

Aus dem Centrum 16 für Audiologie / Phoniatrie, Augen- und HNO-Heilkunde  
Klinik für Augenheilkunde  
Direktor: Prof. Dr. med. M. H. Foerster

## **Habilitationsschrift**

# **Morbus Adamantiades-Behçet** **Epidemiologie und moderne therapeutische Optionen**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Augenheilkunde

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Lothar Krause**  
**geboren am 14.09.1964 in Lübeck**

eingereicht: November 2008  
Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters – Kieslich  
1. Gutachter: Prof. Dr. H. Hoerauf  
2. Gutachter: Prof. Dr. M. Schirmer

## **Inhaltsverzeichnis:**

1	Einleitung und Darstellung des Krankheitsbildes .....	3
2	Darstellung der eigenen Arbeiten.....	31
3	Diskussion.....	99
4	Zusammenfassung.....	109
5	Verzeichnis der eingebundenen Publikationen .....	112
6	Literaturverzeichnis .....	113
7	Danksagung .....	129
8	Eidesstattliche Erklärung.....	130

## 1. Einleitung und Fragestellung

Krause L (2005) Morbus Adamantiades-Behçet. Ophthalmologe 102:329-334

Krause, L. Adamantiades-Behçet Disease In: Kellner U, Wachtlin J, eds. Retina, Thieme, 2008:271-74.

Krause, L. Behçet Disease In: Heimann H, Kellner U, Foerster MH, eds. Atlas of Fundus Angiography, Thieme, 2006:142-4.

Beim Morbus Adamantiades-Behçet (MAB) handelt es sich um eine chronische rezidivierende Systemvaskulitis, charakterisiert durch polysymptomatische und chronisch – progredient verlaufende entzündliche Prozesse, deren Ätiologie bis heute ungeklärt ist. Der MAB tritt hauptsächlich im östlichen Mittelmeerraum sowie im mittleren und fernen Osten auf. Dieses Ausbreitungsgebiet entspricht der „antiken Seidenstraße“. Vermutlich ist die Erkrankung durch Wanderung von Nomadenstämmen in diesen Gebieten verbreitet worden. In Deutschland ist die Erkrankung selten, aber keineswegs exotisch und gewinnt aufgrund der gesteigerten Migration der Bevölkerung immer mehr an Bedeutung. Größere Studien über den MAB existieren in Deutschland nur auf dem Gebiet der Rheumatologie oder der Dermatologie. Es existieren keine größeren epidemiologischen Studien auf dem Gebiet der Ophthalmologie. Berlin eignet sich besonders zur Erfassung epidemiologischer Daten dieser Erkrankung, da die Stadt einen großen Bevölkerungsanteil aus Ländern entlang der Seidenstraße hat (A, B). In einer türkischen Studie wurde die Mortalität mit 9,8 % angegeben [149]. Neurologische oder thrombotische Ereignisse stellen die stärkste vitale Bedrohung dar [11, 126]. Darmperforationen, Blutungen, Rupturen von Aneurysmen und Lungenabszesse können ebenso bedrohlich sein [177, 185]. Bei kardialen Befall wird eine 20 %ige Letalität Monate oder Jahre nach Diagnosestellung angegeben [244]. Bei der okulären Beteiligung ist die Visusprognose abhängig von der Häufigkeit der Vaskulitisschübe, den daraus resultierenden Gefäßokklusionen, der Entwicklung avaskulärer Areale und den daraus resultierenden sekundären Komplikationen. Ein früher Krankheitsbeginn und ein männliches Geschlecht sprechen für einen ungünstigen Krankheitsverlauf [184, 258]. Die Beteiligung des Nervus opticus

mit einer resultierenden Opticusatrophie ist häufig ursächlich für einen bleibenden Visusverlust [82, 181, 222].

Für den Augenarzt ist die Erkrankung von großer Bedeutung, da es in bis zu 80% der Fälle zu einer Beteiligung der Augen kommen kann. Hierbei steht die Vaskulitis im Vordergrund. Eine okuläre Beteiligung ist besonders häufig bei türkischen und japanischen Patienten und in der Regel dauert es 2 - 3 Jahre vom Beginn der Erkrankung bis zum Auftreten erster okulärer Manifestationen [149]. Die ursprünglich von Behçet und Adamantiades beschriebene Hypopyoniritis kommt vor, ist jedoch nicht häufig [141, 234]. Eventuell liegt es an der frühen Diagnosestellung und der raschen Therapie. Heutzutage zeigt sich vielmehr bei den meisten Patienten eine Panuveitis, retinale Vaskulitis und Chorioiditis, bei der der Vorderkammerreiz stark variieren und sogar vollkommen fehlen kann. Die retinale Vaskulitis ist okklusiv, sodass es nach Entzündungen zu Gefäßverschlüssen kommen kann [80]. Aus den Gefäßverschlüssen resultieren avaskuläre Netzhautareale, die je nach Umfang zu einer Rubeosis iridis und einem Neovaskularisationsglaukom führen können. Schreiten diese Veränderungen weiter fort, kann es zu einer Traktionsablatio kommen. Unbehandelt kann eine schmerzhaft Phthisis bulbi entstehen. Die Beteiligung des Glaskörpers ist unterschiedlich. Je nach Ausprägung der Vitritis kann der Visus herabgesetzt sein. Ein weiterer häufiger und wichtiger Visus limitierender Faktor ist die Beteiligung des Sehnerven. Vermutlich sind es ebenso vaskulitische Veränderungen, die bei jedem Rezidiv den Sehnerven irreversibel schädigen und letztendlich zur ischämischen Optikusatrophie führen. Eine weitere zu beobachtende Veränderung ist ein chronisch zystoides Makulaödem, das ebenso Visus limitierend ist. Es entsteht aufgrund rezidivierender Entzündungen im Bereich der Makula und es kommt bei vielen Patienten zu einem chronisch zystoiden Makulaödem, aus dem dann ein chronisch persistierender Makulaschaden mit Veränderungen im Bereich des Pigmentepithels und der sensorischen Netzhaut entstehen kann [139, 141, 205, 234]. Die Ätiologie des Makulaödems kann entweder ischämisch oder direkt entzündlich sein. Die avaskulären Netzhautareale, Kapillarverschlüsse sowie der Makulabefund lassen sich gut in der Fluoreszein - Angiographie nachweisen (C). Sie ist hilfreich in der Unterscheidung einer entzündlichen oder ischämischen Genese des Makulaödems. Die Angiographie bietet ebenfalls die Darstellung entzündlicher Gefäßveränderungen. Hierbei kommt es durch

eine entzündliche Permeabilitätssteigerung der Gefäßwände zu einem vermehrten Austritt des Fluoreszeins [139, 140, 141]. Die retinalen Infiltrate imponieren funduskopisch als gelblich-weiße solitäre, in oder unter der Netzhaut liegende Veränderungen [139, 141, 234]. Die entzündlichen Gefäßveränderungen betreffen nicht nur Gefäße in der Netzhautperipherie, sondern es kann auch die Zentralarterie direkt betroffen sein [250].

Die vorderen Augenabschnitte können eine Beteiligung von Bindehaut, Sklera oder Hornhaut aufweisen. Die Augenbeteiligung ist ebenso wie die übrigen Systembeteiligungen chronisch rezidivierend [40]. Das Ausmaß der ischämischen Optikusatrophie, der avaskulären Netzhautareale und das chronisch rezidivierende cystoide Makulaödem bedrohen den Visus der Patienten [82]. Hintere Synechien, periphere anteriore Synechien, eine Rubeosis oder Langzeit-Kortisongaben können für ein resultierendes Sekundärglaukom ursächlich sein, das 11 % der Patienten mit MAB entwickeln [144, 251]. Ferner kann es zu der Entwicklung eines Macular pucker kommen mit dem Auftreten von Metamorphopsien, der dann meist einen operativen Eingriff erforderlich macht [61, 62, 234]. Eine weitere Komplikation ist die Entwicklung einer Katarakt als Folge der Entzündung oder als Folge der systemischen oder topischen Steroidgabe.

Die Augenbeteiligung kann je nach Studie in 20 – 50 % der Fälle zu einer Erblindung der betroffenen Augen führen. Oft ist zunächst nur ein Auge betroffen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kommt es in ca. 80% zu einer Beteiligung beider Augen [139, 234].

„Es gab auch andere febrile Erkrankungen, die im Folgenden 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 Veränderungen 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 große Ekthyma und große herpetische Veränderungen bei vielen Patienten.“

Diese Beschreibung des Krankheitsbildes stammt von Hippokrates von Kos, der in seinem siebten Fall des dritten EPIDEMION-Buches Symptome beschreibt, die den Symptomen des Morbus Adamantiades-Behçet sehr ähnlich sind [86]. Es ist vermutlich die erste Beschreibung des Krankheitsbildes.

1772 berichteten Jean Janin über rezidivierende beidseitige Hypopyoniritiden und Neumann berichtete 1895 über febrile urogenitale Aphthosis mit Erythema exsudativum multiforme und Erythema nodosum [273]. Blüthe berichtete 1908 über eine von orogenitalen Aphthen begleitete Hypopyoniritis [38]. Planner beschrieb 1922 eine doppelseitige Iritis mit orogenitalen Aphthen [189]. In Japan veröffentlichte Shigeta 1924 die Befunde einer Hypopyoniritis mit mukokutanen Ulzerationen [206].

Vor allem Benediktos Adamantiades und Hulusi Behçet waren es, die sich später intensiv mit der Erkrankung beschäftigten.

Benediktos Adamantiades (1875-1962), ein griechischer Ophthalmologe, beschrieb im Jahre 1930 auf der Jahrestagung der ärztlichen Vereinigung in Athen einen 18-jährigen Mann, der innerhalb von 3 Jahren an einer Thrombophlebitis des linken Unterschenkels, einer rezidivierenden Iritis mit Hypopyon beider Augen, die im Verlauf der Erkrankung zu Erblindung durch eine Opticusatrophie führte, an rezidivierenden Genitalulzera, einer rezidivierenden oralen Aphthose und an einer sterilen Hydarthrose beider Knie erkrankte [90]. Erstmals wurden in diesem Vortrag die Augensymptome, die oralen Aphthen und die Genitalulzera miteinander in Verbindung gebracht und einem Krankheitsbild zugeordnet. Er veröffentlichte diesen Fall 1931 in der französischen Zeitschrift „Annales d'Oculistique“ [3]. Nach der Publikation im Jahre 1931 beschäftigte sich Adamantiades weiter intensiv mit der Erkrankung, publizierte 1946 weitere Fälle und definierte die Thrombophlebitis als weiteres Symptom [4]. 1953 führte er die erste Klassifikation der Erkrankung ein, definierte die ersten Diagnosekriterien und stellte fest, dass sich die Erkrankung zunächst einige Jahre auf die mukokutane Symptomatik beschränken kann. Schon damals berichtete er, dass die Augenbeteiligung und schwere Verläufe bei Männern häufiger sind als bei

weiblichen Patienten. 1958 fügte er die neurologischen Komplikationen zum Krankheitsbild hinzu [273].

5 Jahre später präsentierte Hulûsi Behçet, ein türkischer Dermatologe, in einer Sitzung der Dermatologischen Gesellschaft von Istanbul eine 34-jährige Patientin mit rezidivierenden Läsionen am Mund, an den Genitalien und an den Augen. Er veröffentlichte seine Beobachtungen im Jahre 1937 in der Dermatologischen Wochenschrift [34]. In den folgenden Jahren veröffentlichte Behçet mehrere Publikationen mit Krankheitsbeschreibungen von weiteren Patienten [273]. Behçet publizierte nach seiner Veröffentlichung aus dem Jahre 1937 in den folgenden Jahren weitere Befunde von Patienten, postulierte nach mikrobiologischen Befunden die Virushypothese und definierte weitere krankheitstypische Befunde, wie Erythema nodosum und die Gelenkbeteiligung. In seinen Arbeiten zitierte Behçet die Arbeiten von Adamantiades. Gilbert war es, der als erster die okuläre Entzündung mit anderen Symptomen in Verbindung brachte [94]. In seinen Augen war die Erkrankung nicht als eine lokale ophthalmologische Entzündung zu sehen, es handelte sich seiner Meinung nach um eine Form der Septikämie, weshalb er sie als „septische Iritis“ und etwas später „Ophthalmia lenta“ bezeichnete [95]. Weitere Berichte existieren von Reis [194], Planner [189], Wewe [249] und Dascalopoulos [64]. Der Pariser Dermatologe Touraine erkannte die Zusammenhänge zwischen mukokutaner Aphthosis und generalisierter Aphthosis im Sinne einer progredient verlaufenden schweren Allgemeinerkrankung („grande aphtose“) [229]. Der Däne Jensen benutzte 1941 als erster den Begriff „Behçet's syndrome“ und führte den Pathergie-Test als diagnostisches Kriterium ein. 1946 benutzten Feigenbaum u. Kornblüth den Begriff „Behçet's disease“ [273]. Eventuell lag es daran, dass Adamantiades' Publikation auf Französisch erschien, so dass sich zunächst in amerikanischen Publikationen der Begriff „Behçet's syndrome“ durchsetzte. Heutzutage benutzen Autoren entweder den Begriff Morbus Behçet oder aber Morbus Adamantiades-Behçet, um den wissenschaftlichen Leistungen sowohl von Adamantiades als auch von Behçet gerecht zu werden.

Sowohl Ätiologie als auch die Pathogenese sind bisher nicht geklärt. Postuliert wird ein auslösendes Agens, das bei Vorliegen einer genetischen Disposition zu einer

generalisierten Vaskulitis führt. Vermutlich liegt eine multifaktorielle Genese mit einer genetischen Disposition (HLA-B51 oder ein anderes nah liegendes Gen auf dem Chromosom-6) und einer initialen Triggerung durch einen Erreger, dessen Identität bis heute unklar ist, zu Grunde. Auch Umwelteinflüsse werden diskutiert.

Als genetische Prädisposition konnte weltweit in vielen Studien eine signifikante Korrelation mit dem Oberflächenantigen HLA B51 gezeigt werden [220, 238]. Ebenso scheint das Vorliegen von HLA B51 mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein [271]. Eventuell mit der Erkrankung assoziierte Gene fanden sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in der Region zwischen TNF und HLA-B.

Unter verschiedenen genetischen Markern wurde der Klasse I HLA-Genotyp B5 und seine Subklassen B51 auf Chromosom 6p21 in Assoziation gebracht mit der Anfälligkeit für MAB in Ländern entlang der Seidenstraße, wo 27 – 77 % der Patienten HLA-B51-positiv sind, nicht aber in westlichen Ländern. Das relative Erkrankungsrisiko unter HLA-B51-Trägern ist jeweils 13,3 und 6,7 und 1,3 in Türkei, Japan und den USA, verglichen mit HLA-B51-negativen Menschen [103, 172]. Die Prävalenz eines familiären MAB liegt zwischen 1 – 18 %. Das Vorkommen von beteiligten Familienmitgliedern unterstützt eine genetische Hypothese [8, 21, 102, 131, 171, 172, 270, 274]. Das Erkrankungsrisiko unter Geschwistern wurde auf 11,4 - 52,5 geschätzt [102].

Als infektiöses Agens werden sowohl Bakterien als auch Viren diskutiert. Eine bakterielle Genese wurde bereits von Adamantiades vermutet. Zahlreiche neuere Studien haben eine Verbindung zu Streptokokkus Stämmen wie Streptokokkus sanguis, orales, faecalis und pyogenes zeigen können, wobei einige Stämme direkt auf der Mundschleimhaut bei erkrankten Personen nachgewiesen wurden oder aber gegen sie gerichtete Antikörper detektierbar waren. Diese wiederum werden für die pathologische Immunreaktion verantwortlich gemacht. Streptococcus sanguis ließ sich aus der Mundhöhle von Behçet-Patienten isolieren und führte in vitro zu einer gesteigerten Immunantwort der Lymphozyten [150]. Ein weiterer Hinweis war der im Serum erhöhte Antikörpertiter und die Hypersensitivität vom verzögerten Typ gegen Streptokokken-Antigene bei MAB-Patienten im Vergleich zu Gesunden [265]. Die Therapie mit Antibiotika konnte die Häufigkeit der Schübe bei Patienten mit hauptsächlich Gelenkbeteiligung deutlich reduzieren und deutet ebenfalls auf eine bakterielle Genese hin [47, 48, 123].



Behçet selbst favorisierte die virale Genese der Erkrankung und Studien konnten bei an MAB erkrankten Patienten Herpes simplex Virus Typ 1 oder aber Herpes simplex Virus Typ 1 Virusantikörper nachweisen [33]. Eine Infektion mit Herpes-simplex-Virus (HSV) führt zu ähnlichen oralen und genitalen Läsionen [63, 108, 109, 212]. Ferner ließ sich bei Patienten mit MAB vermehrt HSV-DNA im Speichel und in den Hautläsionen nachweisen [153, 227]. Im Tierversuch ließen sich Behçet-ähnliche Veränderungen durch Inokulation von HSV induzieren [213]. Als weitere mögliche Erreger gelten das Parvovirus B 19, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, Herpes-simplex-Virus [9, 25, 129, 155, 178].

Die entscheidenden Faktoren in der Pathogenese der Erkrankung scheinen immunologische Mechanismen wie die gesteigerte Monozytenfunktion, die Erhöhung zahlreicher Cytokine wie IL-1, IL-8 und TNF- $\alpha$  zu sein. Ferner die gesteigerte Aktivität von Heatshock Proteinen, die wiederum zu einer gesteigerten Aktivität von  $\gamma\delta$  T-Lymphozyten führen.  $\gamma\delta$  T-Zellen, die in der Lage sind, IFN- $\gamma$  und TNF- $\alpha$  freizusetzen, sind innerhalb mukokutaner Läsionen erhöht [84, 89, 255]. Während einige Autoren einen Anstieg Th2-Lymphozyten-spezifischer Zytokine (IL-4, IL-6 und IL-10) im Serum fanden und somit die Beteiligung dieser Zellen an der Pathogenese des MAB erklärten, fanden andere, dass IL-10 bei Mäusen mit autoimmuner Uveitis zur Reduktion der okulären Entzündung durch Downregulation der Th1-abhängigen Antwort führt [101, 110]. Das Heatshock-Protein (HSP) ist ein Streptokokken-Antigen, das durch Hitze, Trauma, Hypoxie und Prostaglandine freigesetzt werden kann [161]. Es wurden Anti-HSP-65-Antikörper gefunden, die mit humaner oraler Mukosa und Oralstreptokokken kreuzreagieren [155]. Diese ließen sich aus oralen Aphthen isolieren, und es konnte gezeigt werden, dass Antikörper gegen bakterielle oder humane HSP-60/-65 zur Kreuzreaktion mit retinalem Antigen fähig sind. Durch eine ausgelöste Kreuzreaktion zwischen menschlichen und mikrobiellen Heatshock Proteinbestandteilen könnte der Immunmechanismus der Erkrankung in Gang gesetzt werden, der sich histologisch bei erkrankten Patienten u. a. als okklusive Immunvaskulitis mit Thrombosen manifestiert und über einen Endothelschaden und einer resultierenden endothelialen Dysfunktion zu weiteren Schädigungen führt [78, 111, 225, 223, 224]. Unterstützt wird dieser Mechanismus über nachgewiesene zirkulierende Antikörperkomplexe, die gegen Gefäßendothel gerichtet sind. HSP konnte bei Ratten eine experimentell induzierte

Uveitis erzeugen [114, 215]. Die gesteigerte T- und B-Zell-Antwort bei Kontakt mit HSP-Antigenen lässt darauf schließen, dass Heatshock-Protein in der Pathologie des MAB eine Rolle zu spielen scheint [82, 71, 124]. Man fand im Kammerwasser von Patienten mit einer Behçet-Uveitis CD8<sup>+</sup> T-Lymphozyten als dominierende Zellgruppe, während CD4<sup>+</sup> T-Zellen hauptsächlich bei anderen Uveitisformen gefunden wurden. Die Anzahl der natürlichen Killerzellen, vor allem CD8<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> Zellen, war signifikant höher sowohl im Blut als auch im Kammerwasser von Patienten mit Behçet-Uveitis im Vergleich zu Patienten mit anderen Uveitisformen. Diese Ergebnisse zeigen, dass die CD8<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> natürlichen T-Killerzellen eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der Behçet-Uveitis spielen [256, 266].

Das retinale S-Antigen, ein Protein der Photorezeptoraußensegmente, scheint ebenfalls in der Lage zu sein, eine Uveitis auszulösen. Dieses retinale Antigen induzierte bei Ratten experimentell eine autoimmune Uveitis [226]. Obwohl der exakte Trigger für den Beginn des MAB noch nicht bekannt ist, sind Immunzellen Bestandteil der Entzündung, die eine Sensibilisierung gegen retinales S-Antigen durchgemacht haben. Die Existenz krankheitsspezifischer Antigene führt bei der Erkrankung zu einer verstärkten Immunantwort von T-Lymphozyten gegen retinales S-Antigen [66]. Es wurde ein Anstieg von S-Antigen-empfindlichen T-Zellen bei intraokularer Entzündung beobachtet [67]. Vermutlich sind es kreuzreagierende HLA-B-Komponenten, das retinales S-Antigen sowie die Reaktion auf retinales Antigen, die die Ursache der Entzündungsreaktion darstellen [82]. Bei Behçet-Patienten besteht eine Imbalance zwischen der Th1- und Th2-Phänotypkomponente der Immunantwort [70, 202, 235].

Ebenso scheint eine Endotheldysfunktion und vermehrte NO-Freisetzung eine Rolle zu spielen [72, 83, 85]. NO wurde als wichtiger Faktor für das Entstehen einer Uveitis beschrieben, und die NO-Synthase-Aktivität wurde in uvealem Gewebe nachgewiesen [179, 186]. Im Blut von Uveitispatienten fand man erhöhte NO-Werte [263]. Ebenso wurde VEGF (vascular endothelial growth factor) bei Behçet-Patienten erhöht gefunden und korreliert mit okulären Entzündungen. Dieses Zytokin, durch Entzündungen und proinflammatorische Zytokine vermehrt exprimiert, stimuliert die Angiogenese, führt zur endothelabhängigen Vasodilatation über NO-Freisetzung und regt die Leukozytenmobilisation an [42, 54].

Klinisch finden sich rezidivierende orale Aphthen bei 98% der Patienten, genitale Aphthen bei 65% [13, 104]. Orale Aphthen finden sich auf der Lippen-, Wangen- und Zungenschleimhaut sowie dem Zahnfleisch [31], aber auch im Bereich des Larynx [93, 128, 207].

Genitale Ulzera gehören zu den zweithäufigsten Erstmanifestationen [13, 93, 119].

Als weitere Beteiligungen kommen Hautbeteiligung in Form von Erythema nodosum (40%), Papulopusteln (50%) und superfizielle Thrombophlebitis (4%-18%) vor [35, 154, 239]. Perianale Aphthen kommen meist beim juvenilen MAB vor [18, 148].

Ein positiver Pathergie -Test (cutane Läsion mit einer 20-G Nadel) als Ausdruck einer gesteigerten Immunantwort findet sich bei etwa 38% der Patienten. Das Pathergie Phänomen variiert im internationalen Vergleich, ebenso wie die Ausprägung der klinischen Symptomatik [1]. Das Pathergie-Phänomen ist jedoch nicht beweisend für den Morbus Adamantiades-Behçet, da es auch bei anderen Erkrankungen eine positive Reaktion zeigen kann [15, 191, 200, 207]. Nach Abheilen oder unter Therapie wird das Pathergie-Phänomen negativ [45]. Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es im Rahmen der Erkrankung zu Manifestationen an den Gelenken [35, 157, 128, 269]. 15 – 35 % der Patienten weisen eine vaskuläre Beteiligung auf [46, 130]. Hierbei kann es zu Obstruktionen der Venen bzw. Thrombosen in Extremitäten, dem Gehirn, der Lungen sowie der Nieren kommen [12, 210, 216]. Der Befall arterieller Gefäße kommt seltener vor, meist in Form von Aneurysmen der Aorta, der Arteria femoralis oder der Lungengefäße [174, 178, 237, 246].

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems findet sich bei etwa 20% der Patienten [10, 35, 41, 246] und äußert sich als Vaskulitis der cerebralen Gefäße mit ischämischen Hirninfarkten, intracerebralen Blutungen. Ferner kann es zu einer sterilen Meningoencephalitis oder aseptische Entzündung des Myelons oder der Meningen kommen [49, 51, 246]. Kopfschmerzen, Meningismus, psychische Veränderungen und in seltenen Fällen epileptische Anfälle können Anzeichen einer cerebralen Beteiligung sein [7, 27, 43, 241, 247].

Gastrointestinale Manifestationen gehören zu den häufigsten Symptomen des MAB [20, 97, 156]. Zeichen der intestinalen Beteiligung sind Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Malabsorption, Perforationen oder Blutungen sind mögliche Komplikationen. Die intestinalen Ulzera ähneln in radiologischen Aufnahmen und in der

Endoskopie chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und rezidivieren häufig [32, 58, 59, 152, 195].

Die kardiale Manifestation, mit Endo-, Myo- oder Perikarditis, akuten Myokardinfarkten sowie Koronararterienaneurysmen, gehört zu den selteneren Manifestationen des Morbus Adamantiades-Behçet [24, 87, 104, 115]. Die Lungenbeteiligung ist mit 1 - 12 % ebenfalls eher selten [73, 193, 220]. Alle inneren Organe und auch das Innenohr können betroffen sein [5, 32]. Ferner können Entzündungen von Hoden, Nebenhoden und Prostata auftreten [96, 122].

Die Diagnose basiert allein auf klinischen Befunden. Das Zusammenfügen der verschiedenen charakteristischen Manifestationen sichert die Diagnose, da es zurzeit keine, die Diagnose sichernde Laborparameter, noch einen Test gibt. Oft kommt es jedoch zu Verzögerung der Diagnosestellung, da die klinischen Manifestationen häufig nicht gleichzeitig in Erscheinung treten [82]. Die Diagnose wird anhand klinischer Kriterien, z.B. der „International Study Group for Behçet's disease“ [1]. Sie beinhalten rezidivierende orale Aphthen (mindestens 3mal pro Jahr) in Kombination von zwei der folgenden Symptome: Genitalulzera, Uveitis, Hautveränderungen, positiver Pathergie-Test.

Die Behandlung nach Diagnosestellung der Erkrankung sollte zügig erfolgen mit dem Ziel, die Entzündungsfolgen zu verhindern und die Rezidivhäufigkeit zu senken.

In der Behandlung des Morbus Adamantiades-Behçet mit Augenbeteiligung sind Kortikosteroide systemisch (1-1,5 mg/kg KG) und lokal im akuten Schub Mittel der Wahl, da sie sehr schnell und sicher wirken. Um die Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Kortison zu vermeiden, wird eine Therapie mit Basistherapeutika eingeleitet, die Kortisondosis reduziert und eventuell in niedriger Dosis weitergegeben. Als Basistherapie spielen Immunsuppressiva wie Ciclosporin A und Azathioprin die größte Rolle [16, 29, 196, 199, 259, 262].

Ciclosporin A wird in einer Dosierung von 5mg/kg KG unter Kontrolle des Blutspiegels und der Nierenwerte verabreicht und ist wirksam bei Augenbeteiligung.

Azathioprin (2,5 mg/kg KG, oral) erwies sich in einer kontrollierten Studie als wirksam bei Augenbeteiligung und konnte die Rezidivhäufigkeit senken, wirkt jedoch langsam [107, 261].

Andere Immunsuppressiva wie Chlorambucil und Cyclophosphamid, beides alkylierende Substanzen, werden auf Grund ihrer myelotoxischen Nebenwirkungen selten angewandt [260].

Colchicin wurde zunächst ebenfalls als wirksam bei Augenbeteiligung eingestuft. Diese Erwartungen konnte es jedoch in kontrollierten Studien nicht erfüllen, sodass es heutzutage bei Augenbeteiligung nicht eingesetzt wird. Wirksam ist es jedoch in der Behandlung von Aphthen, Arthralgien und beim Erythema nodosum und wird mit anderen Immunsuppressiva kombiniert [260].

Alle diese Medikamente weisen eine Reihe von Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes oder M. Cushing (bei Kortikosteroiden) und eine arterielle Hypertonie oder eine Nephrotoxizität (bei Ciclosporin A) auf, sodass man weiter auf der Suche nach wirksamen Medikamenten in der Behandlung des M. Adamantiades-Behçet ist.

Seit mehr als zehn Jahren wurde zunächst im Universitätsklinikum Benjamin Franklin und mittlerweile weltweit ein weiteres Medikament, Interferon-alpha, erfolgreich in der Behandlung des mukokutanen Typs des M. Adamantiades-Behçet eingesetzt [275]. Interferon-alpha ist ein Zytokin mit immunregulatorischen, antiproliferativen und antiviralen Effekten. Es gibt Hinweise, dass Interferon-alpha in der Lage ist, die bei der Erkrankung reduzierte Aktivität der „natural killer cells“ zu erhöhen und die verstärkte Interleukin-8-Synthese durch die stimulierten Gefäßendothelzellen zu reduzieren. Verschiedene Arbeitsgruppen haben in Fallberichten und nicht kontrollierten Studien zeigen können, dass Interferon-alpha ebenfalls wirksam bei Augenbeteiligung ist [14, 106, 138, 147, 243].

Bei auftretenden Komplikationen kann eine chirurgische Therapie erforderlich werden. Bei Vorliegen einer Netzhautablösung oder rezidivierenden Glaskörperblutungen kann in Abhängigkeit von den vorliegenden ischämischen irreversiblen Netzhautveränderungen durch Glaskörperchirurgie eine Stabilisierung erreicht werden [144, 182, 214]. Bei ischämischen Netzhautveränderungen kann eine panretinale Laserkoagulation das Entstehen von Neovaskularisationen verhindern [141].

Eine Cataracta complicata lässt sich in der Regel im entzündungsfreien Intervall mit Linsenimplantation operieren. Eventuell ist perioperativ eine verstärkte lokale Gabe von Steroiden notwendig [182, 214], ggf., wie im Folgenden noch gezeigt wird, in Kombination mit Interferon-alpha, das in der Lage ist, eine sichere perioperative Situation zu erzeugen.

#### Eingebundene Publikationen:

Krause L (2005) Morbus Adamantiades-Behçet. Ophthalmologe 102:329-334

Krause, L. Adamantiades-Behçet Disease In: Kellner U, Wachtlin J, eds. Retina: Thieme, 2008:271-74.

Krause, L. Behçet Disease In: Heimann H, Kellner U, Foerster MH, eds. Atlas of Fundus Angiography, 2006:142-4.

## **Fragestellung:**

1) Wie häufig tritt die Erkrankung Morbus Adamantiades-Behçet in Berlin auf? Gibt es Unterschiede in den Berliner Bevölkerungsgruppen? Unterscheidet sich die Erkrankung innerhalb einer Bevölkerungsgruppe im Vergleich zu der entsprechenden Gruppe im Herkunftsland?

### **Eingebundene Publikationen:**

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Epub ahead of print]

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

Zouboulis ChC, Kotter I, Djawari D, Krause L, et al. (2003) Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol.*;528:43-8.

2) Gibt es einen Hinweis auf eine genetische Ursache der Erkrankung, eine familiäre Häufung, und welche Rolle spielt HLA-B51.

### **Eingebundene Publikationen:**

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. *Eye.* Jun 13. [Epub ahead of print]

3) Stellt Interferon-alpha eine mögliche Behandlungsalternative in der Behandlung des Morbus Adamantiades-Behçet mit Augenbeteiligung dar?

### **Eingebundene Publikationen:**

Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis ChC, Foerster MH (2008) Long-term visual prognosis of ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):896-903. Epub 2008 Apr 15.

Krause L, Turnbull JR, Torun N, Pleyer U, Zouboulis CC, Foerster MH(2003) Interferon alfa-2a in the treatment of ocular Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol.*;528:511-9

4) Erhöht ein intraokularer Eingriff bei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet das Rezidivrisiko? Ist Interferon-alpha 2a ein geeignetes Medikament, um einen perioperativen Schutz für die Patienten zu gewährleisten?

Eingebundene Publikationen:

Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE, Zouboulis ChC, Foerster MH (2007) Intraocular surgery under systemic interferon alpha therapy in ocular Adamantiades-Behçet's disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Nov;245(11):1617-21

Krause, L, Hoffmann, F, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Vitrectomy and trabeculectomy combined with interferon alpha treatment in Adamantiades-Behçet's disease: a case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241(10):871-4.



## 2. Darstellung der eigenen Arbeiten

### 2.1 Darstellung der aktuell vorliegenden weltweiten epidemiologischen Daten:

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Epub ahead of print]

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

Zouboulis ChC, Kotter I, Djawari D, Krause L, et al. (2003) Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behçet's disease. Adv Exp Med Biol.;528:43-8.

Der MAB tritt vermehrt im östlichen Mittelmeerraum, im Mittleren und Fernen Osten auf [262, 278]. Man findet diese Erkrankung hauptsächlich in Ländern entlang der antiken Seidenstraße [28, 238]. Die höchste Prävalenz mit ca. 370 Patienten auf 100000 Einwohner wurde für den Ostteil der Türkei beschrieben [28, 267]. In Deutschland liegt die Prävalenz zur Zeit bei 1,0 pro 100000 Einwohner [16]. In Europa [16, 17, 56, 75, 268], im übrigen asiatischen Raum [19], in Amerika [74] und in Australien [242] wird der MAB dagegen selten beobachtet. Untersuchungen aus Japan zeigen, dass die Erkrankungshäufigkeit ein Nord-Südgefälle aufweist, wobei die höchste Prävalenz von 30/100000 Einwohner auf der Insel Hokkaido zu finden ist [170].

Eine familiäre Beteiligung findet sich häufig bei Patienten aus Korea (15,4 %). In Japan oder China nur in etwa 2,5 % der Fälle. In Israel, der Türkei oder arabischen Ländern ließ sich häufiger eine familiäre Beteiligung beobachten als bei Patienten aus Europa [270]. Unabhängig von Geschlecht oder Herkunft beginnt die Erkrankung meist im dritten Lebensjahrzehnt. Es wird allerdings auch ein sehr früher [91, 230] und später Beginn in der Literatur beschrieben [248]. Der MAB zeigte in frühen Veröffentlichungen eine Androtropie, was sich jetzt jedoch nicht mehr sicher bestätigen lässt [169, 180]. In den letzten 20 Jahren kam es jedoch immer mehr zum Angleichen des Verhältnisses [104, 203]. In Ländern entlang der Seidenstraße ist das Verhältnis von Mann zu Frau etwa 2-10:1 (m:w), je mehr man jedoch in Richtung Nordwesteuropa und USA kommt,

kann man eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts beobachten [178, 234]. Bei Männern beobachtet man häufiger eine okuläre Manifestation wie auch eine neurologische Beteiligung oder vaskuläre Manifestationen [104, 236]. Vor allem junge Männer aus der Türkei, dem Mittleren und Fernen Osten sowie aus Japan haben schwere Verläufe, wohingegen Afrikaner eher zu mukokutanen Manifestationen neigen [117, 190, 236].

Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Ausbildung des vollen Symptomenkomplexes liegen je nach Studie 0 - 38 Jahre [16], daher wird die Erkrankung häufig erst spät diagnostiziert. Die Zeitspanne bis zur Diagnosestellung liegt zwischen 1 Jahr in Israel, 3 Jahren in Deutschland, 6 Jahren in der Türkei, und in Japan wurde der Morbus Adamantiades-Behçet erst durchschnittlich 5 - 15 Jahre nach Erstmanifestation festgestellt [270].

Der Beginn der okulären Symptomatik liegt im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt [19, 222]. In einer Studie von Tugal-Tutkun et al. traten die ersten Augenmanifestationen bei Männern mit 28,5 Jahren (Range 9 - 71) und bei Frauen mit 30,2 Jahren (10 - 62) auf [234].

Die von uns erhobenen Daten (D) stellen die größte ophthalmologisch epidemiologische Studie für Europa dar [145]. Lediglich die Arbeit von Frau Tugal-Tutkun aus der Türkei hat mehr Patienten einschließen können [234].

Ergänzt werden diese Zahlen durch die Erhebungen des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet (E, F). Im Gegensatz zu den ophthalmologischen Daten, die an einem Zentrum erhoben wurden, handelt es sich hierbei um Daten, die in ganz Deutschland erfasst und dem Register anonymisiert zur Verfügung gestellt wurden [16, 276-278]. Das „Deutsche Register Morbus Adamantiades-Behçet“ wurde 1990 in Berlin gegründet und ist seit 2001 ein eingetragener Verein, der es sich zum Ziel gesetzt hat, Daten über die Behçet-Erkrankung zu sammeln und die Forschung auf diesem Gebiet zu fördern. Ferner bestehen enge Kontakte zu Selbsthilfegruppen, z.B. der Gruppe „Leben mit Behçet“, der Interessengemeinschaft „Leben mit Behçet in Berlin, Brandenburg und Sachsen-Anhalt“ sowie zu niedergelassenen Ärzten und natürlich zur „International Society for Behçet's Disease (ISBD)“. Im Register werden seit Jahren Daten über die Erkrankung gesammelt. Insbesondere sollen Unterschiede in der Prävalenz und Expression bei deutschen Patienten im Vergleich zu anderen

Bevölkerungsgruppen erhoben werden, und es soll untersucht werden, ob es Unterschiede bei der Erkrankung innerhalb der gleichen Bevölkerungsgruppen gibt, die aber an verschiedenen Orten auf der Welt leben, wie z.B. die türkische Gemeinde in Berlin im Vergleich zu den in der Türkei lebenden Türken. Hierbei ist besonders interessant, ob die Erkrankungshäufigkeit in Deutschland den Zahlen aus der übrigen Welt entspricht oder ob die Zahlen abweichend sind. Ferner sollte untersucht werden, ob die Erkrankungszahlen für bestimmte Bevölkerungsgruppen unterschiedlich zu den Zahlen ihres Ursprungslandes sind. So hat Zouboulis z.B. zeigen können, dass die Erkrankungszahlen für Türken, die in Berlin leben, niedriger sind als für Türken, die in der Türkei leben. In Berlin West betrug die Prävalenz 1994 2,26 auf 100000 Einwohner und entspricht den Erkrankungszahlen in Nordeuropa und den USA. Die Prävalenz unter den in Berlin West lebenden und nicht aus Deutschland stammenden Einwohner lag 20-fach höher. Im Osten der Türkei beträgt die Prävalenz 370 auf 100000 Einwohner. Die Prävalenz der in Berlin lebenden aus der Türkei stammenden Einwohner lag 18-fach niedriger. Ein ähnlicher Effekt zeigt sich bei den auf Hawaii lebenden Japanern im Vergleich zu den in Japan lebenden Japanern, sodass hier von unterschiedlichen Umwelteinflüssen auszugehen ist [270, 274]. Größere Patientenzahlen und auch unsere Daten [145] haben nun jedoch gezeigt, dass die Erkrankungszahlen identisch sind und dass daher die Umweltfaktoren eine eher untergeordnete Rolle spielen und vermutlich doch die genetischen Voraussetzungen in den Vordergrund rücken und die entscheidenden Faktoren darstellen [16].

#### Eingebundene Publikationen:

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Epub ahead of print]

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

Zouboulis ChC, Kotter I, Djawari D, Krause L, et al. (2003) Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol.*;528:43-8.

## 2.2 Morbus Adamantiades-Behçet und HLA-B51:

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. Eye. Jun 13. [Epub ahead of print]

Als genetische Prädisposition konnte weltweit in vielen Studien eine signifikante Korrelation mit dem Oberflächenantigen HLA-B51 gezeigt werden [220, 238]. Das Erkrankungsrisiko unter HLA-B51-Trägern beträgt jeweils 13,3 in der Türkei, 6,7 in Japan und 1,3 in der Türkei, verglichen mit HLA-B51-negativen Menschen [220, 238]. Der HLA-B51-Genotyp ist assoziiert mit einer posterioren Uveitis oder einer ZNS-Beteiligung [44, 53, 125, 188, 271]. Ebenso scheint das Vorliegen von HLA-B51 mit einer schlechteren Prognose assoziiert zu sein [271]. Eventuell mit der Erkrankung assoziierte Gene fanden sich auf dem kurzen Arm des Chromosoms 6 in der Region zwischen TNF und HLA-B. Das HLA-B51-Antigen wird durch 21 Allele (B5101 - 5121) verschlüsselt. HLA-B51 beteiligt ist an der Funktion neutrophiler Zellen und des abnormen T-Lymphozyten-Gleichgewichtes, welches charakteristisch ist für MAB [221]. Ferner ließ sich zeigen, dass es an der endogenen Antigen synthese innerhalb der CD8<sup>+</sup> zytotoxischen Suppressor-T-Lymphozyten teilnimmt. Das MICA 006 (MHC class I chain related gene A) -Gen scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen. Es liegt in der Nachbarschaft zum HLA-B51-Gen auf Chromosom 6 und ist bei Behçet-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht [69, 174, 183, 275]. Bis heute ist es nicht klar, ob das Genprodukt direkt für den pathologischen Effekt im Auge verantwortlich ist, oder ob es nur eine Autoimmunreaktion unterhält, die von einem Pathogen induziert wurde, das dem HLA-B ähnelt, so dass es nicht erkannt und eliminiert wird. Ein Beispiel für einen solchen möglichen Mechanismus wäre das Retinale S-Antigen, ein Protein der Retina, das nur nach Schädigung der Netzhaut zu finden ist. Es konnte gezeigt werden, dass das Retinale S-Antigen nach Uveitiden im Auge erhöht ist. Epitope des Retinalen S-Antigens ähneln dem HLA-B51 und dem HLA-B27, letzteres ist ebenfalls mit Uveitiden assoziiert [99, 132, 151, 253]. Dies könnte eine Erklärung sein, warum HLA-B51 mit einer Augenbeteiligung beim Morbus Adamantiades-Behçet assoziiert ist [146]. Welche Rolle HLA-B51 hierbei spielt, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Ob das

HLA-B-Merkmal ein hypothetischer Auslöser für die Erkrankung ist, ist nicht sicher, da es in Nordeuropa und USA, nicht Risiko erhöhend zu sein scheint [113]. Von den in unserer Studie (G) eingeschlossenen 140 Patienten wurden 136 auf das Vorhandensein von HLA-B51 getestet. Die Mehrzahl, nämlich 76 Patienten, waren HLA-B51-positiv, wohingegen bei 60 Patienten HLA-B51 nicht nachgewiesen werden konnte. Erstmals haben wir für Deutschland zeigen können, dass eine okuläre Beteiligung HLA-B51-assoziiert war. 63 % der HLA-B51-positiven Patienten entwickelten eine Augenbeteiligung, dagegen nur 43 % der HLA-B51-negativen Patienten. Andere Arbeitsgruppen aus Deutschland konnten diese Assoziation nicht feststellen [135]. Eventuell liegt es an den geringeren Patientenzahlen in dieser Studie oder an den regionalen Unterschieden. Eine Studie aus Irland konnte ebenso keine Assoziation feststellen [127]. In Gegensatz dazu ließ sich in Palästina und Jordanien eine Assoziation von HLA-B51 und Augenbeteiligung bei Morbus Adamantiades-Behçet finden [238].

Die Prävalenz eines familiären MAB liegt zwischen 1 – 18 %. In einer türkischen Studie wurde das Erkrankungsrisiko unter Geschwistern auf 11,4 - 52,5 geschätzt [102]. Die Beteiligung von Familienmitgliedern unterstützt eine genetische Hypothese in der Genese der Erkrankung [8, 21, 102, 104, 131, 171, 270, 274].

#### Eingebundene Publikation:

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. Eye. Jun 13. [Epub ahead of print]

### **2.3 Interferon-alpha in der Therapie des Morbus Adamantiades-Behçet:**

Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis ChC, Foerster MH (2008) Long-term visual prognosis of ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. J Rheumatol. 2008 May;35(5):896-903. Epub 2008 Apr 15.

Krause L, Turnbull JR, Torun N, Pleyer U, Zouboulis CC, Foerster MH(2003) Interferon alfa-2a in the treatment of ocular Adamantiades-Behçet's disease. Adv Exp Med Biol.;528:511-9

In der Behandlung des Morbus Adamantiades-Behçet mit Augenbeteiligung sind Kortikosteroide systemisch (1 - 1,5 mg/kg KG) und lokal Mittel der Wahl, da sie sehr schnell und sicher wirken. Um die Nebenwirkungen einer Dauertherapie mit Kortison zu vermeiden, wird eine Therapie mit Basistherapeutika eingeleitet, die Kortisondosis reduziert und eventuell in niedriger Dosis weitergegeben. Als Basistherapie spielen Immunsuppressiva wie Ciclosporin A und Azathioprin die größte Rolle [16, 29, 196, 199, 259, 262]. Ciclosporin A wird in einer Dosierung von 5 mg/kg KG unter Kontrolle des Blutspiegels und der Nierenwerte verabreicht und ist wirksam bei Augenbeteiligung. Azathioprin (2,5 mg/kg KG, oral) erwies sich in einer kontrollierten Studie als wirksam bei Augenbeteiligung und konnte die Rezidivhäufigkeit senken, wirkt jedoch langsam [107, 261]. Chlorambucil und Cyclophosphamid, beides alkylierende Substanzen, werden auf Grund ihrer myelotoxischen Nebenwirkungen selten angewandt [260].

Alle diese Medikamente weisen eine Reihe von Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes oder M. Cushing (bei Kortikosteroiden) und eine arterielle Hypertonie oder eine Nephrotoxizität (bei Ciclosporin A) auf, sodass man weiter auf der Suche nach wirksamen Medikamenten in der Behandlung des M. Adamantiades-Behçet ist.

Seit mehr als zehn Jahren wurde zunächst im Universitätsklinikum Benjamin Franklin und mittlerweile weltweit ein weiteres Medikament, Interferon-alpha, erfolgreich in der Behandlung des mukokutanen Typs des M. Adamantiades-Behçet eingesetzt [275]. Verschiedene Arbeitsgruppen haben in Fallberichten und nicht kontrollierten Studien zeigen können, daß Interferon-alpha ebenfalls wirksam bei Augenbeteiligung ist [14, 106, 138, 147, 243].

Die Wirkung von Interferon wurde erstmals von Isaacs und Lindenmann im Jahre 1957 beschrieben worden. Interferon-alpha ist ein Zytokin mit immunregulatorischen,

antiproliferativen und antiviralen Effekten. Es gibt Hinweise, dass Interferon-alpha in der Lage ist, die bei der Erkrankung reduzierte Aktivität der „natural killer cells“ zu erhöhen und die verstärkte Interleukin-8-Synthese durch die stimulierten Gefäßendothelzellen zu reduzieren. Sie werden aufgrund ihrer antiviralen, antimikrobiellen, antitumorösen und immunmodulatorischen Eigenschaften zur Therapie verschiedener Krankheiten benutzt [14]. 1986 wurden die ersten drei Behçet-Patienten mit Interferon- $\alpha$ 2a behandelt und eine Komplettremission der mukokutanen Symptome sowie eine Verbesserung der systemischen Manifestationen beschrieben [231]. Es wurde gezeigt, dass Interferon-alpha in der Behandlung der Uveitis effektiv ist [14, 133, 138, 147, 232, 243]. Es konnte gezeigt werden, dass 96 % der Patienten mit MAB, die nicht auf konventionelle Therapieformen reagierten, gut auf die Interferontherapie (5 Mio. IE dreimal wöchentlich) ansprachen, die Sehschärfe verbesserte sich, und das Auftreten neuer Schübe konnte verhindert werden. Eine Komplettremission war bei 76 % der okulären Behçet-Patienten, 90 % der Patienten mit vaskulären Manifestationen und 100 % der Patienten mit arthritischer Symptomatik und neurologischen Manifestationen nachweisbar [50]. Andere Arbeitsgruppen zeigten in einer prospektiven Studie, dass Interferon- $\alpha$ 2a zu einer signifikanten Verbesserung des Visus führt und bei der Mehrzahl der Patienten eine Remission der retinalen Vaskulitis erreicht werden konnte [138]. Unsere Arbeitsgruppe (H, I) konnte ebenfalls die Wirkung des Interferon- $\alpha$ 2a bei okulärem Behçet nachweisen [147].

Wichtig war nun zu sehen, wie der therapeutische Effekt nach einigen Jahren aussieht, d.h. wie die Langzeitergebnisse der Therapie sind [143]. Erst nach mehreren Jahren Therapie ist eine Aussage über die Effektivität und Verträglichkeit möglich. In unserer Studie behielten 91 % der Patienten im Langzeitverlauf einen stabilen oder besseren Visus nach Interferontherapie. Nur 9 % der Patienten hatten eine Sehverschlechterung im Langzeitverlauf. Am Ende der Therapie hatten nur 19 % einen Visus unter 0,1. Im Gegensatz zu allen anderen einsetzbaren Immunsuppressiva bei einer Augenbeteiligung beim Morbus Adamantiades-Behçet waren die Nebenwirkungen tolerabel und reversibel. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Thyreoiditiden, Autoantikörper oder eine Psoriasis sahen wir keine. Ernst zu nehmen sind jedoch psychiatrische Vorerkrankungen, wie z.B. eine Depression.

Die hier eingebundene Arbeit stellt die Langzeitergebnisse nach Interferon- $\alpha$ 2a Therapie dar. Es ist die größte Studie über den Langzeitverlauf unter der Therapie mit Interferon- $\alpha$ 2a bei okulärem Morbus Adamantiades-Behçet, die bisher publiziert wurde.

Eingebundene Publikationen:

Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis ChC, Foerster MH (2008) Long-term visual prognosis of ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. J Rheumatol. 2008 May;35(5):896-903. Epub 2008 Apr 15.

Krause L, Turnbull JR, Torun N, Pleyer U, Zouboulis CC, Foerster MH(2003) Interferon alfa-2a in the treatment of ocular Adamantiades-Behcet's disease. Adv Exp Med Biol.;528:511-9



## **2.4 Intraokulare Chirurgie unter der Therapie mit Interferon-alpha beim Morbus Adamantiades-Behçet mit Augenbeteiligung:**

Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE, Zouboulis ChC, Foerster MH (2007) Intraocular surgery under systemic interferon alpha therapy in ocular Adamantiades-Behçet's disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Nov;245(11):1617-21

Krause, L, Hoffmann, F, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Vitrectomy and trabeculectomy combined with interferon alpha treatment in Adamantiades-Behçet's disease: a case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241(10):871-4.

Die rezidivierenden Uveitiden und Vaskulitiden induzieren im Verlauf der Erkrankung häufig sekundäre Komplikationen. Die Gefäßentzündungen führen zu Gefäßverschlüssen, die dann wiederum zu avaskulären Arealen der Netzhaut mit konsekutiven Proliferationen und Traktionen führen können. Dies kann eine Traktionsablatio zur Folge haben, die unbehandelt zu einer Phthisis bulbi fortschreiten kann [82, 234, 262]. Die mangelnde Durchblutung kann Neovaskularisationen im Kammerwinkel zur Folge haben, was dann zu einem Neovaskularisationsglaukom führen kann [76, 77, 100, 251]. Die rezidivierenden Entzündungen und auch die Therapie mit lokalen oder systemischen Steroiden führen zu einer Cataracta complicata. Alle beschriebenen Komplikationen, wie Traktionsablatio, Sekundärglaukom und Cataracta complicata, erfordern einen chirurgischen Eingriff zur Korrektur. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass jeder chirurgische Eingriff einen erneuten Entzündungsschub induzieren kann, sodass eine perioperative Rezidivprophylaxe notwendig ist. Zusätzlich sollten alle Augen die letzten drei Monate vor einem geplanten chirurgischen Eingriff entzündungsfrei sein [62, 112]. Wir konnten 2003 weltweit erstmals in einem Case report über die sichere perioperative Therapie mit Interferon-alpha berichten [144] und haben in den Jahren danach weitere Patienten unter dieser Therapie erfolgreich operieren können (J, K). Die hier eingebundene Arbeit konnte weltweit erstmals die Wirksamkeit von Interferon-alpha in der perioperativen Phase zeigen [142]. Alle von uns unter dieser Therapie operierten Augen hatten einen besseren postoperativen Visus. Lediglich ein Auge profitierte nicht von der Operation, da gleichzeitig eine visuslimitierende Optikusatrophie vorlag, die aufgrund der bestehenden Linsentrübung präoperativ nicht zu erkennen war. Intraoperativ konnten wir keine Probleme

beobachten. Postoperativ kam es lediglich bei einer weiblichen Patientin nach erfolgter Linsenimplantation zu einer verlängerten intraokularen Reizung, die sich unter der zusätzlichen oralen Gabe von 50 mg Prednisolon besserte. Diese Therapie konnte innerhalb einer Woche reduziert werden, und die Patientin blieb danach entzündungsfrei. Alle anderen Patienten entwickelten keine über das übliche Maß hinausgehenden postoperativen Entzündungsreize. Beachtenswert ist, dass die durchgeführte Trabekulektomie bei dem jungen Patienten mit Sekundärglaukom ohne Komplikationen verlief und das Filterkissen sich im Follow-up nicht verschloss, was bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Entzündungen häufig der Fall ist. Verglichen mit der Literatur mit 26 % Synechien postoperativ, 13 % Fibrinreaktionen, 6 % Pupillarmembranen, 18 % hinteren Synechien und 25 % postoperativen Uveitisschüben haben wir erstmals zeigen können, dass sich unter dieser neuen Therapie eine sichere perioperative Situation erzielen lässt [37, 120, 160, 217, 218].

#### Eingebundene Publikation:

Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE, Zouboulis ChC, Foerster MH (2007) Intraocular surgery under systemic interferon alpha therapy in ocular Adamantiades-Behçet's disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol Nov;245(11):1617-21

Krause, L, Hoffmann, F, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Vitrectomy and trabeculectomy combined with interferon alpha treatment in Adamantiades-Behçet's disease: a case report. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2003; 241(10):871-4.

### 3. Diskussion

Morbus Adamantiades-Behçet ist eine chronisch rezidivierende Systemvaskulitis, deren Ätiologie bis heute ungeklärt ist. Klinisch ist die Erkrankung durch rezidivierende orale und/oder genitale Aphthen, Arthritiden und eine Hautbeteiligung in Form von Erythema nodosum, Papulopusteln und superfizielle Thrombophlebitis gekennzeichnet. Die Augenbeteiligung ist durch eine retinale Vaskulitis, Optikusneuritis und häufig eine Iritis charakterisiert. Die Diagnose wird anhand klinischer Kriterien, z.B. „International Study Group for Behçet's Disease“, gestellt. Die ersten beinhalten rezidivierende orale Aphthen (mindestens 3mal pro Jahr) in Kombination von zwei der folgenden Symptome: Genitalulzera, Uveitis, Hautveränderungen, positiver Pathergie-Test [1, 30, 31, 245].

Vermutlich liegt eine multifaktorielle Genese mit einer genetischen Disposition (HLA-B51 oder ein anderes nah liegendes Gen auf dem Chromosom 6) und einer initialen Triggerung durch einen Erreger, dessen Identität bis heute unklar ist, zu Grunde. Die Erstbeschreibung geht auf B. Adamantiades (1931) und H. Behçet (1937) zurück [3, 34]. Hauptsächlich tritt diese Erkrankung im Bereich des Mittelmeeres (Türkei, Israel, Ägypten), im Mittleren (Iran, Irak) und im Fernen Osten (Japan, Korea, China) auf. Die Prävalenz liegt zwischen 0,1 - 420 Erkrankten pro 100000 Einwohner, mit den höchsten Zahlen in der Türkei und den niedrigsten Zahlen in den USA. Die Erkrankung ist aber keinesfalls auf diese Länder beschränkt, sondern sie ist weltweit verbreitet und nimmt auch bei uns durch steigende Mobilität der Menschen stetig an Bedeutung zu. Ophthalmologische epidemiologische Daten existieren für Deutschland kaum. Berlin, mit Bewohnern aus allen Teilen der Welt, bietet sich für die Erhebung epidemiologischer Daten an. Unsere Arbeitsgruppe beschäftigt sich seit mehr als 10 Jahren mit dieser Erkrankung in Deutschland und vor allem in Berlin. 1990 gründeten wir das „Deutsche Register Morbus Adamantiades-Behçet“ in Berlin. Es ist seit 2001 ein eingetragener Verein, der es sich zum Ziel gesetzt hat, Daten über die Behçet-Erkrankung zu sammeln und die Forschung auf diesem Gebiet zu fördern. Ferner bestehen enge Kontakte zu Selbsthilfegruppen, z.B. der Gruppe „Leben mit Behçet“, der Interessengemeinschaft „Leben mit Behçet in Berlin, Brandenburg und Sachsen-

Anhalt“ sowie zu niedergelassenen Ärzten und natürlich zur „International Society for Behçet's Disease (ISBD)“. Aus dieser Zusammenarbeit entstanden zahlreiche Publikationen, Buchbeiträge und Kongressbeiträge. Im Register werden seit Jahren Daten über die Erkrankung gesammelt. Insbesondere sollen Unterschiede in der Prävalenz und Expression bei deutschen Patienten im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen erhoben werden, und es soll untersucht werden, ob es Unterschiede bei der Erkrankung innerhalb der gleichen Bevölkerungsgruppen gibt, die an verschiedenen Orten auf der Welt leben, wie z.B. die türkische Gemeinde in Berlin im Vergleich zu den in der Türkei lebenden Türken [16, 274, 276, 278]. Hierbei ist besonders interessant, ob die Erkrankungshäufigkeit in Deutschland den Zahlen aus der übrigen Welt entspricht oder ob die Zahlen abweichend sind. Ferner sollte untersucht werden, ob die Erkrankungszahlen für bestimmte Bevölkerungsgruppen unterschiedlich zu den Zahlen ihres Ursprungslandes sind. Nach den Zahlen des Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet beträgt die Prävalenz der Erkrankung in Deutschland im Jahre 2006 0,72:100,000 Einwohner und für Berlin 4,87 auf 100000 Einwohner [16]. Ophthalmologische Daten fehlten bisher, sodass wir retrospektiv die Daten von 140 Patienten (63 Frauen und 77 Männer) untersuchten, die sich in dem Zeitraum 1982 bis 2006 bei uns vorstellten. Die Studie stellt die größte bisher publizierte ophthalmologisch-epidemiologische Studie über die Erkrankung dar [145]. Ebenso gibt sie mit dem langen Follow-up von 6,4 Jahren (0,5 - 22 Jahre) die Möglichkeit, eine Langzeitprognose für die Patienten zu geben. Die Mehrzahl der Patienten war türkischer (n=73) oder deutscher Herkunft (n=34). Die übrigen Patienten kamen aus allen Teilen der Welt. Die größeren epidemiologischen Studien über diese Erkrankung kommen aus Japan und der Türkei. Für Deutschland existieren bisher nur größere Daten aus der Dermatologie und der Rheumatologie [16, 19, 137, 164, 208, 209, 268, 270].

56,4 % der Patienten entwickelten eine Augenbeteiligung im Verlauf der Erkrankung und liegen damit in der Größenordnung von anderen Studien. Bei 73 % der Patienten war diese bilateral, bei 27 % beschränkte sich die Erkrankung auf ein Auge. Auch diese Zahlen sind vergleichbar mit den Ergebnissen anderer Studien, die eine beidseitige Beteiligung bei 78 – 95 % der Patienten fanden [105, 264].

Das Durchschnittsalter zu Beginn der Erkrankung betrug 23 Jahre (3 - 46 Jahre) ohne statistisch signifikanten Unterschied in bezug auf die Herkunftsländer oder das Geschlecht. Das Vollbild der Erkrankung trat mit 32 Jahren auf (7,4 - 71 Jahre). Auch hier gab es keine signifikanten Unterschiede.

Das Durchschnittsalter zu Beginn der Augenbeteiligung betrug 29,8 Jahre (12,5 - 68 Jahre) ohne statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Herkunftslandes oder des Geschlechtes und ist vergleichbar mit Zahlen aus der Türkei. Hier wurde ein Durchschnittsalter von 28 Jahren gefunden. In Japan liegt das Durchschnittsalter mit 35 Jahren etwas höher. Für die Bevölkerung in Berlin fanden wir einen späteren Beginn der Augenbeteiligung bei deutschen Patienten.

Hierbei wurde bei 68,5 % der Patienten eine Panuveitis, bei 16 % eine retinale Vaskulitis und bei 13 % eine Iridocyclitis als Erstbefund erhoben. Ein Hypopyon trat lediglich in 0,7 % der Fälle auf. Die Beschreibung des Morbus Adamantiades-Behçet als Hypopyoniritis kann nicht mehr gelten. Dies wurde ebenfalls in der türkischen Studie bestätigt [234]. Pathognomonisch für die Erkrankung ist eher eine Beteiligung der hinteren Augenabschnitte mit Vaskulitis der Netzhautgefäße. Warum ein Hypopyon heutzutage selten zu finden ist, liegt vermutlich an den schnell wirksamen und adäquaten Therapiemöglichkeiten.

Eine entscheidende Rolle in der Beurteilung der Ergebnisse ist der Visuserhalt im Langzeitverlauf, um eine Aussage über die Prognose der Patienten geben zu können. Die bisher vorliegenden Daten geben einen Hinweis für eine sehr schlechte Prognose im Langzeitverlauf und damit den Verlust einer brauchbaren Sehschärfe. Wenn man eine brauchbare Sehschärfe mit 0,1 und besser definiert, so verlieren in Spanien 24 % [228], in der Türkei 41 % [234], in Taiwan 53 % [60] und in Japan 21 %-49 % [264] der betroffenen Patienten eine brauchbare Sehschärfe. Bei unseren Patienten hatte am Ende des Follow-up 21 % eine Sehschärfe von unter 0,1, wobei Frauen eine signifikant bessere Prognose hatten. In einer anderen Studie aus Deutschland verloren dagegen 72 % der Patienten einen brauchbaren Visus [268].

In bisherigen Studien hatte die Erkrankung einen Androtropismus gezeigt. In den von uns gefundenen Daten lässt sich dies nicht bestätigen. Nach unseren Zahlen ist das

Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Dies konnte auch von anderen neueren Studien bestätigt werden [81, 104, 203].

Entscheidend für den Visusverlauf und die Visusprognose ist das Auftreten von Komplikationen. Im Laufe des Beobachtungszeitraumes entwickelten 58,4 % der beteiligten Augen Komplikationen auf dem Boden der chronisch rezidivierenden Entzündungen. Hierbei stand die Entwicklung einer Katarakt bei 37 % der Augen im Vordergrund. Andere Komplikationen, die wir beobachteten, waren die Entwicklung chorioretinaler Narben (36 %), der Verschluss retinaler Gefäße (29 %), eine Makulopathie (27 %) und in 9 % ein chronisches Glaukom, wobei bei den letzteren die Zahlen in der Literatur zwischen 1 – 43 % schwanken [76, 234, 264].

Im Gegensatz zu älteren Studien haben wir zeigen können, dass die Erkrankungshäufigkeit für die türkische Bevölkerung in Berlin identisch ist zu den Zahlen aus der Türkei. Ältere Studien hatten eine höhere Krankheitshäufigkeit für Türken in der Türkei gefunden [270], verglichen mit der türkischen Bevölkerung, die in Berlin lebt. Daraus wurde der Schluss gezogen, dass es einen Umweltfaktor geben muss, der die unterschiedlichen Zahlen erklärt. Nach den uns jetzt vorliegenden Zahlen tritt ein Umweltfaktor eher in den Hintergrund und die genetische Komponente der Erkrankung wird umso wichtiger. Die hohe Prävalenz der Erkrankung in der türkischen Bevölkerung ist völlig unabhängig davon, ob sie in der Türkei lebt oder nicht.

Dieser Umstand, ebenso die Verbreitung der Erkrankung entlang der „alten Seidenstraße“, die hohen Prävalenzen in bestimmten Bevölkerungsgruppen und die Assoziation zum HLA-B51 sprechen für einen genetischen Hintergrund der Erkrankung. Welche Rolle HLA-B51 hierbei spielt, ist jedoch noch nicht vollständig geklärt. Von den in unserer Studie [146] eingeschlossenen 140 Patienten wurden 136 auf das Vorhandensein von HLA-B51 getestet. Die Mehrzahl, nämlich 76 Patienten, waren HLA-B51 positiv, wohingegen bei 60 Patienten HLA-B51 nicht nachgewiesen werden konnte. Erstmals haben wir für Deutschland zeigen können, dass eine okuläre Beteiligung HLA-B51-assoziiert war. 63 % der HLA-B51-positiven Patienten entwickelten eine Augenbeteiligung, dagegen nur 43 % der HLA-B51-negativen Patienten.

Die Prävalenz eines familiären MAB liegt zwischen 1 – 18 %. Die Beteiligung von Familienmitgliedern unterstützt eine genetische Hypothese [8, 21, 102, 104, 131, 171, 270, 274]. Wir fanden eine signifikante Häufung in der türkischen Gruppe, verglichen mit den anderen Gruppen. In einer türkischen Studie wurde das Erkrankungsrisiko unter Geschwistern auf 11,4 - 52,5 geschätzt [102]. Unter verschiedenen genetischen Markern wurde der Klasse I HLA-Genotyp B5 und seine Subklassen B51 auf Chromosom 6p21 in Assoziation gebracht mit der Anfälligkeit für MAB in Ländern entlang der Seidenstraße, wo 27 – 77 % der Patienten HLA-B51-positiv sind, nicht aber in westlichen Ländern [220]. Auch wir fanden signifikant weniger HLA-B51-positive Patienten in dem deutschen Kollektiv. Das relative Erkrankungsrisiko unter HLA-B 51-Trägern ist jeweils 13,3 und 6,7 und 1,3 in der Türkei, Japan und den USA, verglichen mit HLA-B 51-negativen Menschen [22]. Das HLA-B51-Antigen wird durch 21 verschiedene Allele (B5101-5121) verschlüsselt und nimmt teil an der endogenen Antigen synthese innerhalb der CD8<sup>+</sup> zytotoxischen Suppressor-T-Lymphozyten. Es deutet darauf hin, dass HLA-B51 beteiligt ist an der Funktion neutrophiler Zellen, die eine signifikant erhöhte fMLP-induzierte Superoxidproduktion aufweisen, und des abnormen T-Lymphozyten-Gleichgewichtes, welches charakteristisch ist für MAB [221, 254]. Da der HLA-B51-Genotyp häufiger anzutreffen ist bei Patienten mit posteriorer Uveitis oder progredienter ZNS-Beteiligung als bei Patienten mit milden Verläufen, beeinflusst er wahrscheinlich die Schwere der Verlaufsform [272]. Einige Studien haben gezeigt, dass HLA-B5101 mit einem höheren Risiko einhergeht als HLA-B5102, obwohl beide mit dem okulären MAB assoziiert sind [125, 188]. Auch das MICA 006 (MHC class I chain related gene A) Gen, das in enger Nachbarschaft zum HLA-B51-Gen auf Chromosom 6 liegt, ist bei Behçet-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht [158]. Der MICA-Locus wird von Lymphozyten, Monozyten und endothelialen Zellen präsentiert, die bekanntlich eine Rolle im Verlauf des MAB spielen [69, 178, 187, 279]. Das HLA-B-Merkmal ist also hypothetischer Auslöser für diese Erkrankung, obgleich dieser Genotyp bei sporadischen Fällen, die in Nordeuropa und USA vorkommen, nicht risikoerhöhend scheint [113].

Bis heute ist es nicht klar, ob das Genprodukt direkt für den pathologischen Effekt im Auge verantwortlich ist, oder ob es nur eine Autoimmunreaktion unterhält, die von einem Pathogen induziert wurde, das dem HLA-B ähnelt, sodass es nicht erkannt und

eliminiert wird. Ein Beispiel für einen solchen möglichen Mechanismus wäre das Retinale S-Antigen, ein Protein der Retina, das nur nach Schädigung der Netzhaut zu finden ist. Es konnte gezeigt werden, dass das Retinale S-Antigen nach Uveitiden im Auge erhöht ist. Epitope des Retinalen S-Antigens ähneln dem HLA-B51 und dem HLA-B27, letzteres ist ebenfalls mit Uveitiden assoziiert [57, 66, 67, 118, 173, 226, 252]. Dies könnte eine Erklärung sein, warum HLA-B51 mit einer Augenbeteiligung beim Morbus Adamantiades-Behçet assoziiert ist. Die Daten des „Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet“ ergaben ebenfalls eine Assoziation zwischen Augenbeteiligung und HLA-B51 [16], wohingegen eine andere Arbeitsgruppe aus Deutschland diese Assoziation nicht feststellen konnte [135]. Eventuell liegt es an den geringeren Patientenzahlen in dieser Studie oder an den regionalen Unterschieden. Eine Studie aus Irland konnte ebenso keine Assoziation feststellen [127]. Im Gegensatz hierzu ließ sich in Palästina und Jordanien eine Assoziation von HLA-B51 und Augenbeteiligung bei Morbus Adamantiades-Behçet finden [238].

Die klinische Relevanz der Assoziation des HLA-B51 zur Augenbeteiligung oder auch zur Schwere der Augenbeteiligung könnte wichtig sein zur Beratung von Patienten. Man könnte Patienten, die HLA-B51-positiv sind, engmaschiger auf das Vorhandensein einer Augenbeteiligung screenen, da sie ein erhöhtes Risiko einer Augenbeteiligung entwickeln. Insgesamt könnte es hilfreich sein, diese Patienten intensiver zu beobachten und eventuell auch zu behandeln. Es könnte hilfreich in der Wahl des geeigneten Medikamentes sein. Eventuell könnte man ein wirksameres, aber nebenwirkungsreicheres Medikament Patienten eher verordnen, wenn man ihren HLA-Status kennt und weiß, ob sie einer Risikogruppe angehören.

Die medikamentöse Therapie des Morbus Adamantiades-Behçet ist nach wie vor problematisch. Zum einen erfordern unterschiedliche Organmanifestationen unterschiedliche Therapeutika, zum anderen haben viele dieser Medikamente gravierende Nebenwirkungen. Hinzu kommt noch, dass man die Ursache der Erkrankung nicht kennt und man daher nicht ursächlich therapieren kann. Ein umfassender Überblick über die unterschiedlichen Medikamente wurde im vorherigen Kapitel gegeben. Bei einer Augenbeteiligung sind nach wie vor Steroide lokal und systemisch gegeben Mittel der ersten Wahl [29, 262]. Kein anderes Medikament wirkt so rasch und effektiv. Nebenwirkungen wie ein Cushing-Syndrom, Osteoporose und



Sekundärglaukom limitieren die Langzeitgabe, sodass man Basistherapeutika braucht, um eine langfristige Therapie durchzuführen. Hierunter fallen Ciclosporin A und Azathioprin. Die Azathiopringabe zeigte im Vergleich zum Placebo positive Effekte bei arthritischen Beschwerden und orogenitalen Ulzera und Augenbeteiligung [107, 261].

Azathioprin wirkt aber nur langsam. Ciclosporin A gehört zu der Gruppe der Immunmodulatoren und ist wirksam bei Augenbeteiligung [23, 92, 219]. Limitierend sind insbesondere die Nephrotoxizität und der Hypertonus.

Aus diesen Gründen war es notwendig, nach weiteren Medikamenten zu suchen, die zum einen eine bessere Wirksamkeit und zum anderen weniger Nebenwirkungen aufweisen. Seit mehr als zehn Jahren wird Interferon-alpha in der Behandlung der mukokutanen Form des Adamantiades-Behçet eingesetzt [231, 275]. Ursprünglich war die Augenbeteiligung eine Kontraindikation für die Behandlung. In Fallberichten und kleineren Studien wurde dann über die Wirksamkeit bei Augenbeteiligung berichtet [14, 134, 138, 147, 243].

Interferon-alpha ist ein Zytokin mit immunregulatorischen, antiproliferativen und antiviralen Effekten. Isaacs und Lindenmann beobachteten vor mehr als 40 Jahren, dass virusinfizierte Zellen in der Lage waren, ein Protein zu produzieren, das sie vor weiteren Virusinfektionen schützte [116]. Es ist in der Lage, in Viren die Proteinsynthese zu beeinflussen, indem es die Freisetzung intrazellulärer Enzyme wie die 2'5-Oligoadenylsynthetase und die Proteinkinase induziert. Ferner gibt es Hinweise, dass Interferon-alpha in der Lage ist, die bei der Erkrankung reduzierte Aktivität der „natural killer cells“ zu erhöhen und die verstärkte Interleukin-8-Synthese durch die stimulierten Gefäßendothelzellen zu reduzieren [88]. Sie werden aufgrund ihrer antiviralen, antimikrobiellen, antitumorösen und immunmodulatorischen Eigenschaften zur Therapie verschiedener Krankheiten benutzt [14]. 1986 wurden die ersten 3 Behçet-Patienten mit Interferon- $\alpha$ 2a behandelt und eine Komplettremission der mukokutanen Symptome sowie eine Verbesserung der systemischen Manifestationen beschrieben [231]. Die Dosierung liegt zwischen 3 Mio. IE und 18 Mio. IE Interferon-alpha dreimal wöchentlich. Es konnte gezeigt werden, dass 95 % der Patienten mit okulärem Behçet eine partielle oder komplette Remission aufwiesen [134, 275]. Alpsy veröffentlichte 2002 eine Arbeit, in der bei 83 % der Patienten eine Abnahme in Frequenz und Schwere der Uveitisschübe durch die Gabe von 6 Mio. IE Interferon- $\alpha$ 2a (3x/Woche)

beobachtet werden konnte [14]. Calgüneri et al. zeigten, dass 96 % der Patienten mit MAB auf die Interferontherapie ansprachen. Eine Komplettremission war bei 76 % der okulären Behçet-Patienten, 90 % der Patienten mit vaskulären Manifestationen und 100 % der Patienten mit arthritischer Symptomatik und neurologischen Manifestationen nachweisbar [50]. Koetter et al zeigten in einer prospektiven Studie, dass Interferon- $\alpha$ 2a zu einer signifikanten Verbesserung des Visus führt und bei der Mehrzahl der Patienten eine Remission der retinalen Vaskulitis erreicht werden konnte [138]. In den Jahren 1986 - 2002 erschienen 32 Publikationen über die Wirksamkeit von Interferon bei MAB, darunter 14 Fallberichte mit weniger als 5 Fällen. Insgesamt wurden 338 Patienten mit Interferon behandelt. 54 % der Patienten hatten eine Augenbeteiligung, 75 % der Patienten hatten eine komplette Remission. Die Zahl der Rezidive war reduziert und der Visus nach Therapie in den meisten Fällen besser als vor der Therapie. Eine komplette Remission zeigte sich zwischen 11 Tagen und 24 Wochen. Innerhalb von 4-6 Wochen kam es zu einer Verbesserung der Augensymptomatik. Erstaunlicherweise kam es bei 56 % der Patienten nach Absetzen der Therapie zu keinen Rezidiven. Die beobachteten Nebenwirkungen waren dosisabhängig und reversibel. Grippeähnliche Symptome (88 %), Haarausfall (10 %) und eine leichte Leukopenie (30 %) waren die am häufigsten beobachteten unerwünschten Nebenwirkungen. Unter der Therapie konnte die mittlere tägliche Steroiddosis bei 50 % der Patienten von 50 mg auf 10 mg reduziert werden [136]. Es konnte also gezeigt werden, dass Interferon ein wirksames und sicheres Medikament in der Behandlung des MAB ist. Es reduziert die Rezidivhäufigkeit, die intraokulare Entzündung, und es erlaubt das Absetzen ohne Rezidive bei einer Vielzahl von Patienten. Es gibt aber noch viele offene Fragen. Wie ist die ideale Dosis? Wann kann Interferon abgesetzt werden? Daher war es wichtig zu sehen, wie der therapeutische Effekt nach einigen Jahren aussieht, d.h. wie die Langzeitergebnisse der Therapie sind. Erst nach mehreren Jahren Therapie ist eine Aussage über die Effektivität und Verträglichkeit möglich. Die hier eingebundene Arbeit stellt die Langzeitergebnisse nach Interferon- $\alpha$ 2a-Therapie dar. Es ist die größte Studie über den Langzeitverlauf unter der Therapie mit Interferon  $\alpha$ 2a bei okulären Morbus Adamantiades-Behçet, die bisher weltweit publiziert wurde.

Deuter et al. publizierten 2004 die ersten 5-Jahres-Ergebnisse der Tübinger Arbeitsgruppe [68]. Er beschrieb das Ergebnis von 15 Augen mit einer mittleren Behandlungsdauer von 41 Monaten. 66 % der Augen erlebten eine Visusverbesserung, und 33 % hatten einen stabilen Visus. 13,3 % hatten am Ende des Follow-up einen Visus unter 0,1. Eine weitere Studie über den Langzeitverlauf konnte 38 Augen einschließen [39]. Hier konnte gezeigt werden, dass 76 % der behandelten Patienten einen besseren oder stabilen Visus hatten. Auch hier war es bei 56 % der Patienten möglich, Interferon abzusetzen. Diese Arbeitsgruppe versuchte, inspiriert durch die guten Ergebnisse, auch bei anderen Uveitiden Interferon anzuwenden, was jedoch nicht den erhofften Erfolg brachte. In unserer Studie [143] behielten 91 % der Patienten einen stabilen oder besseren Visus nach Interferontherapie. Nur 9 % der Patienten hatten eine Sehverschlechterung im Langzeitverlauf. Am Ende der Therapie hatten nur 19 % einen Visus unter 0,1. Wenn man dies mit anderen Zahlen vergleicht, so hatten in Spanien 24 % [228], in der Türkei 41 % [234], in Taiwan 53 % [60] und in Japan 21 % - 49 % [264] der betroffenen Patienten eine Sehschärfe unter 0,1. Im Gegensatz zu allen anderen einsetzbaren Immunsuppressiva bei einer Augenbeteiligung beim Morbus Adamantiades-Behçet sind die Nebenwirkungen tolerabel und reversibel. Schwerwiegende Nebenwirkungen wie Thyreoiditiden, Autoantikörper oder eine Psoriasis sahen wir keine. Ernst zu nehmen sind jedoch psychiatrische Vorerkrankungen, wie z.B. eine Depression. Diese kann unter der Therapie verstärkt werden. Aus diesen Gründen sollten Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen nicht mit Interferon behandelt werden. Einer der größten Vorteile in der Therapie mit Interferon ist die Möglichkeit, dass die Therapie beendet werden kann, ohne dass erneute Schübe auftreten. Eventuell lässt sich das dadurch erklären, dass das Immunsystem unter der Therapie mit Interferon zur Ruhe kommt und das immunologische Geschehen durchbrochen wird.

Nachdem wir gesehen hatten, dass Interferon ein geeignetes Mittel in der Therapie der Augenbeteiligung bei Morbus Adamantiades-Behçet darstellt, war es uns wichtig zu sehen, ob die Therapie mit Interferon obendrein perioperativ einen ausreichenden Schutz darstellt. Diese Arbeit [142] hat weltweit zum ersten Mal zeigen können, dass Interferon ein geeignetes Mittel darstellt, auch perioperativ eingesetzt zu werden und man keinen zusätzlichen Schutz für die Patienten braucht. Intraokulare Eingriffe stellen

für Augen, die eine Augenbeteiligung haben beim Morbus Adamantiades-Behçet, ein Rezidivrisiko dar [55, 218]. Nun ist es aber so, dass gerade die Augenbeteiligung Komplikationen zur Folge hat, die operativ behandelt werden müssen. So müssen Traktionsablationes, sekundäre Glaukome und eine Cataracta complicata operativ behandelt werden. Die Operation stellt aber zum einen ein Rezidivrisiko dar, zum anderen kann es postoperativ zu einem verstärkten oder prolongierten intraokularen Reiz kommen [160, 218]. In der Literatur sind 26 % Synechien [218] postoperativ, 13 % Fibrinreaktionen, 6 % Pupillarmembranen, 18 % hintere Synechien [120] und 25 % postoperative Uveitisschübe beschrieben [160].

Keiner unserer Patienten zeigte einen Schub der Erkrankung postoperativ. Lediglich bei einer Patientin kam es nach einer Kataraktoperation zu einem verstärkten Entzündungsreiz, der sich durch die zusätzliche Gabe von Steroiden oral behandeln ließ. Alle anderen Patienten zeigten einen Verlauf, wie er auch bei Patienten ohne chronisch entzündliche Erkrankung zu beobachten war. Darüber hinaus zeigte sich bei dem jungen Patienten, der auf Grund des Sekundärglaukoms operiert wurde, ein hervorragender Verlauf. Gerade bei jungen Menschen kommt es häufig durch die sehr guten Proliferationseigenschaften des Gewebes zu Verschlüssen des Shunts. Dies ist besonders häufig bei Patienten mit chronisch entzündlichen Augenerkrankungen die Folge [77, 251]. Bei unserem Patienten gab es nach der Trabekulektomie keinerlei Komplikationen, und der Heilungsverlauf war ideal.

Wir haben zeigen können, dass Interferon auch im Langzeitverlauf nicht nur ein sehr wirksames, sondern auch ein nebenwirkungsarmes Medikament, verglichen mit den übrigen Immunsuppressiva, bei der Augenbeteiligung des Morbus Adamantiades-Behçet darstellt. Ebenso ermöglicht es, auch perioperativ einen hervorragenden Schutz für die Patienten zu bieten. Nachdem wir gesehen hatten, dass Interferon ein geeignetes Mittel in der Therapie der Augenbeteiligung bei Morbus Adamantiades-Behçet darstellt, war es uns wichtig zu sehen, ob die Therapie mit Interferon obendrein perioperativ einen ausreichenden Schutz darstellt. Diese Arbeit hat weltweit zum ersten Mal zeigen können, dass Interferon ein geeignetes Mittel darstellt, auch perioperativ eingesetzt zu werden und man keinen zusätzlichen Schutz für die Patienten benötigt.

#### 4. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zunächst die Epidemiologie des Morbus Adamantiades-Behçet in Berlin beschrieben. Entgegen der zunächst angenommenen Meinung, dass die Erkrankungshäufigkeit für die türkische Bevölkerung in Berlin geringer ist als in der Türkei und von einem Umweltfaktor abhängig ist, konnten wir zeigen, dass die Erkrankung nicht von äußeren Faktoren abhängt. Vielmehr bestimmen genetische Voraussetzungen die Erkrankung. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Erkrankungshäufigkeit von den in Berlin lebenden Türken der Häufigkeit entspricht, wie sie auch in der Türkei vorliegt. Ursprünglich hatte man zunächst angenommen, dass die Prävalenz der Erkrankung niedriger ist als in der Türkei, d.h. dass die in Berlin lebende türkische Bevölkerung weniger häufig erkrankt. Aus diesem Grund folgerte man, dass es Faktoren geben müsse, die für die unterschiedlichen Zahlen verantwortlich sind. Umwelteinflüsse sollten die unterschiedlichen Ergebnisse erklären. Durch die nun zu Grunde liegenden Studien hat man gesehen, dass die Erkrankungszahlen den Zahlen aus der Türkei entsprechen und es keinen Unterschied gibt. Der Umweltfaktor ist demnach zu vernachlässigen. Vielmehr konnte gezeigt werden, dass die genetischen Faktoren, d.h. eine genetische Prädisposition, eine große Rolle spielen. Dies zeigte sich insbesondere in dem Vorliegen einer HLA-B51-Assoziation und den familiären Häufungen der Erkrankung. In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Augenbeteiligung HLA-B51- assoziiert ist. Von den in unserer Studie eingeschlossenen 140 Patienten wurden 136 auf das Vorhandensein von HLA-B51 getestet. Die Mehrzahl, nämlich 76 Patienten, waren HLA-B51-positiv, wohingegen bei 60 Patienten HLA-B51 nicht nachgewiesen werden konnte. Erstmals haben wir für Deutschland zeigen können, dass eine okuläre Beteiligung HLA-B51-assoziert war. 63 % der HLA-B51-positiven Patienten entwickelten eine Augenbeteiligung, dagegen nur 43 % der HLA-B51-negativen Patienten.

Die Prävalenz eines familiären MAB liegt zwischen 1 – 18 %. Die Beteiligung von Familienmitgliedern unterstützt eine genetische Hypothese. Wir fanden eine signifikante Häufung in der türkischen Gruppe, verglichen mit den anderen Gruppen. In einer türkischen Studie wurde das Erkrankungsrisiko unter Geschwistern auf 11,4 - 52,5 geschätzt.

Bis heute ist es nicht klar, ob das Genprodukt direkt für den pathologischen Effekt im Auge verantwortlich ist, oder ob es nur eine Autoimmunreaktion unterhält, die von einem Pathogen induziert wurde, das dem HLA-B ähnelt, sodass es nicht erkannt und eliminiert wird. Ein Beispiel für einen solchen möglichen Mechanismus wäre das Retinale S-Antigen, ein Protein der Retina, das nur nach Schädigung der Netzhaut zu finden ist. Es konnte gezeigt werden, dass das Retinale S-Antigen nach Uveitiden im Auge erhöht ist. Epitope des Retinalen S-Antigens ähneln dem HLA-B51 und dem HLA-B27, letzteres ist ebenfalls mit Uveitiden assoziiert. Dies könnte eine Erklärung sein, warum HLA-B51 mit einer Augenbeteiligung beim Morbus Adamantiades-Behçet assoziiert ist. Die Daten des „Deutschen Registers Morbus Adamantiades-Behçet“ ergaben ebenfalls eine Assoziation zwischen Augenbeteiligung und HLA-B51.

Die klinische Relevanz der Assoziation des HLA-B51 zur Augenbeteiligung oder auch zur Schwere der Augenbeteiligung könnte wichtig sein zur Beratung von Patienten. Man könnte Patienten, die HLA-B51-positiv sind, enghemmaschiger auf das Vorhandensein einer Augenbeteiligung screenen, da sie ein erhöhtes Risiko, eine Augenbeteiligung zu entwickeln, haben. Insgesamt könnte es hilfreich sein, diese Patienten intensiver zu beobachten und eventuell auch zu behandeln. Es könnte hilfreich in der Wahl des geeigneten Medikamentes sein. Eventuell könnte man ein wirksameres, aber nebenwirkungsreicheres Medikament Patienten eher verordnen, wenn man ihren HLA-Status kennt und weiß, ob sie einer Risikogruppe angehören.

Die medikamentöse Therapie des Morbus Adamantiades-Behçet ist nach wie vor problematisch. Zum einen erfordern unterschiedliche Organmanifestationen unterschiedliche Therapeutika, zum anderen haben viele dieser Medikamente gravierende Nebenwirkungen. Hinzu kommt noch, dass man die Ursache der Erkrankung nicht kennt und man daher nicht ursächlich therapieren kann. Bei einer Augenbeteiligung sind nach wie vor Steroide lokal und systemisch gegeben Mittel der ersten Wahl. Kein anderes Medikament wirkt so rasch und effektiv. Nebenwirkungen wie ein Cushing-Syndrom, Osteoporose und Sekundärglaukom limitieren die Langzeitgabe, sodass man Basistherapeutika braucht, um eine langfristige Therapie durchzuführen. Hierunter fallen Ciclosporin A und Azathioprin, beide mit gravierenden Nebenwirkungen. Aus diesen Gründen war es notwendig, nach weiteren Medikamenten zu suchen, die zum einen eine bessere Wirksamkeit und zum anderen

weniger Nebenwirkungen aufweisen. Interferon-alpha wird in der Behandlung der mukokutanen Form des Adamantiades-Behçet schon seit mehr als 10 Jahren eingesetzt. Ursprünglich war die Augenbeteiligung eine Kontraindikation für die Behandlung. In Fallberichten und kleineren Studien wurde dann über die Wirksamkeit bei Augenbeteiligung berichtet.

Wir haben zeigen können, dass Interferon im Langzeitverlauf nicht nur ein sehr wirksames, sondern auch ein nebenwirkungsarmes Medikament, verglichen mit den übrigen Immunsuppressiva, bei der Augenbeteiligung des Morbus Adamantiades-Behçet darstellt. Darüber hinaus bietet es auch perioperativ, einer sehr kritischen Phase für Patienten mit einer chronischen Entzündung, einen sicheren Schutz und verhindert die häufig beobachteten Komplikationen oder Rezidive.

## 5. Verzeichnis eingebundener Publikationen

- A) Krause L (2005) Morbus Adamantiades-Behçet. *Ophthalmologe* 102:329-334
- B) Krause, L. Adamantiades-Behçet Disease In: Kellner U, Wachtlin J, eds. *Retina*: Thieme, 2008:271-74.
- C) Krause, L. Behçet Disease In: Heimann H, Kellner U, Foerster MH, eds. *Atlas of Fundus Angiography*, 2006:142-4.
- D) Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* [Epub ahead of print]
- E) Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, Martus P, Krause L, Zouboulis CC (2006) Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behçet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities. *J Dtsch Dermatol Ges.* Jan;4(1):49-64;
- F) Zouboulis ChC, Kotter I, Djawari D, Krause L, et al. (2003) Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol.*;528:43-8.
- G) Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH (2008) Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. *Eye.* Jun 13. [Epub ahead of print]
- H) Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis ChC, Foerster MH (2008) Long-term visual prognosis of ocular Adamantiades-Behçet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol.* 2008 May;35(5):896-903. Epub 2008 Apr 15.
- I) Krause L, Turnbull JR, Torun N, Pleyer U, Zouboulis CC, Foerster MH(2003) Interferon alfa-2a in the treatment of ocular Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol.*;528:511-9
- J) Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE, Zouboulis ChC, Foerster MH (2007) Intraocular surgery under systemic interferon alpha therapy in ocular Adamantiades-Behçet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* Nov;245(11):1617-21
- K) Krause, L, Hoffmann, F, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Vitrectomy and trabeculectomy combined with interferon alpha treatment in Adamantiades-Behçet's disease: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(10):871-4.



## 6. Literatur

1. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease. *Lancet* 1990; 335(8697):1078-80.
2. Adam, B, Calikoglu, E. Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18(3):318-20.
3. Adamantiades, B. Sur un cas d'iritis hypopyon recidivant. *Ann Oculist* 1931; 168:271-8.
4. Adamantiades, B. La thrombophlébite comme quatrième symptome de l'iritis récidivante á hypopyon. *Ann Ocul (Paris)* 1946; 179:143-8.
5. Adler, YD, Jovanovic, S, Jivanjee, A, Krause, L, Zouboulis, CC. Adamantiades-Behcet's disease with inner ear involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(4 Suppl 26):S40-2.
6. Akdeniz, N, Esrefoglu, M, Keles, MS, Karakuzu, A, Atasoy, M. Serum interleukin-2, interleukin-6, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide levels in patients with Behcet's disease. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33(5):596-9.
7. Akman-Demir, G, Serdaroglu, P, Tasci, B. Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group. *Brain* 1999; 122 (Pt 11):2171-82.
8. Akpolat, T, Koc, Y, Yeniay, I *et al.* Familial Behcet's disease. *Eur J Med* 1992; 1(7):391-5.
9. Aksu, K, Kabasakal, Y, Sayiner, A, Keser, G, Oksel, F, Bilgic, A, Gumusdis, G, Doganavsargil, E. Prevalences of hepatitis A, B, C and E viruses in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(12):1279-81.
10. Al-Araji, A, Sharquie, K, Al-Rawi, Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behcet's disease: a prospective study from Iraq. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74(5):608-13.
11. Al-Otaibi, LM, Porter, SR, Poate, TW. Behcet's disease: a review. *J Dent Res* 2005; 84(3):209-22.
12. Allen, NB. Miscellaneous vasculitic syndromes including Behcet's disease and central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1993; 5(1):51-6.
13. Alpsoy, E, Donmez, L, Bacanli, A, Apaydin, C, Butun, B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet's disease. *Dermatology* 2003; 207(4):354-6.
14. Alpsoy, E, Durusoy, C, Yilmaz, E, Ozgurel, Y, Ermis, O, Yazar, S, Basaran, E. Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study. *Arch Dermatol* 2002; 138(4):467-71.
15. Altac, M, Tuzun, Y, Yurdakul, S, Binyildiz, P, Yazici, H. The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behcet's disease: a double-blind study by independent observers. *Acta Derm Venereol* 1982; 62(2):158-9.
16. Altenburg, A, Papoutsis, N, Orawa, H, Martus, P, Krause, L, Zouboulis, CC. [Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behcet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2006; 4(1):49-64; quiz 5-6.
17. Ambresin, A, Tran, T, Spertini, F, Herbort, C. Behcet's disease in Western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement. *Ocul Immunol Inflamm* 2002; 10(1):53-63.

18. Ammann, AJ, Johnson, A, Fyfe, GA, Leonards, R, Wara, DW, Cowan, MJ. Behcet syndrome. *J Pediatr* 1985; 107(1):41-3.
19. Ando, K, Fujino, Y, Hijikata, K, Izawa, Y, Masuda, K. Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43(4):312-7.
20. Anti, M, Marra, G, Rapaccini, GL, Barone, C, Manna, R, Bochicchio, GB, Fedeli, G. Esophageal involvement in Behcet's syndrome. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8(5):514-9.
21. Arber, N, Klein, T, Meiner, Z, Pras, E, Weinberger, A. Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1991; 50(6):351-3.
22. Atmaca, LS. Fundus changes associated with Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989; 227(4):340-4.
23. Atmaca, LS, Batioglu, F. The efficacy of cyclosporin-a in the treatment of Behcet's disease. *Ophthalmic Surg* 1994; 25(5):321-7.
24. Atzeni, F, Sarzi-Puttini, P, Doria, A, Boiardi, L, Pipitone, N, Salvarani, C. Behcet's disease and cardiovascular involvement. *Lupus* 2005; 14(9):723-6.
25. Avci, O, Ellidokuz, E, Simsek, I, Buyukgebiz, B, Gunes, AT. Helicobacter pylori and Behcet's disease. *Dermatology* 1999; 199(2):140-3.
26. Avunduk, MC, Avunduk, AM, Oztekin, E, Baltaci, AK, Ozyazgan, Y, Mogolkoc, R. Etanercept treatment in the endotoxin-induced uveitis of rats. *Exp Eye Res* 2004; 79(3):357-65.
27. Aykutlu, E, Baykan, B, Serdaroglu, P, Gokyigit, A, Akman-Demir, G. Epileptic seizures in Behcet disease. *Epilepsia* 2002; 43(8):832-5.
28. Azizlerli, G, Kose, AA, Sarica, R *et al.* Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey. *Int J Dermatol* 2003; 42(10):803-6.
29. Bang, D. Treatment of Behcet's disease. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):401-10.
30. Bang, D, Cho, YH, Jung, J, Kwang-Hoon, L, Lee, ES, Lee, S. Clinical features of Behcet's disease patients with epididymitis. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:465-9.
31. Barnes, CG, Yazici, H. Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(12):1171-4.
32. Bayraktar, Y, Ozaslan, E, Van Thiel, DH. Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 30(2):144-54.
33. Behcet, H. Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre im Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatologische Wochenschrift* 1937; 105:1152-7.
34. Behçet, H. Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre im Mund, am Auge und an den Genitalien. *Dermatol Wochenschr* 1937; 105:1152-7.
35. Benamour, S, Zeroual, B, Bennis, R, Amraoui, A, Bettal, S. [Behcet's disease. 316 cases]. *Presse Med* 1990; 19(32):1485-9.
36. Benezra, D, Cohen, E. Treatment and visual prognosis in Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1986; 70(8):589-92.
37. Berker, N, Soykan, E, Elgin, U, Ozkan, SS. Phacoemulsification cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with Behcet's disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35(3):215-8.
38. Blüthe, L. Zur Kenntnis des rezidivierenden Hypopyons. Inaugural Dissertation, D Straus, Heidelberg 1908.

39. Bodaghi, B, Gendron, G, Wechsler, B *et al.* Efficacy of interferon alpha in the treatment of refractory and sight threatening uveitis: a retrospective monocentric study of 45 patients. *Br J Ophthalmol* 2007; 91(3):335-9.
40. Bonfioli, AA, Orefice, F. Behcet's disease. *Semin Ophthalmol* 2005; 20(3):199-206.
41. Borhani Haghighi, A, Pourmand, R, Nikseresht, AR. Neuro-Behcet disease. A review. *Neurologist* 2005; 11(2):80-9.
42. Bouloumie, A, Schini-Kerth, VB, Busse, R. Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells. *Cardiovasc Res* 1999; 41(3):773-80.
43. Bousser, MG, Rougemont, D, Youl, BD, Wechsler, B. [Neurological manifestations of Behcet's disease]. *J Mal Vasc* 1988; 13(3):231-4.
44. Boyd, SR, Young, S, Lightman, S. Immunopathology of the noninfectious posterior and intermediate uveitides. *Surv Ophthalmol* 2001; 46(3):209-33.
45. Budak-Alpdogan, T, Demircay, Alpdogan, O *et al.* Skin hyperreactivity of Behcet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon alpha-treated chronic myeloid leukaemia patients, indicating similarly altered neutrophil functions in both disorders. *Br J Rheumatol* 1998; 37(11):1148-51.
46. Cacoub, P, Sbai, A, Wechsler, B, Brocheriou, I, Braesco, J, Kieffer, E, Piette, JC. [Vascular manifestations of Behcet's syndrome associated with solitary ulcerations and resolved with immunosuppressants]. *Rev Med Interne* 2000; 21(4):353-7.
47. Calguneri, M, Ertenli, I, Kiraz, S, Erman, M, Celik, I. Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease. *Dermatology* 1996; 192(2):125-8.
48. Calguneri, M, Kiraz, S, Ertenli, I, Benekli, M, Karaarslan, Y, Celik, I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 1996; 39(12):2062-5.
49. Calguneri, M, Onat, AM, Ozturk, MA, Ozcakar, L, Ureten, K, Akdogan, A, Ertenli, I, Kiraz, S. Transverse myelitis in a patient with Behcet's disease: favorable outcome with a combination of interferon-alpha. *Clin Rheumatol* 2005; 24(1):64-6.
50. Calguneri, M, Ozturk, MA, Ertenli, I, Kiraz, S, Apras, S, Ozbalkan, Z. Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behcet's disease: an open study. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(5):492-3.
51. Canhao, P, Ferro, JM, Freitas, JP. [Neurologic manifestations of Behcet disease. Review of the caseload of the Neurology and Dermatology services at the Santa Maria Hospital]. *Acta Med Port* 1992; 5(7):369-71.
52. Carletto, A, Pacor, ML, Biasi, D, Caramaschi, P, Zeminian, S, Bellavite, P, Bambara, LM. Changes of neutrophil migration without modification of in vitro metabolism and adhesion in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1997; 24(7):1332-6.
53. Castillo Palma, MJ, Sanchez Roman, J, Ocana Medina, C, Gonzalez Escribano, MF, Nunez Roldan, A, Lopez-Checa, F. [Serologic and molecular HLA typing in patients from Andalucia with Behcet's disease. Genetic and clinical correlations]. *Med Clin (Barc)* 1996; 106(4):121-5.

54. Cekmen, M, Evereklioglu, C, Er, H, Inaloz, HS, Doganay, S, Turkoz, Y, Ozerol, IH. Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome. *Int J Dermatol* 2003; 42(11):870-5.
55. Cerovski, B, Jukic, T, Sikic, J, Huljev, I, Sentic, M. [Surgical treatment of ophthalmologic complications in Behcet's disease]. *Acta Med Croatica* 2003; 57(4):303-4.
56. Chamberlain, MA. Behcet's syndrome as seen in England. *Haematologica* 1980; 65(3):384-9.
57. Chan, CC, Palestine, AG, Nussenblatt, RB, Roberge, FG, Benezra, D. Anti-retinal auto-antibodies in Vogt-Koyanagi-Harada syndrome, Behcet's disease, and sympathetic ophthalmia. *Ophthalmology* 1985; 92(8):1025-8.
58. Chong, VF, Pathmanathan, R. Familial Behcet's syndrome with intestinal involvement--case reports and a review of the literature. *Ann Acad Med Singapore* 1993; 22(5):807-10.
59. Chung, SY, Ha, HK, Kim, JH *et al.* Radiologic findings of Behcet syndrome involving the gastrointestinal tract. *Radiographics* 2001; 21(4):911-24; discussion 24-6.
60. Chung, YM, Liu, JH, Tsi, ST. Behcet's disease in Taiwan--a review of 53 cases. *Jpn J Ophthalmol* 1986; 30(3):318-23.
61. Ciftci, OU, Ozdemir, O. Cataract extraction comparative study of ocular Behcet's disease and idiopathic uveitis. *Ophthalmologica* 1995; 209(5):270-4.
62. Ciftci, OU, Ozdemir, O. Cataract extraction in Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996; 74(1):74-6.
63. Cohen, L. Ulcerative lesions of the oral cavity. *Int J Dermatol* 1980; 19(7):362-74.
64. Dascalopoulos, N. Rezidivierende aphthöse Uveitis. *Zbl gesamte Ophthalmol* 1941; 46:379.
65. Davatchi, F, Shahram, F, Chams, H, Jamshidi, AR, Nadji, A, Chams, C, Akbarian, M, Gharibdoost, F. High dose methotrexate for ocular lesions of Behcet's disease. Preliminary short-term results. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:579-84.
66. de Smet, MD, Bitar, G, Mainigi, S, Nussenblatt, RB. Human S-antigen determinant recognition in uveitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(13):3233-8.
67. de Smet, MD, Dayan, M. Prospective determination of T-cell responses to S-antigen in Behcet's disease patients and controls. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41(11):3480-4.
68. Deuter, CM, Kotter, I, Gunaydin, I, Zierhut, M, Stubiger, N. [Ocular involvement in Behcet's disease: first 5-year-results for visual development after treatment with interferon alfa-2a]. *Ophthalmologie* 2004; 101(2):129-34.
69. Direskeneli, H. Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(11):996-1002.
70. Direskeneli, H, Eksioğlu-Demiralp, E, Kibaroglu, A, Yavuz, S, Ergun, T, Akoglu, T. Oligoclonal T cell expansions in patients with Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1999; 117(1):166-70.

71. Direskeneli, H, Eksioglu-Demiralp, E, Yavuz, S, Ergun, T, Shinnick, T, Lehner, T, Akoglu, T. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease. *J Rheumatol* 2000; 27(3):708-13.
72. Duygulu, F, Evereklioglu, C, Calis, M, Borlu, M, Cekmen, M, Ascioğlu, O. Synovial nitric oxide concentrations are increased and correlated with serum levels in patients with active Behcet's disease: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005; 24(4):324-30.
73. Efthimiou, J, Johnston, C, Spiro, SG, Turner-Warwick, M. Pulmonary disease in Behcet's syndrome. *Q J Med* 1986; 58(227):259-80.
74. Ehrlich, GE. Behcet's disease: an update. *Compr Ther* 1999; 25(4):216-20.
75. Ek, L, Hedfors, E. Behcet's disease: a review and a report of 12 cases from Sweden. *Acta Derm Venereol* 1993; 73(4):251-4.
76. Elgin, U, Berker, N, Batman, A. Incidence of secondary glaucoma in behcet disease. *J Glaucoma* 2004; 13(6):441-4.
77. Elgin, U, Berker, N, Batman, A, Soykan, E. Trabeculectomy with mitomycin C in secondary glaucoma associated with Behcet disease. *J Glaucoma* 2007; 16(1):68-72.
78. Ergun, T, Ince, U, Eksioglu-Demiralp, E, Direskeneli, H, Gurbuz, O, Gurses, L, Aker, F, Akoglu, T. HSP 60 expression in mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(6):904-9.
79. Ermakova, NA. [Comparative evaluation of the effectiveness of corticosteroids and cytostatics in treating retinal angiitis in Behcet's disease]. *Vestn Oftalmol* 2002; 118(5):32-5.
80. Ermakova, NA, Alekberova, ZS, Prokaeva, TB, Poljanskaja, IB. Frequency of HLA in patients with Behcet's disease and association with occlusive retinal vasculitis. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:231-3.
81. Escudier, M, Bagan, J, Scully, C. Number VII Behcet's disease (Adamantiades syndrome). *Oral Dis* 2006; 12(2):78-84.
82. Evereklioglu, C. Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50(4):297-350.
83. Evereklioglu, C, Cekmen, M, Ozkiris, A, Karabas, L, Calis, M. The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2003; 12(4):255-6.
84. Evereklioglu, C, Er, H, Turkoz, Y, Cekmen, M. Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease. *Mediators Inflamm* 2002; 11(2):87-93.
85. Evereklioglu, C, Turkoz, Y, Er, H, Inaloz, HS, Ozbek, E, Cekmen, M. Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker? *J Am Acad Dermatol* 2002; 46(1):50-4.
86. Feigenbaum, A. Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol* 1956; 40(6):355-7.
87. Fekih, M, Fennira, S, Ghodbane, L, Zaouali, RM. [Intracardiac thrombosis: unusual complication of Behcet's disease]. *Tunis Med* 2004; 82(8):785-90.
88. Foster, GR, Finter, NB. Are all type I human interferons equivalent? *J Viral Hepat* 1998; 5(3):143-52.
89. Freysdottir, J, Lau, S, Fortune, F. Gammadelta T cells in Behcet's disease (BD) and recurrent aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Immunol* 1999; 118(3):451-7.

90. Fronimopoulos, J, Lambrou, N, Laskaratos, J, Tourmousis, A. [The ophthalmologist B. Adamandiadis and the history of the "Adamandiadis-Behcet syndrome"]. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1988; 193(6):651-5.
91. Fujikawa, S, Suemitsu, T. Behcet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39(2):285-9.
92. Fujino, Y, Joko, S, Masuda, K *et al.* Cyclosporin microemulsion preconcentrate treatment of patients with Behcet's disease. *Jpn J Ophthalmol* 1999; 43(4):318-26.
93. Ghate, JV, Jorizzo, JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(1):1-18; quiz 9-20.
94. Gilbert, W. Über die rezidivierende eitrige Iridozyklitis ("I. septica") und ihre Beziehungen zur septischen Allgemeinerkrankung. *Arch Augenheilk* 1920; 86:29 - 36.
95. Gilbert, W. Über chronische Verlaufsformen der metastatischen Ophthalmie ("Ophthalmia lenta"). *Arch Augenheilk* 1925; 96:119 - 30.
96. Gillot, JM, Brouillard, M, Hatron, PY, Devulder, B. [Testicular localization of systemic diseases]. *Presse Med* 1995; 24(14):691-4.
97. Glosemeyer, R, Deppe, H, Dormann, AJ, Wigglinghaus, B, Stolte, M, Stadler, R, Huchzermeyer, H. [Ulcerative esophagitis and colitis as rare manifestations of Adamantiades-Behcet disease]. *Z Gastroenterol* 2001; 39(2):167-71.
98. Gonzalez-Escribano, MF, Rodriguez, MR, Aguilar, F, Alvarez, A, Sanchez-Roman, J, Nunez-Roldan, A. Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behcet's disease in Spain. *Tissue Antigens* 1999; 54(3):278-81.
99. Graham, E, Spalton, DJ, Sanders, MD. Immunological investigations in retinal vasculitis. *Trans Ophthalmol Soc U K* 1981; 101(1):12-6.
100. Green, WR, Bon Sool, K. Behcet's disease. A report of the ocular histopathology of one case. *Surv Ophthalmol* 1967; 12(4):324-32.
101. Guenane, H, Hartani, D, Chachoua, L, Lahlou-Boukoffa, OS, Mazari, F, Touil-Boukoffa, C. [Production of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in Behcet's uveitis and idiopathic uveitis.]. *J Fr Ophtalmol* 2006; 29(2):146-52.
102. Gul, A, Inanc, M, Ocal, L, Aral, O, Konice, M. Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(8):622-5.
103. Gul, A, Uyar, FA, Inanc, M, Ocal, L, Tugal-Tutkun, I, Aral, O, Konice, M, Saruhan-Direskeneli, G. Lack of association of HLA-B\*51 with a severe disease course in Behcet's disease. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(6):668-72.
104. Gurler, A, Boyvat, A, Tursen, U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):423-7.
105. Hamdan, A, Mansour, W, Uthman, I, Masri, AF, Nasr, F, Arayssi, T. Behcet's disease in Lebanon: clinical profile, severity and two-decade comparison. *Clin Rheumatol* 2006; 25(3):364-7.
106. Hamuryudan, V, Ozyazgan, Y, Fresko, Y, Mat, C, Yurdakul, S, Yazici, H. Interferon alfa combined with azathioprine for the uveitis of Behcet's disease: an open study. *Isr Med Assoc J* 2002; 4(11 Suppl):928-30.
107. Hamuryudan, V, Ozyazgan, Y, Hizli, N, Mat, C, Yurdakul, S, Tuzun, Y, Senocak, M, Yazici, H. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum* 1997; 40(4):769-74.

108. Hamza, M, Elleuch, M, Slim, A, Hamzaoui, K, Ayed, K. Antibodies to herpes simplex virus in patients with Behcet's disease. *Clin Rheumatol* 1990; 9(4):498-500.
109. Hamzaoui, K, Ben Ammar, AG. [Herpes simplex virus in Behcet's disease and in systemic diseases]. *Tunis Med* 1992; 70(3):127-9.
110. Hamzaoui, K, Hamzaoui, A, Guemira, F, Bessioud, M, Hamza, M, Ayed, K. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(4):205-10.
111. Hamzaoui, K, Hamzaoui, A, Hentati, F, Kahan, A, Ayed, K, Chabbou, A, Ben Hamida, M, Hamza, M. Phenotype and functional profile of T cells expressing gamma delta receptor from patients with active Behcet's disease. *J Rheumatol* 1994; 21(12):2301-6.
112. Harada, T, Takeuchi, T, Kuno, H, Fukami, H, Majima, Y. [Results of cataract surgery in patients with uveitis]. *J Fr Ophthalmol* 1996; 19(3):170-4.
113. Hegab, S, Al-Mutawa, S. Immunopathogenesis of Behcet's disease. *Clin Immunol* 2000; 96(3):174-86.
114. Hu, W, Hasan, A, Wilson, A *et al.* Experimental mucosal induction of uveitis with the 60-kDa heat shock protein-derived peptide 336-351. *Eur J Immunol* 1998; 28(8):2444-55.
115. Huong, DL, Wechsler, B, Papo, T *et al.* Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(3):205-8.
116. Isaacs, A, Lindenmann, J. Virus interference. I. The interferon. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1957; 147(927):258-67.
117. Jacyk, WK. Behcet's disease in South African blacks: report of five cases. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30(5 Pt 2):869-73.
118. Jobin, D, Thillaye, B, de Kozak, Y, Sainte-Laudy, J, Faure, JP, Le Hoang, P. Severe retinochoroidopathy: variations of humoral and cellular immunity to S-antigen in a longitudinal study. *Curr Eye Res* 1990; 9 Suppl:91-6.
119. Jorgensen, KC, Stornes, I. [Vaginal stenosis: a possible finding in Behcet's syndrome]. *Ugeskr Laeger* 2002; 164(13):1820-1.
120. Kadayifcilar, S, Gedik, S, Eldem, B, Irkec, M. Cataract surgery in patients with Behcet's disease. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28(2):316-20.
121. Kaklamani, VG, Kaklamanis, PG. Treatment of Behcet's disease--an update. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30(5):299-312.
122. Kaklamani, VG, Vaiopoulos, G, Markomichelakis, N, Kaklamanis, P. Recurrent epididymo-orchitis in patients with Behcet's disease. *J Urol* 2000; 163(2):487-9.
123. Kaneko, F, Oyama, N, Nishibu, A. Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):444-54.
124. Kaneko, S, Suzuki, N, Yamashita, N, Nagafuchi, H, Nakajima, T, Wakisaka, S, Yamamoto, S, Sakane, T. Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan. *Clin Exp Immunol* 1997; 108(2):204-12.
125. Kera, J, Mizuki, N, Ota, M, Katsuyama, Y, Pivetti-Pezzi, P, Ohno, S, Inoko, H. Significant associations of HLA-B\*5101 and B\*5108, and lack of association of class II alleles with Behcet's disease in Italian patients. *Tissue Antigens* 1999; 54(6):565-71.

126. Kidd, D, Steuer, A, Denman, AM, Rudge, P. Neurological complications in Behcet's syndrome. *Brain* 1999; 122 (Pt 11):2183-94.
127. Kilmartin, DJ, Finch, A, Acheson, RW. Primary association of HLA-B51 with Behcet's disease in Ireland. *Br J Ophthalmol* 1997; 81(8):649-53.
128. Kim, HJ, Bang, D, Lee, SH *et al.* Behcet's syndrome in Korea: a look at the clinical picture. *Yonsei Med J* 1988; 29(1):72-8.
129. Kiraz, S, Ertenli, I, Benekli, M, Calguneri, M. Parvovirus B19 infection in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(1):71-3.
130. Koc, Y, Gullu, I, Akpek, G *et al.* Vascular involvement in Behcet's disease. *J Rheumatol* 1992; 19(3):402-10.
131. Kone-Paut, I, Geisler, I, Wechsler, B, Ozen, S, Ozdogan, H, Rozenbaum, M, Touitou, I. Familial aggregation in Behcet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *J Pediatr* 1999; 135(1):89-93.
132. Kong, AS, Henley, WL, Luntz, MH. Longitudinal study of serum antibody response to bovine corneal protein (BCP 54) in Behcet's disease. *Ophthalmic Res* 1989; 21(6):401-5.
133. Koetter, I, Durk, H, Eckstein, A, Zierhut, M, Fierlbeck, G, Saal, JG. Erosive arthritis and posterior uveitis in Behcet's disease: treatment with interferon alpha and interferon gamma. *Clin Exp Rheumatol* 1996; 14(3):313-5.
134. Koetter, I, Eckstein, AK, Stubiger, N, Zierhut, M. Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study. *Br J Ophthalmol* 1998; 82(5):488-94.
135. Koetter, I, Gunaydin, I, Stubiger, N *et al.* Comparative analysis of the association of HLA-B\*51 suballeles with Behcet's disease in patients of German and Turkish origin. *Tissue Antigens* 2001; 58(3):166-70.
136. Koetter, I, Gunaydin, I, Zierhut, M, Stubiger, N. The use of interferon alpha in Behcet disease: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 33(5):320-35.
137. Koetter, I, Vonthein, R, Muller, CA, Gunaydin, I, Zierhut, M, Stubiger, N. Behcet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis. *J Rheumatol* 2004; 31(1):133-9.
138. Koetter, I, Zierhut, M, Eckstein, AK *et al.* Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(4):423-31.
139. Krause, L. [Adamantiades-Behcet's disease]. *Ophthalmologe* 2005; 102(4):329-34.
140. Krause, L. Behçet Disease In: Heimann, H, Kellner, U, Foerster, M, eds. *Atlas of Fundus Angiography*, 2006:142-4.
141. Krause, L. Adamantiades-Behçet Disease In: Kellner, U, Wachtlin, J, eds. *Retina: Thieme*, 2008:271-74.
142. Krause, L, Altenburg, A, Bechrakis, NE, Willerding, G, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Intraocular surgery under systemic interferon-alpha therapy in ocular Adamantiades-Behcet's disease. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245(11):1617-21.
143. Krause, L, Altenburg, A, Pleyer, U, Kohler, AK, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Longterm visual prognosis of patients with ocular Adamantiades-Behcet's disease treated with interferon-alpha-2a. *J Rheumatol* 2008; 35(5):896-903.



144. Krause, L, Hoffmann, F, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Vitrectomy and trabeculectomy combined with interferon alpha treatment in Adamantiades- Behcet's disease: a case report. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003; 241(10):871-4.
145. Krause, L, Köhler, AK, Altenburg, A, Papoutsis, N, Zouboulis, CC, Pleyer, U, Stroux, A, Foerster, MH. Ocular involvement in Adamantiades-Behcet's disease in Berlin, Germany. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008.[Epub ahead of print]
146. Krause, L, Köhler, AK, Altenburg, A, Papoutsis, N, Zouboulis, CC, Pleyer, U, Stroux, A, Foerster, MH. Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behcet's disease. *Eye* 2008 [Epub ahead of print].
147. Krause, L, Turnbull, JR, Torun, N, Pleyer, U, Zouboulis, CC, Foerster, MH. Interferon alfa-2a in the treatment of ocular Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:511-9.
148. Kruger, K, Fritz, K, Daniel, V, Zouboulis, CC. [Juvenile Adamantiades-Behcet disease in decreased stimulation with anti-CD3 monoclonal antibody]. *Hautarzt* 1997; 48(4):258-61.
149. Kural-Seyahi, E, Fresko, I, Seyahi, N, Ozyazgan, Y, Mat, C, Hamuryudan, V, Yurdakul, S, Yazici, H. The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82(1):60-76.
150. Kurauchi, T, Yokota, K, Matsuo, T, Fujinami, Y, Isogai, E, Isogai, H, Ohtsuki, H, Oguma, K. Neutrophil and lymphocyte responses to oral *Streptococcus* in Adamantiades-Behcet's disease. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2005; 43(2):125-31.
151. Kurhan-Yavuz, S, Direskeneli, H, Bozkurt, N *et al.* Anti-MHC autoimmunity in Behcet's disease: T cell responses to an HLA-B-derived peptide cross-reactive with retinal-S antigen in patients with uveitis. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(1):162-6.
152. Lee, CR, Kim, WH, Cho, YS, Kim, MH, Kim, JH, Park, IS, Bang, D. Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7(3):243-9.
153. Lee, S, Bang, D, Cho, YH, Lee, ES, Sohn, S. Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease. *Arch Dermatol Res* 1996; 288(4):179-83.
154. Lee, SH, Chung, KY, Lee, WS, Lee, S. Behcet's syndrome associated with bullous necrotizing vasculitis. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21(2 Pt 2):327-30.
155. Lehner, T, Lavery, E, Smith, R, van der Zee, R, Mizushima, Y, Shinnick, T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome. *Infect Immun* 1991; 59(4):1434-41.
156. Lin, J, Li, H, Huang, Y, Zheng, K, Zhou, Z, Lin, X. Clinic analysis of Behcet disease. *Yan Ke Xue Bao* 2004; 20(3):155-7.
157. Lingenfelser, T, Duerk, H, Stevens, A, Grossmann, T, Knorr, M, Saal, JG. Generalized myositis in Behcet disease: treatment with cyclosporine. *Ann Intern Med* 1992; 116(8):651-3.

158. Marin, ML, Savioli, CR, Yamamoto, JH, Kalil, J, Goldberg, AC. MICA polymorphism in a sample of the Sao Paulo population, Brazil. *Eur J Immunogenet* 2004; 31(2):63-71.
159. Marshall, SE. Behcet's disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2004; 18(3):291-311.
160. Matsuo, T, Takahashi, M, Inoue, Y, Egi, K, Kuwata, Y, Yamaoka, A. Ocular attacks after phacoemulsification and intraocular lens implantation in patients with Behcet disease. *Ophthalmologica* 2001; 215(3):179-82.
161. Maytin, EV. Heat shock proteins and molecular chaperones: implications for adaptive responses in the skin. *J Invest Dermatol* 1995; 104(4):448-55.
162. Melikoglu, M, Fresko, I, Mat, C, Ozyazgan, Y, Gogus, F, Yurdakul, S, Hamuryudan, V, Yazici, H. Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol* 2005; 32(1):98-105.
163. Melikoglu, MO, Y. Fresko, I. et al. The response of treatment resistant uveitis in Behcet's syndrom (BS) to an TNF-alpha-blocker, etanercept:an open study. *Arthritis Rheum* 2002; 46:181.
164. Mishima, S, Masuda, K, Izawa, Y, Mochizuki, M, Namba, K. The eighth Frederick H. Verhoeff Lecture. presented by saiichi mishima, MD Behcet's disease in Japan: ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77:225-79.
165. Mochizuki, M. Immunotherapy for Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14(1):49-66.
166. Mochizuki, M, Ikeda, E, Shirao, M, Fujito, S, Yoshimura, K, Shimada, N. Preclinical and clinical study of FK506 in uveitis. *Curr Eye Res* 1992; 11 Suppl:87-95.
167. Mochizuki, M, Masuda, K, Sakane, T *et al.* A multicenter clinical open trial of FK 506 in refractory uveitis, including Behcet's disease. Japanese FK 506 Study Group on Refractory Uveitis. *Transplant Proc* 1991; 23(6):3343-6.
168. Mudun, BA, Ergen, A, Ipcioglu, SU, Burumcek, EY, Durlu, Y, Arslan, MO. Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2001; 9(4):219-29.
169. Muftuoglu, AU, Yazici, H, Yurdakul, S, Pazarli, H, Ozyazgan, Y, Tuzun, Y, Altac, M, Yalcin, B. Behcet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens. *Tissue Antigens* 1981; 17(2):226-30.
170. Nakae, K, Masaki, F., Hashimoto, T., Inaba, G. Mochizuki, M., Sakane, T. Recent epidemiological features of Behcet's disease in Japan. Wechsler, B, Godeau P (eds), *Behcet's disease International Congress Series* 1993; 1037:145-51.
171. Nishiyama, M, Nakae, K, Kuriyama, T, Hashimoto, M, Hsu, ZN. A study among related pairs of Japanese patients with familial Behcet's disease: group comparisons by interval of disease onsets. *J Rheumatol* 2002; 29(4):743-7.
172. Nishiyama, M, Nakae, K, Umehara, T. A study of familial occurrence of Behcet's disease with and without ocular lesions. *Jpn J Ophthalmol* 2001; 45(3):313-6.
173. Nussenblatt, RB. Basic and clinical immunology in uveitis. *Jpn J Ophthalmol* 1987; 31(3):368-74.
174. O'Duffy, JD. Vasculitis in Behcet's disease. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(2):423-31.

175. O'Duffy, JD, Robertson, DM, Goldstein, NP. Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease. *Am J Med* 1984; 76(1):75-84.
176. Ohno, S, Nakamura, S, Hori, S *et al.* Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis. *J Rheumatol* 2004; 31(7):1362-8.
177. Okada, K, Eishi, K, Takamoto, S, Ando, M, Kosakai, Y, Nakano, K, Sasako, Y, Kobayashi, J. Surgical management of Behcet's aortitis: a report of eight patients. *Ann Thorac Surg* 1997; 64(1):116-9.
178. Onder, M, Gurer, MA. The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15(2):126-36.
179. Osborne, NN, Barnett, NL, Herrera, AJ. NADPH diaphorase localization and nitric oxide synthetase activity in the retina and anterior uvea of the rabbit eye. *Brain Res* 1993; 610(2):194-8.
180. Oshima, Y, Shimizu, T, Yokohari, R, Matsumoto, T, Kano, K, Kagami, T, Nagaya, H, Maruyama, R. [Clinical studies on Behcet's syndrome, with special reference to 100 personal cases.]. *Naika* 1962; 9:701-14.
181. Ozdal, PC, Ortac, S, Taskintuna, I, Firat, E. Posterior segment involvement in ocular Behcet's disease. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12(5):424-31.
182. Ozerturk, Y, Bardak, Y, Durmus, M. Vitreoretinal surgery in Behcet's disease with severe ocular complications. *Acta Ophthalmol Scand* 2001; 79(2):192-6.
183. Oztas, MO, Onder, M, Gurer, MA, Bukan, N, Sancak, B. Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor-alpha levels are increased in Behcet's disease. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30(1):61-3.
184. Pande, I, Uppal, SS, Kailash, S, Kumar, A, Malaviya, AN. Behcet's disease in India: a clinical, immunological, immunogenetic and outcome study. *Br J Rheumatol* 1995; 34(9):825-30.
185. Park, KD, Bang, D, Lee, ES, Lee, SH, Lee, S. Clinical study on death in Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 1993; 8(4):241-5.
186. Parks, DJ, Cheung, MK, Chan, CC, Roberge, FG. The role of nitric oxide in uveitis. *Arch Ophthalmol* 1994; 112(4):544-6.
187. Picco, P, Porfirio, B, Gattorno, M *et al.* MICA gene polymorphisms in an Italian paediatric series of juvenile Behcet disease. *Int J Mol Med* 2002; 10(5):575-8.
188. Pirim, I, Atasoy, M, Ikbal, M, Erdem, T, Aliagaoglu, C. HLA class I and class II genotyping in patients with Behcet's disease: a regional study of eastern part of Turkey. *Tissue Antigens* 2004; 64(3):293-7.
189. Planner, H, Remenowski, F. Beiträge zur Kenntnis der Ulcerationen am äußeren weiblichen Genitale. *Arch Dermatol Syph (Berlin)* 1922; 140:162 - 88.
190. Poon, W, Verity, DH, Larkin, GL, Graham, EM, Stanford, MR. Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(7):876-8.
191. Powell, FCS, A.L. Su, W.P.D. Perry, H.O. Pyoderma gangraenosum: a review of 86 patients. *Q J Med* 1985; 217:173-86.
192. Ramsay, A, Lightman, S. Hypopyon uveitis. *Surv Ophthalmol* 2001; 46(1):1-18.
193. Raz, I, Okon, E, Chajek-Shaul, T. Pulmonary manifestations in Behcet's syndrome. *Chest* 1989; 95(3):585-9.

194. Reis, W. Augenerkrankung und Erythema nodosum. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1906; 44:203-6.
195. Roge, J. [Behcet's syndrome and the digestive tract]. *J Mal Vasc* 1988; 13(3):235-9.
196. Saenz, A, Ausejo, M, Shea, B, Wells, G, Welch, V, Tugwell, P. Pharmacotherapy for Behcet's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001084.
197. Sahin, S, Akoglu, T, Direskeneli, H, Sen, LS, Lawrence, R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behcet's disease. *Ann Rheum Dis* 1996; 55(2):128-33.
198. Sahin, S, Lawrence, R, Direskeneli, H, Hamuryudan, V, Yazici, H, Akoglu, T. Monocyte activity in Behcet's disease. *Br J Rheumatol* 1996; 35(5):424-9.
199. Sakane, T, Takeno, M. Current therapy in Behcet's disease. *Skin Therapy Lett* 2000; 5(6):3-5.
200. Sanchez Roman, J, Castillo Palma, MJ, Navarrete Ortega, M, Marin Garcia, E, Rodriguez Canas, T. [Anatomopathologic evaluation of the pathergic reaction in Andalusian patients with Behcet's disease]. *Rev Clin Esp* 1993; 193(4):164-7.
201. Santos Lacomba, M, Marcos Martin, C, Gallardo Galera, JM, Gomez Vidal, MA, Collantes Estevez, E, Ramirez Chamond, R, Omar, M. Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis. *Ophthalmic Res* 2001; 33(5):251-5.
202. Saoudi, A, Kuhn, J, Huygen, K, de Kozak, Y, Velu, T, Goldman, M, Druet, P, Bellon, B. TH2 activated cells prevent experimental autoimmune uveoretinitis, a TH1-dependent autoimmune disease. *Eur J Immunol* 1993; 23(12):3096-103.
203. Saylan, T, Ozarmagan, G, Azizlerli, G, Ovul, C, Oke, N. [Behcet disease in Turkey]. *Z Hautkr* 1986; 61(15):1120-2.
204. Sfrikakis, PP, Kaklamanis, PH, Elezoglou, A, Katsilambros, N, Theodossiadis, PG, Papaefthimiou, S, Markomichelakis, N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease. *Ann Intern Med* 2004; 140(5):404-6.
205. Sheu, SJ, Yang, CA. Macular hole in Behcet's disease. *Kaohsiung J Med Sci* 2004; 20(11):558-62.
206. Shigeta, T. Recurrent iritis with hypopyon and its pathological finding. *Acta Soc Ophthalmol Jap* 1924; 28:516 - 22.
207. Shimizu, T, Ehrlich, GE, Inaba, G, Hayashi, K. Behcet disease (Behcet syndrome). *Semin Arthritis Rheum* 1979; 8(4):223-60.
208. Shimizu, T, Inaba, G. [Epidemiology of Behcet's disease; status of Behcet's disease in Japan]. *Ryumachi* 1976; 16(2):224-33.
209. Shimizu, T, Kagami, T, Matsumoto, T, Matsumura, N. [Clinical Studies on Beh Cet's Syndrome--with Special Reference to Epidemiology and Attack-Predisposing Factors.]. *Naika* 1963; 12:526-36.
210. Slavin, RE, de Groot, WJ. Pathology of the lung in Behcet's disease. Case report and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 1981; 5(8):779-88.
211. Sloper, CM, Powell, RJ, Dua, HS. Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine. *Ophthalmology* 1999; 106(4):723-8.
212. Sohn, S. Etiopathology of Behcet's disease: herpes simplex virus infection and animal model. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):359-64.

213. Sohn, S, Lee, ES, Bang, D, Lee, S. Behcet's disease-like symptoms induced by the Herpes simplex virus in ICR mice. *Eur J Dermatol* 1998; 8(1):21-3.
214. Soyulu, M, Demircan, N, Pelit, A. Pars plana vitrectomy in ocular Behcet's disease. *Int Ophthalmol* 2001; 24(4):219-23.
215. Stanford, MR, Kasp, E, Whiston, R *et al.* Heat shock protein peptides reactive in patients with Behcet's disease are uveitogenic in Lewis rats. *Clin Exp Immunol* 1994; 97(2):226-31.
216. Sulimovic, H, Flaisler, F, Teissier, JM, Lopez, FM, Combe, B. [Cerebral thrombophlebitis disclosing Behcet disease. Value of high resolution MRI]. *Rev Rhum Ed Fr* 1993; 60(1):69-73.
217. Sullu, Y, Alotaiby, H, Beden, U, Erkan, D. Pars plana vitrectomy for ocular complications of Behcet's disease. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36(4):292-7.
218. Sullu, Y, Oge, I, Erkan, D. The results of cataract extraction and intraocular lens implantation in patients with Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 2000; 78(6):680-3.
219. Sullu, Y, Oge, I, Erkan, D, Ariturk, N, Mohajeri, F. Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1998; 76(1):96-9.
220. Suzuki Kurokawa, M, Suzuki, N. Behcet's disease. *Clin Exp Med* 2004; 4(1):10-20.
221. Takeno, M, Kariyone, A, Yamashita, N, Takiguchi, M, Mizushima, Y, Kaneoka, H, Sakane, T. Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice. *Arthritis Rheum* 1995; 38(3):426-33.
222. Takeuchi, M, Hokama, H, Tsukahara, R, Kezuka, T, Goto, H, Sakai, J, Usui, M. Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behcet's disease with ocular involvement. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2005; 243(11):1147-52.
223. Tanaka, T, Yamakawa, N, Koike, N, Suzuki, J, Mizuno, F, Usui, M. Behcet's disease and antibody titers to various heat-shock protein 60s. *Ocul Immunol Inflamm* 1999; 7(2):69-74.
224. Tanaka, T, Yamakawa, N, Yamaguchi, H, Okada, AA, Konoeda, Y, Ogawa, T, Kamiya, S, Usui, M. Common antigenicity between *Yersinia enterocolitica*-derived heat-shock protein and the retina, and its role in uveitis. *Ophthalmic Res* 1996; 28(5):284-8.
225. Tasci, B, Direskeneli, H, Serdaroglu, P, Akman-Demir, G, Eraksoy, M, Saruhan-Direskeneli, G. Humoral immune response to mycobacterial heat shock protein (hsp)65 in the cerebrospinal fluid of neuro-Behcet patients. *Clin Exp Immunol* 1998; 113(1):100-4.
226. Thurau, SR, Chan, CC, Suh, E, Nussenblatt, RB. Induction of oral tolerance to S-antigen induced experimental autoimmune uveitis by a uveitogenic 20mer peptide. *J Autoimmun* 1991; 4(3):507-16.
227. Tojo, M, Zheng, X, Yanagihori, H, Oyama, N, Takahashi, K, Nakamura, K, Kaneko, F. Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(2):124-7.
228. Torres, RM, Yanez, B, Herreras, JM, Calonge, M. [Ocular Behcet disease. Retrospective study]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79(12):599-603.

229. Touraine, R. [Mucocutaneous involvement in Behcet's disease]. *J Mal Vasc* 1988; 13(3):220-1.
230. Treudler, R, Orfanos, CE, Zouboulis, CC. Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behcet disease in Germany. *Dermatology* 1999; 199(1):15-9.
231. Tsambaos, D, Eichelberg, D, Goos, M. Behcet's syndrome: treatment with recombinant leukocyte alpha-interferon. *Arch Dermatol Res* 1986; 278(4):335-6.
232. Tugal-Tutkun, I, Guney-Tefekli, E, Urgancioglu, M. Results of interferon-alfa therapy in patients with Behcet uveitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006.
233. Tugal-Tutkun, I, Mudun, A, Urgancioglu, M, Kamali, S, Kasapoglu, E, Inanc, M, Gul, A. Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52(8):2478-84.
234. Tugal-Tutkun, I, Onal, S, Altan-Yaycioglu, R, Huseyin Altunbas, H, Urgancioglu, M. Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(3):373-80.
235. Turan, B, Gallati, H, Erdi, H, Gurler, A, Michel, BA, Villiger, PM. Systemic levels of the T cell regulatory cytokines IL-10 and IL-12 in Behcet's disease; soluble TNFR-75 as a biological marker of disease activity. *J Rheumatol* 1997; 24(1):128-32.
236. Tursen, U, Gurler, A, Boyvat, A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42(5):346-51.
237. Uzun, O, Akpolat, T, Erkan, L. Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis. *Chest* 2005; 127(6):2243-53.
238. Verity, DH, Marr, JE, Ohno, S, Wallace, GR, Stanford, MR. Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives. *Tissue Antigens* 1999; 54(3):213-20.
239. Verpilleux, MP, Bastuji-Garin, S, Revuz, J. Comparative analysis of severe aphthosis and Behcet's disease: 104 cases. *Dermatology* 1999; 198(3):247-51.
240. Waidelich, RM, Brunschweiler, SM, Schmeller, NT. [Urethrovaginal fistula in Behcet disease]. *Urologe A* 1994; 33(2):163-6.
241. Wakayama, Y. [Dementia due to Behcet's disease]. *Nippon Rinsho* 2004; 62 Suppl:445-8.
242. Wakefield, D, McCluskey, P. Behcet's syndrome: ocular features in an Australian population. *Aust N Z J Ophthalmol* 1990; 18(2):129-35.
243. Wechsler, B, Bodaghi, B, Huong, DL, Fardeau, C, Amoura, Z, Cassoux, N, Piette, JC, LeHoang, P. Efficacy of interferon alfa-2a in severe and refractory uveitis associated with Behcet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2000; 8(4):293-301.
244. Wechsler, B, Du, LT, Kieffer, E. [Cardiovascular manifestations of Behcet's disease]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150(7):542-54.
245. Wechsler, B, Du-Boutin, LT. [Behcet disease]. *Rev Prat* 1996; 46(11):1316-22.
246. Wechsler, B, Gerber, S, Vidailhet, M, Dormont, D. [Neurologic manifestations of Behcet's disease]. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150(7):555-61.
247. Wechsler, B, Sbai, A, Du-Boutin, LT, Duhaut, P, Dormont, D, Piette, JC. [Neurological manifestations of Behcet's disease]. *Rev Neurol (Paris)* 2002; 158(10 Pt 1):926-33.

248. Weinberger, A, Klein, T, Krause, I. Clinical and genetic characteristics of late-onset Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:99-101.
249. Wewe, H. Über rezidivierende allergische Staphylokokkenuveitis. *Arch Augenheilk* 1923; 93:14 - 8.
250. Willerding, G, Heimann, H, Zouboulis, CC, Krause, L. Acute central retinal artery occlusion in Adamantiades-Behcet disease. *Eye* 2007; 21(7):1006-7.
251. Yalvac, IS, Sungur, G, Turhan, E, Eksioglu, U, Duman, S. Trabeculectomy with mitomycin-C in uveitic glaucoma associated with Behcet disease. *J Glaucoma* 2004; 13(6):450-3.
252. Yamamoto, JH, Fujino, Y, Lin, C, Nieda, M, Juji, T, Masuda, K. S-antigen specific T cell clones from a patient with Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1994; 78(12):927-32.
253. Yamamoto, JH, Minami, M, Inaba, G, Masuda, K, Mochizuki, M. Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behcet's disease. *Br J Ophthalmol* 1993; 77(9):584-9.
254. Yamashita, N. Hyperreactivity of neutrophils and abnormal T cell homeostasis: a new insight for pathogenesis of Behcet's disease. *Int Rev Immunol* 1997; 14(1):11-9.
255. Yamashita, N, Kaneoka, H, Kaneko, S *et al.* Role of gammadelta T lymphocytes in the development of Behcet's disease. *Clin Exp Immunol* 1997; 107(2):241-7.
256. Yato, H, Matsumoto, Y. CD56+ T cells in the peripheral blood of uveitis patients. *Br J Ophthalmol* 1999; 83(12):1386-8.
257. Yazici, C, Kose, K, Calis, M, Demlr, M, Kirnap, M, Ates, F. Increased advanced oxidation protein products in Behcet's disease: a new activity marker? *Br J Dermatol* 2004; 151(1):105-11.
258. Yazici, H. Behcet's syndrome: an update. *Curr Rheumatol Rep* 2003; 5(3):195-9.
259. Yazici, H, Barnes, CG. Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behcet's syndrome. *Drugs* 1991; 42(5):796-804.
260. Yazici, H, Ozyazgan, Y. Medical management of Behcet's syndrome. *Dev Ophthalmol* 1999; 31:118-31.
261. Yazici, H, Pazarli, H, Barnes, CG *et al.* A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome. *N Engl J Med* 1990; 322(5):281-5.
262. Yazici, H, Yurdakul, S, Hamuryudan, V. Behcet disease. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13(1):18-22.
263. Yilmaz, G, Sizmaz, S, Yilmaz, ED, Duman, S, Aydin, P. Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease. *Retina* 2002; 22(3):330-5.
264. Yoshida, A, Kawashima, H, Motoyama, Y *et al.* Comparison of patients with Behcet's disease in the 1980s and 1990s. *Ophthalmology* 2004; 111(4):810-5.
265. Yoshikawa, K, Kotake, S, Matsuda, H. [Behcet's disease and streptococcal antigens]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1996; 100(3):173-80.
266. Yu, HG, Lee, DS, Seo, JM, Ahn, JK, Yu, YS, Lee, WJ, Chung, H. The number of CD8+ T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behcet's uveitis. *Clin Exp Immunol* 2004; 137(2):437-43.
267. Yurdakul, S, Gunaydin, I, Tuzun, Y, Tankurt, N, Pazarli, H, Ozyazgan, Y, Yazici, H. The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *J Rheumatol* 1988; 15(5):820-2.

268. Zierhut, M, Saal, J, Pleyer, U, Koetter, I, Durk, H, Fierlbeck, G. Behcet's disease: epidemiology and eye manifestations in German and Mediterranean patients. *Ger J Ophthalmol* 1995; 4(4):246-51.
269. Zizic, TM, Stevens, MB. The arthropathy of Behcet's disease. *Johns Hopkins Med J* 1975; 136(6):243-50.
270. Zouboulis, CC. Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease. *Ann Med Interne (Paris)* 1999; 150(6):488-98.
271. Zouboulis, CC, Buttner, P, Djawari, D, Kirch, W, Keitel, W, Garbe, C, von Keyserlingk-Eberius, HJ, Orfanos, CE. [The HLA pattern in Adamantiades-Behcet's disease in Germany. Association of occurrence, clinical symptoms and follow-up in 39 patients]. *Hautarzt* 1993; 44(2):81-5.
272. Zouboulis, CC, Buttner, P, Tebbe, B, Orfanos, CE. Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease. *Br J Dermatol* 1993; 128(3):281-4.
273. Zouboulis, CC, Keitel, W. A historical review of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:7-14.
274. Zouboulis, CC, Kotter, I, Djawari, D *et al.* Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Med J* 1997; 38(6):411-22.
275. Zouboulis, CC, Orfanos, CE. Treatment of Adamantiades-Behcet disease with systemic interferon alfa. *Arch Dermatol* 1998; 134(8):1010-6.
276. Zouboulis, CC, Turnbull, JR, Martus, P. Univariate and multivariate analyses comparing demographic, genetic, clinical, and serological risk factors for severe Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:123-6.
277. Zouboulis, CC, Vaiopoulos, G, Marcomichelakis, N, Palimeris, G, Markidou, I, Thouas, B, Kaklamanis, P. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21(4 Suppl 30):S19-26.
278. Zouboulis Ch, C, Kotter, I, Djawari, D *et al.* Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behcet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528:43-8.
279. Zwirner, NW, Dole, K, Stastny, P. Differential surface expression of MICA by endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, and monocytes. *Hum Immunol* 1999; 60(4):323-30.



## 9. Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, meinen Kindern Marlene, Elisabeth und Cornelius und insbesondere meiner Frau Pirko sowie meinen Eltern, die mir jederzeit während meiner klinischen und wissenschaftlichen Arbeit mit Ausgleich und Verständnis für den persönlichen Einsatz begegnet sind.

Herrn Professor Dr. M. H. Foerster, Direktor der Augenklinik der Charité, danke ich für die Aufnahme in seine Klinik und die stets großzügige Unterstützung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit sowie für zahlreiche Anregungen und für die Bereitstellung optimaler Arbeitsbedingungen.

Herzlichen und besonderen Dank gebührt Herrn Professor Dr. Ch. C. Zouboulis, der mir durch seine fördernde Haltung, seine stetige Hilfsbereitschaft und seinen vorbildhaften Arbeitseifer Mut zur wissenschaftlichen Tätigkeit gegeben hat.

Herrn Professor Dr. F. Hoffmann danke ich für die Wegbereitung meiner wissenschaftlichen und klinischen Tätigkeit in den ersten Jahren meiner universitären Tätigkeit.

Ferner bedanke ich mich bei Herrn Altenburg für die gute Zusammenarbeit.

Frau Dr. A. Stroux danke ich für die Hilfe bei der Statistik.

Ebenso geht mein großer Dank an zahlreiche Kollegen in Klinik und Wissenschaft, die meinen Weg unterstützend begleitet haben. Stellvertretend seien hier Frau PD Dr. S. E. Coupland, Herr PD Dr. H. Heimann, Prof. Dr. U. Pleyer, Prof. Dr. N. Bornfeld und Prof. Dr. U. Kellner sowie Prof. N. E. Bechrakis für ihre stets freundschaftliche und kollegiale Mitwirkung genannt. Ferner möchte ich mich bei allen Assistenten der Augenklinik für ihre Unterstützung, insbesondere bei Frau Dr. A.-K. Köhler und Frau Ch. Kneifel bedanken. Besonderer Dank gilt auch Frau Ursula Mierke für ihre Hilfe.

10.

**Erklärung**

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....

Datum

.....

Unterschrift