häufigkeiten der Erstmanifestationsform im internationalen Vergleich in %

Länder		Länder											Durchschnitt	Deutschland*
		Japan	Korea	China	Taiwan	Irak	Iran	Türkei	Italien	Frankreich	Spanien	England		
Klinische Manifestationen	Studie	[236]	[35]	[143]	[310]	[19]	[277]	[130]	[246]	[261,313]	[108]	[61,84]		
	Zahl der Patienten	85	1155	328	67	60	5059	2174	51	133	22	39	9173	590
Orale Aphthen		52	78,5	56	67,2	35	80,7	86	22	61	58	59	57,1	83,8
Genitale Ulzera		4	6,9	10		10	10,2	7		2	3	5	6,0	3,9
Kutane Manifestationen		19	11,2	27	13,4	12	8,2	5	12	8	18	26	15,2	3,6
	Folikulitis/Pusteln			5				2				5	4,0	0,9
	Erythema nodosum			19				3				19	13,7	2,0
	Thrombophlebitis					2		1	14	2		6	5,0	0,7
Gelenkbeteiligung		7				13	5,1	1		24	5	8	9,7	4,1
Augenmanifestation		21	3,4	4		13	9,7	1	13	9	18	5	9,7	4,6
ZNS-Manifestation						2			1	9			4,0	-
Epididymitis						2							2,0	-
Mehr als ein Symptom				5		12	97,7		49					

* Daten aus dieser Arbeit

In Tabelle 35 sind die Häufigkeiten der Erstmanifestationsform beim Morbus Adamantiades-Beçet im internationalen Vergleich in Prozent dargestellt. Im Vergleich traten orale Aphthen als erste Manifestationsform in unserem Kollektiv mit 83,8 % deutlich häufiger auf als im internationalen Durchschnitt mit 57,1 %, bei denen jedoch auch die Aphthen als häufigste erste Manifestationsform auftraten.

10. Vorkommen von HLA-Antigenen und ihre Bedeutung als Prognosemarker

In Abbildung 46 und 47 werden die Häufigkeiten der HLA-Antigene der dafür untersuchten Patienten dargestellt. HLA-B5 war in 58,8 % der untersuchten Patienten im Gesamtkollektiv positiv. Bei deutschen Patienten war 44,1 % und bei türkischen Patienten 73,2 % HLA-B5 positiv.

In Tabelle 36 werden die Häufigkeiten der HLA-Antigene der deutschen Patienten mit denen einer gesunden deutschen Kontrollgruppe verglichen. Dabei wurden signifikante Korrelationen ($p < 0,005$) zwischen den Gruppen festgestellt. Es besteht ein 4,8-faches erhöhtes Risiko an der Erkrankung zu leiden als bei der Kontrollgruppe bei Vorhandensein von HLA-B5. Das Vorhandensein von HLA-A2 war ebenfalls signifikant.

In Tabelle 37 werden die Häufigkeiten der HLA-Antigene der türkischen Patienten mit denen einer gesunden türkischen Kontrollgruppe verglichen. Dabei wurden signifikante Korrelationen ($p < 0,005$) zwischen den Gruppen festgestellt. Es besteht ein 6,0-faches erhöhtes Risiko an der Erkrankung zu leiden als bei der Kontrollgruppe bei Vorhandensein von HLA-B5. Ebenfalls signifikante Korrelation konnten bei Vorhandensein von HLA-A2, -A9, -A32, -B7, -B14, -B35 und -Cw6 beobachtet werden.

In Tabelle 38 werden Häufigkeiten von HLA-B5 in Abhängigkeit zu den klinischen Manifestationen verglichen. Dabei wurden signifikante Korrelationen ($p < 0,005$) kutanen Manifestationen und insbesondere bei okulären Manifestationen bei Vorhandensein von HLA-B5 festgestellt.

In Tabelle 39 werden Häufigkeiten der übergeordneten Sammelgruppe HLA-Bw4 zu der auch HLA-B5 angehört in Abhängigkeit zu den klinischen Manifestationen verglichen. Dabei wurden signifikante Korrelationen ($p < 0,005$) bei kutanen, okulären, neurologischen, pulmonaren und arthritischen Manifestationen bei Vorhandensein von HLA-Bw4 festgestellt. Außerdem wurde ein Zusammenhang von Vorhandensein von HLA-Bw4 und mit dem Auftreten von schweren Komplikationen und insbesondere der Erblindung festgestellt.

In Tabelle 40 werden die errechneten Signifikanzen in Abhängigkeit von HLA-Typisierung (HLA-B5 und oder HLA-Bw4) in Abhängigkeit zu Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit dargestellt. Die bei dieser multiplen Testung errechneten signifikanten Werte wurden anschließend der Benjamini-Hochberg [46] - Korrektur unterzogen und sind in Tabelle 41 umgekehrt dargestellt. Es konnten dabei signifikante Zusammenhänge festgestellt werden (Tabelle 41), die größtenteils durch unspezifische Manifestationen charakterisiert sind, bis auf die Kombination türkischer HLA-B5- und -Bw4-positiver Männer korrelierend mit schweren Komplikationen.

In Tabelle 42 wurden unter Annahme eines Zusammenhanges der geografischen Herkunft der Patienten und der „Seidenstraßentheorie“ neben den deutschen und türkischen Patienten des Gesamtkollektivs zwei weitere künstliche Populationen unter Berücksichtigung historischer und geografischer Gegebenheiten gebildet. Unter dieser Hypothese konnten, mathematisch nicht korrekt wegen fehlender Kontrollgruppen und der von vornherein zu erwartenden Unterschiedlichen Häufungen von HLA-Antigenen in verschiedenen Ethnien, zwar signifikante Korrelationen beobachtet werden, die jedoch ohne klinische Relevanz sind.

Abbildung 46. Häufigkeiten HLA-Typisierungen des Gesamtkollektivs in Prozent

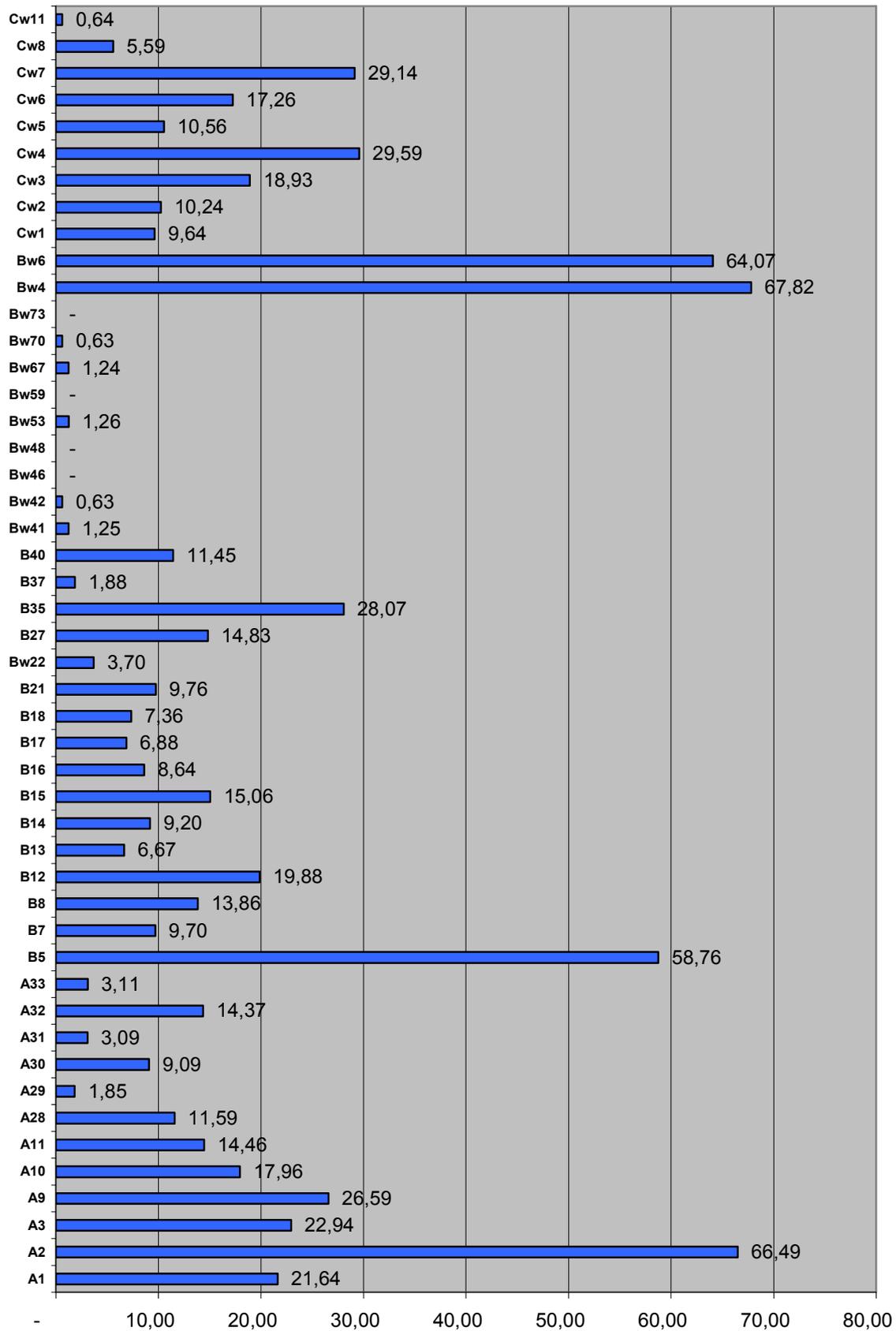


Abbildung 47. Häufigkeiten HLA-Typisierungen im Nationalitätenvergleich in Prozent

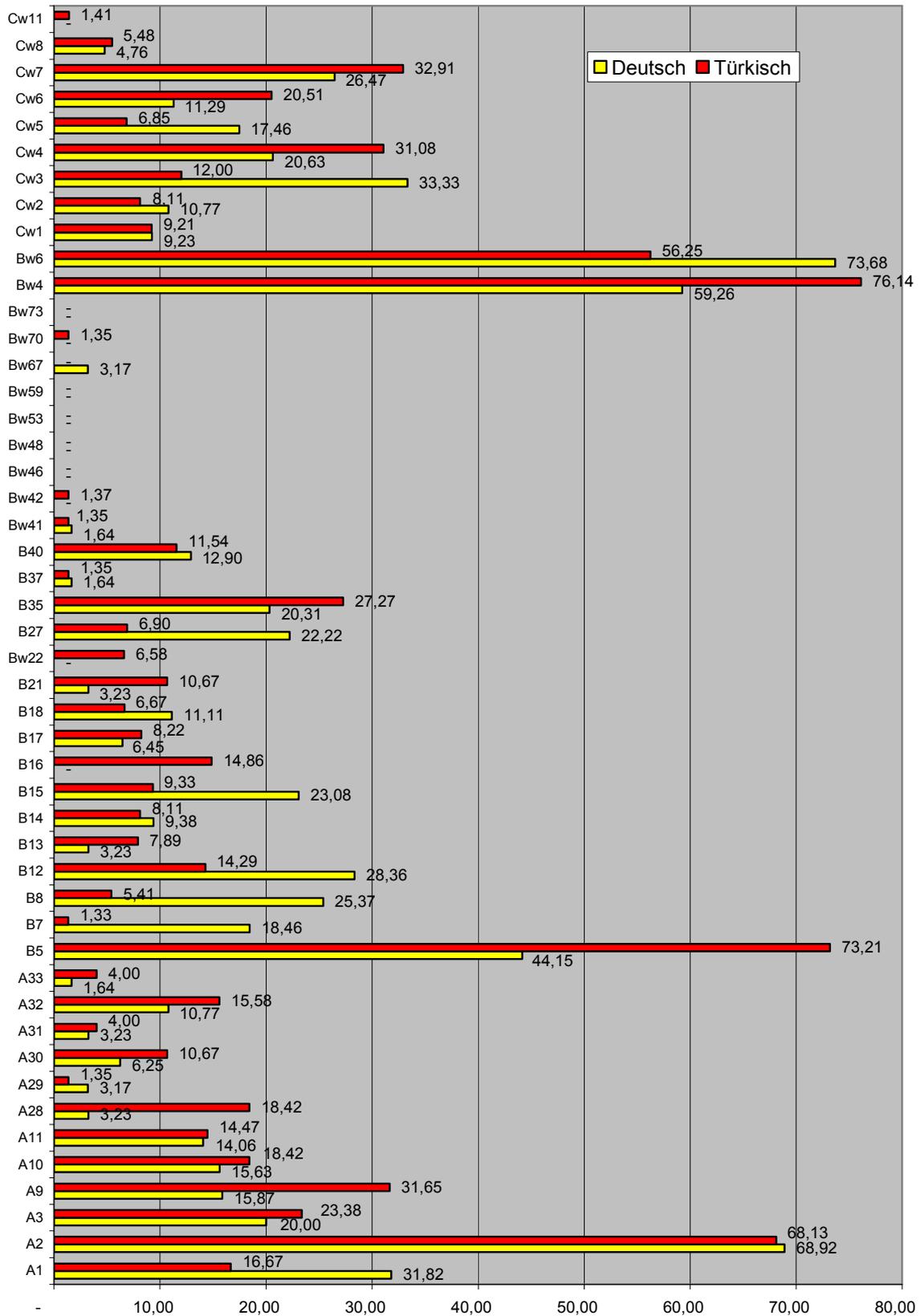


Tabelle 36. Häufigkeiten von HLA-Typisierungen des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe bei deutschen Patienten und statistische Signifikanz

HLA-Allele	Patienten					Kontrollen		p-Wert/ Signifikanz	Relatives Risiko	Odds- ratio	
	JA		NEIN		Gesamt Anzahl	Anzahl	JA %				
	n	%	n	%							
n=1426											
A-Locus	A1	21	32	45	68	66	393	28	n.s.	1,1	1,2
	A2	51	69	23	31	74	718	50	p=0,00932	1,4	2,2
	A3	13	20	52	80	65	381	27	n.s.	0,7	0,7
	A9	10	16	53	84	63	287	20	n.s.	0,8	0,8
	A10	10	16	54	84	64	198	14	n.s.	1,1	1,2
	A11	9	14	55	86	64	168	12	n.s.	1,2	1,2
	A28	2	3	60	97	62	109	8	n.s.	0,4	0,4
	A29	2	3	61	97	63	71	5	n.s.	0,6	0,6
	A30	4	6	60	94	64					
	A31	2	3	60	97	62	105	7	n.s.	0,7	0,7
	A32	7	11	58	89	65	89	6	n.s.	1,8	1,9
	A33	1	2	60	98	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	n=1415										
B-Locus	B5	83	44	105	56	188	196	14	p<0.00001	3.1	4.8
	B7	12	18	53	82	65	374	26	n.s.	0,7	0,6
	B8	17	25	50	75	67	303	21	n.s.	1,2	1,3
	B12	19	28	48	72	67	303	21	n.s.	1,3	1,5
	B13	2	3	60	97	62	110	8	n.s.	0,4	0,4
	B14	6	9	58	91	64	62	4	n.s.	2,3	2,4
	B15	15	23	50	77	65	215	15	n.s.	1,5	1,7
	B16	0	0	62	100	62	98	7	n.e.	n.e.	n.e.
	B17	4	6	58	94	62	121	9	n.s.	0,7	0,7
	B18	7	11	56	89	63	127	9	n.s.	1,2	1,3
	B21	2	3	60	97	62	47	3	n.s.	1,0	1,0
	Bw22	0	0	61	100	61	88	6	n.e.	n.e.	n.e.
	B27	20	22	70	78	90	149	11	n.s.	2,0	2,3
	B35	13	20	51	80	64	250	18	n.s.	1,1	1,1
	B37	1	2	60	98	61	31	2	n.s.	1,0	1,0
	B40	8	13	54	87	62	187	13	n.s.	1,0	1,0
	Bw41	1	2	60	98	61	18	1	n.s.	2,0	2,0
	Bw42	0	0	61	100	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw46	0	0	61	100	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw48	0	0	61	100	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw53	0	0	61	100	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw59	0	0	61	100	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw67	2	3	61	97	63	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw70	0	0	61	100	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw73	0	0	61	100	61	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Bw4	32	59	22	41	54	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
Bw6	42	74	15	26	57	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.	
n=623											
C-Locus	Cw1	6	9	59	91	65	57	9	n.s.	1,0	1,0
	Cw2	7	11	58	89	65	101	16	n.s.	0,7	0,6
	Cw3	23	33	46	67	69	248	40	n.s.	0,8	0,7
	Cw4	13	21	50	79	63	190	31	n.s.	0,7	0,6
	Cw5	11	17	52	83	63	81	13	n.s.	1,3	1,4
	Cw6	7	11	55	89	62	41	7	n.s.	1,6	1,6
	Cw7	18	26	50	74	68	129	21	n.s.	1,2	1,3
	Cw8	3	5	60	95	63	3	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Cw11	0	0	60	100	60	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.

n.s.= nicht signifikant ($p > 0,05$), k.A. = keine Angaben, n.e.= nicht ermittelt

Tabelle 37. Häufigkeiten von HLA-Typisierungen des Patientenkollektivs und der Kontrollgruppe bei türkischen Patienten und statistische Signifikanz

HLA-Allele	Patienten					Kontrollen		p-Wert/ Signifikanz	Relatives Risiko	Odds- ratio	
	JA		NEIN		Gesamt	Anzahl	%				
	n	%	n	%	Anzahl	n=268					
A-Locus	A1	13	17	65	84	78	53	20	n.s.	0,9	0,8
	A2	62	68	29	32	91	112	42	p=0,00035	1,6	2,9
	A3	18	23	59	77	77	48	18	n.s.	1,3	1,4
	A9	25	32	54	68	79	49	18	p=0,00315	1,8	2,1
	A10	14	18	62	82	76	80	30	n.s.	0,6	0,5
	A11	11	14	65	86	76	26/252	12	n.s.	1,2	1,2
	A28	14	18	62	82	76	21	8	n.s.	2,3	2,5
	A29	1	1	73	99	74	4/118	3	n.s.	0,3	0,3
	A30	8	11	67	89	75	9/154	6	n.s.	1,3	1,4
	A31	3	4	72	96	75					
	A32	12	16	65	84	77	8	3	p=0,00285	5,3	6,2
	A33	3	4	72	96	75	6/102	6	n.s.	0,7	0,7
	B-Locus	B5	164	73	60	27	224	83	31	p<0,00001	2,4
B7		1	1	74	99	75	35	13	p=0,00128	0,1	0,1
B8		4	5	70	95	74	33/252	13	n.s.	0,4	0,4
B12		11	14	66	86	77	35	13	n.s.	1,1	1,1
B13		6	8	70	92	76	11	4	n.s.	2,0	2,1
B14		6	8	68	92	74	3	1	0,0349	8,0	8,6
B15		7	9	68	91	75	6/118	5	n.s.	0,6	0,6
B16		11	15	63	85	74	24	9	n.s.	0,8	0,8
B17		6	8	67	92	73	18	7	n.s.	1,1	1,2
B18		5	7	70	93	75	10/102	10	n.s.	0,7	0,7
B21		8	11	67	89	75	16	6	n.s.	1,8	1,9
Bw22		5	7	71	93	76	11	4	n.s.	1,8	1,8
B27		6	7	81	93	87	8	3	n.s.	2,3	2,4
B35		21	27	56	73	77	38	14	p=0,03473	1,9	2,3
B37		1	1	73	99	74	1/68	2	n.s.	0,5	0,5
B40		9	12	69	88	78	12	4	n.s.	3,0	3,3
Bw41		1	1	73	99	74	0/52	0	n.e.	n.e.	n.e.
Bw42		1	1	72	99	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
Bw46		0	0	73	100	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
Bw48		0	0	73	100	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
Bw53		0	0	73	100	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
Bw59		0	0	73	100	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
Bw67		0	0	73	100	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
Bw70	1	1	73	99	74	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.	
Bw73	0	0	73	100	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.	
Bw4	67	76	21	24	88	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.	
Bw6	45	56	35	44	80	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.	
C-Locus	Cw1	7	9	69	91	76	3/102	3	n.s.	3,0	3,2
	Cw2	6	8	68	92	74	8/118	7	n.s.	1,1	1,2
	Cw3	9	12	66	88	75	16/102	16	n.s.	0,8	0,7
	Cw4	23	31	51	69	74	37/118	31	n.s.	1,0	1,0
	Cw5	5	7	68	93	73	2/52	4	n.s.	1,8	1,8
	Cw6	16	21	62	79	78	9/52	4	p=0,00041	5,3	6,4
	Cw7	26	33	53	67	79	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Cw8	4	5	69	95	73	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.
	Cw11	1	1	70	99	71	k.A.	k.A.	n.e.	n.e.	n.e.

n.s.= nicht signifikant ($p > 0,05$), k.A. = keine Angaben, n.e.= nicht ermittelt

Tabelle 38. Häufigkeiten von HLA-B5 in Abhängigkeit zu klinischen Manifestationen

Klinische Manifestationen	HLA-B5 positiv			HLA-B5 negativ			p-Wert/ Signifikanz
	n	Gesamt	%	n	Gesamt	%	
Orale Aphthen	280	283	98,94	197	199	98,99	n.s.
Genitale Ulzera	179	280	63,93	134	198	67,68	n.s.
Kutane Manifestationen¹	222	253	87,75	137	179	76,54	p=0,002
- Follikulitis und sterile Pusteln	167	241	69,29	104	171	60,82	n.s.
- Erythema nodosum	102	211	48,34	53	162	32,72	p=0,002
- Pyodermie	31	184	16,85	24	150	16,00	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	29	199	14,57	16	170	9,41	n.s.
- Ulcera	23	179	12,85	23	150	15,33	n.s.
Pathergy Test positiv	68	185	36,76	37	130	28,46	n.s.
Augen Manifestationen	184	246	74,80	82	166	49,40	.000
Augen Manifestationen ²	169	240	70,42	71	164	43,29	.000
- Konjunktivitis	31	182	17,03	24	151	15,89	n.s.
- Hypopyon-Iritis	76	195	38,97	40	154	25,97	p=0,010
- Retinitis	123	223	55,16	49	158	31,01	p=0,000
- Zentralarterienverschuß	10	178	5,62	3	146	2,05	n.s.
- Nervus Optikus Atrophie	12	178	6,74	5	148	3,38	n.s.
- Visusverlust	70	195	35,90	32	153	20,92	p=0,000
Arthropathien	117	219	53,42	88	169	52,07	n.s.
- Objektivierbare Arthropathie	61	209	29,19	56	164	34,15	n.s.
- Nicht-objektivierbare Arthropathie	51	194	26,29	31	155	20,00	n.s.
- Schwere ossäre Zeichen	5	194	2,58	8	158	5,06	n.s.
Kardiale Manifestationen	4	193	2,07	4	154	2,60	n.s.
- Perikarditis	3	197	1,52	1	154	0,65	n.s.
- Endokarditis	1	194	0,52	2	154	1,30	n.s.
Lungen Manifestation	11	258	4,26	4	176	2,27	n.s.
- Restriktive Lungenfunktion	7	267	2,62	2	177	1,13	n.s.
- Pneumonie	4	262	1,53	2	176	1,14	n.s.
- Pleura exsudativa	0	258	0,00	1	176	0,57	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	4	258	1,55	0	176	0,00	n.s.
ZNS – Manifestationen	42	197	21,32	37	173	21,39	n.s.
- Objektivierbare ZNS-Zeichen	22	188	11,70	18	165	10,91	n.s.
- Zephalgien	32	197	16,24	29	173	16,76	n.s.
- Periphere Neuropathie	8	192	4,17	8	172	4,65	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	16	194	8,25	10	168	5,95	n.s.
- Sterile Meningoenzephalitis	8	192	4,17	9	171	5,26	n.s.
- Hirn-Hämorrhagien	2	192	1,04	2	170	1,18	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	16	193	8,29	30	167	17,96	<i>(p=0,006)</i>
- Objekt. Gastrointestinale-Zeichen	15	192	7,81	28	166	16,87	<i>(p=0,009)</i>
- Nausea	4	194	2,06	8	161	4,97	n.s.
- Ulzerative Colitis	2	191	1,05	9	164	5,49	<i>(p=0,016)</i>
- Gastrointestinale Mucosa-Entzündung	14	192	7,29	20	164	12,20	n.s.
- Darm-Perforation	0	192	0,00	4	163	2,45	<i>(p=0,044)</i>
Weichteile-Zeichen	30	272	11,03	28	180	15,56	n.s.
Nieren-Zeichen	3	270	1,11	6	179	3,35	n.s.
Sterile Prostatitis- Epididymitis *	19	174	10,92	12	88	13,64	n.s.
Vaskuläre Beteiligung	50	200	25,00	31	171	18,13	n.s.
- Phlebothrombosis	19	194	9,79	12	168	7,14	n.s.
- Augengefäßthrombose	10	191	5,24	5	166	3,01	n.s.
- Lungen-Aneurysma und Blutung	3	190	1,58	0	166	0,00	n.s.
- Nierengefäßzeichen	1	191	0,52	3	166	1,81	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	2	191	1,05	4	166	2,41	n.s.
Schwere Komplikation	27	285	9,47	20	200	10,00	n.s.
- Exitus letalis	0	190	0,00	3	157	1,91	n.s.
- Erblindung	16	190	8,42	7	156	4,49	n.s.
- Meningoenzephalitis	7	188	3,72	8	157	5,10	n.s.
- Lungen-Blutung	3	188	1,60	0	156	0,00	n.s.
- Darm Perforation	0	188	0,00	1	156	0,64	n.s.
- Schwere Arthropathie	4	188	2,13	6	156	3,85	n.s.

Tabelle 39. Häufigkeiten von HLA-Bw4 in Abhängigkeit zu klinischen Manifestationen

Klinische Manifestationen	HLA-Bw4 positiv			HLA-Bw4 negativ			p-Wert/ Signifikanz
	n	Gesamt	%	n	Gesamt	%	
Orale Aphthen	115	118	97,46	56	56	100,00	n.s.
Genitale Ulzera	81	116	69,83	46	56	82,14	n.s.
Kutane Manifestationen¹	91	113	80,53	42	54	77,78	n.s.
- Follikulitis und sterile Pusteln	70	111	63,06	33	54	61,11	n.s.
- Erythema nodosum	40	105	38,10	17	55	30,91	n.s.
- Pyodermie	25	103	24,27	10	55	18,18	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	16	105	15,24	4	54	7,41	n.s.
- Ulcera	12	100	12,00	10	54	18,52	n.s.
Pathergy Test positiv	33	93	35,48	9	47	19,15	p=0,046
Augen Manifestationen	73	110	66,36	27	56	48,21	p=0,024
Augen Manifestationen ²	67	108	62,04	20	55	36,36	p=0,002
- Konjunktivitis	22	100	22,00	12	55	21,82	n.s.
- Hypopyon-Iritis	45	105	42,86	16	55	29,09	n.s.
- Retinitis	44	103	42,72	10	54	18,52	p=0,002
- Zentralarterienverschuß	5	97	5,15	0	54	0,00	n.s.
- Nervus Optikus Atrophie	5	97	5,15	2	55	3,64	n.s.
- Visusverlust	37	99	37,37	9	55	16,36	p=0,006
Arthropathien	77	108	71,30	31	56	55,36	p=0,041
- Objektivierbare Arthropathie	33	106	31,13	18	56	32,14	n.s.
- Nicht-objektivierbare Arthropathie	48	106	45,28	15	55	27,27	p=0,026
- Schwere ossäre Zeichen	9	104	8,65	4	55	7,27	n.s.
Kardiale Manifestationen	4	103	3,88	1	56	1,79	n.s.
- Perikarditis	1	103	0,97	1	56	1,79	n.s.
- Endokarditis	2	103	1,94	0	56	0,00	n.s.
Lungen Manifestation	11	106	10,38	1	56	1,79	p=0,047
- Restriktive Lungenfunktion	9	106	8,49	0	56	0,00	p=0,025
- Pneumonie	3	106	2,83	0	56	0,00	n.s.
- Pleura exsudativa	1	106	0,94	0	56	0,00	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	4	106	3,77	0	56	0,00	n.s.
ZNS – Manifestationen	43	108	39,81	13	56	23,21	p=0,034
- Objektivierbare ZNS-Zeichen	18	100	18,00	7	55	12,73	n.s.
- Zephalgien	39	107	36,45	11	56	19,64	p=0,027
- Periphere Neuropathie	7	103	6,80	6	56	10,71	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	14	102	13,73	1	56	1,79	p=0,014
- Sterile Meningoenzephalitis	9	102	8,82	2	56	3,57	n.s.
- Hirn-Hämorrhagien	0	102	0,00	0	55	0,00	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	18	105	17,14	15	56	26,79	n.s.
- Objekt. Gastrointestinale-Zeichen	16	103	15,53	14	56	25,00	n.s.
- Nausea	6	105	5,71	5	55	9,09	n.s.
- Ulzerative Colitis	1	103	0,97	3	55	5,45	n.s.
- Gastrointestinale Mucosa-Entzündung	16	103	15,53	11	56	19,64	n.s.
- Darm-Perforation	0	103	0,00	2	55	3,64	n.s.
Weichteile-Zeichen	26	113	23,01	12	56	21,43	n.s.
Nieren-Zeichen	4	112	3,57	3	56	5,36	n.s.
Sterile Prostatitis- Epididymitis *	11	61	18,03	4	28	14,29	n.s.
Vaskuläre Beteiligung	30	105	28,57	9	55	16,36	n.s.
- Phlebothrombosis	8	103	7,77	6	55	10,91	n.s.
- Augengefäßthrombose	9	103	8,74	3	54	5,56	n.s.
- Lungen-Aneurysma und Blutung	2	102	1,96	0	54	0,00	n.s.
- Nierengefäßzeichen	1	103	0,97	0	54	0,00	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	2	103	1,94	0	54	0,00	n.s.
Schwere Komplikation	28	118	23,73	6	56	10,71	p=0,043
- Exitus letalis	1	103	0,97	1	56	1,79	n.s.
- Erblindung	15	104	14,42	1	56	1,79	p=0,011
- Meningoenzephalitis	8	103	7,77	2	56	3,57	n.s.
- Lungen-Blutung	3	103	2,91	0	56	0,00	n.s.
- Darm Perforation	0	103	0,00	1	56	1,79	n.s.
- Schwere Arthropathie	6	103	5,83	4	56	7,14	n.s.

Tabelle 40. p-Werte in Abhängigkeit von HLA-Typisierung bzw. Kombination, Geschlecht und Nationalität

KLINISCHE MANIFESTATIONEN	Gesamt							Männlich						Weiblich					
	B5 + Bw4	Deutsch + B5	Türkisch + B5	Deutsch + Bw4	Türkisch + Bw4	Deutsch + B5 + Bw4	Türkisch + B5 + Bw4	Deutsch + B5	Türkisch + B5	Deutsch + Bw4	Türkisch + Bw4	Deutsch + B5 + Bw4	Türkisch + B5 + Bw4	Deutsch + B5	Türkisch + B5				
	n=74	n=43	n=77	n=9	n=5	n=6	n=32	n=30	n=32	n=13	n=7	n=4	n=23	n=30	n=32				
Orale Aphthen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Genitale Ulzera	n.s.	.001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.044	n.s.				
Kutane Manifestationen¹	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.050	n.s.	n.s.	n.s.	.013	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Follikulitis	n.s.	.044	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Follikulitis oder st.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.047	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Sterile Pusteln	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.011	.043	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Hautvaskulitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.032	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Erythema nodosum	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.017	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Pyodermie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Superfizielle	.009	.043	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.003	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Ulcera	n.s.	n.s.	.048	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.040	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Pathergy-Test positiv	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Augen Manifestationen	.001	.016	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Augen Manifestationen²	.001	n.s.	.009	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.038	.035	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Konjunktivitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.044	n.s.	.045	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Hypopyon-Iritis	.004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.036	(.053)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Retinitis	.011	n.s.	.012	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.037	n.s.	n.s.				
- Zentralarterienverschluss	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Nervus Optikus Atrophie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.036	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Visusverlust	.002	.009	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.046	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Arthropathien	.002	n.s.	.023	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.007				
- Objektiv. Arthropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Nicht-obj. Arthropathie	.000	.034	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.018	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.000				
- Schwere ossäre Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.010	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Kardiale Manifestationen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Perikarditis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Endokarditis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Lungen Manifestation	.003	n.s.	n.s.	.001	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Restr. Lungenfunktion	.000	n.s.	n.s.	.000	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.009				
- Pneumonie	n.s.	.038	n.s.	.003	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Pleura exsudativa	n.s.	n.s.	n.s.	.033	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Lungen Hämorrhagien	.004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
ZNS – Manifestationen	.003	n.s.	.016	n.s.	n.s.	n.s.	.004	n.s.	n.s.	n.s.	.018	n.s.	n.s.	n.s.	.003				
- Objekt. ZNS-Zeichen	n.s.	n.s.	.039	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.036				
- Zephalgien	.001	n.s.	.030	n.s.	n.s.	n.s.	.000	n.s.	n.s.	n.s.	.003	n.s.	n.s.	n.s.	.001				
- Periphere Neuropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- EEG oder MNR path.	.035	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.028				
- St. Meningoenzephalitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.032				
- Hirn Hämorrhagien	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Gastrointestinale Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	.020	n.s.	n.s.	n.s.	.014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Objekt. GI-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	.011	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Nausea	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Ulzerative Colitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- GI Mucosa Inflamm.	n.s.	n.s.	n.s.	.003	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Darm-Perforation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Weichteile-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.049	n.s.	.007	n.s.	n.s.	(.053)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Nieren-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.041				
Sterile Prostatitis-Epididymitis *	n.s.	n.s.	n.s.	.027	n.s.	n.s.	n.s.	*	*	*	*	*	*	*	*				
Vaskuläre Beteiligung	.004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.000	n.s.	.027	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Phlebothrombosis	n.s.	.043	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.023	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Okuläre vaskuläre Thrombosis	.004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Lungen-Aneurysma und Blutung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Nierengefäßzeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Gehirngefäßzeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
Schwere Komplikationen	.002	n.s.	.007	n.s.	n.s.	n.s.	.000	.039	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Exitus letalis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Erblindung	.004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Meningoenzephalitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.034				
- Lungen-Blutung	.021	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Darm Perforation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				
- Schwere Arthropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.046	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.				

n.s. = nicht signifikant und z.B. Zahlenwert .002: p=0.002 (Signifikanzniveau wurde durch Benjamini-Hochberg-Korrektur wegen multipler Testung abgesenkt), z.B. Zahlenwert .001 (fette Schrift): p = 0,001 (positive Signifikanz) und z.B. .028 (Schrägschrift): p = 0,028 (negative Signifikanz), ZNS= Zentrales Nerven System, GI= gastrointestinal, ¹ = Hautmanifestationen inklusiver superfizieller Thrombophlebitis, ² = Augenmanifestationen ohne Konjunktivitis, Uveitis und anderer externer okulärer Manifestationen, * = nur männliche Patienten

Tabelle 41. Ranking der p-Werte aus Tabelle 40 nach multipler Testung gemäß Benjamini-Hochberg- Korrektur [46] und Signifikanzen

Ranking	Demographische Kombination inkl. HLA-Typisierung & klinischer Manifestation				p-Wert	p-corr	Signifikanz
	Natio- nalität	Sex	HLA-Typ	Klinik			
1.	türkisch	♀	Bw4 + B5	Nicht objektivierbare Gelenkmanifestation	,0000001	,0000631	JA
2.	deutsch	♂	Bw4	Restriktive Lungen- funktionsstörung	,0000007	,0001261	JA
3.	alle	alle	Bw4 + B5	Nicht objektivierbare Gelenkmanifestation	,0000020	,0001892	JA
4.	türkisch	♂	Bw4 + B5	Kopfschmerzen	,0000931	,0002522	JA
5.	türkisch	♂	Bw4 + B5	Schwere Komplikationen	,0002154	,0003153	JA
6.	alle	alle	Bw4 + B5	Restriktive Lungen- funktionsstörung	,0003363	,0003783	JA
7.	türkisch	♂	Bw4 + B5	Gefäßbeteiligung	,0004965	,0004414	JA
8.	deutsch	♂	Bw4	Lungenmanifestation	,0005040	,0005044	JA
9.	alle	alle	Bw4 + B5	Kopfschmerzen	,0008057	,0005675	NEIN
10.	alle	alle	Bw4 + B5	Augenmanifestation*	,0008081	,0006305	NEIN
11.

* = Augenbeteiligung ohne Konjunktivitis, Uveitis oder andere externe Augenbeteiligung

Tabelle 42. Häufigkeiten und Signifikanzen von HLA-Phänotypen in verschiedenen Populationen

HLA-	Alle Patienten n=590	Deutsche Patienten n=227	Türkische Patienten n=267	p-Wert/ Signifikanz	Nicht- "Seidenstrasse" Patienten* n=233	"Seidenstrasse"- Patienten** n=345	p-Wert/ Signifikanz
	%	%	%			%	
A1	21.64	31.82	16.67	p = 0.033	30,43	16,16	p = 0.028
A2	66.49	68.92	68.13	n.s.	67,53	65,77	n.s.
A3	22.94	20.00	23.38	n.s.	19,12	25,25	n.s.
A9	26.59	15.87	31.65	p = 0.030	18,18	31,73	(p = 0.051)
A10	17.96	15.63	18.42	n.s.	14,93	20,62	n.s.
A11	14.46	14.06	14.47	n.s.	13,43	15,63	n.s.
A28	11.59	3.23	18.42	p = 0.006	3,08	16,84	p = 0.007
A29	1.85	3.17	1.35	n.s.	3,03	1,08	n.s.
A30	9.09	6.25	10.67	n.s.	7,46	9,47	n.s.
A31	3.09	3.23	4.00	n.s.	3,08	3,19	n.s.
A32	14.37	10.77	15.58	n.s.	10,29	17,71	n.s.
A33	3.11	1.64	4.00	n.s.	1,56	4,26	n.s.
B5	58.76	44.15	73.21	p < 0.001	44,56	68,88	p < 0.001
B7	9.70	18.46	1.33	p < 0.001	19,12	3,19	p = 0.001
B8	13.86	25.37	5.41	p = 0.001	27,14	4,30	p < 0.001
B12	19.88	28.36	14.29	p = 0.038	27,14	14,29	p = 0.039
B13	6.67	3.23	7.89	n.s.	3,08	9,28	n.s.
B14	9.20	9.38	8.11	n.s.	11,94	7,53	n.s.
B15	15.06	23.08	9.33	p = 0.026	22,06	10,53	p = 0.044
B16	8.64	0.00	14.86	p = 0.002	0,00	13,83	p = 0.002
B17	6.88	6.45	8.22	n.s.	6,15	7,61	n.s.
B18	7.36	11.11	6.67	n.s.	10,61	5,32	n.s.
B21	9.76	3.23	10.67	n.s.	3,08	14,58	p = 0.017
Bw22	3.70	0.00	6.58	n.s.	0,00	6,32	n.s.
B27	14.83	22.22	6.90	p = 0.004	21,51	9,01	p = 0.012
B35	28.07	20.31	27.27	n.s.	19,40	32,67	(p = 0.059)
B37	1.88	1.64	1.35	n.s.	1,56	1,08	n.s.
B40	11.45	12.90	11.54	n.s.	12,31	11,22	n.s.
Bw41	1.25	1.64	1.35	n.s.	1,56	1,08	n.s.
Bw42	0.63	0.00	1.37	n.s.	0,00	1,09	n.s.
Bw46	0.00	0.00	0.00	n.s.	0,00	0,00	n.s.
Bw48	0.00	0.00	0.00	n.s.	0,00	0,00	n.s.
Bw53	1.26	0.00	0.00	n.s.	0,00	2,17	n.s.
Bw59	0.00	0.00	0.00	n.s.	0,00	0,00	n.s.
Bw67	1.24	3.17	0.00	n.s.	3,03	0,00	n.s.
Bw70	0.63	0.00	1.35	n.s.	0,00	1,08	n.s.
Bw73	0.00	0.00	0.00	n.s.	0,00	0,00	n.s.
Bw4	67.82	59.26	76.14	p = 0.034	57,89	73,28	p = 0.041
Bw6	64.07	73.68	56.25	p = 0.037	75,00	58,49	p = 0.033
Cw1	9.64	9.23	9.21	n.s.	8,82	10,53	n.s.
Cw2	10.24	10.77	8.11	n.s.	10,29	10,53	n.s.
Cw3	18.93	33.33	12.00	p = 0.002	31,94	9,57	p < 0.001
Cw4	29.59	20.63	31.08	n.s.	19,70	36,36	p = 0.022
Cw5	10.56	17.46	6.85	n.s.	16,67	6,52	p = 0.042
Cw6	17.26	11.29	20.51	n.s.	10,77	22,00	n.s.
Cw7	29.14	26.47	32.91	n.s.	26,76	31,68	n.s.
Cw8	5.59	4.76	5.48	n.s.	4,55	6,52	n.s.
Cw11	0.64	0.00	1.41	n.s.	0,00	1,11	n.s.

* = Patienten aus Deutschland, Mexiko, Kuba and Frankreich

** = (Überlappungen möglich)

Patienten abstammend aus Ländern bzw. Ethnien entlang der ehemaligen Seidenstrasse:

Türkei, Kirgisistan, Kasachstan, Libanon, Griechenland, Afghanistan, Kurdistan, Syrien, Jordanien, Korea, Indien, Iran and Pakistan

Patienten abstammend aus asiatischen Ländern unmittelbar beeinflusst durch die Seidenstrasse:

Vietnam, Sri Lanka

Patienten abstammend aus Ländern ehemals direkt beherrscht oder erobert durch Osmanen, Mauren, Hunnen oder Mongolen (wenn nicht schon oben erwähnt in Ländern der Seidenstrasse z.B. Libanon):

Serbien und Montenegro, Albanien, Rumänien, Slowenien, Österreich, Libyen, Marokko, Spanien, Mali, Italien, Polen, Russland und Afrika (farbig)

Unter der Annahme eines Zusammenhanges vom Vorhandensein von HLA-Antigenen und dem Auftreten einer klinischen Manifestation wurden alle HLA-Antigene versus allen klinischen Manifestationsformen multipel getestet. In Tabelle 43 und 44 sind die errechneten Signifikanzen dargestellt. Dabei wurden in den Spalten dieser Tabellen die HLA-Antigene, die keine signifikanten Werte ergaben aus Platzgründen weggelassen. Die bei dieser hohen Fallzahl zwangsläufig errechneten Signifikanzen wurden anschließend in Tabelle 45 verschiedenen Gruppen zugeordnet, und in Tabelle 46 nach Aussortierung nicht standfähiger Werte gemäß der Benjamini-Hochberg-Korrektur [46] bei multiplen Testungen umgekehrt gerankt und dargestellt. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von HLA-B5 und Augenmanifestationen und insbesondere Retinitis festgestellt werden.

Die weiteren in den Tabellen 43-46 errechneten nicht signifikanten Werte könnten für zukünftige Studien als Indiz oder Hypothese dienen. Insbesondere könnten die im Ranking der Tabelle 33 erwähnten Werte von Platz 4-22 interessant sein.

In Tabelle 47 werden die Signifikanzen in Abhängigkeit von HLA-Typisierung bzw. Kombination und Erstmanifestationsalter bzw. Entwicklungszeit abhängig von Nationalität und Geschlecht ermittelt. Dabei konnten signifikante Zusammenhänge bei einzelnen Konstellationen festgestellt werden.

In Tabelle 48 werden die Häufigkeiten von HLA-B5 bzw. HLA-B*51 bei Patienten und der Kontrollgruppe und des damit verbundenen relativen Risikos international verglichen. Das in dieser Arbeit ermittelte relative Risiko (Odds ratio) für deutsche Patienten von 4,8 und für türkische Patienten von 6,0 gegenüber der Kontrollgruppe sind ähnlich hoch wie in vorhergehenden Studien aus Deutschland und der Türkei.

Tabelle 43. p-Werte/ Signifikanzen in Abhängigkeit von HLA-Phänotypen mit klinischen Manifestationen

KLINISCHE MANIFESTATIONEN	A1	A2	A3	A9	A10	A28	A29	A30	A31	A32	Aw33	B5	B7	B8	B12	B13
Orale Aphthen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Genitale Ulzera	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,030	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kutane Manifestationen ¹	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Follikulitis und sterile Pusteln	,018	n.s.	n.s.	n.s.	,039	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,002	n.s.	n.s.
- Erythema nodosum	,048	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,048	n.s.	n.s.	n.s.	.002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Pyodermie	n.s.	n.s.	n.s.	,015	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,021	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Ulcera	n.s.	n.s.	,015	n.s.	n.s.	n.s.	,047	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,046	n.s.	,023	n.s.
Pathergy Test positiv	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Augen Manifestationen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,029	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.000	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Augen Manifestationen ²	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.000	n.s.	n.s.	,050	n.s.
- Konjunktivitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Hypopyon-Iritis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.010	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Retinitis	,014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.000	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Zentralarterienverschluss	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,025	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- N. Optikus Atrophie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Visusverlust	,042	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	.000	n.s.	n.s.	,044	n.s.
Arthropathien	n.s.	n.s.	n.s.	,004	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,023	n.s.
- Objektive Arthropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Nicht-obj. Arthropathie	,039	n.s.	n.s.	,049	n.s.	,023	n.s.	n.s.	n.s.	,013	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,025	n.s.
- Schwere ossäre Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kardiale Manifestationen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Perikarditis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Endokarditis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Lungen Manifestation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,022	n.s.
- Restrikt. Lungenfunktion	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Pneumonie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Pleura exsudativa	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ZNS – Manifestationen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	(,052)	(,054)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Objekt. ZNS-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,044	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Zephalgien	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Periphere Neuropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Sterile Meningoenzephalitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Hirn Hämorrhagien	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,045	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,006	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Objekt. GI-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,034	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,009	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Nausea	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Ulzerative Colitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,012	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,016	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- GI Mucosa Entzündung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Darm-Perforation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,044	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Weichteile-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,047
Nieren-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Sterile Prostatitis-Epididymitis *	n.s.	n.s.	n.s.	,024	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,000	n.s.	n.s.
Vaskuläre Beteiligung	n.s.	.027	,038	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Phlebothrombosis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Augengefäßthrombose	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Lungen Aneurysma und Blutung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,032	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Nierengefäßzeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,041	n.s.
Schwere Komplikation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	(,052)	n.s.	n.s.	n.s.
- Exitus letalis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Erblindung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Meningoenzephalitis	n.s.	n.s.	n.s.	(,054)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Lungen-Blutung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Darm Perforation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Schwere Arthropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

n.s. = nicht signifikant, z.B. 000= p<0.001, e.g. **.001 (fette Schrift)**: p = 0,001 (positive Signifikanz) und z.B. *,028 (schräge Schrift)*: p = 0,028 (negative Signifikanz).

ZNS=Zentrales Nerven System, GI= gastrointestinal, ¹ = Hautmanifestationen inklusiver superfizieller Thrombophlebitis (ST), ² = Augenmanifestationen ohne (exkl.) Konjunktivitis, Uveitis und anderer externer okulärer Manifestationen, * = männliche Patienten

Tabelle 44. p-Werte/ Signifikanzen in Abhängigkeit von HLA-Phänotypen mit klinischen Manifestationen

KLINISCHE MANIFESTATIONEN	B14	B15	B21	B27	B37	Bw40	Bw41	Bw42	B53	Bw4	Bw6	Cw1	Cw2	Cw3	Cw5	Cw6
Orale Aphthen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,038	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Genitale Ulzera	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kutane Manifestationen ¹	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,021	,001
- Follikulitis und sterile Pusteln	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Erythema nodosum	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,018	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Pyodermie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Ulcera	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,003	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Pathergy Test positiv	n.s.	n.s.	n.s.	,040	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,046	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,028
Augen Manifestationen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,024	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Augen Manifestationen ²	n.s.	,027	n.s.	,002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.						
- Konjunktivitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,039	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.						
- Hypopyon-Iritis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Retinitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,002	n.s.	n.s.	n.s.	,032	n.s.	n.s.
- Zentralarterienverschluss	(,051)	n.s.	,027	n.s.	n.s.	n.s.	,041									
- N. Optikus Atrophie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,036	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Visusverlust	n.s.	n.s.	,037	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,006	n.s.	n.s.	n.s.	,033	n.s.	n.s.
Arthropathien	n.s.	n.s.	,048	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,041	,012	,008	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Objektive Arthropathie	n.s.	,000	n.s.	,000	n.s.	,002	n.s.	n.s.								
- Nicht-obj. Arthropathie	n.s.	n.s.	,002	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,026	n.s.	n.s.	n.s.	,046	n.s.	,011
- Schwere ossäre Zeichen	n.s.	n.s.	,012	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.								
Kardiale Manifestationen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Perikarditis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Endokarditis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Lungen Manifestation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,047	n.s.	n.s.	,032	n.s.	n.s.	n.s.
- Restrikt. Lungenfunktion	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,025	n.s.	n.s.	,005	n.s.	n.s.	n.s.
- Pneumonie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Pleura exsudativa	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
ZNS – Manifestationen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,034	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Objekt. ZNS-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	(,050)	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Zephalgien	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,027	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Periphere Neuropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,014	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Sterile Meningoenzephalitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Hirn Hämorrhagien	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,044	n.s.	n.s.	n.s.
- Objekt. GI-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,049	n.s.	n.s.	n.s.
- Nausea	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Ulzerative Colitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,038	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- GI Mucosa Entzündung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Darm-Perforation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Weichteile-Zeichen	n.s.	,013	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.									
Nieren-Zeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Sterile Prostatitis-Epididymitis *	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Vaskuläre Beteiligung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,032	n.s.	n.s.
- Phlebothrombosis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Augengefäßthrombose	,032	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.										
- Lungen Aneurysma und Blutung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Nierengefäßzeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Schwere Komplikation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,043	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Exitus letalis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Erblindung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,011	n.s.	n.s.	n.s.	(,056)	n.s.	n.s.
- Meningoenzephalitis	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Lungen-Blutung	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Darm Perforation	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
- Schwere Arthropathie	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	,023	n.s.

n.s. = nicht signifikant, z.B. 000= p<0.001, e.g. **.001** (fette Schrift): p = 0,001 (positive Signifikanz) und z.B. *,028* (schräge Schrift): p = 0,028 (negative Signifikanz),

ZNS=Zentrales Nerven System, GI= gastrointestinal, ¹ = Hautmanifestationen inklusiver superfizieller Thrombophlebitis (ST), ² = Augenmanifestationen ohne (exkl.) Konjunktivitis, Uveitis und anderer externer okulärer Manifestationen, * = männliche Patienten

Tabelle 45. Zusammengefasste Gruppen von Signifikanzen der Tabelle 43 und 44

Gruppe 1	A	Positiv stark signifikante HLA-Allele vs. Kontrollen bzw. vs. klinische Manifestationen	<u>A2, A9, A32, B5, B7, Bw4, Bw6, Cw4, Cw5, Cw6</u>
	B	Positiv schwach signifikante HLA-Allele	<u>B14, B35</u>
Gruppe 2		Negativ signifikante HLA-Allele	A1, A3, <u>A9, A10, A29, A30, A31, A32, A33, B8, B12, B15, B21, B37, Bw42, Bw53, Cw2, Cw3, Cw5, Cw6</u>
Gruppe 3		HLA-Allele mit einer höheren Odds-Ratio > 2 ohne Signifikanzen	A28, B27, Bw41, B13, B40, Cw1
Gruppe 4		HLA-Allele ohne Signifikanzen	A11, B16, B17, B18, Bw22, Bw46, Bw48, Bw59, Bw67, Bw70, Bw73, Cw7, Cw8, Cw11,

Tabelle 46. Ranking der p-Werte aus Tabelle 43 und 44 nach Benjamini-Hochberg-Korrektur [46] und Signifikanzen

Ranking	Manifestation	HLA-Typisierung	p-Wert	p-corr	Signifikanz
1.	Augenmanifestation*	HLA-B5	,0000000	,0000168	JA
2.	Augenmanifestation	HLA-B5	,0000002	,0000336	JA
3.	Retinitis	HLA-B5	,0000031	,0000504	JA
4.	Erythema nodosum	HLA-B5	,0016792	,0000672	NEIN
5.	Augenmanifestation*	HLA-Bw4	,0018917	,0000840	NEIN
6.	Visusverlust	HLA-B5	,0023063	,0001008	NEIN
7.	Kutane Manifestationen	HLA-B5	,0023308	,0001176	NEIN
8.	Retinitis	HLA-Bw4	,0024274	,0001344	NEIN
9.	Visusverlust	HLA-Bw4	,0063414	,0001512	NEIN
10.	Hypopyoniritis	HLA-B5	,0104676	,0001680	NEIN
11.	Erblindung	HLA-B5	,0110386	,0001848	NEIN
12.	Gelenkbeteiligung	HLA-Bw6	,0123744	,0002016	NEIN
13.	EEG oder NMR pathologisch	HLA-Bw4	,0143217	,0002184	NEIN
14.	Erythema nodosum	HLA-Bw6	,0177112	,0002352	NEIN
15.	Augenmanifestation	HLA-Bw4	,0238778	,0002520	NEIN
16.	Restriktive Lungenfunktionsstörung	HLA-Bw4	,0248486	,0002688	NEIN
17.	Nicht objekt. Arthritis	HLA-Bw4	,0263731	,0002856	NEIN
18.	Kopfschmerzen	HLA-Bw4	,0271331	,0003024	NEIN
19.	Gefäßbeteiligung	HLA-A2	,0271625	,0003192	NEIN
20.	ZNS-Manifestationen	HLA-Bw4	,0335112	,0003360	NEIN
21.	Gelenkbeteiligung	HLA-Bw4	,0412302	,0003528	NEIN
22.	Schwere Komplikationen	HLA-Bw4	,0431026	,0003696	NEIN
23.	Pathergie Test positiv	HLA-Bw4	,0463988	,0003864	NEIN
24.	Lungenmanifestation	HLA-Bw4	,0470510	,0004032	NEIN

* = Augenbeteiligung ohne Konjunktivitis, Uveitis oder andere externe Augenbeteiligung

Tabelle 47. Signifikanzen in Abhängigkeit von HLA-Typisierung bzw. Kombination und Erstmanifestationsalter bzw. Entwicklungszeit

Populationen			Erstmanifestationsalter (Median) in Jahren	p	Entwicklungszeit (Median) in Monaten	p
Gesamt	Alle	HLA-B5+	26	n.s.	1	0,039
		HLA-B5-	25		10,5	
		HLA-Bw4+	25	n.s.	19,5	n.s.
		HLA-Bw4-	25		23	
		HLA-B5 & Bw4+	25	n.s.	19	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	25		20,5	
	Männlich	HLA-B5+	25	n.s.	1,5	n.s.
		HLA-B5-	25		10,5	
		HLA-Bw4+	24	n.s.	13	n.s.
		HLA-Bw4-	25		20	
		HLA-B5 & Bw4+	25	n.s.	13	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	25		15	
	Weiblich	HLA-B5+	27	n.s.	0	n.s.
		HLA-B5-	25,5		9,5	
		HLA-Bw4+	25	n.s.	23	n.s.
		HLA-Bw4-	25		33,5	
		HLA-B5 & Bw4+	25	n.s.	25	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	25		23	
Deutsch	Alle	HLA-B5+	26	n.s.	0	0,011
		HLA-B5-	26		12,5	
		HLA-Bw4+	26	n.s.	14	n.s.
		HLA-Bw4-	25		60	
		HLA-B5 & Bw4+	20	n.s.	24	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	26		23	
	Männlich	HLA-B5+	24	n.s.	12	n.s.
		HLA-B5-	25		26	
		HLA-Bw4+	21	n.s.	23,5	n.s.
		HLA-Bw4-	18,5		47	
		HLA-B5 & Bw4+	15	n.s.	24	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	23,5		38	
	Weiblich	HLA-B5+	31	n.s.	0	0,010
		HLA-B5-	26,5		6	
		HLA-Bw4+	27	n.s.	6	0,020
		HLA-Bw4-	25,5		66	
		HLA-B5 & Bw4+	26	n.s.	30	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	26		23	
Türkisch	Alle	HLA-B5+	25	n.s.	1	n.s.
		HLA-B5-	24,5		0,5	
		HLA-Bw4+	32	0,014	19,5	n.s.
		HLA-Bw4-	32		11	
		HLA-B5 & Bw4+	25	n.s.	12	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	25		20	
	Männlich	HLA-B5+	25	n.s.	0	n.s.
		HLA-B5-	25		0	
		HLA-Bw4+	24	0,006	11	n.s.
		HLA-Bw4-	32		11	
		HLA-B5 & Bw4+	25	n.s.	10	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	26,5		15,5	
	Weiblich	HLA-B5+	26	n.s.	11	n.s.
		HLA-B5-	24		10	
		HLA-Bw4+	24	n.s.	24,5	n.s.
		HLA-Bw4-	22		8	
		HLA-B5 & Bw4+	24	n.s.	30	n.s.
		HLA-B5 & Bw4-	23,5		21	

Tabelle 48. Frequenz von HLA-B5 bzw. HLA-B*51 und relatives Risiko im internationalen Vergleich

Land	Studien	ABD - Patienten		Gesunde Kontrollgruppe		Odds Ratio	Relatives Risiko	
		n	HLA-B5 bzw. 51 %	n	HLA-B5 bzw. 51 %			
Israel	[24,54,74,132]	101	76	832	17	15,5	3,6	
Russland	[14,121]	29	69	1090	16	11,7	3,0	
Griechenland	[175,203,206,207,237,254,326]	338	80	751	26	11,4	3,6	
Irland	[167]	24	25	96	3	10,8	2,1	
China	[200]	120	56	100	12	9,3	2,5	
Italien	[33,207,233]	79	72	332	22	9,1	2,9	
Saudi Arabien	[13,319]	98	74	<18	24	9,0	3,0	
Taiwan	[71]	51	51	128	11	8,4	2,3	
Türkei	[31,245,320]	707	77	810	29	8,2	3,0	
Frankreich	[120,261,312]	105	51	591	13	7,0	2,2	
Japan	[205,207,232,233,290]	412	60	701	18	6,8	2,3	
Korea	[63,183]	113	50	112	16	5,3	2,0	
Deutschland	Deutsche Türken	[174,331]	74	41	1740	13	4,7	1,9
			130	76	361	28	8,1	2,9
Großbritannien	[5,61,77,157,185]	240	29	2386	9	4,1	1,7	
Irak	[19]	52	62	175	29	4,0	2,0	
Portugal	[234]	23	47,8	1021	19,8	3,7	1,8	
Tunesien	[135]	31	54	80	24	3,7	1,8	
Iran	[112,264,279]	<488	61	<611	30	3,7	1,9	
Spanien	[108,266]	43	49	452	21	3,6	1,8	
Mexiko	[182,286]	76	43	303	19	3,2	1,7	
Schweiz	[259]	8	38		17	3,0	1,6	
Marokko	[67]	86	30	111	15	2,4	1,5	
USA	[226,231]	32	13	523	10	1,4	1,2	

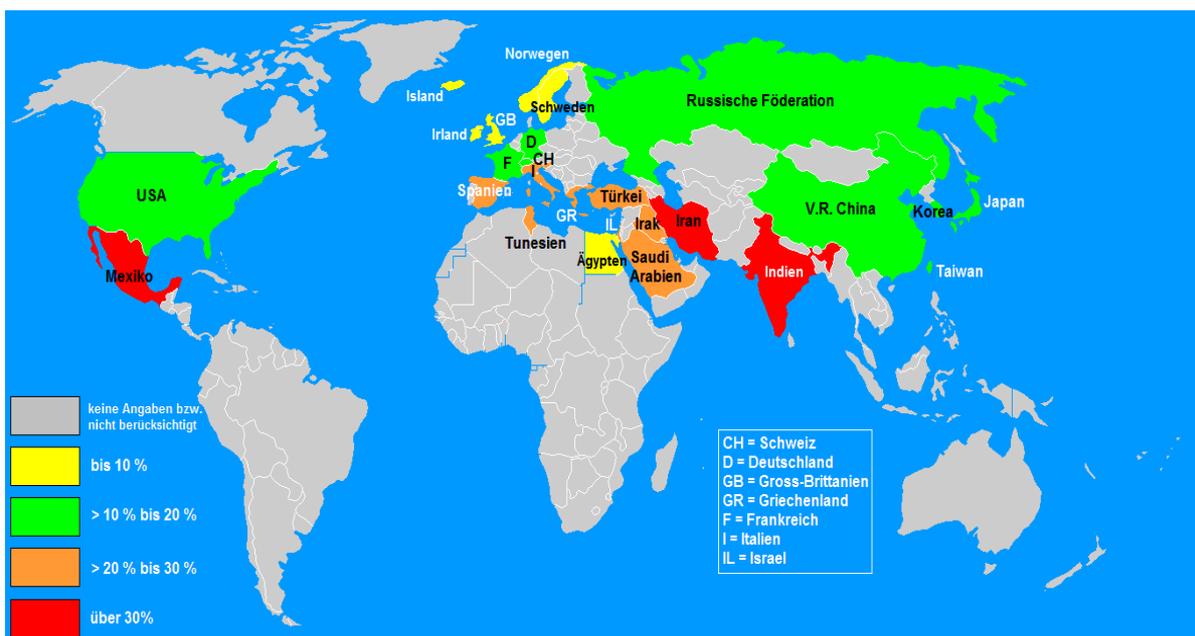
In den Abbildungen 48 bis 52 werden jeweils die Häufigkeiten HLA-B5 Antigens, des HLA-B51 Splitterantigens und des relativen Risikos geografisch dargestellt.

Abbildung 48. Geografische Darstellung der europaweiten Verteilung des HLA-B5 Antigens



Quelle: [262,330, 331,339], Darstellung: eigene

Abbildung 49. Geografische Darstellung der weltweiten Verteilung des HLA-B5 Antigens



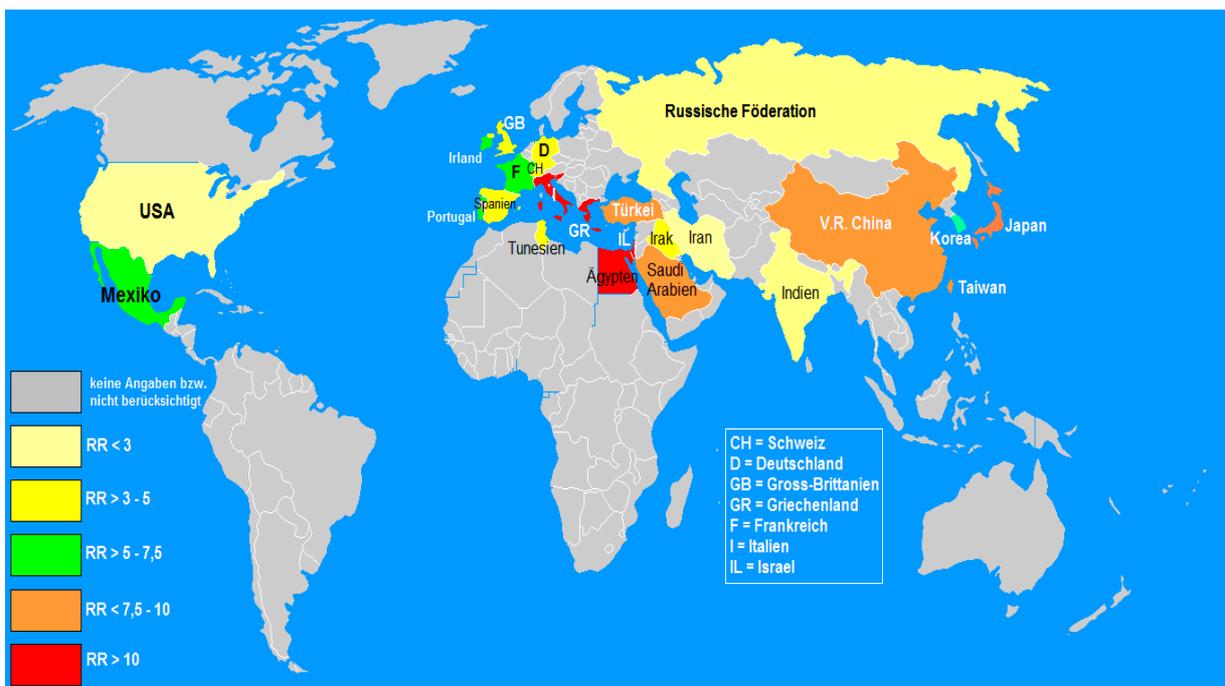
Quelle: [262,286,330, 331,339], Darstellung: eigene

Abbildung 50. Geografische Darstellung der europaweiten Verteilung des Relativen Risikos



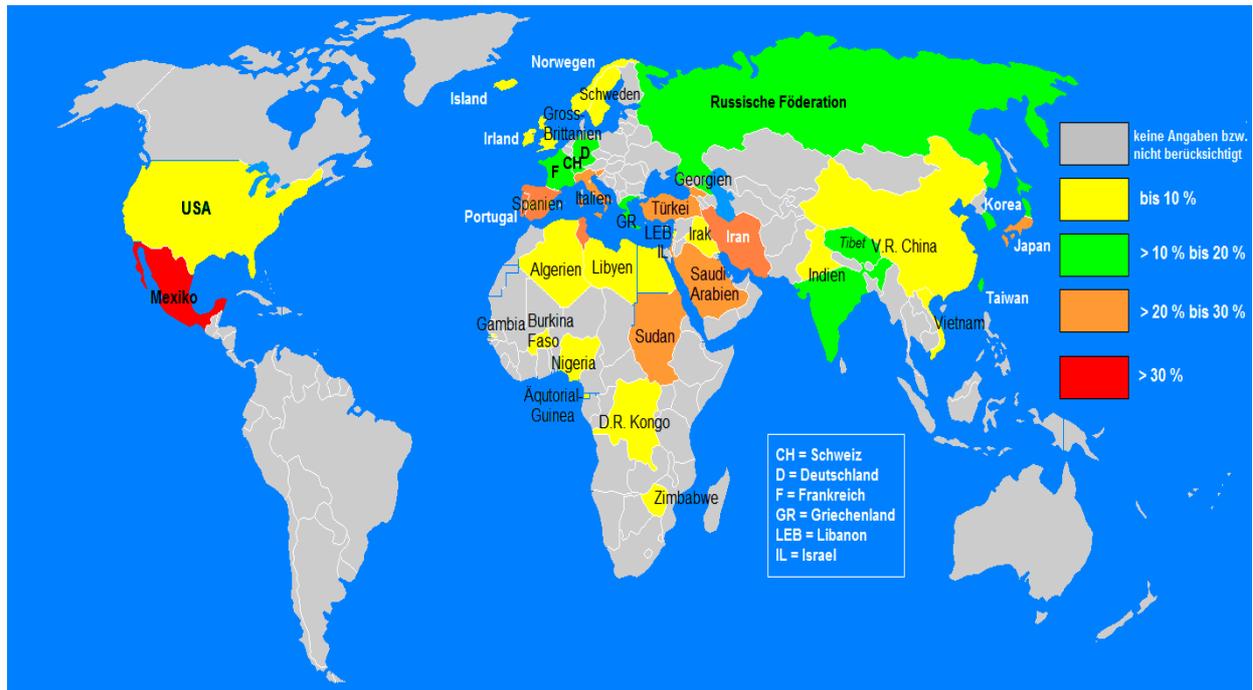
Quelle: [330, 331,339], Darstellung: eigene

Abbildung 51. Geografische Darstellung der weltweiten Verteilung des relativen Risikos



Quelle: [330, 331,339], Darstellung: eigene

Abbildung 52. Geografische Darstellung der weltweiten Verteilung des HLA-B51 Splitter-Antigens



Quelle: [251,330, 331,339], Darstellung: eigene

Tabelle 49. Frequenz von HLA-B*51 im internationalen Vergleich

Länder	Population und oder Region	(%)	Studie
Iran		31,8	[204]
Griechenland		26,7	[203]
Saudi Arabien		26,0	[251]
Griechenland		26,0	[175]
Deutschland	Türken	25,0	[174]
Türkei		24,0	[251]
Sudan	Shiegia	23,0	[251]
Japan	SüdJapan	22,3	[251]
Bulgarien		20,9	[199]
Japan	ZentralJapan	18,0	[251]
Georgien	Kurden	16,2	[251]
Georgien	Tiflis Georgier	15,7	[199]
Indien	Tamilen Nadu Nadar	15,6	[199]
Spanien	Sevilla	15,5	[123]
Palästina		15,3	[251]
Marokko	Casablanca	15,3	[67]
China	Nordchina, Han	14,8	[199]
Georgien	Georgier	13,7	[251]
Tibet		13,4	[251]
Indien	Nordindien, Dehli	13,0	[251]
Korea		13,0	[251]
Georgien	Tiflis, Kurden	12,1	[199]
Indien	Andhra Pradesh Golla	12,0	[199]
China	Qinghai Hui	11,4	[199]
Indien	Neu Delhi	9,8	[199]
Portugal	Madeira	9,7	[199]
Indien	Südindien, Ivers	9,5	[251]
Südafrika	Natal Tamilen	9,2	[199]
China	Westchina, Uyguren	8,8	[251]
USA	Hawaii Okinawa	8,7	[199]
Libyen	Juden	8,7	[251]
Iran	Balochen	8,1	[199]
Kap Verden	Nordwestliche Inseln	8,1	[199]
Indie	Nordindien	7,7	[251]
Kap Verden	Südöstliche Inseln	7,3	[199]
China	Nordostchina, Man	7,3	[251]
Indien	Mumbai Marathas	6,8	[199]
China	Südchina, Han	6,2	[251]
Russland	Tuva Population 2	6,1	[199]
Libanon		6,1	[251]
Burkina Faso	Rimaibe	6,0	[251]
Israel	Arabische Drusen	6,0	[199]
China	Innere Mongolei	5,9	[199]
Tschechische Republik		5,7	[199]
Finnland		5,6	[199]
Brasilien		5,1	[199]
Mexiko	Guadalajara Mestizen	4,9	[199]
USA	New Mexico Canoncito Navajo	4,9	[199]
Algerien		4,7	[251]
China	Südchina, Han	4,6	[199]
Zaire		4,1	[251]
Indien	Nordindien, Hindus	3,8	[199]
Singapur	Thais	3,0	[199]
Thailand		3,1	[199]
Nigeria	Westnigeria	2,6	[251]
China	Nordchina	2,5	[251]
Gambia	Mandinka	2,4	[251]
Elfenbeinküste	Akan Adiopodoume	2,3	[199]
Singapur	Chinesische Han	2,3	[199]
Irak	Juden	2,3	[251]
Sudan	Noba	2,2	[251]
Singapur	Javanesische Indonesier	2,0	[199]
Taiwan	Saisiat	2,0	[199]
Äquatorial-Guinea	Bubi	1,9	[251]
Vietnam		1,8	[251]
Kenia		1,7	[199]
Kamerun	Yaounde	1,6	[199]
Senegal	Niokholo Mandenka	1,6	[199]
Guinea Bissau		1,5	[199]
USA	Arizona Pima	1,1	[199]
Venezuela	Perja Gebirge Bari	1,1	[199]
USA	Asiaten	1,0	[199]
Taiwan	Pazeh	0,9	[199]
China	Guangdong Meizhou Han	0,5	[199]
Israel	Ashkenazi & Sephardische Juden	0,5	[199]
Zimbabwe		0,4	[251]
Indien	Punjabi	0,0	[251]

11. Vorkommen von Antikardiolipin-Antikörpern und ihre Bedeutung als Prognosemarker

Von 143 untersuchten Patienten zeigten 46 Patienten (32,1 %) in der aktiven Phase der Erkrankung einen erhöhten allgemeinen Kardioplin-Antikörper-Titer (Tabelle 50). 20 von 146 Patienten (13,7 %) hatten einen erhöhten IgG-Titer, 31 von 143 Patienten (21,7 %) einen erhöhten IgM-Titer und 5 von 146 Patienten hatten sowohl einen erhöhten IgG- als auch erhöhten IgM-Titer.

Tabelle 50. Häufigkeiten Antikardiolipin-Antikörper

	ACA-erhöht		ACA-Normal		Gesamt
	Häufigkeit	%	Häufigkeit	%	
IgG-Kardioplin-Ak	20	13,70	126	86,30	146
IgM-Kardioplin-Ak	31	21,68	112	78,32	143

	Ja		Nein		Gesamt
Allgemeine Kardioplin-Ak-Erhöpfung	46	32,17	97	67,83	
IgG & IgM-Kardioplin-Ak-Erhöpfung	5	3,42	141	96,58	146

In Tabelle 51 werden die Häufigkeiten von erhöhten Antikardiolipin-Antikörpern-Titer (ACA) in Abhängigkeit von klinischen Manifestationen und ihre errechneten Signifikanzen dargestellt. Dabei konnte eine signifikante Korrelation ($p < 0,005$) zwischen dem Vorhandensein eines erhöhten ACA-Titers und dem Auftreten sowohl von Genitalulzera als auch kutanen, okulären und arthritischen Manifestationen festgestellt werden. Außerdem besteht eine signifikante Korrelation von erhöhten ACA-Titer und dem Auftreten von schweren Komplikationen, insbesondere mit Erblindung und schwerer Arthropathie.

Unter der Annahme einer Korrelation zwischen dem Vorhandensein von HLA-B5 kombiniert mit einem erhöhten ACA-Titer und dem Auftreten von klinischen Manifestationen wurden in Tabelle 52 deren Signifikanzen ermittelt. Es konnte eine signifikante Korrelation ($p < 0,005$) bei erhöhtem ACA-Titer mit HLA-B5-Positivität beim Erythema nodosum, der superfiziellen Thrombophlebitis, bei Arthropathien und bei einer vaskulären Beteiligung festgestellt werden.

Unter der Annahme einer Korrelation zwischen dem Vorhandensein von HLA-Bw4 kombiniert mit einem erhöhten ACA-Titer und dem Auftreten von klinischen Manifestationen wurden in Tabelle 53 deren Signifikanzen ermittelt. Es konnte eine signifikante Korrelation ($p < 0,005$) bei erhöhtem ACA-Titer mit HLA-Bw4-Positivität bei der Retinitis festgestellt werden.

Unter der Annahme einer Korrelation zwischen dem Vorhandensein von HLA-Bw4 und HLA-B5 kombiniert mit einem erhöhten ACA-Titer und dem Auftreten von klinischen Manifestationen wurden in Tabelle 54 deren Signifikanzen ermittelt. Es konnte lediglich eine signifikante Korrelation ($p < 0,005$) bei erhöhtem ACA-Titer mit HLA-Bw4- und HLA-B5-Positivität bei der Konjunktivitis und Retinitis festgestellt werden.

Tabelle 51. Häufigkeiten von ACA in Abhängigkeit von klinischen Manifestationen

Klinische Manifestationen	ACA - erhöht			ACA - normal			p-Werte/ Signifikanz
	Anzahl	%	Gesamt	Anzahl	%	Gesamt	
Orale Aphthen	44	96	46	96	99	97	n.s.
Genitale Ulzera	39	87	45	61	64	96	0,005
Kutane Manifestationen¹	37	82	45	66	74	89	n.s.
- Follikulitis und sterile Pusteln	33	73	45	48	55	88	0,036
- Hautvaskulitis	14	33	42	13	15	86	0,018
- Erythema nodosum	24	55	44	25	29	87	0,004
- Pyodermie	8	19	43	15	17	87	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	8	20	41	7	8	93	n.s.
- Ulcera	4	10	42	10	11	87	n.s.
Pathergy Test positiv	14	38	37	24	33	72	n.s.
Augen Manifestationen	26	60	43	56	59	95	n.s.
Augen Manifestationen ²	23	53	43	49	52	94	n.s.
- Konjunktivitis	9	21	42	16	17	93	n.s.
- Hypopyon-Iritis	19	44	43	24	26	92	0,035
- Retinitis	19	44	43	29	31	94	n.s.
- Zentralarterienverschluss	2	5	42	4	4	91	n.s.
- Nervus Optikus Atrophie	5	12	42	2	2	91	0,032
- Visusverlust	16	37	43	24	26	92	n.s.
Arthropathien	33	73	45	40	43	93	0,001
- Objektivierbare Arthropathie	16	36	45	22	24	92	n.s.
- Nicht-objektivierbare Arthropathie	19	43	44	21	23	93	0,013
- Schwere ossäre Zeichen	7	16	44	4	4	92	0,038
Kardiale Manifestationen	0	0	40	3	3	93	n.s.
- Perikarditis	0	0	40	1	1	93	n.s.
- Endokarditis	0	0	40	1	1	93	n.s.
Lungen Manifestation	2	5	42	8	9	93	n.s.
- Restriktive Lungenfunktion	2	5	42	5	5	93	n.s.
- Pneumonie	0	0	42	2	2	93	n.s.
- Pleura exsudativa	0	0	42	1	1	93	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	1	2	42	3	3	93	n.s.
ZNS – Manifestationen	16	38	42	28	29	96	n.s.
- Objektivierbare ZNS-Zeichen	9	23	40	12	13	93	n.s.
- Zephalgien	14	33	42	25	26	96	n.s.
- Periphere Neuropathie	4	10	42	6	6	95	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	6	15	41	7	7	95	n.s.
- Sterile Meningoenzephalitis	6	14	42	5	5	94	n.s.
- Hirn-Hämorrhagien	1	2	42	0	0	94	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	7	18	40	12	13	95	n.s.
- Objektivierbare GI-Zeichen	7	18	40	9	10	94	n.s.
- Nausea	2	5	40	4	4	95	n.s.
- Ulzerative Colitis	0	0	40	1	1	94	n.s.
- GI Mucosa-Entzündung	6	15	40	8	9	94	n.s.
- Darm-Perforation	2	5	40	1	1	94	n.s.
Weichteile-Zeichen	13	30	43	17	18	95	n.s.
Nieren-Zeichen	0	0	42	1	1	95	n.s.
Sterile Prostatitis- Epididymitis *	4	24	17	6	12	50	n.s.
Vaskuläre Beteiligung	13	32	41	19	20	93	n.s.
- Phlebothrombosis	3	8	40	9	10	93	n.s.
- Augengefäßthrombose	5	13	40	4	4	93	n.s.
- Lungen-Aneurysma und Blutung	0	0	40	2	2	92	n.s.
- Nierengefäßzeichen	0	0	40	1	1	93	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	1	3	40	2	2	93	n.s.
Schwere Komplikation	14	30	46	14	14	97	0,024
- Exitus letalis	0	0	40	1	1	94	n.s.
- Erblindung	8	20	41	6	6	94	0,031
- Meningoenzephalitis	5	13	40	4	4	95	n.s.
- Lungen-Blutung	1	3	40	2	2	94	n.s.
- Darm Perforation	1	3	40	0	0	94	n.s.
- Schwere Arthropathie	6	15	40	3	3	94	0,021

Tabelle 52. Häufigkeiten von ACA- und HLA-B5-Kombination in Abhängigkeit von klinischen Manifestationen

Klinische Manifestationen	Kardirolipin-erhöht + HLA B5 positiv			Kardirolipin-normal + HLA B5 negativ			p-Werte/ Signifikanz
	Gesamt		Gesamt		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%			
Orale Aphthen	19	21	90	40	41	98	n.s.
Genitale Ulzera	17	20	85	25	40	63	n.s.
Kutane Manifestationen¹	18	21	86	24	37	65	n.s.
- Follikulitis und sterile Pusteln	15	21	71	20	37	54	n.s.
- Hautvaskulitis	8	19	42	6	36	17	n.s.
- Erythema nodosum	15	21	71	7	37	19	0,000
- Pyodermie	5	20	25	7	37	19	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	5	19	26	2	38	5	0,035
- Ulcera	1	20	5	5	37	14	n.s.
Pathergy Test positiv	8	16	50	10	31	32	n.s.
Augen Manifestationen	13	20	65	18	39	46	n.s.
Augen Manifestationen ²	11	20	55	15	39	38	n.s.
- Konjunktivitis	6	19	32	5	38	13	n.s.
- Hypopyon-Iritis	9	20	45	8	38	21	n.s.
- Retinitis	11	20	55	12	39	31	n.s.
- Zentralarterienverschluss	1	19	5	2	38	5	n.s.
- Nervus Optikus Atrophie	2	19	11	0	38	0	n.s.
- Visusverlust	8	20	40	8	38	21	n.s.
Arthropathien	16	21	76	17	38	45	0,020
- Objektivierbare Arthropathie	8	21	38	13	38	34	n.s.
- Nicht-objektivierbare Arthropathie	10	20	50	6	38	16	0,012
- Schwere ossäre Zeichen	3	20	15	3	38	8	n.s.
Kardiale Manifestationen	0	18	0	2	37	5	n.s.
- Perikarditis	0	18	0	0	37	0	n.s.
- Endokarditis	0	18	0	1	37	3	n.s.
Lungen Manifestation	2	19	11	3	38	8	n.s.
- Restriktive Lungenfunktion	2	19	11	2	38	5	n.s.
- Pneumonie	0	19	0	1	38	3	n.s.
- Pleura exsudativa	0	19	0	1	38	3	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	1	19	5	0	38	0	n.s.
ZNS – Manifestationen	5	18	28	11	40	28	n.s.
- Objektivierbare ZNS-Zeichen	2	18	11	3	39	8	n.s.
- Zephalgien	5	18	28	10	40	25	n.s.
- Periphere Neuropathie	1	18	6	2	40	5	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	2	18	11	3	39	8	n.s.
- Sterile Meningoenzephalitis	2	18	11	2	39	5	n.s.
- Hirn-Hämorrhagien	0	18	0	0	39	0	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	4	18	22	6	39	15	n.s.
- Objektivierbare GI-Zeichen	4	18	22	4	38	11	n.s.
- Nausea	1	18	6	3	39	8	n.s.
- Ulzerative Colitis	0	18	0	0	38	0	n.s.
- GI Mucosa-Entzündung	4	18	22	3	38	8	n.s.
- Darm-Perforation	0	18	0	1	38	3	n.s.
Weichteile-Zeichen	6	19	32	8	39	21	n.s.
Nieren-Zeichen	0	18	0	0	39	0	n.s.
Sterile Prostatitis- Epididymitis *	2	10	20	2	14	14	n.s.
Vaskuläre Beteiligung	8	19	42	6	38	16	0,049
- Phlebothrombosis	2	18	11	3	38	8	n.s.
- Augengefäßthrombose	3	18	17	1	38	3	n.s.
- Lungen-Aneurysma und Blutung	0	18	0	0	38	0	n.s.
- Nierengefäßzeichen	0	18	0	0	38	0	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	0	18	0	1	38	3	n.s.
Schwere Komplikation	8	21	38	8	41	20	n.s.
- Exitus letalis	0	18	0	1	38	3	n.s.
- Erblindung	5	19	26	4	38	11	n.s.
- Meningoenzephalitis	2	18	11	2	39	5	n.s.
- Lungen-Blutung	1	18	6	0	38	0	n.s.
- Darm Perforation	0	18	0	0	38	0	n.s.
- Schwere Arthropathie	3	18	17	2	38	5	n.s.

Tabelle 53. Häufigkeiten von ACA- und HLA-Bw4-Kombination in Abhängigkeit von klinischen Manifestationen

Klinische Manifestationen	Kardirolipin-erhöht + HLA Bw4 positiv			Kardirolipin-normal + HLA Bw4 negativ			p-Werte/ Signifikanz
	Anzahl	%	Gesamt	Anzahl	%	Gesamt	
Orale Aphthen	28	30	93	11	11	100	n.s.
Genitale Ulzera	25	29	86	8	11	73	n.s.
Kutane Manifestationen¹	23	29	79	6	11	55	n.s.
- Follikulitis und sterile Pusteln	20	29	69	4	11	36	n.s.
- Hautvaskulitis	10	26	38	3	11	27	n.s.
- Erythema nodosum	17	28	61	4	11	36	n.s.
- Pyodermie	6	27	22	1	11	9	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	6	26	23	1	11	9	n.s.
- Ulcera	1	26	4	2	11	18	n.s.
Pathergy Test positiv	11	23	48	2	9	22	n.s.
Augen Manifestationen	17	28	61	4	11	36	n.s.
Augen Manifestationen ²	15	28	54	3	11	27	n.s.
- Konjunktivitis	6	27	22	1	11	9	n.s.
- Hypopyon-Iritis	12	28	43	3	11	27	n.s.
- Retinitis	14	28	50	0	11	0	0,003
- Zentralarterienverschluss	1	27	4	0	11	0	n.s.
- Nervus Optikus Atrophie	3	27	11	0	11	0	n.s.
- Visusverlust	12	28	43	1	11	9	n.s.
Arthropathien	22	30	73	4	11	36	n.s.
- Objektivierbare Arthropathie	12	30	40	3	11	27	n.s.
- Nicht-objektivierbare Arthropathie	12	29	41	1	11	9	n.s.
- Schwere ossäre Zeichen	4	29	14	1	11	9	n.s.
Kardiale Manifestationen	0	25	0	0	11	0	n.s.
- Perikarditis	0	25	0	0	11	0	n.s.
- Endokarditis	0	25	0	0	11	0	n.s.
Lungen Manifestation	2	26	8	1	11	9	n.s.
- Restriktive Lungenfunktion	2	26	8	0	11	0	n.s.
- Pneumonie	0	26	0	0	11	0	n.s.
- Pleura exsudativa	0	26	0	0	11	0	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	1	26	4	0	11	0	n.s.
ZNS – Manifestationen	10	26	38	2	11	18	n.s.
- Objektivierbare ZNS-Zeichen	4	24	17	1	11	9	n.s.
- Zephalgien	9	26	35	2	11	18	n.s.
- Periphere Neuropathie	1	26	4	1	11	9	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	4	25	16	0	11	0	n.s.
- Sterile Meningoenzephalitis	3	26	12	0	11	0	n.s.
- Hirn-Hämorrhagien	0	26	0	0	11	0	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	4	25	16	2	11	18	n.s.
- Objektivierbare GI-Zeichen	4	25	16	1	11	9	n.s.
- Nausea	1	25	4	1	11	9	n.s.
- Ulzerative Colitis	0	25	0	0	11	0	n.s.
- GI Mucosa-Entzündung	4	25	16	0	11	0	n.s.
- Darm-Perforation	0	25	0	1	11	9	n.s.
Weichteile-Zeichen	9	27	33	2	11	18	n.s.
Nieren-Zeichen	0	26	0	0	11	0	n.s.
Sterile Prostatitis- Epididymitis *	3	11	27	1	7	14	n.s.
Vaskuläre Beteiligung	9	26	35	2	11	18	n.s.
- Phlebothrombosis	2	25	8	2	11	18	n.s.
- Augengefäßthrombose	3	25	12	0	11	0	n.s.
- Lungen-Aneurysma und Blutung	0	25	0	0	11	0	n.s.
- Nierengefäßzeichen	0	25	0	0	11	0	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	0	25	0	0	11	0	n.s.
Schwere Komplikation	9	30	30	0	11	0	n.s.
- Exitus letalis	0	25	0	0	11	0	n.s.
- Erblindung	6	26	23	0	11	0	n.s.
- Meningoenzephalitis	3	25	12	0	11	0	n.s.
- Lungen-Blutung	1	25	4	0	11	0	n.s.
- Darm Perforation	0	25	0	0	11	0	n.s.
- Schwere Arthropathie	3	25	12	0	11	0	n.s.

Tabelle 54. Häufigkeiten von ACA-, HLA-B5 und HLA-Bw4-Kombination in Abhängigkeit von klinischen Manifestationen

Klinische Manifestationen	Kardiolipin-erhöht + HLA B5 positiv + HLA Bw4 positiv			Kardiolipin-normal + HLA B5 negativ + HLA Bw4 negativ			p-Werte/ Signifikanz
	Gesamt		Gesamt		Gesamt		
	Anzahl	%	Anzahl	%			
Orale Aphthen	18	20	90	8	8	100	n.s.
Genitale Ulzera	16	19	84	6	8	75	n.s.
Kutane Manifestationen¹	17	20	85	4	8	50	n.s.
- Follikulitis und sterile Pusteln	14	20	70	3	8	38	n.s.
- Hautvaskulitis	8	18	44	2	8	25	n.s.
- Erythema nodosum	14	20	70	3	8	38	n.s.
- Pyodermie	5	19	26	1	8	13	n.s.
- Superfizielle Thrombophlebitis	5	18	28	1	8	13	n.s.
- Ulcera	1	19	5	1	8	13	n.s.
Pathergy Test positiv	8	15	53	2	7	29	n.s.
Augen Manifestationen	13	19	68	2	8	25	n.s.
Augen Manifestationen²	11	19	58	1	8	13	0,043
- Konjunktivitis	6	18	33	1	8	13	n.s.
- Hypopyon-Iritis	9	19	47	1	8	13	n.s.
- Retinitis	11	19	58	0	8	0	0,008
- Zentralarterienverschuß	1	18	6	0	8	0	n.s.
- Nervus Optikus Atrophie	2	18	11	0	8	0	n.s.
- Visusverlust	8	19	42	0	8	0	n.s.
Arthropathien	15	20	75	4	8	50	n.s.
- Objektivierbare Arthropathie	7	20	35	3	8	38	n.s.
- Nicht-objektivierbare Arthropathie	9	19	47	1	8	13	n.s.
- Schwere ossäre Zeichen	2	19	11	1	8	13	n.s.
Kardiale Manifestationen	0	17	0	0	8	0	n.s.
- Perikarditis	0	17	0	0	8	0	n.s.
- Endokarditis	0	17	0	0	8	0	n.s.
Lungen Manifestation	2	18	11	0	8	0	n.s.
- Restriktive Lungenfunktion	2	18	11	0	8	0	n.s.
- Pneumonie	0	18	0	0	8	0	n.s.
- Pleura exsudativa	0	18	0	0	8	0	n.s.
- Lungen Hämorrhagien	1	18	6	0	8	0	n.s.
ZNS – Manifestationen	5	17	29	1	8	13	n.s.
- Objektivierbare ZNS-Zeichen	2	17	12	0	8	0	n.s.
- Zephalgien	5	17	29	1	8	13	n.s.
- Periphere Neuropathie	1	17	6	0	8	0	n.s.
- EEG oder MNR pathologisch	2	17	12	0	8	0	n.s.
- Sterile Meningoenzephalitis	2	17	12	0	8	0	n.s.
- Hirn-Hämorrhagien	0	17	0	0	8	0	n.s.
Gastrointestinale Zeichen	4	17	24	2	8	25	n.s.
- Objektivierbare GI-Zeichen	4	17	24	1	8	13	n.s.
- Nausea	1	17	6	1	8	13	n.s.
- Ulzerative Colitis	0	17	0	0	8	0	n.s.
- GI Mucosa-Entzündung	4	17	24	0	8	0	n.s.
- Darm-Perforation	0	17	0	1	8	13	n.s.
Weichteile-Zeichen	6	18	33	2	8	25	n.s.
Nieren-Zeichen	0	17	0	0	8	0	n.s.
Sterile Prostatitis- Epidydimitis *	2	10	20	1	5	20	n.s.
Vaskuläre Beteiliauna	8	18	44	1	8	13	n.s.
- Phlebothrombosis	2	17	12	1	8	13	n.s.
- Augengefäßthrombose	3	17	18	0	8	0	n.s.
- Lungen-Aneurysma und Blutung	0	17	0	0	8	0	n.s.
- Nierengefäßzeichen	0	17	0	0	8	0	n.s.
- Gehirngefäßzeichen	0	17	0	0	8	0	n.s.
Schwere Komplikation	7	20	35	0	8	0	n.s.
- Exitus letalis	0	17	0	0	8	0	n.s.
- Erblindung	5	18	28	0	8	0	n.s.
- Meningoenzephalitis	2	17	12	0	8	0	n.s.
- Lungen-Blutung	1	17	6	0	8	0	n.s.
- Darm Perforation	0	17	0	0	8	0	n.s.
- Schwere Arthropathie	2	17	12	0	8	0	n.s.

Hinsichtlich der Prognose der Erkrankung wurde in Tabelle 55 die Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines erhöhten ACA-Titers kombiniert mit dem Vorhandensein von HLA-B5 und oder HLA-Bw4 und des Alters bei Erstmanifestation und der Dauer der Entwicklungszeit untersucht. Dabei konnte keine signifikante Korrelation festgestellt werden.

Tabelle 55. Ergebnisse von ACA-, HLA-B5 und HLA-Bw4-Kombination in Abhängigkeit von Alter bei Erstmanifestation und Entwicklungszeit

	Kardiolipin-erhöht + HLA B5 positiv	Kardiolipin-normal + HLA B5 negativ	Signifikanz
Alter bei Erstmanifestation (Median)	20 Jahre	20 Jahre	n.s.
Entwicklungszeit (Median)	19,5 Monate	19,5 Monate	n.s.
	Kardiolipin-erhöht + HLA Bw4 positiv	Kardiolipin-normal + HLA Bw4 negativ	Signifikanz
Alter bei Erstmanifestation (Median)	22 Jahre	25 Jahre	n.s.
Entwicklungszeit (Median)	21 Monate	12 Monate	n.s.
	Kardiolipin-erhöht + HLA B5 positiv + HLA Bw4 positiv	Kardiolipin-normal + HLA B5 negativ + HLA Bw4 negativ	Signifikanz
Alter bei Erstmanifestation (Median)	22,5 Jahre	25 Jahre	n.s.
Entwicklungszeit (Median)	15 Monate	11 Monate	n.s.

In Tabelle 56 werden die Häufigkeiten von erhöhten Antikardiolipin-Antikörper-Titer (ACA) beim Morbus Adamantiades-Behçet international verglichen. Die in unserem Patientenkollektiv beobachtete Häufung eines erhöhten ACA-Titers von 32,1 % liegt im internationalen Durchschnitt.

Tabelle 56. Internationaler Vergleich der Häufigkeit der Antikardiolipin-Antikörper (ACA) beim Morbus Adamantiades-Behçet

Population	Studien	Jahr	Zahl der Patienten	Positive ACA		IgG	IgM	IgG + IgM
				n	%			
Oman	[98]	2002	34	11	32,0	5	6	1
Griechenland	[95]	1984	25	2	8,0		2	
Saudi Arabien	[12]	1993	44	20	45,5	10	4	6
Israel	[176]	1999	25	10	40,0	10	0	0
Türkei	[30]	1993	72	13	18,1			
England	[144]	1984	70	13	18,6	7	3	3
Deutschland	[333]	1993	30	14	46,7	3	9	2
Spanien	[218]	1997	34	9	26,0			
Italien	[248]	1992	35	14	46,7	3	9	2
	[212]	1997	30	2	7,0			
Brasilien	[240]	1989	20	7	35,0	3	3	1

VIII. DISKUSSION

Die Grundlage dieser Arbeit waren klinische Beobachtungen aus einem 590 Patienten umfassenden Kollektiv mit Morbus Adamantiades-Behçet aus dem gesamten Bundesgebiet bis zum Jahre 2005. Dabei wurden Daten über die Häufigkeit, der Prävalenz, dem klinischen Verlauf und der Prognose der in Deutschland seltenen Erkrankung erhoben. HLA-Antigen- und Antikardiolipin-Antikörper-Analysen zeigten eine Bedeutung als Faktoren für die Prognose der Erkrankung. Historische Beobachtungen dieser Arbeit wurden zur Ätiologiefindung der Erkrankung gemacht. Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden mit Beobachtungen aus der Literatur verglichen, die nach Möglichkeit vollständig erfasst wurde.

In der Diskussion wird die Bedeutung der klinischen Befunde kritisch beurteilt. Mit den erfassten medizinischen und historischen Daten aus der Literatur wurde ein Konzept über die geografische Herkunft des unbekanntes für die Erkrankung vermuteten Umweltfaktors erörtert.

Diagnosekriterien

International werden keine einheitlichen Diagnosekriterien verwendet, da das klinische Bild der Erkrankung in verschiedenen ethnischen Populationen und Regionen der Welt sich teilweise gravierend voneinander unterscheidet. Daher haben sich regional verschiedene Kriterien zur Diagnosestellung etabliert, deren Vereinheitlichung sich Gruppen wie die „International Study Group for Behçet’s disease“ zur Aufgabe gemacht haben [147,148]. Seit den letzten Jahrzehnten wurde diverse Vorschläge in diese Richtung gemacht [41,80,81,89,90,147,148,194,225], dennoch hat sich bis dato kein Diagnoseschema international durchgesetzt. Die häufigste Anwendung international finden die CART-Methode von Davatchi et al. [80] und die der Internationalen Gruppe [147]. Die Etablierung eines international Angewandten Kriteriumschemas wäre notwendig, da so derzeit die Durchführung von sauberen Vergleichsstudien erschwert wird. Seit den letzten Jahren hat die internationale Gruppe um Davatchi versucht die Kriterien des ICBBD zu revidieren in dem durch gleichzeitige Einbringung der CART-Methode (Tree-Schema-Methode) und der ICBBD-Kriterien zusätzlich eine neues Schema mit zwei Formaten (doppeltes Tree-Schema) entstehen soll. Die Daten dieser 2006 in Lissabon auf dem „12ten Internationalen Konferenz der Behçet-Erkrankung“ veröffentlichten internationalen Studie wurden von der türkischen Delegation angezweifelt und verworfen, sodass daran aktuell international vorschlagend weitergearbeitet wird.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet klinisch durch erfahrene Ärzte diagnostiziert. Dabei wurde im Anschluss die Sensitivität verschiedener Diagnosekriterien an unser Kollektiv ermittelt. Die Methode von Dilsen et. zeigte mit 99,8% die höchste Sensitivität, jedoch besitzt dieses bekanntermaßen auch eine sehr niedrige Spezifität. Die CART-Methode von Davatchi et al. zeigte einer Sensitivität von 89,2% und das Traditionelle Format 90,8% bei unserem Kollektiv. Die Kriterien von Cheng und Zhang und das Traditional Format zeigten eine hohe Sensitivität von über 90 %, während die Kriterien von Mason und Barnes und die des „Behçet Syndrome Research Committee of Japan“ eine niedrige Sensitivität zeigten. In dieser Hinsicht erscheinen die CART-Methode und das traditionelle Format, neben der international keinen Anklang gefundenen Methode von Cheng und Zhang, als die zur Diagnosestellung heranzuziehenden Methoden für Patientenkollektive aus Deutschland als auch, aufgrund ihrer multiethnischen

Zusammensetzung, international am meisten geeignet zu sein. Aufgrund fehlender Kontrollgruppen wurde die Spezifität nicht errechnet.

Epidemiologie

Der multiethnische Charakter Berlins als auch anderer Städte Deutschlands spiegelte sich in der multiethnischen Zusammensetzung des Patientenkollektivs wieder. Von 590 Patienten waren lediglich 227 (38,47%) Patienten deutscher Herkunft, während 267 Patienten (45,25%) türkischer und 84 Patienten (14,24%) anderer nationaler Herkunft waren. Dabei zeigte sich, dass die errechnete Prävalenz von 0,72 Patienten pro 100.000 Einwohner in Deutschland und 4,87 Patienten pro 100.000 Einwohner in Berlin [239] sich im Bereich berichteter anderer Prävalenzen Westeuropas liegt (0,24-7,5 Patienten pro 100.000 Einwohner) [21,61,76,97,154,191,244,249,260,267]. Im Vergleich zu Istanbul, der Stadt mit der höchsten Prävalenz weltweit [32], war die Häufigkeit der Erkrankung in Berlin etwa 86mal niedriger. Im Falle deutscher Patienten war die Häufigkeit sogar 285mal niedriger, während türkische Patienten mit 77,37 Patienten pro 100.000 Einwohner ähnlich hohe Werte wie aus der Westtürkei zeigten (20-80 Patienten pro 100.000 Einwohner)[56,86]. Der bundesweite Wert deutscher Patienten von 0,30 pro 100.000 Einwohnern ist ähnlich niedrig wie aus den USA und Großbritannien berichteten Werte (0,12-0,64 Patienten pro 100.000 Einwohner) [61,62,92,127,154,224].

Aus dem Gebiet des Persischen Golfes, in dem amerikanische Truppen stationiert sind, wurde lediglich ein Patient mit Morbus Adamantiades-Behçet berichtet. Ungefähr 700.000 US-Soldaten wurden im Zeitraum 1990-91 im Zuge der Operation „Desert Shield“ und „Desert Storm“ stationiert. Somit ergab sich eine Morbidität von 0,14 pro 100.000 Einwohner innerhalb des US-amerikanischen Truppenkontingentes. Diese Zahl ist ähnlich niedrig der Prävalenz des Morbus Adamantiades-Behçet in den USA in Minnesota 0,33 pro 100.000 Einwohner als auch mit dem landesweiten Wert von 0,12 pro 100.000 Einwohnern [62,224].

Während in unserem Kollektiv zwei Patienten aus Korea und fünf aus Vietnam beobachtet werden konnten, war kein Patient in unserem Kollektiv aus Japan stammend, einem Land mit einer ebenfalls in der Literatur berichteten hohen Prävalenz von 0,23-30,50 Patienten pro 100.000 Einwohner [141,181,217,230]. Außerhalb Japans wurde bis dato nur sehr wenige Patienten berichtet. Aus Guadeloupe, Französische Antillen, Karibik wurde ein afro-japanischer Patient berichtet, dessen Großmutter japanischer Herkunft war [181] und aus Brasilien ein weiterer Patient japanischer Herkunft neben dreier nicht-japanischen Patienten aus Asien [39]. Interessanterweise wurden aus anderen Teilen der Welt keine weiteren Japanische Patienten berichtet. So wurde aus Hawaii, einer Inselgruppe mit traditionell starker japanischer Minderheit von 217.307 Einwohnern seit 1975 [141] bis dato kein Patient berichtet, als auch keine japanische Patienten bzw. Patienten mit japanischer Herkunft in Studien aus dem kontinentalen Teil der USA berichtet wurden [183,184]. Somit wurden bis dato lediglich zwei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet mit ethnisch japanischer Herkunft in der „Neuen Welt“ diagnostiziert und publiziert.

Während weltweit auf der Nordhalbkugel die Prävalenz der Erkrankung von Norden nach Süden steigt ist in Japan gegenteiliges berichtet worden. So beträgt die Prävalenz im Norden Japans auf der Insel Hokkaido 30,5 Patienten pro 100.000 Einwohner, während sie im Süden in Kyushu lediglich 0,99 Patienten pro 100.000 Einwohner beträgt [217]. In Japan kann man also von einem Nord-Süd Gefälle sprechen. Bezüglich der hohen Prävalenz in Hokkaido in Nord-Japan ist anzumerken, dass dort die große Minderheit der Ainu-Population beheimatet

ist. Diese Population ist als Urvolk Japans bekannt und lebt auf der Insel Hokkaido schon lange vor der Einwanderung der heutigen Bevölkerungsmehrheit Japans aus Kontinentalasien [99]. Immunogenetische Ähnlichkeiten als auch historische Studien gaben Grund für die Annahme einer nicht-mongoloiden und eventuell mediterranen Herkunft der Ainu aus historischer Vorzeit [289].

Vier Patienten aus unserem Kollektiv waren schwarzafrikanischer Herkunft. Wenige negroide Patienten werden in der Literatur berichtet. Aus England wurden vier Patienten aus Jamaika, drei Patienten aus Nigeria und einer aus Sierra Leone berichtet [251]. Aus Guadeloupe in der Karibik wurden 13 Patienten mit afrokaribischer Herkunft berichtet, einer von ihnen war, wie vorher erwähnt, halb japanischer Herkunft [181]. Aus Senegal wurden 17 negroide Patienten berichtet [88], und aus Südafrika fünf [50]. Aus Äthiopien [131], Brasilien [39] und aus England [293] wurde je ein weiterer Patient berichtet.

Ein Patient unseres Kollektivs stammte aus Kuba und weiterer aus Mexiko. Über Mexiko wurde interessanterweise berichtet, dass Nativ-Amerikaner (Nordamerikanische Indianer) eine hohe Prävalenz an HLA-B51 haben, aber bis dato kein indianischer Patient mit Morbus Adamantiades-Behçet berichtet wurde [306]. Allerdings wurden Mestizo-Patienten aus Mexiko berichtet, eine Population deren proportionale genetische Zusammensetzung aus 56 % Nordamerikanisch-Indianischen (Native American Indians), 40 % europäischen (Caucasian) und 4 % afrikanischen Genen zusammengesetzt ist [286]. Bekannterweise besteht eine genetische Verwandtschaft zwischen Nordamerikanischen Indianern und Asiaten. Während der Eiszeit wanderten Völkerschaften aus Ostasien über die zugefrorene Behring-Straße von Sibirien aus nach Alaska rüber. Diese Beobachtungen lassen trotz einer genetischer Prädisposition bei den Indianern und dem Fehlen der Erkrankung auf einen ebenfalls dort fehlenden umweltfaktoriellen Faktor vermuten. Andererseits wurde von Nordeuropäischen Patienten mit mehrfacher positiver Familienanamnese, gleichen HLA-Haplotyp und gleichem Lebensort über nicht betroffene Familienmitglieder berichtet [105].

Für das Jahr 2004 konnte eine Inzidenz des Morbus Adamantiades-Behçet von 0,06 pro 100.000 Einwohner für das gesamte Bundesgebiet (51 Neudiagnosen unseren Kollektivs auf 82.500.849 Einwohner [55]) ermittelt werden. Für Berlin konnte 2004 eine Inzidenz von 0,24 pro 100.000 Einwohner ermittelt werden (8 Neudiagnosen auf 3.391.344 Einwohner). Zur Inzidenz konnten wenige Daten in der Literatur gefunden werden. Aus der West-Schweiz wurde eine Inzidenz von 0,46-0,65 pro 100.000 Einwohner pro Jahr für okuläre Manifestationen aus dem Jahr 2002 berichtet [21]. Aus Nordwesten Spaniens in der Lugo-Region wurde eine Inzidenz 0,66 pro 100.000 Einwohner aus den Jahren 1988-1997 berichtet [124]. Damit lag die Zahl der Neuerkrankungen in Deutschland international verglichen niedriger. Die scheinbar rückläufige Inzidenz in Abbildung 27 ab dem Jahr 2004 hängt mit der Nichterfassung aller neuen Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet und erbrachter Meldung an das Register nach 2005 zusammen.

Im Geschlechtsvergleich des Gesamtkollektivs war ein leichter Männerüberhang zu beobachten (1,4:1 Männer/Frauen). Die Zahl ähnelt berichteter Verteilungen in Westeuropa (85,124,167,243,261,313). Aus Ost- und Südosteuropa wurden Werte von 1,93-2,18:1 (Männer/Frauen) berichtet [14,256,343]. Aus Belgrad in Serbien wurde (in den Tabellen dieser Arbeit wurde wegen des damaligen Zeitpunktes - 1998 - der Studien auch der damalig aktuelle und offizielle Staatsname Jugoslawien angegeben) eine Geschlechtsverteilung von 2:1 berichtet [201]. Rumänische Daten zeigten dabei mit 1,25:1 (Männer/Frauen) eine Ausnahme dieser Gemeinsamkeit [292]. Die Geschlechtsverteilung innerhalb der Endemiegebiete fiel in der Vergangenheit um ein mehrfaches zu Gunsten der Männer aus

[331]. Neuere Studien mit größeren Patientenkollektiven zeigten eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung [82,130,217]. Aus dem Vorderen Orient wurden die höchsten Werte männlicher Verteilung berichtet (2,3-11,0:1 Männer/Frauen) [9,10,11,52,177]. Aus Korea, China, Südafrika, Schweden, Schottland, Indien (0,21:1 Männer/Frauen), Mexiko und den USA wurden zahlenmäßig mehr Frauen in ihren Kollektiven berichtet [34,66,97,150,154,258,286,324]. Hierbei konnte kein geografisches Verteilungsmuster erkannt werden, sodass global eine gleichmäßige Verteilung der Erkrankung mit Zunahme von Publikationen in der Zukunft zu erwarten ist. Die in Studien beobachtete Androtropie aus dem Vorderen Orient kann durch die in der Vergangenheit spekulierten Erklärungsversuche der dortigen kulturellen und familiärer Sitten, und dadurch angenommenen selteneren Arzt-Konsultation weiblicher Patienten, wegen auch anders berichtender Studien aus Oman, Türkei und Iran nicht erklärt werden [82,98,130,271,325].

Die Erkrankung manifestierte sich in unserem Kollektiv geschlechts- und ethnienunabhängig überwiegend im dritten Lebensjahrzehnt (Median 26 Jahre). Eine Ausnahme bildeten Frauen aus Serbien bzw. Jugoslawien (Median 39 Jahre). Diese Beobachtungen ähneln im Ausland berichteter Studien [10,21,66,82,258,261,324]. Aus Serbien [201] wurde ebenfalls ein spätes Manifestationsalter von 44,4 Jahren im Median bei Frauen und 52,5 Jahren im Median bei Männern berichtet. Interessanterweise entwickelten türkische Patienten aus unserem Kollektiv früher die Erkrankung (Median 25 Jahre) als im Vergleich mit einer Studie aus der Heimat (Median 38,5 Jahre) [130]. Eine geringere Ärztedichte in ländlichen Regionen dieser Länder könnte eine Erklärung sein. Die Spannweite der Erstmanifestation erstreckte sich vom 1.-72. Lebensjahr. 73 Patienten (13,2%) waren unter 16 Jahre alt beim Auftreten der Erstmanifestation, 480 Patienten (86,8%) waren gleich oder älter als 16 Jahre beim Auftreten der Erstmanifestation. Ähnliches wurde in der Vergangenheit auch aus Deutschland und Brasilien berichtet [39,331]. International schwankt die prozentuale Häufigkeit juveniler Patienten zwischen 7,1 – 44,1 %. In Israel wurde mit 44,1 % die höchste Häufigkeit berichtet, USA 30,4%, Korea 22,0%, Iran 14,1%, Italien 7,6%, Marokko 7,1% [330]. Ein besonderer Fall neonataler Präsentation des Morbus Adamantiades-Behçet wurde aus Australien berichtet [156]. Ein Neugeborenes entwickelte intrauterin mukokutane Läsionen und nach der Geburt am sechsten Tag zeigten sich im kranialen Ultraschall massive Hirnblutungen, welche am neunten Tag nach Geburt nach Beendigung lebensunterstützender Maßnahmen zum Tode des Neugeborenen führten. Diese Form von intrauteriner Entwicklung der Erkrankung nennt man „transienter Morbus Adamantiades-Behçet“. Aus Frankreich wurden in einer landesweit durchgeführten Studie 55 Fälle von Morbus Adamantiades-Behçet im Kindes- bzw. Jugendalter berichtet. Erstmanifestationsalter bei diesen Fällen betrug im Median 7,5 Jahre, während die Diagnose im Median mit 11,6 Jahren gestellt werden konnte [173]. In 4,2 % innerhalb unseren Kollektivs war eine Erstmanifestation im Alter von über 50 Jahren beobachtet worden. Diese Form ist als Late-onset bekannt. In 1,6 % der Fälle einer Studie aus der Türkei mit 439 Patienten konnte ähnlich niedrig ein Erstmanifestationsalter von über 50 Jahren festgestellt werden [268]. Der Verlauf der erst spät an Morbus Adamantiades-Behçet erkrankten Patienten ist allgemeinen mit einem relativ milden Verlauf verbunden.

Die Dauer vom Erscheinen einer Erstmanifestation bis zur Vollerkrankung betrug im Median 3,0 Monate. Es wurden dabei keine geschlechts- oder nationalitätenspezifischen signifikanten Unterschiede beobachtet. Dagegen wurde in der Vergangenheit ein 4 bis 5 Jahre anhaltender Zeitraum berichtet [198]. Die Dauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung betrug im Median 36,0 Monate (3 Jahre). Sowohl der Unterschied zwischen Männer und Frauen ($p=0,002$), als auch der Unterschied zwischen Türken und Deutschen war signifikant ($p<0,001$). Bei Frauen wurde in der Regel 19,5 Monate später und bei deutschen Patienten gegenüber türkischen 26 Monate später die Diagnose gestellt. Hier könnte die in Mitteleuropa

vorherrschende Meinung eine eher mediterran-männliche Populationen betreffende Erkrankung eine verspätete Diagnose erklären.

Bei 572 Patienten wurde eine familiäre Anamnese erhoben. Bei 51 Patienten (8,9%) war eine familiäre Beteiligung mit Morbus Adamantiades-Behçet vorhanden. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen beobachtet werden, während beim Vergleich zwischen Erwachsenen und Jugendlichen bzw. Kindern und bei Vergleich zwischen türkischen und deutschen Patienten signifikante Unterschiede beobachtet wurden. Während bei lediglich 2,3 % der deutschen Patienten ein familiäres Vorkommen der Erkrankung zu beobachten war, war bei türkischen Patienten eine Häufung von 14,2 % zu beobachten. Bei der altersspezifischen Unterscheidung zwischen deutschen und türkischen Patienten konnten signifikante Unterschiede beobachtet werden. In beiden Gruppierungen waren jeweils deutlich häufiger türkische Patienten mit familiärer Häufung registriert worden, bei den Jugendlichen türkischen Patienten waren sogar 42,9 Patienten (vs. 8,6% deutsche Jugendliche) mit familiärer Beteiligung. Diese Daten zeigen eine ähnliche Relation mit berichteten Studien aus Deutschland und der Türkei [8,148,331,339]. Akpolat et al. [8] aus der Türkei beobachteten in 8,7 % der Patienten eine familiäres Vorkommen der Erkrankung. Interessanterweise waren in dieser Studie Patienten mit familiärer Beteiligung mit 7,4 % von vaskulärer Beteiligung an der Erkrankung betroffen gegenüber 28,8 % ohne positive Familienanamnese. In einer Skandinavischen Familie litten 3 von 12 Familienmitgliedern an Morbus Adamantiades-Behçet [105]. Vier Mitglieder der Familie inklusive der drei Patienten hatten rezidivierende Aphthen. Diese vier Familienmitglieder hatten den HLA-Haplotyp HLA-A2, B15, Cw3 und DR4. Ein weiteres Familienmitglied mit demselben Haplotyp zeigte interessanterweise keine Symptome der Erkrankung. Möglicherweise interagiert genetische Prädisposition mit der Manifestation einzelner Symptome der Erkrankung.

In 12,2 % der Patienten war ein schwerer Verlauf der Erkrankung zu beobachten, in sechs Fällen war der Verlauf tödlich. Davon waren 5 Patienten deutscher und eine Patientin griechischer Herkunft. Die Todesrate von 1,39 % bei unseren Patienten bewegt sich international verglichen im unteren Bereich 0 – 6,3 % [13,61,85,160,217,238,249,267,313]. Es bestand ein signifikanter Unterschied ($p < 0,005$) zwischen Männern und Frauen bei Erblindung, welches auch die häufigste ernste Komplikation mit 8,6 % war. 29 Männer und 8 Frauen erblindeten im Verlauf der Erkrankung. 4,7 % der Patienten entwickelten eine Meningoenzephalitis. Diese Werte waren niedriger als in berichteten Studien aus der Vergangenheit [45,140,142,192,246]. 1,2 % der Patienten erlitten Lungenblutungen, 0,5 % der Patienten wiesen eine Darmperforation auf und 3,3 % hatten einen schweren Gelenkbefall. Männer zeigten keine schlechtere Prognose als Frauen, wie früher anders berichtet wurde [195,283,322,323,331]. Bei den untersuchten Häufigkeiten der Erst- und Zweitmanifestationsform einzelner Populationen unseres Kollektivs konnten keine Unterschiede innerhalb der einzelnen Populationen bei der Art des Erstsymptoms festgestellt werden. Bei der Art des Zweitsymptoms konnten drei Unterschiede innerhalb der einzelnen Populationen festgestellt werden. Türkische Patienten entwickelten als Zweitsymptom öfter Augenmanifestationen gegenüber deutschen Patienten (18,0 vs. 11,5 %), Frauen entwickelten deutlich häufiger als Zweitsymptom Genitalulzera als Männer (41,9 vs. 21,0 %) und Männer entwickelten als Zweitsymptom häufiger Augenmanifestationen gegenüber Frauen (18,9 vs. 13,0 %). Im internationalen Vergleich traten orale Aphthen als erste Manifestationsform in unserem Kollektiv mit 83,8 % deutlich häufiger auf als im internationalen Durchschnitt mit 57,1 %, bei denen jedoch auch die Aphthen als häufigste erste Manifestationsform auftraten. Unsere Daten ähneln denen aus der Türkei und Iran [130,277]. Für die Häufigkeiten der Zweitmanifestationsart gibt es in der Literatur keine vergleichbaren Daten. Bei der Dauer von Erstmanifestation zur Diagnosestellung in Abhängigkeit zur Art des Erstsymptoms

betrug der Zeitraum bei Thrombophlebitis 1,1 Jahre, bei Genitalulzera 2,2 Jahre, bei oralen Aphthen 3,0 Jahre und bei Gelenkmanifestation 5,0 Jahre. Orale Aphthen und insbesondere Gelenkmanifestationen verzögerten die Diagnosestellung, während kutane und okuläre Manifestationen sie beschleunigten. Dies wurde auch in der Vergangenheit berichtet [331]. Von entscheidender Bedeutung für die Erkrankung ist frühe Diagnosestellung. Langjährige Phasen meist monosymptomatischen Charakters führen bei deutschen und weiblichen Patienten zu einer verzögerten Diagnose, die zu spät behandelt zu irreversiblen Funktionsstörungen führen können. Die ersten Jahre der Erkrankung sind dabei prognostisch besonders wichtig. Die frühe Behandlung der Erkrankung kann zu einer Verkürzung der Schubdauer, zu einem Rückgang der Schubfrequenz und sogar zu einer Vollremission führen [196,342], die so irreversiblen Funktionsstörungen rechtzeitig entgegenwirkt [314]. Aus der Türkei wurde eine Korrelation zwischen psychisch stressvollen Lebensereignissen, Angstzuständen und Depression mit dem Wiederscheinen von Krankheitssymptomen des Morbus Adamantiades-Behçet nach symptomfreien Intervallen berichtet [163].

Klinische Symptomatik

Die beobachteten klinischen Symptome in unserem Kollektiv zeigten größtenteils ähnlich hohe Häufigkeiten wie mit dem internationalen Durchschnitt [13,14,19,29,34,39,42,57,59,62,65,66,75,84,108,115,130,134,181,189,210,211,217,238,242,249,258,261,275,277,280,284,292,297,300,310,313].

Orale Aphthen, kutane Manifestationen, Genitalulzera, Augenmanifestationen und Gelenkmanifestationen waren die häufigsten Symptome. Orale Aphthen waren mit Abstand das häufigste Symptom 98,6%, was im internationalen Vergleich mit 98,5 % im Durchschnitt übereinstimmte. Genitalulzera wurden mit 65,1 % in unserem Kollektiv weniger als im internationalen Durchschnitt mit 80,5% beobachtet. Etwa dreimal weniger wurden Lungenmanifestationen bei unserem Kollektiv im Vergleich zum Durchschnitt beobachtet (3,6 % vs. 9,0). Am meisten ähnelten unsere Beobachtungen hinsichtlich der Häufung mukokutaner Manifestationen mit denen aus Frankreich [261,313].

Dennoch bestehen regional große Unterschiede in der Häufung einzelner Manifestationen. Während in Spanien, Portugal und Italien über 90 % Genitalulzera an Patienten beobachtet wurden [108,242,249,297], konnten in China, Iran, Frankreich, Taiwan, Brasilien und Rumänien zwischen 56-65 % beobachtet werden. Arbeiten aus Afrika wiederum mit schwarzen Patienten zeigten ähnliche Häufungen einzelner Manifestationen wie aus Westeuropa. Aus Senegal wurden an 17 schwarzen Patienten 94,1 % mukokutane Läsionen, 58,8 % okuläre Manifestationen, 47,0 % arthritische Manifestationen, 11,8 % gastrointestinale Manifestationen berichtet [88]. Neurologische Manifestationen mit 47,0 %, psychiatrische Symptome mit 41,2 % und vaskuläre Beteiligung mit 35,3 % fielen jedoch deutlich höher als in Europa aus. Diese Häufungen ähneln Beobachtungen ebenfalls anderer negroider Patienten aus Guadeloupe in der Karibik [181]. Dort hatten 7 von 13 Patienten neurologische Manifestationen (53,8 %). Aus London wurde ein negroider westafrikanischer Patient mit einer gastrointestinalen Perforation berichtet [293]. Aus Addis-Abeba in Äthiopien wurde ein zwanzig Jahre alter schwarzer Patient mit schmerzhaften Genitalulzera, aphthösen Läsionen und einer rezidivierenden Panuveitis berichtet [131]. Weitere fünf Patienten wurden aus Südafrika berichtet [150]. Alle fünf Patienten hatten mukokutane Läsionen, einer neurologische Manifestationen, keiner jedoch Uveitis oder andere okuläre Manifestationen.

Die kutanen Manifestationen waren mit 80,1 % das zweithäufigste Symptom nach den oralen Aphthen. Innerhalb der kutanen Manifestationen waren Follikulitis bzw. sterile Pusteln und

Erythema nodosum am häufigsten vertreten. Dies ähnelte auch mit dem internationalen Vergleich. Die niedriger beobachtete Pathergie-Reaktion in unserem Kollektiv könnte durch international nicht standardisierte Testverfahren erklärt werden.

Innerhalb der Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen türkischen und deutschen Patienten konnten keine signifikanten Unterschiede beobachtet werden. Innerhalb der Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen im Vergleich zwischen weiblichen und männlichen Patienten jedoch konnten signifikante Unterschiede bei Genitalulzera, Follikulitiden und der superfiziellen Thrombophlebitis beobachtet werden. Bei Frauen wurden häufiger Genitalulzera beobachtet, während bei Männern häufiger Follikulitis und superfizielle Thrombophlebitis auftraten. Letzteres wurde auch in der Vergangenheit berichtet [331]. Der weitere getrennte Geschlechtsvergleich jeweils innerhalb deutscher und türkischer Patienten ergab diverse Unterschiede. Deutsche Frauen waren häufiger von Genitalulzera betroffen als deutsche Männer, bei deutschen Männern traten häufiger Follikulitis und superfizielle Thrombophlebitis als bei deutschen Frauen auf. Bei türkischen Männern traten ebenfalls häufiger superfizielle Thrombophlebitis als bei ihren Landsfrauen auf. Diese Beobachtungen zeigen, dass die Häufungen innerhalb der mukokutanen Manifestationen ethnienunabhängig auftraten, während innerhalb der Geschlechter verglichen bei Männern häufiger kutane Manifestationen beobachtet wurden, und bei Frauen häufiger Genitalulzera zu beobachten waren. Ähnliche Beobachtungen aus der Vergangenheit wurden nicht berichtet, da meistens nationalitätsabhängige Unterschiede bei der Häufigkeit mukokutaner Manifestationen beobachtet wurden [331].

Im Vergleich der Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen zwischen juvenilen Patienten weiblichen und männlichen Geschlechtes Unterschiede bei Follikulitiden und bei den Pyodermien beobachtet werden, bei denen die Jungen ebenfalls wie bei den Erwachsenen häufiger als Mädchen betroffen waren. Im Vergleich der Häufigkeiten der mukokutanen Manifestationen zwischen juvenilen und adulten Patienten konnten dabei Unterschiede bei den Pyodermien und dem Pathergie-Phänomen beobachtet werden. Kinder und Jugendliche zeigten häufiger Pyodermien als Erwachsene, während Erwachsene häufiger positiv bei der Pathergie-Testung reagierten. Hierfür gibt es aus der Vergangenheit ebenfalls keine vergleichbaren Daten.

Neben den dermatologischen bzw. mukokutanen Manifestationen gab es eine Vielzahl von weiteren Symptomen. Am häufigsten von denen traten Augenmanifestationen mit 64,0 % und Gelenkmanifestationen mit 52,9 % auf. Es konnten dabei höchstsignifikante Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Patienten hinsichtlich der Häufigkeit einzelner okulärer Manifestationsformen beobachtet werden. Bei allen okulären Manifestationsformen waren Männer häufiger betroffen. Zusätzlich waren Männer häufiger betroffen von kardialen und vaskulären Manifestationen, während Frauen häufiger neurologische Manifestationen zeigten. Hinsichtlich der kardialen und okulären Manifestationen wurde aus der Vergangenheit ähnliches berichtet [331]. Zwischen deutschen und türkischen Patienten konnte ein Unterschied hinsichtlich der Häufung von objektivierbaren Gelenkmanifestationen beobachtet werden, bei dem deutsche Patienten häufiger betroffen waren. Die in der Vergangenheit berichtete signifikant höhere Häufigkeit von okulären Manifestationen bei türkischen gegenüber deutschen Patienten konnte in dieser Arbeit nicht beobachtet werden [331]. Osteuropäische Juden (Ashkenazi) aus Israel zeigten 28 % Augenmanifestationen gegenüber 0 % bei sephardischen Juden [24,25]. Dies könnte eine ethnisch-genetische Korrelation mit Augenmanifestationen vermuten lassen, die jedoch in unserem Kollektiv nicht an Hand der Häufigkeit dieser sich auch annehmen lassen konnte.

22,7 % des Kollektivs zeigten eine vaskuläre Beteiligung. Dies ähnelte dem internationalen Durchschnitt. Aus einer Studie aus England wurden bei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet 32 % mit thrombotischen Manifestationen beobachtet (Männer 42 % und Frauen 22 %) [22]. In Italien wurden 31,4 % der Patienten mit Gefäßbeteiligung beobachtet [285].

In 20,9 % des Kollektivs wurden neurologische Manifestationen registriert. Etwa die Hälfte davon (10,9 %) konnte durch weiterführende Untersuchungen objektiviert werden. In 16,3 % wurden Kopfschmerzen angegeben, die als Einzelsymptom nicht als ZNS-Manifestation der Erkrankung angesehen werden sollten, obwohl in einigen Arbeiten diese in den Manifestationskatalog mitaufgenommen wurden [1]. Die durch alleinige Kopfschmerzsymptomatik dadurch knapp 10 % nicht objektivierbaren ZNS-Manifestationen in unserem Kollektiv bestätigen frühere Studien, in den ebenfalls häufig die weiterführenden Untersuchungen negativ ausfielen [288,311]. Die Kopfschmerzsymptomatik gilt für die Erkrankung als unspezifisch.

Aus Korea wurde ein saisonale Häufung von krankheitsspezifischen Symptomen in 21,3 % der Patienten beobachtet [35]. Während im Frühling 35,8 %, im Sommer 32,5 % und im Winter 23,6 % der Patienten gehäuft Krankheitssymptome entwickelten, entwickelten nur 8,1 % der Patienten im Herbst Krankheitssymptome. Diese Daten könnten auf eine klimatisch begünstigte Komponente hinweisen. Der Herbst in Korea folgt mit milden Temperaturen zwischen 3,4°C – 18,9°C mit geringem Niederschlag von 41-112 mm der regenreichsten Zeit im Sommer 76 - 228 mm mit einer Temperatur von 20,6°C – 24,4°C im Durchschnitt (Daten aus Pyöngyang – ähnliche klimatische Verhältnisse in Seoul). Möglicherweise begünstigen hohe Temperaturen und feuchte klimatische Verhältnisse die Verbreitung eines umweltfaktoriellen Triggers. Ähnliche klimatische Verhältnisse wie in Korea sind an der türkischen Schwarzmeerküste zu beobachten. Daher könnten zukünftige Studien mit genau erfassten zeitlichen Daten der Erstmanifestation oder dem Auftreten von Symptomen interessante und zu vergleichende Erkenntnisse liefern.

Genetische Prädisposition und HLA-Antigene als Prognosemarker

Es wurde hinsichtlich einer möglichen genetischen Prädisposition die familiäre Häufung und das Vorkommen antigener Determinanten des humanen Leukozyten-Antigen (HLA)-Systems untersucht.

Bei 51 Patienten (8,9%) war eine familiäre Beteiligung mit Morbus Adamantiades-Behçet vorhanden. Während bei lediglich 2,3 % der deutschen Patienten ein familiäres Vorkommen der Erkrankung zu beobachten war, war bei türkischen Patienten eine Häufung von 14,2 % zu beobachten. Diese ethnisch verschieden hohe Häufigkeit der familiären Anamnese wurde auch aus anderen Studien berichtet [331]. Türkische Patienten aus Deutschland hatten ähnlich hohe Werte wie aus der Türkei [8,331,339]. Während die höchste Häufigkeit mit 34,0 % aus der Türkei [148] berichtet wurde, wurde die niedrigste aus Deutschland berichtet [331].

Ohne et al. berichtete 1973 erstmalig von einer Assoziation des HLA-B5-Antigens mit dem Morbus Adamantiades-Behçet bei Japanern [229]. Hohe Prävalenzen sind seitdem bei Erkrankten HLA-B5 aus Japan zusätzlich berichtet worden [188,232]. Die Assoziation der Erkrankung mit HLA-B5-Positivität wurde seit dem in der Literatur vielfältig auch in anderen Populationen berichtet [14,31,121,174,233,245,320,331]. Für Vergleichstudien zur Ermittlung des relativen Risikos sollten Kontrollkollektive gleicher ethnischer Herkunft herangezogen werden, da sich die Häufigkeit von HLA-B5 in verschiedenen ethnischen Gruppen deutlich

unterscheidet [67,174,175,199,203,204,251,262]. Amerikanische Indianer sind am häufigsten HLA-B5-positiv während Afroamerikaner seltensten HLA-B5-positiv sind [295,306]. In einer Studie aus Japan wurden Daten aus den Heimatorten dreier Populationen bestehend aus Japaner, Griechen und Italienern gesammelt und hinsichtlich ihrer HLA-B Haplotypen analysiert [207]. In allen drei Populationen konnte ausschließlich HLA-B51 mit Morbus Adamantiades-Behçet assoziiert werden. Diese Ergebnisse von Mizuki et al. ließen sie vermuten, dass allein HLA-B51 auf dem HLA-B-Locus für die Pathogenese der Erkrankung verantwortlich ist. Sowohl in Europa als auch auf der Nordhalbkugel nimmt die HLA-Positivität von Norden nach Süden zu [107,251, 262]. Publikationen aus Israel [24,54,74,132], Russland [14,121], Griechenland [175,203,206,207,237,254,326], Irland [167], China [200], Italien [33,207,233], Saudi Arabien [13,319], Taiwan [71] und der Türkei [31,101,215,245,320] berichten über ein sehr hohes relative Risiko (<8) für die Entwicklung der Erkrankung bei HLA-Positivität. Ein hohes Risiko (3,5-8) wurde aus Frankreich [120,261,312,313], Japan [205,207,232,233,236,290], Korea [63,183], Deutschland [174,331], Großbritannien [5,61,77,157,185], Irak [19], Portugal [234], Tunesien [135], Iran [112,264,279] und Spanien [108,266,267] berichtet.

Ahmad et al. berichteten aus England neben einer Assoziation von HLA-B51 mit der Erkrankung außerdem von einer zusätzlichen Korrelation von HLA-B5701 mit Morbus Adamantiades-Behçet [5]. Das berechnete relative Risiko aus dieser Studie an der Erkrankung zu leiden gegenüber der Normalbevölkerung bei Vorhandensein von HLA-B51 betrug 3,4 bzw. 4,5 (je nach Untersuchungsmethode variierend). HLA-B5107 zeigte ähnliche Korrelationen wie HLA-B51 (18,0 % bei Erkrankten vs. 6,8 % in der Kontrollgruppe, RR= 3,0). Dies lässt im Gegensatz zu Mizuki et al [207] eine weitere Beteiligung eines pathogenetisch verantwortlichen Gens auf dem HLA-B-Locus vermuten.

Aus Mexiko wurde in einer aus Mestizen bestehenden Kontrollgruppe eine HLA-B5-positivität von 31 % berichtet [182]. Gegenüber dem waren in der auch aus Mestizen bestehenden Patientengruppe 70 % HLA-B5 positiv. Aus einer anderen Studie aus Mexiko [286] wurde eine Häufung von 45 % von HLA-B35, B39 und B40 in der normalen Mestizo-Bevölkerung als häufigste Allele berichtet. Anders als in den meisten Studie, in den HLA-B5 bzw. HLA-B51 mit der Erkrankung assoziiert werden, konnte in dieser Studie eine Korrelation der Erkrankung mit dem Vorhandensein von HLA-B44, -B52 und B56 beobachtet werden. Während HLA-B44 mit mediterranen Populationen in Verbindung gebracht werden, wurde HLA-B52 und -B56 mit asiatischen Populationen in Verbindung gebracht.

Aus London wurde bei sechs untersuchten westafrikanischen und afrokaribischen Patienten keiner mit HLA-B51-positivität berichtet [251]. Bei anderen sechs untersuchten negroiden Patienten aus Guadeloupe in der Karibik wurde ebenfalls kein Patient mit HLA-B51-positivität festgestellt [181]. Die niedrige Inzidenz von HLA-B5 bzw. -B51 bei negroiden Morbus Adamantiades-Behçet Patienten lassen vermuten, dass eher umweltfaktorielle Faktoren in der Ätiologie der Erkrankung dieser Patienten eine Rolle spielen als die genetische Prädisposition. Aus Senegal wurde berichtet das eine Mehrheit der Patienten von 64,7 % dort an der Atlantikküstenregion leben [88]. Der dortig bekannte hohe Fischkonsum weißt Parallelen zu anderen Gebieten der Erkrankung mit endemischer Prävalenz auf. Die Populationen des östlichen Mittelmeeres, die Populationen entlang der Schwarzmeerküste und die aus dem Fernen Osten (Hokkaido-Japan, Korea und China) berichteten Endemiegebiete sind für hohen Fischkonsum bekannt.

Interessanterweise konnte aus Portugal zwar die bekannte Assoziation von HLA-B51 und der Erkrankung berichtet werden (47,8 % Patienten vs. 19,8 % Kontrollen), jedoch konnte das

Vorhandensein von HLA-B51 bei Patienten nur mit einem milden Verlauf (75,0 % Patienten vs. 19,8 % Kontrollen) der Erkrankung in Verbindung gebracht werden [234].

Das in dieser Arbeit für deutsche Patienten ermittelte hohe relative Risiko von 4,8 glich vorherigen Arbeiten aus Deutschland an deutschen Patienten [174,331]. Das in dieser Arbeit für türkische Patienten ermittelte hohe relative Risiko von 6,0 war niedriger als in vorherigen Arbeiten aus Deutschland an türkischen Patienten und auch niedriger als das relative Risiko in der Heimat [31, 101,174,215245,320,331]. Diese Beobachtung könnte für einen Umweltfaktor in der Türkei sprechen. HLA-B5 war in 58,8 % der untersuchten Patienten im Gesamtkollektiv positiv. Bei deutschen Patienten war 44,1 % und bei türkischen Patienten 73,2 % HLA-B5 positiv. Das Vorhandensein von HLA-A2 bei deutschen Patienten war signifikant. Hohe Prävalenzen von HLA-A2 wurde in der Vergangenheit aus Deutschland schon berichtet [331]. Weitere hohe HLA-A2 Werte wurden außerdem aus Japan und England berichtet [61,226]. Hohe Prävalenzen bei Erkrankten von HLA-A2 kombiniert mit HLA-A28 sind aus Großbritannien und USA berichtet worden [188]. Aus Ankara in der Türkei wurde HLA-A2 in 75 % der Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet beobachtet [8]. In einer Studie aus der Türkei wurden lediglich 41,3 % vs. 37,0 % Kontrollen berichtet [245]. In Irland wurde ein niedrigeres Vorhandensein von 33,3 % HLA-A2 bei HLA-B51-positivität gegenüber 61,1 % HLA-A2 bei HLA-B51-negativen Patienten berichtet [167]. HLA-B44 war bei nur 16,7 % der Patienten mit dem gleichzeitigen Vorhandensein von HLA-B51 verknüpft, gegenüber 55,5 % ohne HLA-B51. HLA-B44 konnte in Mexiko bei Patienten mediterraner Herkunft zugeordnet werden [286]. In der Studie aus Irland [167] wurde für das Vorhandensein von HLA-B51 ein relatives Risiko von 6,3 gegenüber der Normalbevölkerung die Krankheit zu entwickeln berichtet. In dieser Arbeit wurde für Irland unter Berücksichtigung einer allgemeinen HLA-B5-positivität ein relatives Risiko von 10,8 ermittelt. In einer Skandinavischen Familie litten 3 von 12 Familienmitgliedern an Morbus Adamantiades-Behçet [105]. Vier Mitglieder der Familie inklusive der drei Patienten hatten rezidivierende Aphthen. Diese vier Familienmitglieder hatten den HLA-Haplotyp HLA-A2, B15, Cw3 und DR4. Ein weiteres Familienmitglied mit demselben Haplotyp zeigte keine Symptome der Erkrankung. Möglicherweise interagieren genetische Prädisposition mit der Manifestation einzelner Symptome der Erkrankung.

Ebenfalls signifikante Korrelationen konnten bei Vorhandensein von HLA-A2, -A9, -A32, -B7, -B14, -B35 und -Cw6 bei türkischen Patienten unseren Kollektivs beobachtet werden. Signifikante Korrelationen beim Gesamtkollektiv konnten bei kutanen Manifestationen und insbesondere bei okulären Manifestationen bei Vorhandensein von HLA-B5 festgestellt werden. Ein Zusammenhang zwischen okulären Manifestationen und HLA-B5-Positivität wurde auch in anderen Studien berichtet [4,33,107,185,228,232,297].

In der vorliegenden Arbeit wurden bisher noch nicht in der Literatur beschriebenen Zusammenhänge von HLA-Bw4-positivität zu diversen klinischen Manifestationen beobachtet. Signifikante Korrelationen bei kutanen, okulären, neurologischen, pulmonaren und arthritischen Manifestationen wurden bei Vorhandensein von HLA-Bw4 festgestellt. Außerdem wurde ein Zusammenhang von Vorhandensein von HLA-Bw4 und mit dem Auftreten von schweren Komplikationen und insbesondere der Erblindung festgestellt. Es konnte außerdem eine Korrelation zwischen schweren Komplikationen mit türkischer HLA-B5- und -Bw4-positiver Männer beobachtet werden. Bis dato wurden in der Literatur keine klinischen Manifestationen mit HLA-Bw4-Positivität in Verbindung gebracht. HLA-Bw4 könnte als neuer negativer Prognosefaktor bei türkischen Männern dienen, und bei festgestellter Positivität kutane, okuläre, neurologische, pulmonare und arthritischen Manifestationen eventuell prognostisch bei Patienten erwarten lassen.

Aus der Türkei wurden in einem aus 51 Patienten bestehendem Kollektiv 37 Patienten (72,6 %) mit positiven HLA-Bw4-Haplotyp beobachtet [269]. Allerdings wurde in dieser Studie kein Bezug auf klinische Manifestationen genommen, es wurde jedoch ein Zusammenhang mit der Involvierung von HLA-Bw4 in der Pathogenese von Morbus Adamantiades-Behçet nicht ausgeschlossen. Ebenfalls aus der Türkei wurde einzelne Zusammenhänge von Haplotypen mit dem Erscheinen einzelner klinischer Manifestationen berichtet [165]. Dabei wurden signifikante Korrelationen zwischen HLA-B51 mit Thrombophlebitis, -B35 mit Thrombophlebitis, -Cw7 mit Genitalulzera, -A29 mit Augenmanifestationen, -Bw6 mit Augenmanifestationen und -Cw2 mit Erythema nodosum berichtet. Außerdem wurde in dieser Studie das bei Vorhandensein von HLA-B51 und bei gleichzeitigem Fehlen von HLA-B35 bei Patienten als beungünstigender Faktor für die Entwicklung von venösen Thrombosen berichtet. Pirim et al. [245] berichtete von 26,6 % HLA-B35 positiven Patienten gegenüber 33,3 % in gesunden Kontrollen. Eine andere Studie aus der Türkei führte ein Ganzgenomscreening an Patienten mit positiver Familienanamnese auf der Suche nach für die Erkrankung verantwortlichen Gene [162]. Allerdings fokussierte sich die Arbeit auf nicht-HLA-Loci und berichtet über Indizien einer komplexeren Natur des für die Erkrankung begünstigenden Verdachtgens und berichtet über zwei Verdächtige nicht-HLA-Locus Gene 12p12-13 und 6p22-24. Ein Zusammenhang zwischen klinischen Manifestationen und vorhandener Genetik der Patienten bei dieser Studie wurde nicht untersucht. Vorherige Studien aus Deutschland [333] zeigten ebenfalls wie in der Türkei einen Zusammenhang von HLA-B5 und superfizieller Thrombophlebitis und tiefer Venenthrombose. Unsere Studie konnte dies nicht belegen. In der Literatur wird HLA-B27 dem arthritischen Typ, HLA-B5 dem okulären Typ und HLA-B12 dem mukokutanen Typ. [53] Dies konnte in dieser Studie für HLA-B5 und Augenmanifestationen (insbesondere mit einer Retinitis) bestätigt werden. Außerdem kann die berichtete Assoziation von HLA-B5 und kutanen Manifestationen bestätigt werden [331]. Die in der gleichen Arbeit berichtete Assoziation zwischen HLA-B5 und vaskulären Manifestationen konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Unsere Ergebnisse stehen somit im Gegensatz zu einer Studie aus der Türkei, aus der keine Korrelation zwischen dem Vorhandensein von HLA-B5 und okulären Manifestationen, Arthritis, Thrombophlebitis und Erythema nodosum festgestellt werden konnte [215]. In einer Studie aus England wurde Faktor V Leiden Mutation als zusätzlicher Risikofaktor für die Entwicklung von Augenmanifestationen und insbesondere von retinaler Vasookklusion bei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet berichtet [307].

Im Südwesten Irans wurde bei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet eine signifikante Häufung von HLA-B27 gegenüber der Kontrollgruppen berichtet (10,5 % vs. 4,2%) [264]. Yabuki et al. [318] konnten in einem Saudi-arabischen Patientenkollektiv keine Korrelation zwischen HLA-B27 und der Erkrankung feststellen, während HLA-B51 signifikant höher in der Patientengruppe beobachtet wurde (76,9 % vs. 22,2 %). Aus Korea wurde ein Zusammenhang von HLA-B27 und -B51 mit Uveitis gemacht [6]. Diese Beobachtungen an HLA-B27 konnten wir nicht belegen.

Eine HLA-B5-positivität wirkte sich beim Gesamtkollektiv und insbesondere bei deutschen Frauen beschleunigend für die Entwicklungszeit der Erkrankung aus (Median 0-1 vs. 10,5-12,5 Monate). Bei Frauen zeigte sich eine Beschleunigung der Entwicklungszeit auch bei HLA-Bw4-Positivität (Median 6 vs. 66 Monate).

Antikardiolipin-Antikörper als Prognosemarker

Es konnte eine Korrelation zwischen dem Vorhandensein eines erhöhten ACA-Titers und dem Auftreten sowohl von Genitalulzera als auch kutanen, okulären und arthritischen Manifestationen festgestellt werden. Besonders wichtig erscheint außerdem die beobachtete Korrelation von erhöhten ACA-Titer und dem Auftreten von schweren Komplikationen, insbesondere mit Erblindung und schwerer Arthropathie. Im Falle der okulären Manifestationen belegen wir vorherige Berichte aus England [144]. In dieser Studie wurde ebenfalls das Vorhandensein eines erhöhten ACA-Titers mit okulären Manifestationen in Zusammenhang beobachtet. In Studien aus Deutschland konnten Zouboulis et al. [331,334] einen Zusammenhang von erhöhtem ACA-Titer bei Patienten mit Erythema nodosum und histologisch bestätigter Hautvaskulitis beobachtet werden. Dies konnte mit der vorliegenden Arbeit bestätigt werden. In der gleichen Studie von Zouboulis et al. konnte eine größere Prävalenz bei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet von IgM-ACA beobachtet werden, während lediglich 2 von 14 Patienten allein einen erhöhten IgG-ACA-Titer zeigten. Die von uns beobachtete Assoziation eines erhöhten ACA-Titers und dem Auftreten von schweren Komplikationen, insbesondere mit Erblindung und schwerer Arthropathie wurde in der Literatur nicht berichtet.

Des Weiteren konnte eine Korrelation bei erhöhtem ACA-Titer mit HLA-B5-Positivität bei Erythema nodosum, superfizieller Thrombophlebitis, Arthropathien und bei vaskulärer Beteiligung festgestellt werden. Außerdem konnte eine Korrelation bei erhöhtem ACA-Titer mit HLA-Bw4-Positivität bei der Retinitis festgestellt werden. Zusätzlich konnte eine Korrelation bei erhöhtem ACA-Titer und kombinierter HLA-Bw4- und HLA-B5- Positivität bei der Konjunktivitis und Retinitis festgestellt werden. Hinsichtlich dieser Ergebnisse gibt es keine vergleichbaren in der Literatur.

Hinsichtlich der Prognose der Erkrankung konnte keine Korrelation eines erhöhten ACA-Titers kombiniert mit dem Vorhandensein von HLA-B5 und oder HLA-Bw4 und des Alters bei Erstmanifestation und der Dauer der Entwicklungszeit festgestellt werden. Die in unserem Patientenkollektiv beobachtete Häufung eines erhöhten ACA-Titers von 32,1 % liegt im internationalen Durchschnitt.

Kulturelle und umweltmedizinische Beobachtungen entlang des östlichen Mittelmeeres und der antiken Seidenstraße

Bei der Recherche fiel auf, dass aus Istanbul die weltweit höchste Prävalenz mit 420/100.000 Einwohnern des Morbus Adamantiades-Behçet berichtet wurde [32]. Historisch gesehen, ist das ehemalige Konstantinopel, der Knotenpunkt bzw. Endstation der ehemaligen Seidenstraße gewesen. Heute ist Istanbul eine Stadt, die mit ihren Vororten weit über 10 Mio. Einwohner hat, das kulturelle und wirtschaftliche Zentrum der Türkei, das aus allen Landesteilen aber vor allem aus Anatolien seit den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts Menschen angezogen hat und auch in der Gegenwart nach wie vor aus wirtschaftlichen Gründen anzieht, so dass wahrscheinlich viele der Patienten Istanbuls zugezogene Patienten Anatoliens darstellen und das eventuell die hohe Prävalenz der Erkrankung dort miterklären würde. Dazu passt auch, dass in Gebieten westlich Istanbuls nahe der Grenze zu Griechenland, die berichteten Prävalenzen deutlich niedriger sind (20-80/100.000 Einwohner) [56,86], als die aus dem Nordosten der Türkei berichtete, die ähnlich hoch (370/100.00 Einwohner) der aus Istanbul ist [325].

Im Angesicht dieser Beobachtungen erschien es sinnvoll nach regional- und länderspezifischen Besonderheiten außerhalb medizinisch bekannter Faktoren dieser Populationen im Detail zu suchen. Dabei fielen erwarteter Weise interessante ernährungstechnische Eigenheiten und anderes Gewohnheitskonsumverhalten im Vergleich zu anderen Region auf der Welt auf, die eine Erwähnung hier im Detail verdienen und eventuell für spätere Studien aufschlussreiche Erkenntnisse bringen könnten.

Da in der Vergangenheit berichtet wurde, dass der Verzehr von Nüssen (auch Nusschokolade, viel seltener Tomaten und andere Nahrungsmittel) einen oralen Aphthenschub auslösen kann [53,328] und daher den Patienten mit Rezidivierender Aphthösen Stomatitis (RAS) oder Morbus Adamantiades-Behçet empfohlen wird den Verzehr solcher Nahrungsmittel zu meiden, wurden Erkenntnisse hinsichtlich Nusskonsum und Produktion in der Türkei gesucht. Die Recherche ergab, dass die Regionen in der Türkei mit der weltweit höchsten Prävalenz der Erkrankung des Morbus Adamantiades-Behçet auch gleichzeitig die Regionen mit der weltweit größten Produktion von Haselnüssen sind [193]. Das milde und sehr regenreiche Klima der südlichen Schwarzmeerküste bietet weltweit einzigartige und somit hervorragende Bedingungen für den Haselnussanbau. Über 70% der jährlichen Welternte von Haselnüssen stammen aus dem Norden der Türkei, vorzugsweise aus den Schwarzmeergebieten. Dabei werden drei Anbaugebiete unterschieden. Das östliche, das historisch älteste Anbaugebiet um Trabzon (Trapezunt), das von damals ansässigen Griechen seit der Antike bis 1923 für die Kultivierung von Haselnüssen genutzt wurde, das mittlere Gebiet an der türkischen Schwarzmeerküste um Samsun und Sinope, und das westliche Schwarzmeergebiet nahe von Istanbul (östlich davon im asiatischen Teil der westlichen Schwarzmeerküste), welches historisch erst seit einigen Jahrzehnten erschlossen wurde. Letztere geernteten Haselnüsse werden unbearbeitet für den einheimischen Gebrauch vorzugsweise in die Großstädte in den Westen der Türkei transportiert und dort konsumiert, während die Haselnüsse der östlichen zwei Gebiete hauptsächlich für den Weltmarkt exportiert werden. Hautabnehmer dieser Haselnüsse ist übrigens Deutschland [122]. Diese Beobachtungen könnten vielleicht neue Indizien geben warum gerade in Istanbul und in der Ost-Türkei die Prävalenz des Morbus Adamantiades-Behçet weltweit am höchsten ist.

Anmerkend ist dazu jedoch zu sagen, dass bei Verzehr von Nüssen eine mechanische Reizung oder Verletzung der mukobukkalen Schleimhaut nicht auszuschließen ist, die eventuell als Eintrittspforten für eine andere oder anders aufgenommene Noxe dienen, und diese die Entstehung von oralen Aphthen begünstigt. Das in den Ländern des östlichen Mittelmeeres und entlang der Seidenstrasse starke Konsumverhalten von Nüssen und anderer Trockenfrüchte vielfältiger Art, beispielsweise das Stundenlange Kauen von Sonnenblumen- und Kürbiskernen könnte allein mechanisch begünstigende Gegebenheiten für die Entstehung von Aphthen bieten. Eventuell könnte auch eine Kontamination der Schalen dieser Kerne eine Rolle spielen.

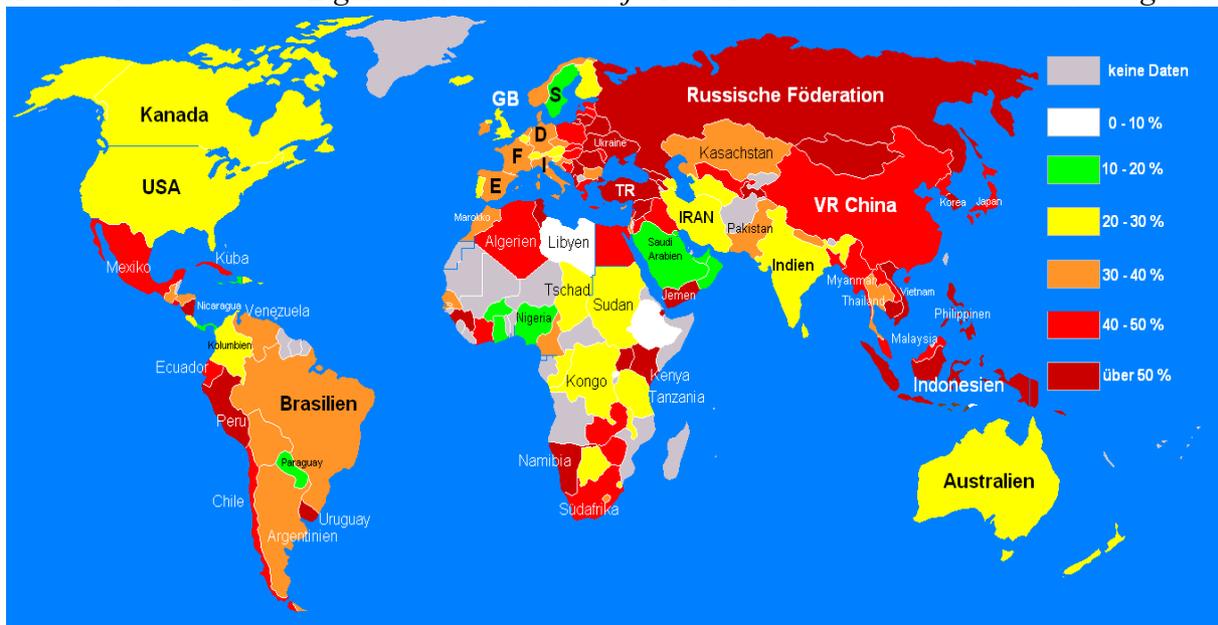
Bei weiterer Recherche fiel eine weitere interessante regionale Eigenheit hinsichtlich des Konsumverhaltens von Getränken der Länder entlang der Seidenstraße auf. Der starke Konsum von Schwarzem Tee. Dabei unterscheidet sich die Zubereitungsart wesentlich von der in den westlichen Ländern, als auch von anderen Ländern mit starkem Teekonsum, wie z.B. in Indien, Japan und China. In den fernöstlichen Ländern werden hauptsächlich einheimische grüne Teesorten verwendet, in Großbritannien, einem westlichem Land mit traditionellem hohen und weltweit höchsten Teekonsum (Quelle: FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations, Tea Market Studies: Egypt, Islamic Republic Of Iran, Pakistan and Turkey – Bali 2005), wiederum werden hauptsächlich indische schwarze Teesorten verwendet, die jedoch mit leicht abgekühltem frisch gekochtem Wasser (70-80°C)

zubereitet werden. Dabei wird der Tee nur einige wenige Minuten ziehen gelassen. In der Türkei hingegen wird größtenteils Rize-Çay verwendet, eine einheimische Teesorte aus der gleichnamigen Region Rize (fast 100%ige-Herkunft der landesweiten Teeproduktion – und fast 60 % davon werden vom Staatsbetrieb Çaykur geliefert), die genauso wie die Haselnüsse aus den Gebirgsgebieten der mittleren bis östlichen Schwarzmeerküste geerntet werden (Quelle: Market Research World - Euromonitor International 2009). Dabei werden die stark fermentierten Teeblätter in einem eigenen Teekessel stark konzentriert über einen erhitzten mit Wasser gefüllten zusätzlichen Kessel mitunter bis zu mehreren Stunden gebrüht und damit warmgehalten (Samowar). Bei Bedarf wird nun dieser stark konzentrierte Tee mit dem fast kochenden Wasser verdünnt serviert. Im Anschluss wird nun dieser Tee häufig beobachtet mit einem direkt in den Mund gesteckten Stück Würfelzucker oder mit sehr süßen Backwaren (Baklava etc., in arabischen Länder werden Datteln an Stelle von Zucker vorzugsweise serviert) konsumiert. Dieses, vor allem von Männern in der Türkei (auch im gesamten Vorderen Orient und besonders in Iran, als auch in türkischen Populationen in Deutschland) in den Kaffeehäusern praktizierte Ritual, wird mehrmals am Tag und bei verschiedenen Anlässen wiederholt (Begrüßungsritual, nach dem Essen etc.). Es wird mehrmals am Tag kleine Mengen Tee getrunken, sodass die Türkei neben England den zweitgrößten Teekonsum pro Kopf weltweit hat (jährlicher Konsum pro Kopf: 2.97 kg im Jahr 1999, 2.01 kg im Jahr 2000 und 2.38 kg im Jahr 2003) (Quelle: Market Research World - Euromonitor International 2009 und FAO - Food and Agriculture Organization of the United Nations, Tea Market Studies: Egypt, Islamic Republic Of Iran, Pakistan and Turkey – Bali 2005). Meistens werden zum Teekonsum Nüsse gereicht und starke Mengen Zigaretten oder Wasserpfeife geraucht. Die Prävalenz unter männlichen Rauchern in der Türkei beträgt 50,9 % (vs. 10,9 % bei Frauen, bei Ärzten 52,9 %), während sie in Deutschland bei Männern 38,9 % (vs. 30,6 % bei Frauen) beträgt (Abbildung 53) [294].

Dem Rauchen von Zigaretten wiederum wird bei Morbus Adamantiades-Behçet ein positiver Effekt für die oralen Aphthen zugesagt [159,257,273,287], sodass dem starken Rauchen in diesen Ländern wahrscheinlich eher keine Rolle für die Ätiologie der Erkrankung zugeordnet werden kann. Dazu passt auch, dass im Iran, einem weiteren Land mit starkem Tee-Konsum und hoher Prävalenz der Erkrankung, die Prävalenz des Rauchens mit 22,2 % (vs. 2,1 % bei Frauen) international verglichen eher gering ist [294]. Dadurch erscheint es vielmehr wahrscheinlicher, als dass das Rauchverhalten als zusätzlicher negativer Faktor für die Entstehung von Aphthen in Betracht gezogen werden könnte, dass mit den oben beschriebenen Ess- und Trinkverhalten eine über Stunden anhaltende pH-Verschiebung im Mund verbunden ist, die bei schlechter Mundhygiene und erhöhtem Plaque-Score Index, entsprechender Kombination von zugefügten umweltfaktoriellen Noxen, die z.B. in Haselnüssen oder im Tee enthalten sein könnten, passenden feuchtwarmen klimatischen Verhältnisse, und entsprechender genetischer Prädisposition, das Entstehen von oralen Aphthen und der Erkrankung begünstigen oder initiieren. Aus der Türkei wurde ein Zusammenhang zwischen Patienten mit niederen sozioökonomischen Status und einer schlechten Mundhygiene und der Häufigkeit der Erkrankung berichtet [216]. Dennoch entwickeln im Laufe des Lebens bis zu 10% der Menschen orale Aphthen [53], die nicht zwangsläufig rezidivieren und sich nicht zu RAU und nicht sich zu einer systemischen Erkrankung wie dem Morbus Adamantiades-Behçet entwickeln. Dieses oben beschriebene Ritual und Konsumverhalten ist in allen Ländern entlang der ehemaligen Seidenstraße stark ausgeprägt (vor allem in der Türkei, Iran und in allen ehemaligen sowjetischen südöstlichen Republiken u.a. Aserbaidschan, Turkmenistan, Usbekistan, Tadschikistan und Kirgisien). Dies sind Länder mit einem traditionell hohen Anteil (Azeris in Iran) bzw. mit einer Bevölkerungsmehrheit an Turkpopulationen (alle anderen). Interessant wären daher hierfür Publikationen aus diesen Ländern (außer Türkei und Iran), aus denen jedoch bis auf [284] wenig publiziert wurde. Eine Studie aus Korea berichtet

über einen Fall aus der Mongolei [70]. Interessant würden im diesem Zusammenhang auch zukünftige Studien über erfasste Trink-, Ess- und Rauchgewohnheiten und Mundhygiene-Plaque-Scores von Patienten in Deutschland und anderswo sein. Detaillierte Fragebögen könnten statistisch erfasst Hinweise eventuell auf die Herkunft der zu vermutenden umweltfaktoriellen Noxe geben. Dies würde unter anderem eine zukünftige Zusammenarbeit mit Zahnmedizinern erfordern.

Abb. 53 Prävalenz von Zigarettenkonsumenten je 100 Männern im internationalen Vergleich



Quelle der Daten: [294] – Darstellung: eigene

Geschichtliche und anthropologische Beobachtungen entlang des östlichen Mittelmeeres, der antiken Seidenstraße und der mittelalterlichen Seefahrtsrouten

In Hinsicht des geografischen Verteilungsmuster der Erkrankung und der HLA-B5-Prävalenzen und den damit in der Literatur vielfach belegten und beschriebenen genetischen Zusammenhanges der Erkrankung, den aus der Antike datierten Beobachtungen von Hippokrates, erschien es sinnvoll die damit verbundenen historischen Ereignisse und anthropologische Kenntnisse aus diesen Regionen im Detail näher heranzuziehen und zu analysieren.

Unter der Berücksichtigung der genetischen Prädisposition als begünstigenden Faktor für die Entstehung der Erkrankung und den Zeitpunkt der Beobachtungen von Hippokrates, fiel auf, dass die Theorie von Ohno [232] und andere historische Beobachtungen in diesem Zusammenhang historisch nicht passen. Ohno et al. sprach von einer eingeschleppten Erkrankung entlang der Seidenstrasse durch wandernde Nomadenstämme von Osten nach Westen. Wenn jedoch Hippokrates in der Antike schon dieses Krankheitsbild deutlich beschrieben hat [106], lange bevor der Handel mit dem Fernen Osten mit Gewürzen und Seide begonnen hat und lange bevor die Völker des Ostens (Seldschuken, Hunnen, Osmanen etc.) über Europa einfielen, dann könnte man historisch vermuten, dass die Erkrankung oder

die unbekannte Noxe eher im Mittelmeergebiet seinen Ursprung hat, und von Westen nach Osten wanderte.

In dieser Hinsicht also würde auf dem ersten Blick die Seidenstraßentheorie rein historisch betrachtet nicht passen. Für diese neu angenommene West-Ost-Richtung der Erkrankung oder der unbekanntes Noxe könnten die Feldzüge Alexander des Großen im 4 Jh. v. Chr. eine wesentliche Rolle gespielt haben. Denn dies scheint der erstmalig historisch belegte größere Kontakt mit anthropologischer Konsequenz von West und Ost in der neueren Menschheitsgeschichte gewesen zu sein. Die hellenisch-makedonischen Truppen erreichten damals den Hindukusch und die Gebiete des heutigen Westindiens. Seit den folgenden Diadochenstaaten Makedoniens hinterblieben diese ehemals griechischen Populationen bis zum heutigen Tage dort und vermischten sich mit diesen Völkern. Bekanntes Beispiel dieser Symbiose von hellenischer, altpersischer und -ostpersischer Population war die Massenhochzeit von Susa im Januar 324 v. Chr., in der 10.000 Paare griechischer Soldaten und persischer Frauen miteinander vermählt wurden. Diese Zusammenkunft war Grundstein für eine nachhaltige Vermischung und Zusammenführung beider Völker und Kulturen und bildete die nachfolgende Kultur von Bakhtrien im heutigen Afghanistan. Die bekannte südafghanische Stadt Kandahar zum Beispiel, stammt aus der damaligen griechischen Benennung dieser Stadt in Alexandria, und ist eine von vielen Stadtgründungen Alexanders des Großen, die bis heute darüber Zeugnis geben.

Zu dieser West-Ost-Richtung der Verschleppung würde auch die Tatsache passen, dass die Gebiete in der Türkei mit der höchsten Prävalenz der Erkrankung am Pontusgebirge an der Schwarzmeerküste liegen. Dies war eine seit dem Altertum hellenisch besiedelte Region (im Zuge der „Großen Griechischen Kolonisation“ im 8.-6. Jh. v. Chr. wurden die Gebiete zwischen Sinope und dem antiken Kolchis - im heutigen Gebiet zwischen Türkei, Georgien und Abchasien - von griechischen Stämmen (vorwiegend Äolier und Ionier) aus dem Kerngebiet des heutigen Griechenlands besiedelt), deren griechische Besiedlung nominell mit dem Bevölkerungsaustausch von 1923 zwischen Griechenland und der Türkei und somit nur teilweise beendet wurde. Muslimische ethnische Griechen hinterblieben nach 1923 in diesen Gebieten, so dass in den Gebieten der Städte Sinope, Samsun und vor allem Trabzon und dessen Hinterland (Dörfer um Tonya nahe des Klosters Panagia Soumela) auch heute noch hauptsächlich von älteren Menschen ein altertümliches Griechisch das sogenannte Pontusgriechisch - einem ursprünglich attischen Dialekt - gesprochen wird. So können Populationen in der Osttürkei theoretisch eine hinterbliebene „hellenische“ Genetik zum Teil vermuten lassen. Diese Populationen (Pontusgriechen, *türk.* Rûm) wurden in keiner Volkszählung in der Türkei seitdem zahlenmäßig erfasst und sowohl die Annahme türkischer Namen als auch die nicht vorhandene geschichtliche Aufarbeitung dieser Tatsache lassen keine genauen Angaben über die ethnische Zusammensetzung dieser Region zu. Bekannt ist, dass in diesem Gebiet außerdem heute eine große ethnische Minderheit in der Türkei namens Lasen (*türk.* Lazî) mit einer regional georgisch-kaukasischen Herkunft lebt. Ein Beleg der Bedeutung der Region am Pontusgebirge als wichtige Zwischenstation im historischen Kontext der Seidenstraße (zwischen China und Byzanz) liefert die ethnische und kulturelle Interaktion dieser Pontusgriechen mit zentralasiatischen Völkern, die sich in ihrer bis heute erhaltenen Musikkultur widerspiegelt. Die von den Pontusgriechen gebrauchte Lyra-Geige (*pont.-gr.* Kementzes) hat seinen Ursprung laut derzeitigen Wissensstand in Zentralasien, und die Musikinstrumente als auch die Musik an sich der Pontusgriechen unterscheidet sich wesentlich von der anderen griechischen Stämme im Mutterland, mit Ausnahme von Kreta. Sowohl die Form der Geige, ihr Klang als auch ihre Haltungsweise ähnelt stark jener Geigen in Zentralasien. Mongolische Nomaden gelten wie schon erwähnt laut aktuellem Wissensstand als Erfinder der Urgeige, die später modifiziert über die Seidenstraße ihren Weg

nach Europa fand. Die Mongolen stellten ihre Geigen aus Pferdehaaren und –Knochen her. Die ohnehin sehr stark ausgeprägte Pferdekultur der Völker in zentralasiatischen Turk- und Mongolstämmen scheint ein weiterer interessanter und zu untersuchender Faktor im Leben dieser Völker zu sein. Andersherum wurden schon im antiken Sparta, also lange vor den historisch belegten Kontakten zwischen mediterranen Populationen und den Völkern Zentralasiens, die noch heute erhaltenen Tänze der Pontusgriechen, welche mit der Lyra begleitet wurden, beobachtet (Pyrrhios – Athinaios – Epitome 2.2.134), die einen Import dieser Musik und der dazugehörigen Instrumente eher in östliche Richtung vermuten lassen. Eine Symbiose der musikalischen Kulturen ist unumstritten und gleichzeitig der Beleg für die kulturelle und geschichtliche Interaktion mediterran-hellenischer und zentralasiatischer persischer-, kaukasischer- und mongolischer Turkpopulationen am Schwarzmeerküstengebiet.

Bei genauerer Betrachtungsweise aber würde gegen diese West-Ost-Theorie die Tatsache des Beobachtungszeitraumes von Hippokrates sprechen und die damit verbundenen vorhergegangenen Perserkriege. Hippokrates lebte von ca. 460-370 v.Chr., und die Schlachten von Salamis und Marathon fanden schon ca. 480 v.Chr. bzw. 490 v.Chr. statt. Somit existierte vor Hippokrates Beobachtungen an seine Patienten schon ein historisch belegter Ost-West-Kontakt zwischen den Völkern Zentralasiens und des Mittelmeerraumes, der jedoch, bis auf die Schlachten sich beschränkend, sich auf diese Populationen nicht nachhaltig auswirkte, und es zu keiner historisch belegten großen Durchmischung der Populationen kam, wie sie zeitlich später bei den Makedonen und den Persern stattfand (Massenhochzeit von Susa, 324 v.Chr.). Der Zeitpunkt von Hippokrates Beobachtungen könnte historisch gesehen somit nun hypothetisch einen Beleg auch für die umgekehrte Schlussfolgerung (Ost-West-Richtung) liefern. Da die Beobachtungen höchstwahrscheinlich ausschließlich an griechischen Patienten gemacht wurden, könnte man vermuten, dass beispielsweise die Noxe mit den Persern aus den vorhergegangenen Schlachten eingeschleppt wurde. Dies würde zeitlich passen, und da keine historisch belegte Durchmischung der Populationen Zentralasiens und des Mittelmeerraumes vor diesem Zeitraum bekannt ist, kann man bei den beobachteten Patienten von Hippokrates von einem mediterranen Haplotyp ausgehen, die dennoch aber den zu der Erkrankung passenden vollen Symptomenkomplex zeigten. Diese Beobachtungen würden eher für einen Umweltfaktor in der Ätiogenese der Erkrankung als für eine genetische Prädisposition sprechen.

Für die Herkunft dieses unbekanntes Umweltfaktors aus dem östlichen Mittelmeergebiet als wahrscheinlicheren Initiator der Erkrankung sprechen auch folgende Beobachtungen. Aus der in Fachkreisen wegen ihrer angewandten Methodik umstrittenen Studie von Arnaiz-Villena et al. [26] wurde berichtet, dass genetische Übereinstimmungen und ähnlich häufig beobachtete Haplotypen zwischen Griechen und Populationen aus dem heutigen Mali zu der Annahme führten, dass die Griechen wahrscheinlich aus der Gebiet West-Subsahara und in Äthiopien in Afrika stammen und im Anschluss in der Vorzeit (Zeit vor 7000 v. Chr.) nach Norden gewandert sind. Einen umgekehrten Rückschluss der Ergebnisse dieser Arbeit, was einen Gentransfer von Griechenland nach Westafrika bedeuten würde, wurde von der Arbeitsgruppe aus Spanien und F.Y.R.O.M (Ehemalige Jugoslawische Republik Mazedonien) zwar nicht vermutet, ist jedoch allein theoretisch nicht auszuschließen und folglich auch möglich. Somit könnte dieser belegte Gentransfer zwischen den beiden Regionen auch ein Beleg für die Verschleppung einer umweltfaktoriellen Noxe sein. Denn wie berichtet ist bei westafrikanischen Erkrankten die Prävalenz von HLA-B5 sehr gering bis negativ [88,181,199,251]. Dies lässt bei diesen Patienten den Verdacht aufkommen, dass entweder zusätzliche unbekannte Gene für die Erkrankung prädisponierend sind und oder ein unbekannter Umweltfaktor oder eine Noxe bei diesen Patienten wichtiger oder initiiierend ist. Für die Tatsache der niedrigen bis negativen Prävalenz in westafrikanischen Populationen

könnte dafür als Erklärung dienen, dass historisch gesehen kein belegbarer Kontakt größeren Ausmaßes von Turkpopulationen mit Westafrikanern bis dato bekannt ist. Historisch belegbare Kontakte gab es mit arabisch-semitischen und nordafrikanischen Berber-Populationen im Zuge der Islamisierungen dieser Gebiete ab dem 7. Jh. n.Chr. Erst im weiteren Verlauf ab dem 16. Jh. n.Chr. mit Eroberung des mameluckischen Ägyptens durch die Osmanen ist ein belegbarer Kontakt mit Turkpopulationen und Nordafrikaner überliefert. Jedoch beschränkte sich die Präsenz der Osmanen nördlich der Sahara auf die Gebiete Ägyptens und Tripolitaniens (heutiges Libyen), während West-Nordafrika nur nominell dem Osmanischen Reich zugehörte. Im Falle Griechenlands kann jedoch ein Gentransfer aus dem Osten im Falle HLA-B5 als sicher angenommen werden, der historisch gesehen durch die fünf Jahrhunderte andauernde Zugehörigkeit Griechenlands zum Osmanischen Reich (15.-20. Jh. n. Chr.) logisch erscheint, und die hohe Prävalenz von HLA-B5 in Griechenland sowohl bei Patienten als auch in der Normalbevölkerung erklären könnte. Des Weiteren zeigt sich in der Studie von Arnaiz-Villena et al. die erwartete Häufung von HLA-B35 in griechischen wie auch in anderen mediterranen Populationen, während interessanterweise HLA-B35 in Patientenpopulationen des Morbus Adamantiades-Behçet eher niederfrequent bis durchschnittlich vorhanden ist (in unserem Kollektiv 28,1 %, deutsche Patienten 20,3 %, türkische Patienten 27,3 %, Vergleich bei deutschen Patienten mit Kontrollen = nicht signifikant, während bei türkischen Patienten 27 % vs. gesunden Kontrollkollektiv 38 % = $p < 0,05$). Die Kombination von HLA-B5 und HLA-B35 ist sogar noch seltener. Da auch in der Türkei bei HLA-B35 von einer besseren Prognose bei Thrombosen berichtet wird [165], könnte dieses in mediterranen Populationen höherfrequente Gen für eine Verhinderung oder Verzögerung der Erkrankung von Bedeutung sein. In Kenntnis dessen kann man nach derzeitigem Forschungsstand hypothetisch von einem südeuropäisch-mediterranen protektiven Haplotyp (HLA-B35) auf der einen Seite sprechen, und auf der anderen Seite von einem für die Erkrankung prognostisch ungünstigen zentralasiatischen und mongolischen Haplotyp HLA-B5 sprechen. Interessanterweise ist HLA-B35 eine serologische Spezifikation innerhalb der Kreuz-reaktiven Gruppe, welche HLA-B51, -52, -53 und 78 beinhaltet.

Wenn man nun also weiter den Gedanken einer West-Ost-Richtung der Ausbreitung der Erkrankung folgen würde, und seiner genetischen umweltfaktoriellen Noxe im antiken Griechenland vermutet, würden diese Theoreme somit im Falle der unbekanntenen Noxe historisch passen.

Für die Schlussfolgerung der Ost-West-Theorie von Ohno et al. sprechen, die unter Einbezug des vielfach in der Literatur bestätigten Zusammenhanges von HLA-B5 und der Erkrankung, die dazu passenden geografischen Verteilungsmuster der Prävalenz von HLA-B5 (Tabelle 49 und Abbildung 52) und den folgenden historisch belegten Geschehnissen, die die hohen Prävalenzen an HLA-B5 von Spanien bis Japan entlang erklären könnten.

Nach den erwähnten Zügen der Makedonen nach Osten im 4. Jh. v. Chr. unternahmen die Völker Zentral- als auch Ostasiens (außer den Persern) historisch belegt erst später Züge nach Westen, wie zum Beispiel die Hunnen, Seldschuken und Osmanen Feldzüge nach Europa, Mauren und Araber Feldzüge nach Nordafrika und Iberien (ab dem 7. Jh. n. Chr. und später).

Der dalmatinisch-venezianische Händler Marco Polo und sein Bruder gelangten erst im 13. Jh. n.Chr. zu Kulai-Khan und berichteten in ihrer Heimat von den Wundererfindungen des Fernen Ostens, deren Beobachtungen für einen Warenaustausch größeren Ausmaßes einen erneuten Anstoß gaben und zu einem erneuten Ost-West-Kontakt führten.

Ein weiterer Ost-West-Kontakt größeren Ausmaßes begann im Juli 1405, als im Auftrage des chinesischen Kaisers Yong-Le, Admiral Zheng He mit einer aus 300 Schiffen und über 30.000 Männern umfassenden Flotte von China aus in See Richtung Indischer Ozean stach [282]. Mit dem Ziel den Gewürzhandel auszubauen kamen die Chinesen dabei bis an die Ostküsten Afrikas, der Arabischen Halbinsel und dem Persischen Golf. Dies war der erste historisch belegte große Kontakt in der Neuzeit zwischen Menschen des Fernen Ostens und des Nahen Ostens und vor allem Afrikas. Bis heute gibt es Abkömmlinge dieser Mischehen chinesischer Seefahrer und ostafrikanischer Frauen (Somalia, Kenia, Tansania), stammend aus der doch sehr kurzzeitigen Blüte der chinesischen Seefahrt [187].

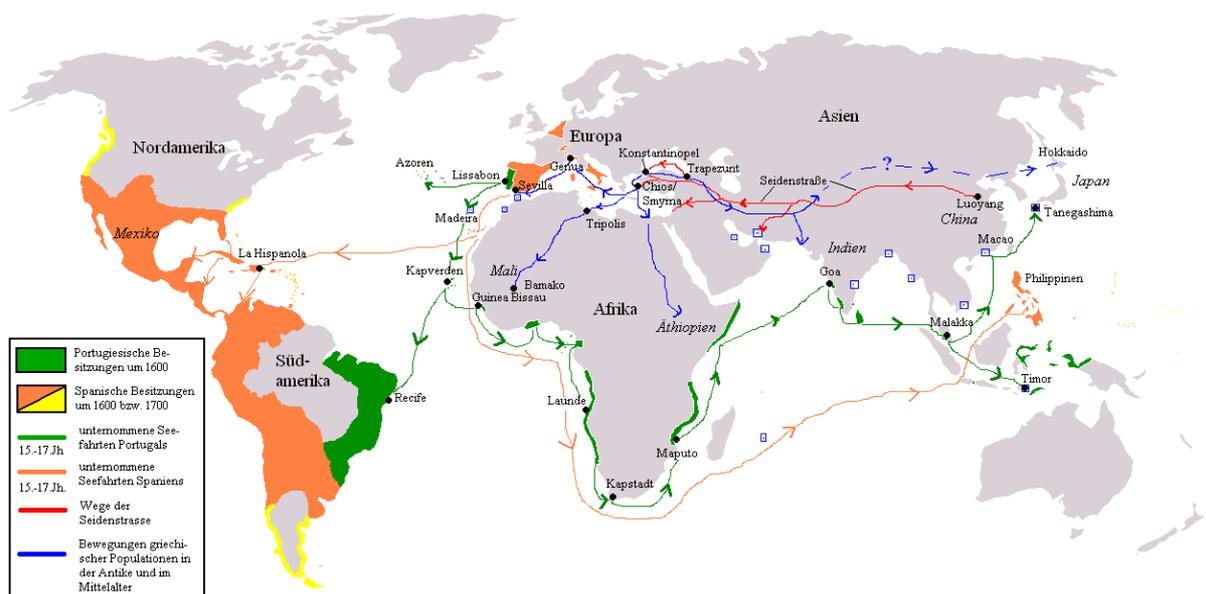
Erst gegen Ende des gleichen Jahrhunderts kamen die Europäer, hauptsächlich die Portugiesen mit den Ländern des Fernen Ostens in Berührung. Der Handel mit Gewürzen trieb Portugiesen über das Kap der Guten Hoffnung zu diversen Kolonien wie Goa in Indien, Macao in China, Malacca in Malaysia, Timor in Ostindonesien, nach Tanegashima in Japan und vielen weiteren [263]. In den folgenden Jahrhunderten sollten zunächst die Holländer (Indonesien), dann die Briten (Großindien), später die Franzosen (Indochina) und danach Spanier (Philippinen) nach Ostasien folgen.

Für den Gewürzhandel verwendeten im wesentlichen seit den 5-6 Jh. n. Chr. vor allem die Araber mit ihren hochseetauglichen Schiffen die sogenannte Gewürzroute nahe entlang der Küsten des nördlichen Indischen Ozeans. Im Gegensatz jedoch zur Seidenstrasse oder auch als Karawanenroute bekannt bewegte sich die Gewürzroute vom Fernen Osten nach Westen und umgekehrt über den Seeweg unter Umgehung der zwar direkteren Strecke aber dafür umso beschwerlicheren und gefährlicheren Weges durch die zentralasiatischen Steppen und Wüsten, und nahm gerade in der Zeit der Osmanen den Umweg über das Kap der Guten Hoffnung in Südafrika um die Märkte Europas zu erreichen, während sich bei den Osmanen die Gewürzroute und die Seidenstrasse sich genau in Konstantinopel (dem heutigen Istanbul) kreuzten. Istanbul, das ehemalige Konstantinopel, eine Metropole zwischen zwei Kontinenten und das Nadelöhr zwischen Orient und Okzident, damals wie heute, ist wie bereits erwähnt die Stadt mit der weltweit größten Prävalenz des Morbus Adamantiades-Behçet.

Durch die berichtete unterstützende Wirkung von Nüssen zur Auslösung von oralen Aphthen könnte der Verdacht entstehen, dass ein durch direkten mucobukkalen Kontakt aufgenommener unbekannter Umweltfaktor im Zusammenhang mit der Erkrankung oder der auftretenden oralen Aphthen stehen könnte. Daher wurde nach einer weiteren besonderen regionalen Essgewohnheit gesucht, die dem stundenlangen Kauen von Nüssen etc. ähnelt. Seit der Antike sind im östlichen Mittelmeerraum Kaugummis bekannt und stark verbreitet. Zwar wirkt der Konsum von Kaugummis bekannterweise sich positiv auf die Mundhygiene aus und einer Entwicklung von Aphthen somit eher entgegen, dennoch ergaben sich in diesem Zusammenhang interessante historische Beobachtungen. Dem Geburtsort von Hippokrates, der Insel Kos, liegt in unmittelbarer Nachbarschaft die Insel Chios. Auf Chios wächst der weltweit einzigartige Mastyx-Baum. Aus diesem nur im Süden der Insel um das Dorf Pyrgoi wachsenden Baum wird ein Harz gewonnen, welches seit der Antike als natürliches Kaugummi, Mund- und Zahnpflegemittel Verwendung findet. Im späteren Verlauf der Geschichte sollte diese regionale Besonderheit den Insulanern während der Zeit des Osmanischen Reiches, aufgrund der hohen Popularität dieses Kaugummis bei den Osmanen, Sonderrechte und Privilegien beschere. Das führte dazu, dass Chios bis 1821 nicht von den Osmanen besetzt wurde und nur nominell dem Osmanischen Reich unterstellt war (im weiteren Verlauf wurde bis auf 2000 Personen annähernd die komplette Inselbevölkerung von den Osmanen wegen vorgeworfener Kollaboration mit griechischen Freiheitskämpfern in Patras nach 1821 ausgelöscht). Die Beliebtheit des Harzes führte dazu, dass in allen Regionen

des großen Osmanischen Reiches dieses Produkt stark verbreitet wurde. Eventuell könnten lange Transportwege, die immer über Wasser gehen mussten oder unsachgemäße Lagerung zur Kontamination des Harzes mit einem regionalen Agens geführt haben, die schon damals in der Antike, durch die Exposition einer mit dem Kaugummi zugeführten Noxe, eventuell zu den Gründen der Beobachtungen von Hippokrates an seinen Patienten damals führte und dadurch auch später im Osmanischen Reich an Populationen mit genetischer Prädisposition verbreitet wurde. Interessanterweise gehörte Chios vor der Osmanischen Zeit bis zum 15. Jh. n. Chr. zur Stadt Genua in Italien. Es wird berichtet, dass aus dem Dorf Pyrgoi einer der bekanntesten Söhne Genuas stammt, nämlich Christoph Kolumbus. Bis heute ist einer der häufigsten Familiennamen in diesem Dorf der Name „Colombos“. Diese Beobachtungen sprechen für einen regen Handel und einer Bevölkerungswanderung der Insel zum westlichen Mittelmeer in der Zeit vor den Osmanen, was die Prävalenzen der Erkrankung in Italien und Spanien hinsichtlich der Verschleppung eines Agens erklären könnte. Denn anders als in Ägypten und Griechenland sind nach Spanien Mauren aus Nordwestafrika eingefallen, die mit den Osmanen wie oben beschrieben nur nominellen Kontakt hatten. Ebenfalls könnte über diesen Umweg (über Italien nach Spanien und Portugal) das Agens in die neue Welt gebracht worden sein, aus der unter anderem aus der Karibik (Guadeloupe) und hauptsächlich aus lateinamerikanischen Ländern (Mexiko, Brasilien) Fälle berichtet werden. Über den Umweg Portugal könnte das Agens mit den oben beschriebenen Seefahrten der Portugiesen in den Fernen Osten gelangt sein.

Abb. 54. Darstellung global-historischer Handelswege und Populationsbewegungen als mögliche Ausbreitungswege eines umweltfaktoriellen Agens und genetischen Materials



Darstellung: eigene

Es erscheint nun unter Berücksichtigung aller zusammengetragenen historisch und medizinisch für die Erkrankung des Morbus Adamantiades-Behçet relevanten Beobachtungen sich zwar um eine endemisch entlang der ehemaligen Seidenstraße konzentrierten Erkrankung zu handeln, die jedoch differenzierter betrachtet, ihren einen für die Erkrankung sich prognostisch negativ beeinflussenden genetischen Prädispositionsursprung und deren für eine mit der Erkrankung belegten HLA-B5-Assoziation auf der einen Seite in Zentralasien

weiterhin vermuten lässt, aber dessen auf der anderen Seite nach wie vor unbekannter umweltfaktorieller Faktor einen eher aus dem östlichen Mittelmeer- und Schwarzmeergebiet stammenden Ursprung nun vermuten lassen (Abbildung 54). Dafür sprechen die fehlend berichtete genetische Prädisposition bei schwarzen Patienten in der Karibik und aus Westafrika mit Morbus Adamantiades-Behçet als auch die Beobachtungen von hohen Prävalenzen der Erkrankungen in Nord-Japan an den Ainu, einer Population mit größtenteils nicht mongoloiden Herkunft und somit fehlender genetischer Prädisposition. Theoretisch könnten diese Beobachtungen aber auch auf die berichtete Theorie einer milden „westlichen“ und schweren „östlichen“ Krankheitsform hinweisen [331]. Im Gegensatz dazu lässt die überdurchschnittliche Repräsentation türkischer als auch weiterer zentralasiatischer Patienten mit hoher HLA-B5-Positivität in unserem Kollektiv im Vergleich zu Kontrollgruppen und die höhere Anzahl von Patienten aus diesen Ländern in der Literatur andererseits eine höhere Bedeutung der genetischen Prädisposition zur Entwicklung der Erkrankung vermuten. Die aus den ehemals trocken-kalten Gebieten Zentralasiens an die Gebiete der feucht-warmen Schwarzmeerküste zugewanderten Turkpopulationen könnten die für die Erkrankung vermutete negative Kombination aus genetischer Prädisposition und eines auf diese Populationen dortig einwirkenden Agens bieten. Im Falle der zahlreich beobachteten türkischen Patienten aus Berlin scheinen diese die Voraussetzungen zu erfüllen. Gegen die genetische Prädisposition als Einzelfaktor spricht, dass der Nachweis eines autosomal rezessiven Vererbungsmodus fehlt [48].

Daher könnte eine Kombination aus genetischer Prädisposition zentralasiatischer Populationen und eines möglicherweise durch Griechen (in der Antike und im Mittelalter), Portugiesen und Spaniern (im Mittelalter) oder durch Perser (in der Antike) verschleppten umweltfaktoriellen Triggers aus dem östlichen Mittelmeergebiet nach den historisch und medizinisch erarbeiteten Erkenntnissen dieser Arbeit der Grund für die endemische Verbreitung der Erkrankung entlang der ehemaligen Seidenstrasse und dem Fernen Osten und die seltene Verbreitung in anderen Regionen der Welt sein. Die Erforschung der genauen Lebensumstände der Patienten und der damit verbundenen umweltfaktoriellen Trigger in Gebieten mit den weltweiten höchsten Prävalenzen der Erkrankung vor Ort in der Türkei und insbesondere in Istanbul, aber auch in deren Herkunftsorten meist in Anatolien, könnten zukünftig neue Erkenntnisse für die Herkunft des für die Ätiologie des Morbus Adamantiades-Behçet vermuteten Umweltagens liefern.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass nationalitätenunabhängig die Kriterien zur **Diagnosestellung** eines in Deutschland lebenden Morbus Adamantiades-Patienten von Dilsen und Mitarbeitern, Cheng und Zhang, das Traditionelle Format der sogenannten internationalen Kriterien und die CART-Methode am besten geeignet sind.

Die mit diesen Kriterien zu 99,8 % erfassten Patientenzahlen, unter der Annahme aller registrierten Fälle der Erkrankung im Bundesgebiet, und damit errechnete **Häufigkeit der Erkrankung** von 0,72 Patienten pro 100.000 Einwohner in Deutschland und 4,87 Patienten pro 100.000 Einwohner in Berlin [239] liegt im Bereich berichteter anderer Prävalenzen Westeuropas (0,24-7,5 Patienten pro 100.000 Einwohner). Im Vergleich zu Istanbul, der Stadt mit der höchsten Prävalenz weltweit [32], war die Häufigkeit der Erkrankung in Berlin etwa 86mal niedriger. Im Falle deutscher Patienten war die Häufigkeit sogar 285mal niedriger, während türkische Patienten mit 77,37 Patienten pro 100.000 Einwohner ähnlich hohe Werte wie aus der Westtürkei zeigten (20-80 Patienten pro 100.000 Einwohner). Der bundesweite Wert deutscher Patienten von 0,30 pro 100.000 Einwohnern ist ähnlich niedrig wie aus den USA und Großbritannien berichteten Werte (0,12-0,64 Patienten pro 100.000 Einwohner). Im Geschlechtsvergleich des Gesamtkollektivs war ein leichter Männerüberhang zu beobachten (1,4:1 Männer/Frauen). Die Erkrankung manifestierte sich in unserem Kollektiv geschlechts- und ethnienunabhängig überwiegend im dritten Lebensjahrzehnt (Median 26 Jahre – Spannweite 1-72 Jahre). 13,2% der Patienten waren unter 16 Jahre alt beim Auftreten der Erstmanifestation. Die Dauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung betrug durchschnittlich 3 Jahre. Bei Frauen betrug diese Dauer im Durchschnitt 4 Jahre und bei Männern 2,4 Jahre. Für das Jahr 2004 konnte für das gesamte Bundesgebiet eine **Inzidenz** von 0,06 pro 100.000 Einwohner und für Berlin eine Inzidenz von 0,24 pro 100.000 Einwohner ermittelt werden.

Der **volle Symptomenkomplex** zeigte sich durchschnittlich 3 Monate nach Erstmanifestation, bei der orale Aphthen mit 84 % das häufigste Erstsymptom war. Bei 87 % der Patienten trat ein dermatologisches Symptom als Erstmanifestation auf. Orale Aphthen und insbesondere Gelenkmanifestationen als Erstmanifestation verzögerten die Diagnosestellung, während kutane und okuläre Erstmanifestationen sie beschleunigten. Orale Aphthen, kutane Manifestationen, Genitalulzera, Augenmanifestationen und Gelenkmanifestationen waren die häufigsten Symptome und kamen in über 50% der Patienten vor. In 12 % der Patienten war ein schwerer Verlauf der Erkrankung zu beobachten. Die häufigste beobachtete ernste Komplikation war mit 9 % eine Erblindung. In 1 % der Fälle hatte die Erkrankung einen tödlichen Verlauf.

Innerhalb der Häufigkeiten der klinischen Manifestationen im Vergleich zwischen **deutschen und türkischen Patienten** konnten keine Unterschiede beobachtet werden, lediglich bei objektivierbaren Gelenkmanifestationen waren häufiger deutsche Patienten betroffen. Im Vergleich zwischen **weiblichen und männlichen Patienten** wurden bei Frauen häufiger Genitalulzera und neurologische Manifestationen beobachtet, während bei Männern häufiger Follikulitis, superfizielle Thrombophlebitis, okuläre, kardiale und vaskuläre Manifestationen auftraten. Deutsche Frauen waren häufiger von Genitalulzera betroffen als deutsche Männer. Der Zeitraum von Erstmanifestation bis Diagnosestellung war bei Männern kürzer (28,5 vs. 48 Monate).

Hinsichtlich der **genetischen Prädisposition** der Erkrankung wurden unterschiedliche Ergebnisse bei deutschen und türkischen Patienten beobachtet. Während bei 2,3 % der deutschen Patienten ein familiäres Vorkommen der Erkrankung zu beobachten war, war bei türkischen Patienten eine Häufung von 14,2 % zu beobachten. HLA-B5-Positivität korrelierte mit kutanen und okulären Manifestationen. HLA-B5-Positivität multipel getestet korrelierte mit Augenmanifestationen und insbesondere Retinitis und beschleunigte die Entwicklungszeit der Erkrankung bei deutschen Patienten um das 10fache. HLA-Bw4-Positivität korrelierte mit kutanen, okulären, neurologischen, pulmonaren und arthritischen Manifestationen. Gleichzeitige HLA-B5- und -Bw4-Positivität bei türkischen Männern korrelierte mit der Entwicklung allgemeiner schwerer Komplikationen. Somit bietet sich neben dem bekannten prognostischer Marker HLA-B5 zusätzlich insbesondere für Männer aus der Türkei HLA-Bw4 als weiterer prognostischer Marker an.

32 % der Patienten zeigten in der aktiven Phase der Erkrankung einen erhöhten allgemeinen **Kardiolipin-Antikörper-Titer**. Dabei handelte es sich hauptsächlich um eine mäßige Erhöhung von IgM-Kardiolipin-Antikörpern. Ein erhöhter ACA-Titers korrelierte mit dem Auftreten von Genitalulzera, kutanen, okulären und arthritischen Manifestationen und schweren Komplikationen, insbesondere mit Erblindung und schwerer Arthropathie. Ein erhöhter ACA-Titer und gleichzeitige HLA-B5-Positivität korrelierte mit Erythema nodosum, superfiziellen Thrombophlebitis, Arthropathien mit vaskulärer Beteiligung. Des Weiteren korrelierte ein erhöhter ACA-Titer und gleichzeitige HLA-Bw4-Positivität mit einer Retinitis. Letztens korrelierte ein erhöhter ACA-Titer und gleichzeitiger HLA-Bw4- und HLA-B5-Positivität mit einer Konjunktivitis und Retinitis.

Historische, anthropologische und umweltmedizinische Beobachtungen lassen den Ursprung des für die Erkrankung verantwortlichen Agens im östlichen Mittelmeergebiet vermuten, welches in die heutigen Endemiegebiete durch historische Bewegungen mediterraner Populationen eingeschleppt wurde. Die an afrikanischen Patienten fehlende genetische Prädisposition und der fehlende Nachweis eines autosomal rezessiven Vererbungsmodus sprechen für eine von HLA-B5 unabhängige Erkrankungsform, die mit einem milderem Verlauf charakterisiert ist. Die Kombination allerdings von zentralasiatischer genetischer Prädisposition und einer theoretisch angenommenen Kontamination mit einem Agen mediterranen Ursprungs scheinen die Erkrankung endemischer werden zu lassen. Im Falle der Türkei scheinen diese Voraussetzungen erfüllt zu sein, die vielleicht die weltweit höchsten Prävalenzen dort erklären könnten. Rituell-kulinarische Besonderheiten dieser endemischen Gebiete könnten wichtige Kofaktoren sein und bedürfen daher zukünftig einer weiteren Analyse im Format einer kontrollierten Studie.

X. LITERATURLISTE

1. ACHIRON A, NOY S, KRAUSE I, YOPSIPOVITCH G et al.: Neuropsychiatric evaluation of asymptomatic patients with Behçet's disease. *In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo, 1993, pp 435-438*
2. ADAMANTIADES B: Ein Fall von rezidivierender Iritis mit Hypopyon. (in Neu-Griechischer Sprache) Athen. *Archia Iatrikis Etairias* 1930:586
3. ADAMANTIADES B: Sur un cas d'iritis à hypopyon récidivant. *Ann Oculist (Paris)* 1931;168:271-278
4. ADORNO D, PIVETTI PEZZI P, BONINI S et al.: HLA-B5 and Behçet's disease. *Tissue Antigens* 1979;14:444-448
5. AHMAD T, WALLACE GR, JAMES T et al.: Mapping the HLA association in Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism*, 2003; 48(3): 807-13
6. AHN JK, PARK YG: Human leukocyte antigen B27 and B51 double-positive Behçet uveitis. *Arch. Ophthalmol* 2007;125 (10): 1375-80
7. AKDENIZ S, HARMAN M, ATMACA S et al.: The seroprevalence of varicella zoster antibodies in Behçet's and other skin diseases. *Eur J Epidemiol* ; 2003 ; 18 : 91-93
8. AKPOLAT T, KOC Y, YENIAY I et al.: Familial Behçet's disease. *Eur J Med* 1992; 1(7); 391-5
9. AL-ABOOSI MM, AL SALEM M, SAADEH A et al.: Behçet's disease. Clinical study of Jordanian patients. *Int J Dermatol* 1996;35:623-5
10. AL-ARAJI A, SHARQUIE K, AL-RAWI Z: Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:608-13
11. AL-DALAAAN A, AL BALAA S, AL KULAIT et al.: The prevalence of Behçet's disease in Al Quassim region of Saudi Arabia. *In: Hamza M, ed. Behçet's disease. Tunis: Pub Adhoua, 1997:170-2*
12. AL-DALAAAN AN, AL-BALLAA SR, AL-JANADI MA et al.: Association of anti-cardiolipin antibodies and neurological manifestation of Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 1993;12(1):29-30
13. AL-DALAAAN AN, AL-BALLAA SR, EL RAMAHI K et al.: Behçet's disease in Saudi Arabia. *J Rheumatol* 1994; 21: 658-61
14. ALEKBEROVA Z, MADANAT W; PROKAEVA T et al.: Clinical and genetic features of 35 patients with Behçet's disease from Commonwealth Independent States. *In: Wechsler B, Godeau P, eds.: Behçet's disease. International Congress Series 1037. Amsterdam London New York Tokyo: Excerpta Medica, 1993: 171-4*
15. AL-IZZI MK, JABBER AS. Fibromyalgia in Iraqi patients with Behçet's disease. *J Med Liban* 2004;52(2):86-90
16. AL-JOOFY IKH, MUSLIH RK, MOUSAWY KM et. al.: HLA typing for class I and class II antigens in Iraqi patients with Behçet's disease (sporadic and familial cases). *In: Zouboulis CC, ed. Adamantiades-Behçet's disease. Advances in experimental medicine and biology. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2003;Vol 528:217-20*
17. ALPSOY E, YILMAZ E, COŞKUN M et al.: HLA antigens and linkage disequilibrium patterns in Turkish Behçet's patients. *J Dermatol* 1998 Mar; 25(3): 158-62
18. AL-RAWI ZS, NEDA AH: Prevalence of Behçet's disease among Iraqis. *In: Zouboulis CC, ed. Adamantiades-Behçet's disease. Advances in experimental medicine and biology. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2003;Vol 528:37-41*
19. AL-RAWI ZS, SHARQUIE KE, EL RAMAHI K et al.: Behçet's disease in Iraqi patients. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 987-90
20. ALYAHYA RA, NAIR SP, HENDERSON B et al.: Investigation of immunogenic proteins from *Streptococcus sanguis* in Behçet's disease. *Book of Abstracts. 10th International Congress on Behçet's disease, Berlin 2002: Abs. No.: 147*
21. AMBRESIN A, TRAN T, SPERTINI F et al.: Behçet's disease in Western Switzerland: Epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2002;10(1)53-6
22. AMES PRJ, STEUER A, PAP A et al.: Thrombosis in Behçet's disease. A retrospective survey from a single UK centre. *Rheumatology* 2001;40:652-5
23. APOSTOLAKIS J, TOUMBIS M, KONSTANTOPOULOS K et al.: HLA antigens and asthma in Greeks. *Respir Med.* 1996 Apr; 90(4): 201-4
24. ARBER N, KLEIN T, MEINER Z et al.: Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991 ;50: 351-3
25. ARBER N, KLEIN T, WEINBERGER: A Letter to the editor. *Lancet* 1990;323:195-196
26. ARNAIZ-VILLENA A, DIMITROSKI K, PACHO A et al.: HLA genes in Macedonians and the sub-Saharan origin of the Greeks. *Tissue Antigens* 2001 Feb;57(2):118-27
27. ARROYO CG, VOCTORIO NAVARRA ST, TORRALBA tp et al.: Behçet's disease in a Filipino group of patients. *Philippine J Intern Med* 1993;31:305-15
28. ASHJAZADEH N, BORHANI HAGHIGHI A, SAMANGOOIE SH et al.: Neuro-Behçet's disease: A masquerader of Multiple Sclerosis. A prospective study of neurologic manifestations of Behçet's disease in 96 Iranian Patients. *Experimental and Molecular Pathology* 2003;74:17-22
29. ASSAAD-KHALIL SH, KAMEL FA, ISMAIL EA: Starting a regional registry for patients with Behçet's disease in North West Nile Delta region in Egypt. *In: Hamza M, ed. Behçet's disease. Tunis: Pub Adhoua, 1997:173-6*
30. AYDINTUG AO, TOKGOZ G, D'CRUZ DP et al.: Antibodies to endothelial cells in patients with Behçet's disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1993;67(2):157-62
31. AZIZLERI G, AKSUNGUR V, SARICA R et al.: The association of HLA-B5 antigen with specific manifestations of Behçet's disease. *Dermatology* 1994;188:293-5
32. AZIZLERI G, KÖSE AK, SARICA R et al.: Prevalence of Behçet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003;42:803-6
33. BALBONI A, PIVETTI-PEZZI P, ORLANDO P, et al.: Serological and molecular HLA typing in Italian Behçet's patients: significant association to B51-DR5-DQw3 haplotype. *Tissue Antigens* 1992; 39: 141-3
34. BANG D, LEE JH, LEE E-S et al.: Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea. The first multicenter study. *J Korean Med Sci* 2001;16:615-8
35. BANG D, YOON KH, CHUNG HG et al.: Epidemiological and clinical features of Behçet's disease in Korea. *Yonsei Med J* 1997; 38 (6): 428-36
36. BANODKAR DD, AL-SUWAID AR: Behçet's disease in Oman. *Oman Med J* 1997 13:6-13
37. BARNES CG, YAZICI H: Behçet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38:1171-4
38. BARNES CG: Behçet's syndrome - Joint manifestations and synovial pathology. *In: Lehner FBarnes CG (eds) Behçet's syndrome. Clinical and immunologic features. Proceedings of a Conference sponsored by the Royal Society of Medicine, February 1979. Academic Press, London, pp 199-217*

39. BARRA C, BELFORT R Jr, ABREU MT et al.: Behçet's disease in Brazil. A review of 49 cases with emphasis on ophthalmic manifestations. *Jpn J Ophthalmol* 1991;35:339-46
40. BEHÇET H: Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937;105:1152-7
41. Behçet's Disease Research Committee of Japan. Behçet's disease: Guide to diagnosis of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1974;18:291-4
42. BENAMOUR S, CHAOUÏ L, ZEROUAL B et al.: Study of 673 cases of Behçet's disease. In: Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, eds. 8th International Congress on Behçet's disease. Program and Abstracts. Milano: Prex, 1998:232 & In: Bang D, Lee E, Lee S eds. Behçet's disease. Seoul: Design Mecca Publishing; 2000: 883
43. BENAMOUR S, NAJI T, ECHCHILALI K et al.: Study of 1034 cases of Behçet's disease. In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. B 2
44. BENAMOUR S, ZEROUAL B, BENNIS R et al.: Maladie de Behçet. 316 cas. *Presse Med* 1990; 19: 1485-89
45. BENEZRA D, COHEN E: Treatment and visual prognosis in Behçet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986; 70:589-592
46. BENJAMINI Y, HOCHBERG Y: Controlling the false discovery rate - a practical and powerful approach to multiple testing. *Journal of the Royal Statistical Society Series B-Methodological* 1995; 57 (1): 289-300
47. BERGMAN R, LORBER M, LERNER M et al.: Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease. *J Dermatol* 1990;17:164-167
48. BIRD STEWARD JA: Genetic analysis of families of patients with Behçet's syndrome: data incompatible with autosomal recessive inheritance. *Ann Rheum Dis* 1986; 45:265-268
49. BITAR E, GHAYAD E, GHOUSSOUB KH: La maladie de Behçet. A propos de 32 cas. *Rev Rhumatisme* 1986;53:621-4
50. BLOBNER F: Zur rezidivierenden Hypopyoniritis. *Z Augenheilk* 1937;91:129-139
51. BLÜTHE L. Zur Kenntnis des rezidivierenden Hypopyons. *Inaugural-Dissertation*, D Strauss, Heidelberg 1908
52. BORHAN HARGHIGHI A: Behçet's disease. *Shiraz E-Med J* 2003;3(2):1-13
53. BRAUN-FALCO O, PLEWIG G, WOLFF HH (eds.) et al.: Dermatologie und Venerologie. Springer Berlin Heidelberg 2005
54. BRAUTBAR C, CHAJEK T, BEN-TUNIA S et al.: A genetic study of Behçet disease in Israel. *Tissue Antigens* 1978 11:113-120
55. BUNDESAMT FÜR STATISTIK: *Statistischer Bericht* 31.12.2004. 2004. Wiesbaden
56. ÇAKIR N, DERVIS E, BENIAN O, et al.: Prevalence of Behçet's disease in rural western Turkey: A preliminary report. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl. 34):53-5
57. CALAMIA KT, MAZLUMZADEH M, BALBANOVA M et al.: Clinical characteristics of United States patients with Behçet's disease. In: Bang D, Lee E, Lee S, eds. Behçet's disease. Seoul: Design Mecca Publishing; 2000: 48-51
58. CAROL WLL, RUYSS SC: Over aphthosis en ulcus vulvae acutum. *Ned Tsch Genek* 1928; 1:396-406
59. CHAJEK T, FAINARU M: Behçet's disease, report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine* 1975; 54: 179-96
60. CHAJEK-SHAUL T, PISANTY S, KNOBLER H et al.: HLA-B51 may serve as an immunogenetic marker for a subgroup of patients with Behçet's syndrome. *Am J Med* 1987;83:666-672
61. CHAMBERLAIN MA: Behçet's syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 491-9
62. CHAMBERLAIN MA: Epidemiological features of Behçet's syndrome. In: Lehner F, Barnes CG, eds. Behçet's syndrome. Clinical and immunologic features. Proceedings of a conference sponsored by the Royal Society of Medicine. February 1979. London: Academic Press, 1979,213-22
63. CHANG HK, KIM JU, CHEON KS et al.: HLA-B51 and its allelic types in association with Behçet's disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol*, 2001 Sep-Oct; 19 (5 Suppl 24): S31-5
64. CHAPOUTOT-REMADI M: Major trade routes and the "Silk Road". In: HAMZA M, ed., Behçet's disease. Tunis: Pub Adhoa,1997:22-9
65. CHEN YC, CHANG HW: Clinical characteristics of Behçet's disease in Southern Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34:207-10
66. CHO MY, LEE SH, BANG D et al. : Epidemiological findings of Behçet's syndrome (in Korean). *Korean J Dermatol* 1988;26:320-9
67. CHOUKRI F, CHAKIB A, HIMMICH H et al.: HLA-B*51 and B*15 alleles confer predisposition to Behçet's disease in Moroccan patients. *Hum Immunol* 2001 Feb; 62(2):180-5
68. CHRISTLIEB O. Über Stomatitis und Vulvitis aphthosa. *Inaugural-Dissertation*, Universität Würzburg 1895
69. CHUN SI, SU WPD, ROGERS RS III: Erythema nodosum-like lesions in Behçet's syndrome: a histopathologic study of 30 cases. *J Cutan Pathol* 1989;16:259-65
70. CHUNG YL, BANG DS, LEE ES et al.: Behçet's disease: the first Mongolian case in literature showing HLA B51, MICA gene type *5/*6. *Yonsei Med J* 2003 Oct 30;44(5):935-8
71. CHUNG Y-M, TSAI S-T, LIAO F et al.: A genetic study of Behçet's disease in Taiwan chinese. *Tissue Antigens* 1987; 30: 68-72
72. CHUNG YM, YEH TS, SHEU MM et al.: Behçet's disease with ocular involvement in Taiwan: a joint survey of six major ophthalmologic departments. *J Formos Med Assoc* 1990;89:413-7
73. COCHEREAU-MASSIN I, WECHSLER B et al.: Prognose oculaire de la maladie de Behçet. *J Fr Ophthalmol* 1992;15:343-347
74. COHEN R, METZGER S, NAHIR M et al.: Association of the MIC-A gene and HLA-B51 with Behçet's disease in Arabs and non-Ashkenazi Jews in Israel. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61, 157-60
75. CONSTANTINIDOU V: Diagnostische Probleme, immunologische Veränderungen und therapeutisches Vorgehen beim Adamantiades- Behçet Syndrom. *Thesis*, Bitá, Athen 1991
76. CRESPO J, RIBEIRO J, JESUS E et al.: Behçet's disease – particular features at the central zone of Portugal. In: Wechsler B, Godeau P, eds.: Behçet's disease. International Congress Series 1037. Amsterdam London New York Tokyo: Excerpta Medica, 1993: 207-210
77. CREWS SJ, MACKINTOSH P, BARRY DR et al.: HLA antigens and certain types of uveitis. *Trans Ophthalmol Soc UK* 1979; 99: 156-9
78. DASCALOPOULOS N : Sur deux cas d'uveite reeividante. *Ann Oculist (Paris)* 1932; 169:387-393
79. DASCALOPOULOS N: Rezidivierende aphthöse Uveitis. *Zbl gesamte Ophthalmol* 1941; 46:379
80. DAVATCHI F, SHAHRAM F, AKBARIAN M et al.: Classification tree for the diagnosis of Behçet's disease. In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993; 245-8
81. DAVATCHI F, SHAHRAM F, AKBARIAN M et al.: Accuracy of existing diagnosis criteria for Behçet's disease. In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993; 225-8
82. DAVATCHI F, SHAHRAM F, AKBARIAN M et al.: Behçet's disease. Analysis of 3443 cases. *APLAR J Rheumatol* 1997;1:2-5
83. DAVATCHI F: Epidemiology of Behçet's disease in Middle East and Asia. In: Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, eds. 8th International Congress on Behçet's disease. Program and Abstracts. Milano: Prex, 1998:42
84. DAVIES PG, FORDHAM JN, KIRWAN JR et al.: The pathergy test and Behçet syndrome in Britain. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 70-3
85. DE SOUZA-RAMALHO P, D'ALMEIDA MF, FREITAS JP, et al.: Behçet's disease in Portugal. *Acta Medica Portug* 1991;4:79-82

86. DEMIRHINDI O, YAZICI H, BINYILDIZ P et al.: Silivri Fener Köyü ve Yöresinde Behçet hastalığı sikliği ve bu hastalığın toplum içinde taranmasında kullanılabilecek bir yöntem. *Cerrahpasa Tıp Fak Der* 1981;12:509-14
87. DEUTSCHE STIFTUNG WELTBEVÖLKERUNG: DSW - *Datenreport: Soziale und Demografische Daten zur Weltbevölkerung 2005*.
88. DIA D, DIENG MT, SY NDIAYE T et al.: Behçet's disease in Dakar (Senegal): epidemiological and clinical features; *Dakar Med*; 2003;48(1):64-7
89. DILSEN N, KONICE A, ARAL O: Our diagnostic criteria for Behçet's disease: An overview. In: Lehner T, Barnes CG, Editors, Recent advances in Behçet's disease. London: Royal Society of medicine Services: International Congress and Symposium Series 103; 1986: 177-180
90. DILSEN N, KONICE M, ARAL O: Our diagnostic criteria of Behçet's disease. In: Hamza M (ed) Behçet's disease: Proceedings of the third Mediterranean Congress of Rheumatology 1986, pp 11-15
91. DIMAKAKOS PB, TSILIGIRIS B, KOTSIS T: The physician B. Adamantiades and his contribution to the disease Adamantiades- Behçet. *Int Angiol* 1999;18(2):176-81
92. DINNING WJ: Systemic inflammatory disease of the eye. Bristol 1987, Wright
93. DİRESKENELİ H: Behçet's disease: infectious aetiology, new autoantigens and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 996-1002
94. DOGAN SM, AYDIN M, GURSÜRER M et al.: A giant aneurysm of the left coronary artery in Behçet's disease. *Tex Hert Inst J* 2006; 33(2):269
95. EFTHIMIOU J, HARRIS EN, HUGHES GRV: Negative anticardiolipin antibodies and vascular complications in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984; 43:725-726
96. EHRlich GE: Behçet's disease and the emergence of thalidomide. *Ann Int Med* 1998;128:494-5
97. EK L, HEDFORS E: Behçet's disease: a review and a report of 12 cases from Sweden. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1993;73:251-4
98. EL-AGEB EM, AL-MAINI MH, AL-SHUKAILY AK et al.: Clinical features of Behçet's disease in patients in the Sultanate of Oman. The significance of antiphospholipid antibodies? *Rheumatol Int* 2002;21:176-81
99. Encyclopædia Britannica 1911 / Ainu
100. ERMAKOVA NA, ALEKBEROVA ZS, NASONOV EL et al.: Role of antiphospholipid antibodies in occlusion of retinal vessels in various vascular eye diseases. *Vestn Oftalmol* 2002;118(2):29-32
101. ERSOY F, BERKEL AI, FIRAT T, et al.: HLA antigens associated with Behçet's disease. *Arch Dermatol* 1977; 113:1720-1721
102. ESGUEP AS, QUINTEROS IO. Behçet's syndrome: report of five cases. *J Oral Med* 1987;42:25-9
103. ESPINOSA G, FONT J, TASSIES D: Vascular involvement in Behçet's disease: relationship with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *Am J Med*, 2002; 112: 37-43
104. EVEREKLIOGLU C: Letter to editor – Regarding the naming dilemma of Behçet's disease in the 21st century. *Oral Diseases* 2007;13:117-21
105. FALLINGBORG J, AMBROSIUS CHRISTENSEN L, GRUNNET N: HLA antigens in a family with Behçet's syndrome. *Acta Med Scand* 1986;220(4):375-8
106. FEIGENBAUM A: Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956;40:355-357
107. FELTKAMP TEW: Ophthalmological significance of HLA associated uveitis. *Eye* 1990;4:839-844
108. FERNANDEZ MIRANDA C, PALACIO PEREZ-MEDEL A, MARTINEZ-MARTIN P et al.: Enfermad de Behçet. Presentación de 22 casos. *Rev Esp Reumatol* 1983; 37-43
109. FRANCHESCHETTI A, VALERIO M. *Atti Congr Societal Oftalmol* 1939;291
110. FRANCHESCHETTI A, VALERIO M. L'uveite recidivante (ad ipopion) manifestazione parziale di una sindrome mucocutaneous oculare. *Fassegna Ital Dottal* 1940;9:1
111. GENG L, OHNO S, WANG YH et al.: Clinical observation on Behçet's disease in Tianjin, China. *Jpn J Ophthalmol* 1985;29:310-4
112. GHARAVI AE, HARRIS EN, ASHERSON RA et al.: Anticardiolipin antibodies: isotype distribution and phospholipid specificity. *Ann Rheum* 1987; Dis 46: 1-6
113. GHARIDBOOST F, DAVATCHI F, SHAHRAM F et al.: Clinical Manifestations of Behçet's disease in Iran. Analysis of 2176 cases. In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993; 153-8
114. GHATE JV, JORIZZO JL. Behçet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40:1-18
115. GHAYAD E, TOHME A. Behçet's disease in Lebanon: Report of 100 cases. *J Med Liban* 1995;43:2-7
116. GILBERT W: Über chronische Verlaufsformen der metastatischen Ophthalmie („Ophthalmia lenta“). *Arch Augenheilk* 1925;96:119-130
117. GILBERT W: Über den pathologisch-anatomischen Befund bei Iridocyclitis septica (Iritis mit rezidivierendem Hypopyon). *Arch Augenheilk* 1921;87:27-34
118. GILBERT W: Über die rezidivierende eitrige Iridozyklitis („I. septica“) und ihre Beziehungen zur septischen Allgemeinerkrankung. *Arch Augenheilk* 1920;86:29-49
119. GILBERT W: Zur Frage der Iridozyklitis mit rezidivierendem Hypopyon („Iritis septica“). *Klin Mbl Augenheilk* 1923;71:409-414
120. GODEAU P, TORRE D, CAMPINCHI R et al.: HLA-B5 and Behçet's disease. In: First International Symposium on HLA and disease, Vol. 58, Editions INSERM, Paris, 1976: 101
121. GOLOSENKO II: Svijaz' antigenov sistemy HLA s boleznju Bekhcheta. *Vestn Dermatol Venereol* 1990; 5: 55-7
122. GÖNENÇ S, TANRIVERMİS H, BÜLBÜL M.: Economic Assessment of Hazelnut Production and the Importance of Supply Management Approaches in Turkey. *Journal of Agriculture and Rural Development in the Tropics and Subtropics*. 2006; 1 (107): 19-32
123. GONZALEZ-ESCRIBANO MF, RODRIGUEZ MR, WALTER K et al.: Association of HLA-B51 subtypes and Behçet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1998 Jul; 52 (1):78-80
124. GONZALEZ GAY MA, GARCIA-PORRUA C, BRANAS F et al.: Epidemiologic and clinical aspects of Behçet's disease in a defined area of Northwestern Spain, 1988-1997. *J Rheumatol* 2001 Mar;27(3):703-7
125. GOOLAMALI SK, COMAISH JS, HASSANYEH H et al.: Familial Behçet's syndrome. *Br J Dermatol* 1976;95:637-42
126. GOTO K, MIZUKI N, OHNO S: Molecular genetic studies of Behçet's disease. Tunis: *Pub Adhoa*, 1997:102-5
127. GRADY EP, CARPENTER MT, KOENIG CD et al.: Rheumatic Findings in Gulf War Veterans. *Arch Intern Med* 1998;158:367-71
128. GRÜTZ O: Stomatitis et Vulvitis aphthosa chronica rezidivans (blastomycetica)? *Zbl Haut* 1926;20:415-416
129. GÜL A: Behçet's disease: an update on the pathogenesis. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19(Suppl 24):S6-S12
130. GURLER A, BOYVAT A, TURSEN U: Clinical manifestations of Behçet's disease: An analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38:423-7
131. HAILE A: Behçet's disease: A case report. *Ethiop Med J* 1997;35(3):191-9
132. HAIM S, GIDEONI O, BARZILAI A: The histocompatibility antigens in patients with Behçet's disease. *Acta Dermatol Venereol (Stockh)* 1977; 57: 243-5

133. HAMZA M, AYED K, BEN AYED M : Maladie de Behçet. *In: Kahn MF, Peltier A (eds) Maladies systemiques. Flammarion Medecine, Paris 1985, pp 668-686*
134. HAMZA M, AYED K, ZRIBI A et al.: Maladie de Behçet. *In: Les Maladie Systémiques, Kahn MF, Peltier AP, Meyer O, Piette JC (eds.), Paris Flammarion Médecine Sciences; 1991: pp 917-47*
135. HAMZA M, BEN AYED HB, SOHIER R et al.: Frequence de l'antigene HLA-B5 au cours de la maladie de Behçet. *Nouv Presse Med 1978;7:3263*
136. HAMZA M, MEDDEB S: Behçet disease in Tunisia. *Rev Rhum (Engl Ed), 1996; 63: 538*
137. HAMZA M, MEYER O: Anticorps anticardiolipide dans la maladie de Behçet. *Presse Med 1986;15:1281*
138. HAMZA M: Angio Behçet. *In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993, pp 523-526*
139. HAMZA M: Juvenile Behçet's disease. *In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993, pp 377- 380*
140. HENTATI F, FREDJ M, GHARBI N et al.: Clinical and biological aspects of neuro-Behçet's (NB) in Tunisia. *In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993, pp 415-418*
141. HIROHATA T, KURATSUNE M, NOMURA A, et al.: Prevalence of Behçet's syndrome in Hawaii. With particular reference to the comparison of the Japanese in Hawaii and Japan. *Hawaii Med J, 1975;34:244-6*
142. HUGHES RAC, LEHNER T: Neurological aspects of Behçet's syndrome. *In: Lehner F, Barnes CG (eds) Behçet's syndrome. Clinical and immunologic features. Proceedings of a Conference sponsored by the Royal Society of Medicine, February 1979. Academic Press, London 1979, pp 241-258*
143. HUI-LI S, ZHENG-JI H: Study on cutaneous lesions in Behçet's disease and meanings of relative laboratory paprameters. *In: Wechsler B, Godeau P, eds.: Behçet's disease. International Congress Series 1037. Amsterdam London New York Tokyo: Excerpta Medica, 1993: 244-6*
144. HULL RG, HARRIS EN, GHARAVI AE et al.: Anticardiolipin antibodies: occurrence in Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis 1984; 43 :746-8*
145. 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 Epidemiol 2002;9(5):325-31*
146. IMAI Y: Studies on prognosis and Symptoms of Behçet's disease in long-term observation. *Jpn J Clin Ophthalmol 1971;25:665-694*
147. International Study Group for Behçet's disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet. 1990;335:1078-80*
148. International Study Group for Behçet's disease. Evaluation of diagnostic (classification) criteria in Behçet's disease - towards internationally agreed criteria. *Br J Rheumatol 1992;31:299-308*
149. JABER L, MILO G, HALPERN GJ et al.: Prevalence of Behçet's disease in a Arab community in Israel. *Ann Rheum Dis 2002;61:365-6*
150. JACYK WK: Behçet's disease in South African blacks: report of five cases. *J Am Acad Dermatol 1994;30(5 Pt 2):869-873*
151. JAMES DG: Behçet's disease. *In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF (eds.) Dermatology in general medicine. Third edition. McGraw-Hill, New York, St Louis San Francisco, 1987; 3: 1239-44*
152. JAMSHIDI AR, DAVATCHI F, TEHRANI BANIHESHEMI A et al.: Prevalence of Behçet's disease in Iran, a WHO-ILAR COPCORD Study. *In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: Clin Exp Rheumatol, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. B 16*
153. JANIN J :Memoires et observations anatomiques, physiologiques et physiques sur l'ceil, et sur les maladies qui affectent cet organe. Avec un precis des operations et des remedies qu'on doit pratiquer pour les guerres. Freres Perisse, Lyon - PF Didot, Paris ; 1772 :412-4
154. JANKOWSKI J, CROMBIE I, JANKOWSKI R: Behçet's syndrome in Scotland. *Postgrad Med J 1992;68:566-570*
155. JI HG, BANG DS, LEE S et al.: Anticardiolipin antibodies in patients with Behçet's disease. *Ann Dermatol 1992;4:1-8*
156. JOG S, PATOLE S, KOH G et al.: Unusual presentation of neonatal Behçet's disease. *Am J Perinatology 2001,18(5):287-91*
157. JUNG RT, CHALMERS TM, JOYSEY VC: HLA in Behçet's disease. *Lancet 1976; i: 694*
158. KAKLAMANI VG, NIKOLOPOULOU N, SOTSIOU F: Renal involvement in Adamantiades-Behçet's disease. Case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol 2001;19(24):55-8*
159. KAKLAMANI VG, TZONOU A, MARKOMICHELAKIS N et al.: The effect of smoking on the clinical course of Adamantiades-Behçet's disease. *In: Zouboulis CC, ed. Adamantiades-Behçet's disease. Advances in experimental medicine and biology. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2003;Vol 528:323-7*
160. KAKLAMANI VG, VAIPOULOS G, KAKLAMANIS PG: Behçet's disease. *Seminars Arthritis Rheum 1998;27(4): 197-217*
161. KANDOLF-SEKULOVIĆ L, PAVLOVIĆ MD, GLISIĆ B et al.: Adamantiades-Behçet's disease, deep venous thrombosis and anticardiolipin antibodies: report of two cases. *JEADV 2005;19:484-6*
162. KARASNEH J, GÜL A, OLLIER WE et al.: Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism; 52 (6): 1836-42*
163. KARLIDAG R, UNAL S, EVEREKLIOGLU C et al.: Stressful life events, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease. *JEADV 2003;17:670-5*
164. KARMOCHKINE M, BOFFA MC, WECHSLER B et al.: Absence of antiphospholipid antibodies in Behçet's disease. *Ann Rheum Dis 1993;52:623*
165. KAYA TI, TURSEN U, GURLER A et al.: Association of class I HLA antigens with the clinical manifestations of Turkish patients with Behçet's disease. *Clin Exp Dermatol 2002;27:498-501*
166. KEITEL W, ZOUBOULIS CC: Der Grieche und der Türke. Benediktos Adamantiades (1875-1965) und Hulûsi Behçet (1889-1948). *Z Rheumatol 2003;62:88-94*
167. KILMARTIN DJ, FINCH A, ACHESON RW: Primary association of HLA-B51 with Behçet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol 1997;81:649-53*
168. KIM HJ, BANG D, LEE SH et al.: Behçet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. *Yonsei Med J 1988;29:72-78*
169. KIM MS, KIM JH: Prognostic comparison of Behçet's disease with or without HLA-Bw51 antigen. *Korean J Ophthalmol 1989;3:85-89*
170. KLOK A-M, GEERTZEN R, ROTHOVA A et al.: Anticardiolipin antibodies in uveitis. *Curr Eye Res 1992; 11(suppl):209-13*
171. KNAPP P: Rezidivierende Hypopyoniritis. *Ophthalmologica (Basel) 1938/39,96:297*
172. KOÇ Y, GÜLLÜ I, AKPEK G et al.: Vascular involvement in Behçet's disease. *J Rheumatol 1992;19:402-10*
173. KONÉ-PAUT I, GEISLER I, WECHSLER B et al.: Familial aggregation in Behçet's disease: High frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr 1999 Jul; 135(1): 89-93*
174. KÖTTER I, GÜNAYDIN I, STÜBIGER N et al.: Comparative analysis of the association of HLA-B*51 suballeles with Behçet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens, 2001 Sep; 58(3): 166-70*

175. KOUMANTAKI Y, STAVROPOULOS C, SPYROPOULOU M et al.: HLA-B*5101 in Greek patients with Behçet's disease. *Hum Immunol*, 1998 Apr; 59(4): 250-5
176. KRAUSE I, MOLAD Y, WEINBERGER A: Association of HLA-B5 with clinical expression of Behçet's disease in Israel. *J Clin Rheumatol* 1999;5:137-40
177. KRAUSE I, UZIEL Y, GUEDJ D et al.: Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: The influence of sex and age of disease onset. *J Rheumatol* 1998;25:1566-9
178. KRAUSE I, YANKEVICH A, FRASER A et al.: Prevalence and clinical aspects of Behçet's disease in the north of Israel. *Clin Rheumatol*. 2007; 26: 555-60 and In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. B 1
179. KUMER L: Über Haut- und Mundschleimhauterscheinungen beim Ulcus vulvae acutum. *Dermatol Z* 1930;57:401-411
180. LANDESAMT FÜR STATISTIK BERLIN: *Statistischer Bericht* 30.06.2005. Berlin
181. LANUZZEL A, LAMAURY I, CHARPENTIER D et al.: Neurological Manifestations of Behçet's disease in a Caribbean population: clinical and imaging findings. *J Neurol* 2002;249:410-8
182. LAVALLE C, ALARCON-SEGOVIA D, DEL GUIDICE-KNIPPING JA et al.: Association of Behçet's syndrome with HLA-B5 in the mexican mestizo population. *J Rheumatol* 1981;8:325-327
183. LEE S, KOH YJ, KIM DH et al.: A study of HLA antigens in Behçet's syndrome. *Yonsei Med J* 1988; 29: 259-62
184. LEHNER T, BARNES CG: Criteria for diagnosis and classification of Behçet's syndrome. In: Lehner T, Barnes CG (eds) Behçet's syndrome. Clinical and immunological features. Proceedings of a Conference sponsored by the Royal Society of Medicine, February 1979. Academic Press, London, 1979; pp 1-12
185. LEHNER T, WELSH KI, BATCHELOR JR: The relationship of HLA-B and DR phenotypes to Behçet's syndrome, recurrent oral ulceration and the class of immune complexes. *Immunology* 1982; 47: 581-587
186. LEHNER T: The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agents in the aetiology of Behçet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14: 21-32
187. LEVATHES L: When China Ruled the Seas. Oxford Univ. Press, New York 1996
188. LOVISETTO P, MONTEVERDE A, CARNIGNO M et al.: Behçet's disease. II. Etiopathogenetic aspects and therapeutic aspects. Personal observations. *Minerva Med* 1984;75(39):2263-82
189. MADANAT W, FAYYAD F, ZUREIKAT H et al.: Influence of sex on Behçet's disease in Jordan. In: Bang D, Lee E, Lee S, eds. Behçet's disease. Seoul: Design Mecca Publishing; 2000: 90-3
190. MADER R, ZIV M, ADAWI M et al.: Thrombophilic factors and their relation to thromboembolic and other clinical manifestations in Behçet's disease. *J Rheumatol* 1999;26(11):2404-8
191. MAHR A, AOUBA A, BELARBI L et al.: Epidemiology of Behçet's disease in a multiethnic French population. In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. B 30
192. MAMO JG: The rate of visual loss in Behçet's disease. *Arch Ophthalmol* 1970;84:451-452
193. MARTI JT: World hazelnut production. 9th Australasian conference on trees and nut crops. Papers. April 13-20, 2001, Perth, Western Australia. Erhältlich über: <http://www.aoi.com.au/acotanc/papers/tous-1/author-n-test.htm>
194. MASON RM, BARNES CG: Behçet's syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis* 1969; 28: 95-103
195. MASUDA K, INABA G, MIZUSHIMA H et al.: A nation-wide survey of Behçet's disease in Japan. *Jpn J Ophthalmol* 1975;19:278-285
196. MASUDA K, NAKAJIMA A, URAYAMA A et al.: Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1989 i:1093-1096
197. MATRAS A: Über aphtenartige Mundschleimhautveränderungen beim Ulcus vulvae acutum mit positivem Bac. crassus-Befund. *Arch Dermatol Syph* (Berlin) 1932; 166: 491-497
198. MAVIOĞLU H: Behçet's recurrent disease. Analytical review of the literature. *Mo Med* 1958;55:1209-22
199. MIDDLETON D, MENCHACA L, ROOD H, KOMEROFSKY R : New allele frequency database. *Tissue Antigens* 2003; 61 (5): 403-7
200. MINESHITA S, TIAN D, WANG L-M et al.: Histocompatibility antigens associated with Behçet's disease in northern Han Chinese. *Intern Med* 1992; 31: 1073-5
201. MITROVIĆ D, POPOVIĆ M, GLISIĆ B et al.: Cyclosporine in the treatment of autoimmune disorders: a 10-year experience. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 4134
202. MIZUKI N, INOKO H, MIZUKI N et al.: Human leukocyte antigen serologic and DNA typing of Behçet's disease and its primary association with B51. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 3332-40
203. MIZUKI N, OHNO S, ANDO et al.: A strong association between HLA-B*5101 and Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 1997; 50(1): 57-60
204. MIZUKI N, OTA M, KATSUYAMA Y et al.: HLA class I genotyping including HLA-B*51 allele in the Iranian patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001 May; 57 (5):457-62
205. MIZUKI N, OTA M, KATSUYAMA Y et al.: HLA*51 allele analysis by the PCR-SBT method and a strong association of HLA-B*5101 with Japanese patients with Behçet's disease. *Tissue Antigens* 2001 Sep; 58 (3):181-4
206. MIZUKI N, OTA M, KATSUYAMA Y et al.: Sequencing-based typing of HLA-B*51 alleles and the significant association of HLA-B*5101 and -B*5108 with Behçet's disease in Greek patients. *Tissue Antigens* 2002;59(2):118
207. MIZUKI N, OTA M, YABUKI K et al.: Localization of the pathogenetic gene of Behçet's disease by microsatellite analysis of three different populations. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 2000; 41: 3702-8
208. MIZUSHIMA Y: Behçet's disease. *Curr Opin Rheumatol*, 1991;3 : 32-5
209. MIZUSHIMA Y: Recent research into Behçet's disease in Japan. *Int J Tiss Reac* 1988;10:59-65
210. MOK CC, CHEUNG TC, HO CT et al.: Behçet's disease in southern Chinese patients. *J Rheumatol*. 2002 29(8):1689-93
211. MONTENEGRO V, CARLOTTO DE ABREU A, SCHAIMBERG C et al.: Behçet's disease in 81 Brazilian patients; 8th International Conference on Behçet's Disease. Reggio Emilia (Italy). 1998, Abstract P143
212. MORELLI S, PERRONE C, FERRANTE L et al.: Cardiac involvement in Behçet's disease. *Cardiology* 1997;88(6):513-7
213. MORRISSEY SP, MILLER DH, HERMASZEWSKI R et al.: Magnetic resonance imaging of the central nervous System in Behçet's disease. *Eur Neurol* 1993;33:287-93
214. MOUSA AR, MARAFIE AA, RIFAI et al.: Behçet's disease in Kuwait, Arabia. A report of 29 cases and review. *Scand J Rheumatol* 1986;15:310-32
215. MÜFTÜOĞLU AÜ, YAZICI H, YURDAKUL S et al.: Behçet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981; 17: 226-30
216. MUMCU G, ERGUN T, INANC N et al.: Oral health is impaired in Behçet's disease and is associated with disease severity. *Rheumatology* 2004;43:1028-33

217. NAKAE K, MASAKI F, HASHIMOTO T et al.: Recent epidemiological features of Behçet's disease in Japan. *In: Wechsler B, Godeau P, eds.: Behçet's disease. International Congress Series 1037. Amsterdam London New York Tokyo: Excerpta Medica 1993:145-51*
218. NAVARRO M, CERVERA R, FONT J et al.: Anti-endothelial cell antibodies in systemic autoimmune diseases: prevalence and clinical significance. *Lupus 1997;6(6):521-6*
219. NEUMANN I (1895) Die Aphthen am weiblichen Genitale. *Wien Klin Rundsch 1895; 9:289-307*
220. NISHIMURA M: A case of ulcer vulvae acutum with aphthae-like lesions in the mucous membranes of the mouth associated with acute iritis. *Arch Dermatol Syph (Chicago) 1936;34:900*
221. NISHIURA K, KOTAKE S, ICHIISHI A et al.: Familial occurrence of Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol 1996;40(2):255-9*
222. NISHIYAMA M, NAKAE K, HASHIMOTO T et al.: Recent epidemiological features of familial Behçet's disease in Japan. *Asian Med J 1996; 39 :495-01*
223. O'DUFFY JD: Summary of an international symposium on Behçet's disease. *J Rheumatol 1980;5:229-33*
224. O'DUFFY: Comments. *Bull Rheum Dis 1978;29:977-979*
225. O'DUFFY: Criteres proposes pour le diagnostic de la maladie de Behçet et notes therapeutiques. *Rev Med 1974 ;36 :2371-9*
226. O'DUFFY JD, TASWELL HF, ELVERBACK LR: HLA antigens in Behçet's disease. *J Rheumatol 1976; 3: 1-3*
227. O'DUFFY JD: Prognosis in Behçet's disease. *In: Dilsen N, Koniç M, Övül C (eds) Behçet's disease. International Congress Series 467, Excerpta Medica, Amsterdam Oxford 1979, pp 191-196*
228. OĞUZ V, PAZARLI H, ÖZYAZĞAN Y et al.: Valeur pronostique de l'antigene HLA B5 dans les uveites anterieures isolees de la maladie de Behçet. *J Fr Ophthalmol 1989;12:431-432*
229. OHNO S, AOKI K, SUGIURA S et al.: HL-A5 and Behçet's disease. *Lancet 1973 ii:1383-1384*
230. OHNO S, CHAR DH, KIMURA SJ et al.: Clinical observations in Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol, 1979;23:126-31*
231. OHNO S, CHAR DH, KIMURA SJ et al.: Studies on HLA antigens in american patients with Behçet's disease. *Jpn J Ophthalmol 1978; 22: 58-61*
232. OHNO S, OHGUCHI M, HIROSE S et al.: Close association of HLA-Bw51 with Behçet's disease. *Arch Ophthalmol 1982; 100: 1455-1458*
233. OKUYAMA T, KUNIKANE H, KASAHARA M et al.: Behçet's disease. *In: Albert ED, Baur MP, Mayr WR (eds) Histocompatibility testing 1984. Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo, 1984: 397-402*
234. OLIVEIRA R, BETTENCOURT A, LIGEIRO D et al.: Association with HLA-B*51 with Behçet's disease: Report of 23 patients from central and southern region of Portugal. *In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: Clin Exp Rheumatol, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. A 34*
235. ONO A, KURITA K, TSUCHIYA M et al.: HLA antigens of intrathymic and peripheral lymphocytes in autoimmune disease. *Keio J Med 1975;24:367-376*
236. OSHIMA Y, SHIMIZU T, YOKOHARI R et al.: Clinical studies on Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis 1963, 22:36-45*
237. PALIMERIS G, KOLIPOULOS J, THEODOSSIADIS G et al.: The Adamantiades-Behçet syndrome. Clinical and immunological observations. *Trans Ophthalmol Soc UK 1980; 100: 527-30*
238. PANDE I, UPPAL SS, KAILASH S et al.: Behçet's disease in India: a clinical, immunological, immunogenetic and outcome study. *Br J Rheumatol, 1995 Sep; 34(9): 825-30*
239. PAPOUTSIS NG, ABDEL-NASER MB, ALTENBURG A, et al.: Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clin Exp Rheumatol, 2006; 24 (Suppl. 42):20*
240. PEREIRA RM, GONCALVES CR, BUENO C et al.: Anticardiolipin antibodies in Behçet's syndrome: a predictor of a more severe disease. *Clin Rheumatol 1989;8(2):289-91*
241. PILS H: Ein Beitrag zur Aphthosis. *Arch Dermatol Syph (Berlin) 1925;149:4-8*
242. PINTO JS, FREITAS JP, JORGE JP et al.: Follow-up of 60 cases of Behçet-Syndrome: *In: O'Duffy JD, Kokmen E(eds) Behçet's disease. Basic and clinical aspects. Marcel Dekker, New York Basel Hong Kong 1991; 313-9*
243. PIPITONE N, BOIARDI L, OLIVIERI I et al.: Clinical manifestations of Behçet's disease in 137 Italian patients: Results of a multicenter study. *Clin Exp Rheumatol 2004;22 (Suppl.36):46-51*
244. PIPITONE N, CIMINO L, TUMIATI B et al.: Epidemiology and clinical course of Adamantiades-Behçet's disease in the Reggio Emilia area, Italy: A population-based study. *In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: Clin Exp Rheumatol, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. B 43*
245. PIRIM I, ATASOY M, IKBAL M et al.: HLA class I and Class II genotyping in patients with Behçet's disease: A regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens 2004;64:293-7*
246. PIVETTI PEZZI P, GASPARRI V, DE LISO P et al.: Prognosis in Behçet's disease. *Ann Ophthalmol 1985;17:20-25*
247. PIVETTI PEZZI P: Studio immunologico nella malattia di Behçet. *Boll Ocul 1980;59:83-99*
248. PIVETTI-PEZZI P, PRIORI R, CATARINELLI G et al.: Markers of vascular injury in Behçet's disease associated with retinal vasculitis. *Ann Ophthalmol 1992;24:411-414*
249. PIVETTI-PEZZI P: Behçet's disease in 1988. *In: Ferraz de Oliveira LN, ed., Ophthalmology Today. New York, Marcel Dekker, 1991,313-9*
250. PLANNER H, REMENOWSKY F: Beiträge zur Kenntnis der Ulcerationen am äußeren weiblichen Genitale. *Arch Dermatol Syph (Berlin) 1922;140:162-188*
251. POON W, VERITY DH, LARLIN GL et al.: Behçet's disease in patients of West African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol 2003;87:876-8*
252. POPULATION REFERENCE BUREAU: *2005 World Population Data Sheet*. Washington, D.C.
253. PROPPE A. Die Baadersche Dermatostomatitis, die Ektodermosis erosiva pluriorificialis Fiessinger und Rendu, das Stevens-Johnsonsche Syndrom und die Conjunctivitis et Stomatitis pseudomembranacea als Syndroma muco-cutaneo-oculare acutum Fuchs. *Arch Dermatol Syphilol 1948;187:392-408.*
254. PSILAS K, POLYMERIDIS Z, GEORGIADIS G: Le HLA-B5 antigene dans la syndrome d'Adamantiades-Behçet. *J Fr Ophthalmol 1979; 2: 701-4*
255. REIS W. Augenerkrankung und Erythema nodosum. *Klin Mbl Augenheilk 1906; 44:203-206*
256. RIHOVA E, HAVLIKOVA M, MICHALOVA K et al.: Behçetova nemoc. *Cs Ofial 1997;5:298-304*
257. RIZVI SW, MCGRATH H JR: The therapeutic effect of cigarette smoking on oral/genital aphthosis and other manifestations of Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol. 2001 Sep-Oct; 19(5 Suppl 24): S77-8*
258. ROHATGI J, SINGAL A: Ocular manifestations of Behçet's disease in Indian patients. *Indian J Ophthalmol 2003;51(4):309-13*
259. ROSSELET E, SAUDAN Y, JEANNET M: Recherche des antigenes HL-A dans la maladie de Behçet. *Ophthalmologica 1976; 172: 116-9*
260. ROUSSOU E, EFTHIMIADIS A, SETTAS L: Incidence of Adamantiades-Behçet's disease (A-BD) in a Greek prefecture inhabited by a mixed population of native Greeks and Greek refugees from Turkey (Chalkidiki study on A-BD). *In: BANG D, LEE E-S, LEE S, eds.: Behçet's disease. Seoul 2000;65-7*

261. ROUX H, RICHARD P, ARRIGHI A et al.: La maladie de Behçet autochtone. A propos de 73 cas. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1989 Apr; 56: 383-88
262. RYDER LP, ANDERSON E, SVEJGAARD A: An HLA map of Europe. *Hum Hered* 1978;28:171-200
263. SALENTINY FERNAND: Die Gewürzroute. Die Entdeckung des Seewegs nach Asien; Portugals Aufstieg zur ersten europäischen See- und Handelsmacht. DuMont, Köln 1991
264. SAMANGOEOI SH, HAKIM SM, KHOSRAVI F : Frequency of HLA-alleles B5, B51 and B27 in patients with Behçet's disease from southwest of Iran. *Irn J Med Sci*, 2000 ; 25 (3&4) : 144-6
265. SAMEK J, FISCHER E: Erythema nodosum als bakterielle Metastase eines Ulcus vulvae acutum. *Arch Dermatol Syph* (Berlin) 1929;158:729-733
266. SANCHEZ BURSON J, GRANA GIL J et al.: HLA and Behçet's disease in northern Spain: their lack of correlation with arthritis pattern. *Clin Rheumatol* 1992; 11: 261-4
267. SANCHEZ BURSON J, GRANDAL Y, MENDOZA M et al.: Clinical characteristics, HLA antigen and mortality in Behçet's syndrome in Spain. . In: Olivieri I, Salvarani C, Cantini F, eds. 8th International Congress on Behçet's disease. Program and Abstracts. Milano: Prex, 1998:102
268. SARICA OGLU H, KARADOĞAN SK, BAYAZIT N et al.: Clinical features of late-onset Behçet's disease: Report of nine cases. *International Journal of Dermatology* 2006; 45:1284-7
269. SARUHAN-DIRESKENLI G, UYAR FA, CEFLE A et al.: Expression of KIR and C-type lectin receptors in Behçet's disease. *Rheumatology* 2004;43:423-7
270. SAYLAN T, MAT C, FRESKO I et al.: Behçet's disease in the Middle East. *Clinics in Dermatology* 1999;17:209-23
271. SAYLAN T, ÖZARMAGAN G, AZIZLERLI G et al.: Morbus Behçet in der Türkei. *Zbl Hautkr* 1986;61:1120-1122
272. SAYLAN T, URGANCIOĞLU M, AKARÇAY K et al.: General data of the patients with Behçet's disease. In: Dilsen N, Konıçe M, Övül C (eds) Behçet's disease. International Congress Series 467, Excerpta Medica, Amsterdam Oxford 1979, pp 130-132
273. SCHEID P, BOHADANA A, MARTINET Y: Nicotine patches for aphthous ulcers due to Behçet's syndrome. *New Engl J Med* 2000;343:1816-7
274. SCHNEIDER DT, JORIZZO JL: Behçet's disease and complex aphthosis. *Dermatol Clin* 1987;5:769-778
275. SEAMAN G, PEARCE RA: Behçet's disease manifestation in a population drawn from the the UK Behçet's Syndrom Society. In: Behçet's disease. Hamza M. (ed), Tunisia, Pub Adhoua, 1997: 196-9
276. SHAHRAM F, DAVATCHI F, AKBARIAN M et al.: The 1996 survey of Behçet's disease in Iran, study of 3156 cases. In: Hamza M, ed. Behçet's disease. Tunis: Pub Adhoua, 1997:165-9
277. SHAHRAM F, DAVATCHI F, JAMSHIDI AR et al.: Behçet's disease in Iran, analysis of 5059 cases. *Arch Iranian Med*, 2004; 7(1): 9-14
278. SHAHRAM F, DAVATCHI F, NADJI et al.: Association of HLA-B51 with clinical expression of Behçet's disease. In: Zouboulis CC, ed. Adamantiades-Behçet's disease. Advances in experimental medicine and biology. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2003;Vol 528:147-8
279. SHAHRAM F, DAVATCHI F, NADJI et al.: HLA-B51 frequency in Iranian patients with Behçet's disease. In: Zouboulis CC, ed. Adamantiades-Behçet's disease. Advances in experimental medicine and biology. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2003;Vol 528:229-30
280. SHARQUIE KH, AL-ARAJI A, AL-RAWI Z et al.: Behçet's disease in Iraqi patients. A prospective study from anewly established multidiscipline Behçet's disease clinic. In: Bang D, Lee E, Lee S eds. Behçet's disease. Seoul: Design Mecca Publishing; 2000: 60-63
281. SHIGETA T: Rezidivierende Iritis mit Hypopyon und ihre pathologischen Befunde (auf Japanisch). *Nippon Gankagakkai Zasshi* 1924;28:516-522
282. SHIH-SHAN HENRY TSAI: Perpetual Happiness. The Ming Emperor Yongle. Univ. of Washington Press, Seattle 2001
283. SHIMIZU T, EHRlich GE, INABA G, HAYASHI K: Behçet's disease (Behçet's syndrome). *Semin Arthr Rheum* 1979;8:223-260
284. SHUKUROVA SM: Clinical aspects of Behçet's disease in patients from Tajikistan. *Yonsei Med J*, 2000; 41 : 30
285. SILINGARDI M, SALVARANI C, BOIARDI L et al.: Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behçet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis Care & Research* 2004;51(2):177-83
286. SOTO-VEGA E, GARCÍA-MUÑOZ R, RICHAUD-PATIN Y et al.: Class I and class II MHC polymorphisms in Mexican patients with Behçet's disease. *Immunology Letters* 2004;93:211-5
287. SOY M, ERKEN E, KONCA K et al.: Smoking and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2000;19:508-9
288. SPADARO M, SOLDATI G, TERRACCIANO ME et al.: A neurological and electrophysiological study on Behçet's disease patients. In: Wechsler B, Godeau P (eds) Behçet's disease. International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993, pp 425-428
289. TAJIMA A, HAYAMIM, TOKUNAGA K et al.: Genetic origins of the Ainu inferred from combined DNA analyses of maternal and paternal lineages. *Journal of Human Genetics*, 2004 Apr; 49(4): 187-193
290. TAKAHASHI K, ICHIKAWA Y, SHIMIZU H et al.: Lymphocyte subsets of the peripheral blood in Behçet's syndrome analyzed by two-color flow cytometry. *Jpn J Rheumatol* 1990; 2: 173-82
291. TAKANO M, MIYAJIMA T, KIUCHI M. et al.: Behçet disease and the HLA system. *Tissue Antigens*, 1976 Aug; 8(2): 95-9
292. TANASEANU S, TANASEANU C, POMPILIAN V et al.: Clinical particularities in a Romanian series of Behçet's disease patients. *Rom J Intern Med* 2003;41(1):41-51
293. TAYLOR CB, LOW N, RAJ S et al.: Behçet's syndrome progressing to gastrointestinal perforation in a West African male. *Brit J Rheumatol* 1997;36:498-501
294. THE 12TH WORLD CONFERENCE ON TOBACCO OR HEALTH in Helsinki, Finland 2003: Tobacco control country profiles. Second edition 2003. Shafey Omar, Dolwick Suzanne, Guindon Emmanuel G. (eds.) Atlanta, USA 2003:45-436
295. TIWARI JL, TERASAKI PI: HLA and disease associations. Springer-Verlag, New York Berlin Heidelberg Tokyo 1985, pp 4-17
296. TOKAY S, DIRESKENLI H, YURDAKUL S, AKOGLU T: Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease: a reassessment. *Rheumatology* 2001;40:192-5
297. TORRAS H, LECHA M, MASCARO JM: La Talidomida en el tratamiento de las aftosis y enfermedad de Behçet. Experiencia de cuatro años. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1982;10:103-12
298. TOYO M, ZHENG X, YANAGIHORI H et al.: Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behçet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venereol*, 2003; 83: 124-7
299. TRAKAKIS E, LAGGAS D, SALAMELEKIS E et al.: 21-Hydroxylase deficiency: from molecular genetics to clinical presentation. *J Endocrinol Invest* 2005 Feb;28(2):187-92
300. TURSEN U, GURLER A, BOYVAT A et al.: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behçet's disease. *Int J Dermatol* 2003;5:346-51

301. UGURLUCAN M, SAYIN OA, SURMEN B et al.: Complication of Behçet's disease: spontaneous aortic pseudoaneurysm. *J Card Surg* 2006;21(6):589-91
302. UYAR FA, DORAK MT, SARUHAN-DIRESKENELI G: Human leukocyte antigen-A, -B and -C alleles and human leukocyte antigen haplotypes in Turkey: relationship to other populations. *Tissue Antigens* 2004; 64 (2), 180-187
303. VAARALA O, PALOSUO T, KILLEMOLA M et al.: Anticardiolipin response in acute infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;41:8-15
304. VALESINI G, PIVETTI PEZZI P, CATARINELLI G et al.: Clinical manifestations of Behçet's disease in Italy: study of 155 patients at Rome university. In: Behçet's Disease Basic and Clinical Aspects, O'Duffy JD and Kokmen E (eds), Ney York, Marcel Dekker Inc; 1991: p 279-89
305. VEREINTE NATIONEN (U.N.): *World Population Prospects*, The 2004 Revision.
306. VERITY DH, MARR JE, OHNO S et al.: Behçet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999 Sep; 54 (3):213-20
307. VERITY DH, VAUGHAN RW, MADANAT W et al.: Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol* 1999;128(3):352-6
308. WAKEFIELD D, MC CLUSKEY P: Behçet's syndrome: ocular features in an Australian population. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990;18:129-35
309. WALTER F, ROMAN I: Beitrag zur Kenntnis der hämatogenen Hautmetastasen bei Ulcus vulvae acutum. *Dermatol Wochenschr* 1930;90:705-709
310. WANG SH, CHU CY, YANG YC et al.: Epidemiological and clinical characteristics of Behçet's disease in Taiwan. In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. B 19
311. WECHSLER B, DELL'ISOLA B, VIDAILHET M et al.: MRI in 31 patients with Behçet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:793-798
312. WECHSLER B, HUONG DU LT, DE GENNES C et al.: Manifestations arterielles de la maladie de Behçet. Douze observations. *Rev Med Interne* 1989;10:303-311
313. WECHSLER B, HUONG DU LT, MASSIN I et al.: La maladie Behçet en France. A propos de 60 sujets autochtones. *Ann Med Interne* 1988; 139: 315-9
314. WECHSLER J, WECHSLER B, HERREMAN G et al.: Maladie de Behçet. Etude en immunofluorescence de l'intradermo-reaction à l'eau distillée. Valeur diagnostique a propos de 50 malades. *Med Interne* 1981;16:112-117
315. WEEKERS L, REGINSTER H: Contribution à l'étude de l'iritis récidivante à hypopion (uveite allergique récidivante à hypopion). *Bull Soc Beige Ophthalmol* 1938;76:31-44
316. WEEKERS L, REGINSTER H: Un nouveau syndrome: iritis, ulcères aigus de la bouche et de la vulve. Sa parenté avec l'iritis récidivante à hypopion. *Arch Ophthalmol (Paris)* 1938;2:697-705
317. WEWE H: Über rezidivierende allergische Staphylokokkenuveitis. *Arch Augenheilk* 1923;93:14-39
318. WHITWELL GPB: Recurrent buccal and vulvar ulcers with associated embolic phenomena in the skin and eye. *Br J Dermatol Syph* 1934;46:414-419
319. YABUKI K, OHNO S, MIZUKI N et al.: HLA class I and II typing of the patients with Behçet's disease in Saudi Arabia. *Tissue Antigens*, 1999; 54: 273-7
320. YAZICI H, AKOKAN G, YALCIN B et al.: The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. *Clin Exp Immunol*, 1977 Nov; 30(2): 259-61
321. YAZICI H, CHAMBERLAIN MA, SCHREUDER I et al.: HLA antigens in Behçet's disease. A reappraisal by a comparative study of turkish and british patients. *Ann Rheum Dis* 1980;39:344-8
322. YAZICI H, TÜZÜN Y, PAZARLI H et al.: Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1984;43:783-789
323. YAZICI H, TÜZÜN Y, TANMAN AB et al.: Male patients with Behçet's syndrome have stronger pathergy reactions. *Clin Exp Rheumatol* 1984;3:137-141
324. YAZICI Y: Forty-two patients Behçet's syndrome patients in a dedicated Behçet's Syndrome Center in New York. In: Abstract book. 12th International Conference on Behçet's disease. Lisbon 2006. Extracted from: *Clin Exp Rheumatol*, 2006; 24 (Suppl.24): S1-S50. Abstract No. B 27
325. YURDAKUL S, GUNAYDIN I, TUZUN Y et al.: The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in Northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15(5): 820-2
326. ZERVAS J, VAYOPOULOS G, SAKELLAROPOULOS N et al.: HLA antigens and Adamantiades-Behçet's disease (A-BD) in Greeks. *Clin Exp Rheumatol* 1988; 6: 277-80
327. ZIADE N, AWADA H: Late onset Behçet's disease. *Joint Bone Spine* 2006;73(5):567-9
328. ZOUBOULIS CC: Aphthen und Morbus Adamantiades-Behçet (Kapitel 24). In: Therapie der Hautkrankheiten. ORFANOS CE, GARBE C (eds.). Springer Berlin Heidelberg New York 2002; S 578-591
329. ZOUBOULIS CC: Benediktos Adamantiades and his forgotten contributions to medicine. *Eur J Dermatol* 2002;12:471-4
330. ZOUBOULIS CC: Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne* 1999;150;6:488-98
331. ZOUBOULIS CC: Morbus Adamantiades-Behçet. Klinische und experimentelle Befunde von 53 Patienten aus dem Berliner Raum. *Habilitationschrift*. Universitäts-Hautklinik und Poliklinik, Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin.; 1994
332. ZOUBOULIS CC: Morbus Adamantiades-Behçet in Deutschland: Historischer Rückblick und aktueller Kenntnisstand. *Z Hautkr* 1996; 71:491-501
333. ZOUBOULIS CC, BÜTNER P, DJAWARI D et al.: HLA-class I antigens German patients with Adamantiades-Behçet's disease and correlation with clinical manifestations. In: Wechsler B, Godeau P, eds.: Behçet's disease. International Congress Series 1037. Amsterdam London New York Tokyo: Excerpta Medica, 1993: 175-80
334. ZOUBOULIS CC, BÜTNER P, TEBBE B et al.: Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behçet's disease. *Br J Dermatol* 1993; 128(3):281-4
335. ZOUBOULIS CC, DJAWARI D, KIRCH W et al.: Adamantiades-Behçet's disease in Germany. Data of the German Registry in 1996. In: Hamza M, ed. Behçet's disease. Tunis: Pub Adhoua, 1997:180-5
336. ZOUBOULIS CC, KAKLAMANIS P: Early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:691-2
337. ZOUBOULIS CC, KEITEL W: A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 2002;119:201-5
338. ZOUBOULIS CC, KEITEL W: Der Grieche und der Türke. Benediktos Adamantiades (1875-1962) und Hulûsi Behçet (1889-1948). *Z Rheumatol* 2003;62:88-94
339. ZOUBOULIS CC, KÖTTER I, DJAWARI D, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997;38:411-22

340. ZOUBOULIS CC, KURZ K, BRATZKE B et al.: Adamantiades-Behçet disease: necrotizing systemic vasculitis with a fatal outcome. *Hautarzt* 1991;42(7):451-4
341. ZOUBOULIS CC, TURNBULL JR, MUEHLRADT PF: High seroprevalence of Anti-mycoplasma fermentans antibodies in patients with malignant aphthosis. *J Invest Dermatol* 2003;121:211-2
342. ZOUBOULIS CC, TREUDLER R, ORFANOS CE: Morbus Adamantiades-Behçet: therapeutischer Einsatz von systemischem rekombinantem Interferon-alpha-2a. *Hautarzt* 1993;44:440-445
343. ZOUBOULIS CC, VAIOPOULOS G, MARCOMICHELAKIS N et al.: Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behçet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(Suppl.30):19-26

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Publikationsliste

Papoutsis NG, Tsatsou, F, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, Pleyer U, Djawari D, Stadler R, Wollina U, Kohl PK, Gollnick HPM, Kirch W, Ochsendorf FR, Keitel W, Martus P, Zouboulis CC. **Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: A nationwide survey.** 12th International Conference on Behçet's disease-Abstract Book-Lisbon 2006 19-23 September; B39; extracted from *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24 (5 Suppl.42), 125. Erratum in: *Clin Exp Rheumatol.* 2007 May-Jun;25(3):507-8.

Papoutsis NG, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Djawari D, Krause L, Pleyer U, Stadler R, Kirch W, Wollina U, Martus P, Zouboulis CC. **Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease in Germany.** A. Altenburg , R. Treudler , N.G. Papoutsis , H. Orawa , C. C. Zouboulis .Juvenile-onset Adamantiades-Behçet's disease in Germany. 12th International Conference on Behçet's disease-Abstract Book-Lisbon 2006 19-23 September; B37; extracted from *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24 (Suppl.42),1-50

Papoutsis NG, Tsatsou, F, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, Pleyer U, Djawari D, Stadler R, Wollina U, Kohl PK, Gollnick HPM, Kirch W, Ochsendorf FR, Keitel W, Martus P, Zouboulis CC. **Ethnic and gender patterns of clinical manifestations of Adamantiades-Behçet's disease in Germany.** 12th International Conference on Behçet's disease-Abstract Book-Lisbon 2006 19-23 September; B40; extracted from *Clin Exp Rheumatol.* 2006; 24 (Suppl.42),1-50

Papoutsis NG, Bonitsis NG, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, Pleyer U, Djawari D, Stadler R, Wollina U, Kohl P, Kirch W, Ochsendorf F, Martus P, Zouboulis CC. 2010. **Ethnic and gender patterns of age distribution and duration of Adamantiades-Behçet's disease (ABD) course in Germany.** 14th International Conference on Behçet's disease - Abstract Book-London 2010 08-10 July, p22

Papoutsis NG, Bonitsis NG, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Krause L, Pleyer U, Djawari D, Stadler R, Wollina U, Kohl P, Kirch W, Ochsendorf F, Martus P, Zouboulis CC. 2010. **HLA-Antigens and their importance as prognostic-marker at Adamantiades-Behçet's disease (ABD) in Germany. Is HLA-Bw4 a new prognostic marker?** 14th International Conference on Behçet's disease - Abstract Book-London 2010 08-10 July, p128

Altenburg A, **Papoutsis NG**, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC. 2006. **Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet's disease in Germany – current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities.** *J Dtsch Dermatol Ges* – 2006; 1(4):49-64

Altenburg A, Treudler R, **Papoutsis NG**, Orawa H, Zouboulis CC.**Juvenile-onset Adamantiades-Behçet's disease in Germany.** 12th International Conference on Behçet's disease-Abstract Book-Lisbon 2006 19-23 September; B38; extracted from *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24 (Suppl.42),1-50

Köhler AK, Altenburg A, Pleyer U, **Papoutsis NG**, Zouboulis CC, Foerster MH, Krause L. **Eye Involvement in Adamantiades-Behçet disease.** 12th International Conference on Behçet's disease-Abstract Book-Lisbon 2006 19-23 September; D11; extracted from *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24 (Suppl.42),1-50

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, **Papoutsis NG**, Zouboulis CC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (June 2008). **Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease**". *Eye* **23** (5): 1182–6

Bonitsis NG., Altenburg A, Tsatsou F, Kötter I, **Papoutsis NG**, Krause L, Zouboulis CC. 2010. **Differences in the distribution of clinical signs between Adamantiades-Behçet's disease patients of Turkish and German origin in Germany**. 14th International Conference on Behçet's disease - Abstract Book-London 2010 08-10 July, p102

Altenburg A, Bonitsis NG. Tsatsou F, Kötter I, Krause L, **Papoutsis NG**, Stache T, Zouboulis CC. 2010. **Update of epidemiologic and clinical data of Adamantiades-Behçet's Disease in Germany (2010)**. 14th International Conference on Behçet's disease - Abstract Book-London 2010 08-10 July, p125

Vorträge 12th International Conference on Behçet's disease Lissabon 2006:

Nestor G. Papoutsis^{1,3}, Fragkiski Tatsou^{2,3}, Andreas Altenburg^{1,2,3}, Helmut Orawa⁴, Ina Kötter¹, Lothar Krause¹, Uwe Pleyer¹, Djalil Djawari¹, Rudolf Stadler¹, Uwe Wollina¹, Peter K. Kohl¹, Harald P.M. Gollnick¹, Wilhelm Kirch¹, Falk R. Ochsendorf¹, Wolfgang Keitel¹, Peter Martus⁴, Christos C. Zouboulis^{1,2,3}. **Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: A nationwide survey**.

Papoutsis NG, Altenburg A, Orawa H, Kötter I, Djawari D, Krause L, Pleyer U, Stadler R, Kirch W, Wollina U, Martus P, Zouboulis CC. **Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease in Germany**. A. Altenburg, R. Treudler, N.G. Papoutsis, H. Orawa, C. C. Zouboulis .Juvenile-onset Adamantiades-Behçet's disease in Germany.

Vortrag 14th International Conference on Behçet's disease London 2010:

Nestor G. Papoutsis, Nikolaos G. Bonitsis, Andreas Altenburg, Helmut Orawa, Ina Kötter, Lothar Krause, Uwe Pleyer, Djalil Djawari, Rudolf Stadler, Uwe Wollina, Peter Kohl, Wilhelm Kirch, Falk Ochsendorf, Peter Martus, Christos C. Zouboulis. 2010 **Ethnic and gender patterns of age distribution and duration of Adamantiades-Behçet's disease (ABD) course in Germany**.

Erklärung

„Ich, Nestor Papoutsis, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Epidemiologie des Morbus Adamantiades-Behçet in Deutschland und Berlin“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Datum 14.07.2010

Unterschrift