

Aus der
Klinik und Hochschulambulanz für Dermatologie
Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Freie Universität Berlin

Dissertation

Longitudinale Untersuchung chronisch rezidivierender Aphthen

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae dentariae

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Tarkan Toker
aus Hekimhan

Gutachter:

1.Prof. Dr. med. C. C. Zouboulis

2.Prof. Dr.med. T. Zuberbier

3.Prof. Dr. med. I. Kötter

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Humanmedizin der
Freien Universität Berlin

Promoviert am: 16.05.2010

In Andenken an meinen Vater Dr. Yilmaz Toker

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung:

1. Rezidivierende orale Aphthen

Ätiologie

Einteilung

1.2.1 Demographische Aspekte

1.2.2 Vorkommen von oralen Aphthen im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen

2. Morbus Adamantiades-Behçet

2.1 Definition

2.1.1 Geschichte

2.1.2. Ätiologische Konzepte

2.2 Einteilung

2.2.1 Symptome

2.2.2 Demographische Aspekte

2.3 Bedeutung der oralen Aphthen für die Diagnose des Morbus Adamantiades-Behçet

B. Zielsetzung

C. Methodik

1. Materialerhebung

1.1 Patientengut, Kriterien für die Patientenauswahl

2. Fragebogen

3. Votum der Ethikkommission

4. Statistische Methoden

D. Ergebnisse

E. Diskussion

F. Zusammenfassung

G. Anhang

H. Literaturverzeichnis

I. Danksagung

J. Lebenslauf

A. Einleitung

1. Rezidivierende orale Aphthen

Aphthen sind charakteristische, schmerzhafte Ulzerationen der oralen, beziehungsweise der genitalen Schleimhaut (64,65,106,114). Sie sind solitäre, meist aber multipel auftretende entzündliche Läsionen, die von Fibrinmaterial bedeckt und von einem hyperämischen Hof umgeben sind. Sie treten vorzugsweise auf nicht-keratinisierender Haut auf, entstehen rasch und rezidivieren häufig (65). Die Rezidivhäufigkeit variiert von dreimal jährlich bis zu einmal, beziehungsweise zweimal monatlich (135).

Orale Aphthen befallen bevorzugt die Lippen-, Zungen- und Wangenschleimhaut sowie die Gingiva (11), die hintere Rachenwand, den Kehldeckel, den Pharynx und den Larynx (106,135). Die Läsionen bleiben etwa sieben bis vierzehn Tage bestehen und heilen dann zumeist narbenlos ab (106). Allerdings kann es zu Narben und Kontrakturen der Mundschleimhaut und des Pharynx nach tiefen und ausgedehnten Läsionen kommen (135).

Klinische Stadien der oralen Aphthose (106,135)

Phase	Dauer	Symptome
Prämonitorische Phase	24 Stunden	Beginn Parästhesie
Präulcerative Phase	18-72 Stunden	Zunehmender Schmerz
Ulcerative Phase	Tage bis Wochen	Abnehmender Schmerz
Heilungsphase	Tage bis Wochen	Schmerzfreiheit

In den ersten 24 Stunden infiltrieren mononukleäre Zellen das Epithel (prämonitorische Phase), in der darauf folgenden Phase entwickeln sich Macula und Papeln um einen erythematösen Hof. In dieser präulcerativen Phase, die etwa einige Tage bis 2 Wochen dauert, nimmt der Schmerz zu. Die ulcerative Phase ist gekennzeichnet durch Ulceration der Papeln, die Wunde ist bedeckt von einem fibromembranösen Schorf. In diesem Stadium lässt der Schmerz nach. Die Heilungsphase dauert 4-35 Tage, die Ulceration ist vom Epithel bedeckt, die Wundheilung setzt ein, oftmals heilt die Wunde ohne zu vernarben. (106)



1.1 Ätiologie

Die Ätiologie der oralen Aphthen bleibt bis heute ungeklärt (48,65,96,106,129,137). Diskutiert wird das Zusammenspiel verschiedener Faktoren, insbesondere einer genetischen Prädisposition (96,106,137) und einer spezifisch-mikrobiellen Genese (48,137). Als Auslösefaktoren werden Minitraumen (106), hormonelle Störungen (11), psychischer Faktoren (11,120) und durch Malabsorption bedingter Eisen-, Folsäure- und Vitamin B12-Mangel (11,100) diskutiert. Eine gestörte Immunregulation wird ebenfalls für die Entstehung chronisch rezidivierender Aphthen verantwortlich gemacht (79).

Eine Assoziation chronisch rezidivierender Aphthen mit einer *Helicobacter pylori*-Besiedlung der Mundhöhle wird kontrovers diskutiert. Eine Vielzahl von Autoren berichtet, dass kein Zusammenhang zwischen *Helicobacter pylori* und der Pathogenese chronisch rezidivierender Aphthen besteht (50,127).

1.2 Einteilung

Nach dem Erscheinungsbild und dem Verlauf chronisch rezidivierender Aphthen lassen sich 3 Typen voneinander unterscheiden. Typ minor (Mikulicz) ist charakterisiert durch oberflächliche, meist auf das vordere Drittel der Mundhöhle beschränkte kleine Aphthen mit einem Durchmesser von 2 bis 5 mm und gleichzeitig 2 bis 5 Läsionen mit meist narbenloser Abheilung nach 7 bis 10 Tagen. Die Mikulicz-Aphthen machen 80-90% aller benignen Aphthosen aus (96,135). Sie manifestieren sich an der Mucosa der Lippen, der Wangen, der Sulci, der Zunge und des Mundbodens. Narben bilden sich in 8% der Fälle (135).

Der Typ major (Sutton) Aphthen sind wesentlich größere und tiefere Läsionen mit einem Durchmesser über 10 mm. Sie persistieren 2 bis 4 Wochen und kommen auch im Oropharynx

vor. Sie verursachen erhebliche Beschwerden (48,96) und heilen in 64% der Fälle unter Hinterlassung von Narben ab (135). Die Sutton-Riesenaphthen machen ca. 8 bis 10% aller benignen Aphthosen aus (48,96).

Die Aphthen herpetiformis (Cooke) sind gekennzeichnet durch multiple, oft nur stecknadelkopfgroße, Herpes-ähnlich gruppierte Läsionen und machen ca. 5% aller benignen Aphthosen aus (48,96). Sie weisen keine Prädilektionsstelle auf. Herpetiforme Aphthen können 7 bis 10 Tage persistieren, zu größeren erosiven Plaques konfluieren und heilen bei 32% der Patienten narbig ab (135).

Aus therapeutischen Gründen werden Aphthosen eingeteilt in chronisch-rezidivierende Aphthen (benigne Aphthosen) mit der Minor- (Mikulicz) und Majorform (Sutton).

Der Morbus Adamantiades-Behçet ist eine – so genannte - maligne Aphthose unklarer Genese. Infektiöse Aphthosen kommen vor bei der Gingivostomatitis herpetica, der Hand-, Fuß- und Munderkrankung, der Herpangina Zahorsky und im Zusammenhang mit der HIV-Infektion (96).

1.2.1 Demographische Aspekte

Abgesehen von einer Gingivitis kommen orale Aphthen als eine der häufigsten Mundschleimhauterkrankungen vor. Es wird angenommen, dass annähernd 20% der Gesamtbevölkerung schon einmal an Aphthen erkrankt ist (25,30). Annähernd 18 % der 35- bis 44-Jährigen beschreiben, dass sie an oralen Aphthen leiden (103), mit zunehmendem Alter nimmt die Rezidivhäufigkeit ab (106). Eine Gynäkotropie liegt vor, Frauen sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Männer (11,48, 96).

Raucher leiden seltener und mit geringerer Intensität an chronisch rezidivierenden Aphthen (14), wofür eine zunehmende Keratinisation der Mundschleimhaut verantwortlich gemacht wird. Auch durch das Kauen nikotinhaltiger Kaugummis wird eine Verringerung des Aphthenvorkommens berichtet, welches dem Nikotin eine protektive Rolle bei der Aphthenentstehung zugesprochen wird (106).

1.2.2 Vorkommen im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen

Orale Aphthen können im Zusammenhang mit systemischen Erkrankungen auftreten (11,37,106). Eine benigne Aphthose kann als erstes Symptom einer Anämie, einer zyklischen Neutropenie, eines Folsäure- oder Eisenmangels, einer familiären selektiven Vitamin B12-Resorptionsstörung oder einer anderen gastrointestinalen Erkrankung auftreten (96).

Auch können orale Aphthen bei malabsorbierenden Erkrankungen wie zum Beispiel bei der Colitis ulcerosa oder Enterocolitis Crohn vorkommen (48).

Als eine orale Manifestation bei Patienten mit einer HIV- Infektion können orale Aphthen vorkommen (37,42,64,102), wobei alle Formen der chronisch rezidivierenden Aphthen beobachtet wurden. Selten treten herpetiforme Aphthen auf, häufiger Aphthen des Minor- oder des Majortyps, die lange Zeit persistieren und äußerst schmerzhaft sind (102).

Als das Initialsymptom des Morbus Adamantiades-Behçet kommen orale Aphthen häufig in Form des Minor-Typs vor und weisen mit nahezu zehnmal pro Jahr eine hohe Rezidivhäufigkeit auf (17).

Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen leiden häufig an wiederkehrender Mono- oder Oligoarthritis (80).

2. Morbus Adamantiades-Behçet

2.1. Definition

Der Morbus Adamantiades-Behçet (maligne Aphthose) ist eine systemische polysymptomatische Erkrankung vom Typ einer Systemvaskulitis, welche vor allem im östlichen Mittelmeerraum und im Fernen Osten endemisch auftritt (13).

Die schubweise und zumeist chronisch progredient verlaufende Allgemeinerkrankung ist in der Originalbeschreibung durch drei klassische Kardinalsymptome charakterisiert (9, 18):

1. orale Aphthen
2. genitale Ulceration

3. Hypopyon-Iritis

Den Trisymptomenkomplex von Behçet aus dem Jahre 1937 modifizierte Adamantiades im Jahre 1953 und benannte folgende Symptome als notwendig für die Diagnose der Erkrankung, deren gemeinsame Eigenschaft der rezidivierende Charakter ist (5):

1. Uveitis
2. Genitalulcera
3. Orale Aphthen
4. Thrombophlebitis und Hämorrhagien

Klinisch leiden die meisten Patienten an einer leichter verlaufenden mukokutanen Form der Erkrankung, bestehend aus oralen Aphthen, unterschiedlich ausgeprägten Genitalulcera, Erythema nodosum, folliculitisähnlicher Vaskulitis, positivem Pathergietest und gelegentlich Fieber, Malaise, arthritischer und gastrointestinaler Symptomatik. Nach längerem Bestehen kann die Erkrankung in eine systemische Form mit unterschiedlichen Organmanifestationen übergehen. Derartige Verlaufsformen können auch primär ohne vorausgehende mukokutane Symptomatik entstehen. Insbesondere okuläre, neurologische und vaskuläre Verlaufsvarianten sind zu erwähnen (96).

Die wichtigste Eigenschaft der Erkrankung ist ihr rezidivierender Charakter. Die Schübe dauern durchschnittlich 11 Tage, allerdings sind auch Schübe von wenigen Tagen, beziehungsweise von über einem Monat beschrieben worden. Das Durchschnittsintervall zwischen den Schüben ist zirka zwei Monate, es kann eine Woche bis Jahre dauern. Im Durchschnitt treten vier bis fünf Schübe pro Jahr auf. Der volle Symptomkomplex entwickelt sich durchschnittlich vier bis fünf Jahre nach der Erstmanifestation, wobei er nach weniger als einem Monat oder nach über 15 Jahren auftreten kann. Die beschwerdefreien Intervalle nehmen mit der Dauer der Erkrankung zu (135).

Das diagnostisch obligate und meist auch das erste Symptom des Morbus Adamantiades-Behçet sind multiple orale Aphthen, die schubweise während mehrerer Tage bis Wochen auftreten und in unregelmäßigen Intervallen rezidivieren. Dabei können alle Formen von Aphthen allein oder vermischt vorkommen (48).

2.1.1. Geschichte des Morbus Adamantiades-Behçet

Der Oro-okulo-genitale „Trisymptomenkomplex“ gehört zu den ältesten, bereits im dritten Buch des Corpus Hippocraticum beschriebenen Krankheitsbildern der Medizingeschichte (48). Hippokrates (460-377 v.Chr.) beschrieb im siebten Fall des dritten Epidemion-Buches eine Erkrankung, deren Symptome eindeutig mit den kardinalen Symptomen des Morbus Adamantiades-Behçet vergleichbar sind. Er betonte das fiebrige Auftreten von Mundaphthen und Genitalulcera sowie schmerzhaft und protrahierte Augenentzündungen. Zusätzlich beschrieb er verschiedenartige Hautmanifestationen mit ekzematösen, herpetiformen und pustulösen Effloreszenzen. Somit war er vermutlich der Erstbeschreiber der Erkrankung (34).

Verschiedene Autoren haben in der Neuzeit eine Vielzahl von unvollständigen Beschreibungen des Krankheitsbildes publiziert und damit Beiträge zur Erkennung des Syndroms geleistet. In der Tabelle 1 sind die Veröffentlichungen angeführt.

Tabelle 1. Historische Darstellung des Morbus Adamantiades- Behçet [aus Lit. 143]	
Hippokrates von Kos (470-377 v. Chr.) (34)	Orogenitale Aphthosis, Iridocyclitis und kutane Symptomatik
Jean- Janin (1772) (53)	Rezidivierende beidseitige Hypopyon- Iritis
Neumann (1895) (90)	Febrile orogenitale Aphthosis mit Erythema exsudativum multiforme und Erythema nodosum
Reis (1906) (104)	Hypopyon-Iritis begleitet von Erythema nodosum und Arthritis
Blüthe (1908) (19)	Orogenitale Aphthose mit einmaligem Auftreten einer Hypopyoniritis
Gilbert (1920) (39)	„Ophthalmia lenta“ (rezidivierende Iridozyklitis mit akneiformen Hautveränderungen und Fieber)
Planner und Remenowski	Orogenitale Aphthen und doppelseitige Iritis

(1922)	(101)	
Wewe (1923)	(130)	Rezidivierende Hypopyoniritis, Arthritis, Pyodermien und ZNS- Manifestation
Shigeta (1924)	(115)	Hypopyon-Iritis mit mukokutanen sowie genitalen Ulzerationen 1. Veröffentlichung im japanischen Schrifttum
Pils, 1925	Vienna	Mucocutaneous lesions, thrombophlebitis, arthralgia associated with menstruation (1 female patient)
Grütz, 1926	Kiel	Recurrent mucocutaneous lesions, depression; deterioration shortly before and during delivery (1 female patients, 4 normal births)
Carol and Ruys, 1928	Amsterdam	Mucocutaneous lesions, arthralgia, general signs (1 female patient)
Samek and Fischer, 1929	Prague	Recurrent mucocutaneous lesions, general signs, first use of the pathergy test (1 female patient)
Walter and Roman, 1930	Cracow	Recurrent mucocutaneous lesions, general signs (2 female patients); histological detection of leukocytoclastic vasculitis in a genital ulcer and a skin lesion
Kumer, 1930	Innsbruck	EEM, CNS signs, mucocutaneous lesions (1 female patient); histological detection of leukocytoclastic vasculitis in a genital ulcer and an Erythema nodosum lesion
Adamantiades (1931)	(3)	Rezidivierende Hypopyoniritis, orogenitale Aphthosis und kutane Symptomatik (rezidivierende Thrombophlebitiden, Erythema nodosum, sterile Pusteln). Eingrenzung der Symptome in ein eigenständiges Krankheitsbild

Daskalopoulos (1932)	(26)	Bestätigung der Befunde von Adamantiades anhand von zwei ähnlichen neuen Fällen
Behçet (1937)	(18)	„Trisymptomenkomplex“ (aphthöse Geschwüre am Mund, Ulzerationen am Genitale, Iridozyklitis) teilweise begleitet von Erythema nodosum und rheumatoiden Schmerzen
Touraine (1941)	(122)	Konzept der „grande aphthose“
Adamantiades (1946)	(2)	Einführung der vaskulären Manifestation als weiteres Kardinalsymptom

Der griechische Ophthalmologe Benedictos Adamantiades (1875-1962) beschrieb 1930 in einem Vortrag mit dem Titel „Ein Fall von rezidivierender Iritis mit Hypopyon“ bei der Jahrestagung der Ärztlichen Vereinigung in Athen die drei Kardinalsymptome der Erkrankung (36). Im gleichen Jahr erfolgte die Veröffentlichung in den Annalen der Vereinigung (4). Im folgenden Jahr (1931) wurde dieser Fall auch in der französischen Zeitschrift „Annales d'Oculistique“ veröffentlicht (3). Dort unterstützte Adamantiades die von Gilbert initiierte Hypothese einer bakteriellen – durch Staphylokokken verursachten- Systemerkrankung (38). Im Jahre 1946 fügte er anhand von weiteren Patienten die vaskuläre Beteiligung als viertes Kardinalsymptom hinzu (2). In seiner letzten Arbeit im Jahre 1958 berichtete er über die neurologischen Komplikationen der Krankheit (1).

Der türkische Dermatologe Hulusi Behçet (1889-1948) machte seine ersten Beobachtungen 1924 und 1925 an einem Patienten, dessen Symptome als „aphthe recidivante“, „erythema nodosum“, „sarcoide de Boeck“ oder „erythema exudativum multiformis“ diagnostiziert wurden. Ätiologisch wurde zur damaligen Zeit eine Syphilis und Tuberkulose angenommen. Ophthalmologen beschrieben die Symptome als „iritis recidivante a l'hypopyon“. 1930 und 1936 untersuchte Behçet zwei weitere Patienten mit Läsionen im Mund, Genitalbereich und an den Augen und Fieberschüben. Er war der Ansicht, dass diese Symptome einer multisymptomatischen Erkrankung mit einer viralen Ätiologie zuzuordnen waren und beschrieb seine Beobachtungen

1936 in „Archives of Dermatology and Venereal Diseases“. Dem Symptomenkatalog fügte er Periodontitis, Kieferzysten, akneiforme Hautveränderungen und Erythema nodosum sowie Arthalgien hinzu. 1937 erfolgte die Veröffentlichung in der „Dermatologischen Wochenschrift“ (109).

2.1.2 Ätiologische Konzepte

Die Ätiologie des Morbus Adamantiades- Behçet ist bis heute ungeklärt. Eine virale und bakterielle Infektion scheint als Triggerfunktion bei genetischer Prädisposition eine Rolle zu spielen (137), wodurch es zu einer Störung der Immunregulation und somit zur Manifestation der Erkrankung kommt (135). Das vermehrte Auftreten der Erkrankung innerhalb von Familien, insbesondere bei Verwandtschaft ersten Grades, ist zu beobachten. Die Häufigkeit des Auftretens des Morbus Adamantiades-Behçet bei Geschwisterpaaren liegt in der Türkei bei 11,4%- 52,5% (45), für Korea wird eine Häufigkeit von 15,4% angegeben (136).

Sowohl das gehäufte familiäre Auftreten als auch das Vorkommen antigener Determinanten im Bereich des HLA-Systems deuten auf die genetische Prädisposition der Betroffenen hin. Es besteht eine starke Assoziation des HLA-B51 mit dem Morbus Adamantiades-Behçet (136). Eine infektiöse Genese wird diskutiert. Es wird angenommen, dass Bakterien und Viren als Trigger wirken und damit eine Immunreaktion mit Stimulation der peripheren mononukleären Blutzellen zur Synthese von Zytokinen verursachen (135). Als ein möglicher exogener Faktor wird eine Streptokokkeninfektion angesehen. Eine erhöhte Konzentration von Antikörpern gegen *Streptococcus sanguis* und *Streptococcus salivarius* konnte bei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet nachgewiesen werden (88). Anamnestisch wurde ein häufigeres Vorkommen an Zahnkaries, Parodontitis und Tonsillitis bei den Erkrankten beschrieben (12,87), welches ebenfalls auf eine Infektion mit Streptokokken zurückzuführen ist (45). Es wird angenommen, dass Streptokokken die Mundschleimhaut mit Hilfe ihrer Enzyme, wie die IgA1-Protease und Neuraminidase penetrieren und für eine gestörte Immunregulation bei Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet verantwortlich sind (61).

Als weitere Möglichkeit einer Immunreaktion wird eine Infektion mit *Mycoplasma fermentans* diskutiert. Mycoplasmen sind verantwortlich für infektiöse Schleimhauterkrankungen, das *Mycoplasma (M) fermentans* wird mit rheumatoider Arthritis und anderen Gelenkerkrankungen

in Verbindung gebracht (110). Untersuchungen diesbezüglich zeigten, dass *M. fermentans* durch spezifische Makrophagen aktivierende Lipopeptide charakterisiert sind. Diese MALP-404-Antigene besitzen biochemische Strukturen, die im HLA- B51- Antigen vorkommen (33). In einer Studie wurden Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet auf Antikörper gegen MALP-404 untersucht, um einen möglichen Zusammenhang zwischen der Erkrankung und einer *M. fermentans* Infektion darzulegen. Dabei konnte festgestellt werden, dass 32% der Erkrankten MALP-404-Antigene aufwiesen. Eine demografische beziehungsweise eine die Symptome betreffende Korrelation konnte nicht nachgewiesen werden (138). Es wird vermutet, dass die Erkrankung durch eine Infektion mit *M. fermentans* beschleunigt wird (107).

Als ein weiterer exogener Faktor wird eine virale Infektion beschrieben. Es konnten IgG-Antikörper gegen HSV-1 im Patientenserum nachgewiesen werden (54). Patientenlymphozyten erkannten das HSV-1-Virus als nicht-fremdes Antigen und zeigten eine gestörte DNS- Reparatur (29).

Weiterhin werden multiple Dysregulationen des Immunsystems, darunter auch eine verstärkte Chemotaxis, sowie eine gestörte Regulation von Gerinnungsfaktoren diskutiert (44,131). Eine mögliche Beteiligung von Endothelzellen wird von zahlreichen Autoren berichtet (137). Lee et al. fanden heraus, dass zirkulierende IgM- Komplexe mit Rezeptoren an mikrovaskulären Endothelzellen reagieren, und es so zur Synthese und Ausschüttung von Zytokinen kommt (75). Insbesondere die verstärkte Expression des Zytokins Tumornekrosefaktor- α induziert zusammen mit einer erhöhten Komplementaktivität, eine verstärkte Chemotaxis von neutrophilen Granulozyten und eine vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen an den Endothelzellen und den Keratinozyten. Über eine Bindung an die Zielzellen kommt es einerseits zur vaskulären Infiltration und zur Gefässentzündung und andererseits zur Bildung epidermaler Läsionen (135).

2.2 Einteilung

Um den Morbus Adamantiades-Behçet zu diagnostizieren, wurden durch verschiedene Autoren Kriteriengruppen erstellt, die allerdings nur klinische Symptome darstellen, da es bisher keine eindeutigen, die Diagnose sichernden Laborparameter gibt. Erschwert wird die Diagnose

dadurch, dass bei einem Teil der Patienten die Erkrankung monosymptomatisch beginnt, beziehungsweise über Jahre mit nur einem oder wenigen Symptomen verläuft (28,116).

Einteilung von Touraine:

Touraine prägte den Aphthosebegriff im Jahre 1941 und teilte die Patienten in drei Gruppen ein:

- a) Aphthose der Schleimhäute- orogenitale Aphthose
- b) Mukokutane Aphthose- orogenitale Aphthose mit Hautmanifestation
- c) Generalisierte Aphthose- variable Kombination von mukokutanen, ophthalmologischen, neurologischen, arthritischen und anderen Manifestationen (122)

Einteilung von Lehner und Barnes:

Lehner und Barnes ordneten die klassischen Kardinalsymptome in ein genetisch determiniertes Symptomenspektrum ein, dessen gemeinsamer Nenner die bipolare Aphthose war. In Abhängigkeit von der Art der zusätzlichen Symptome ließen sich vier Verlaufsformen voneinander abgrenzen:

- a) Mukokutaner Typ: Orale Aphthen und Genitalulcera mit/ ohne kutane Beteiligung,
- b) Arthritischer Typ: Gelenkbeteiligung und zwei oder mehrere mukokutane Manifestationen,
- c) Neurologischer Typ: ZNS- Manifestation mit einigen oder allen Symptomen des arthritischen Typs,
- d) Okulärer Typ: Uveitis mit einigen oder allen anderen Symptomen (78)

Einteilung des Behçet Syndrome Research Committee of Japan:

Unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Symptome und ihrer Gewichtung für die Diagnose, nämlich Unterscheidung in Haupt- und Nebenkriterien, ist die Einteilung des Behçet Syndrome Research Committee of Japan erstellt worden. Dabei wird der typische Krankheitsverlauf - häufig jahrelang monosymptomatisch mit ausschließlich mukokutaner Beteiligung bis zur Entwicklung

des Vollbildes der Erkrankung mit weiteren Symptomen- berücksichtigt (117). So kann ein sogenannter „inkompletter“ Morbus Adamantiades- Behçet bei Auftreten neuer Symptome in einen „kompletten“ übergehen.

Hauptkriterien:

Nebenkriterien:

1. Rezidivierende orale Aphthen	1. Arthralgien
2. Hautveränderungen a. Erythema-nodosum-ähnliche Effloreszenzen b. Oberflächliche Thrombophlebitis c. Pathergie (unspezifische Hyperreaktivität)	2. Gastrointestinale Störungen
3. Augenveränderungen a. Rezidivierende Hypopyon-Iritis oder Iridozyklitis b. Chorioretinitis	3. Epididymitis
4. Genitalulcera	4. Vaskuläre Störungen (Gefäßverschlüsse, Aneurysmen)
	5. Zentralnervöse Störungen

„kompletter“ Morbus Adamantiades- Behçet:

alle vier Hauptkriterien vorhanden

„inkompletter“ Morbus Adamantiades- Behçet:

- a. Drei von vier Hauptkriterien vorhanden.
- b. Rezidivierende Hypopyon- Iritiss oder Chorioretinitis und ein weiteres Hauptkriterium vorhanden.

Einteilung nach den ISG- Kriterien für den Morbus Adamantiades- Behçet:

Die neueren, 1990 festgelegten Kriterien der „International study group of Behçet’s disease“ (ISGBD) wurden anhand der Auswertung von 914 Patienten aus zwölf verschiedenen Zentren in sieben Ländern erstellt (51).

<p>Rezidivierende orale Aphthen (mindestens dreimal innerhalb von 12 Monaten)</p> <p>zusätzlich zwei von:</p> <ul style="list-style-type: none"> - rezidivierende genitale Ulcerationen - Augenveränderungen (Uveitis oder retinale Vasculitis) - Hautveränderungen (Erythema nodosum, Pseudofollikulitiden,papulopustulöse Oder akneiforme Hautveränderungen) - positives Pathergie- Phänomen
--

Dilsen und Mitarbeitern unterstrichen die Bedeutung des Pathergie-Tests und stellten folgende Diagnosekriterien auf (135):

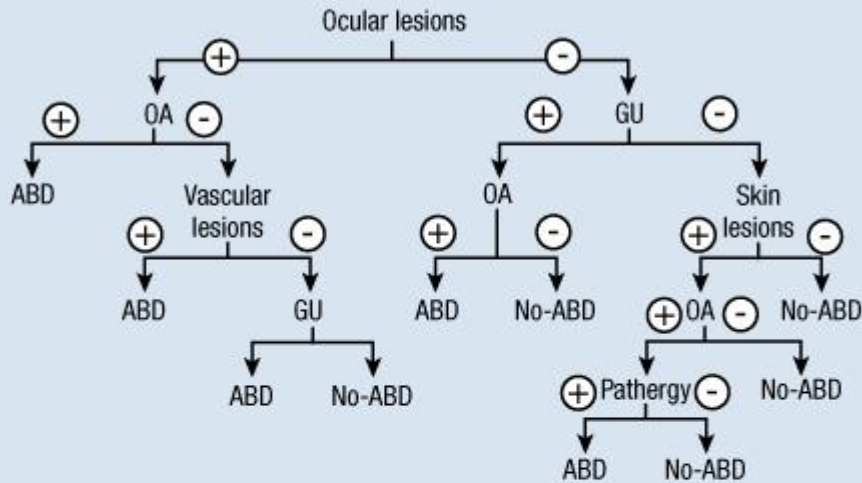
Spezifisches Kriterium	Positiver Pathergie- Test
Hauptkriterien	<p>Rezidivierende orale Aphthen</p> <p>Genitalulcera</p> <p>Augenbeteiligung (vordere/ hintere Augenkammer)</p> <p>Haut (Erythema nodosum/ andere)</p> <p>Thrombophlebitis (superfiziell/ tiefe)</p>
Nebenkriterien	<p>Klinische: Periphere Arthritis</p> <p>Neuropsychiatrische Symptome</p> <p>Gastrointestinale Manifestation</p> <p>Pleuropulmonale Beteiligung</p> <p>Arterieller Befall</p> <p>Orchioepididymitis</p>

	<p>Andere: Anamnese eines positiven Pathergie-Testes Positive familiäre Anamnese Unsicherer Pathergie- Test</p>
Diagnose	<p>Sicher: Positive Pathergie + 1 Haupt- oder 1 klinisches Nebenkriterium Unsichere Pathergie + 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium Negative Pathergie + 3 Hauptkriterien oder 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien</p> <p>Fraglich: Unsichere Pathergie + 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium Unsichere Pathergie + 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 2 Nebenkriterien</p>

Die neuesten Kriterien sind die – so genannten - neuen Internationalen Kriterien (144)

A

ABD: Adamantiades-Behçet's disease
 OA: oral aphthous ulcers
 GU: genital ulcers

**B**

Diagnosis of Adamantiades-Behçet Disease is made with a score of 3 points:

- 1 point Oral aphthosis
- 1 point Skin manifestations (pseudo-folliculitis, skin aphthosis)
- 1 point Vascular lesions (phlebitis, superficial phlebitis, large vein thrombosis, aneurysm, arterial thrombosis)
- 1 point Positive pathergy test
- 2 points Genital aphthosis
- 2 points Ocular lesions

2.2.1. Symptome

a. Mukokutane Manifestationen

Orale Aphthen

Chronisch rezidivierende Aphthen können Symptom verschiedener zugrundeliegender systemischer Erkrankungen sein (86). Sie können mit gastrointestinalen Erkrankungen, wie Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Resorptionsstörungen oder glutensensitiver Enteropathie, mit hämatologischen Erkrankungen, wie der zyklischen Neutropenie, Anämie, Folsäure-, Eisen-, Vitamin B-12- Mangel und mit systemischem Lupus erythematodes sowie mit Morbus Reiter

assoziiert sein (96). Aphthen kommen ebenfalls gehäuft bei HIV-Patienten vor (91,42). Sie rezidivieren häufiger, persistieren länger und sind schmerzhafter als bei immunologisch kompetenten Patienten (64).

Orale Aphthen stellen das Hauptsymptom und zugleich Erstsymptom des Morbus Adamantiades-Behçet dar (123). In einer epidemiologischen Studie mit 1155 Patienten aus Korea, Japan und China, bei denen die Diagnose Morbus Adamantiades-Behçet nach der Shimizu-Klassifikation gestellt wurde, stellten orale Aphthen mit 97,5% das Hauptsymptom der Erkrankung dar, als initiales Symptom kamen sie zu 87,5% der Erkrankten vor. Dabei wurden alle Varianten der oralen Aphthose diagnostiziert, wobei Minor-Aphthen mit 44% als die häufigste Form angetroffen wurde (15).

In einer weiteren epidemiologischen Studie zeigt Zouboulis et al die Prävalenz des Morbus Adamantiades-Behçet bei 0,1-7,5 Patienten auf 100.000 Einwohner für Europa und den USA, 2-30 Patienten auf 100.000 Einwohner für den asiatischen Kontinent und 80-370 Patienten auf 100.000 Einwohner für die Türkei. Dabei werden orale Aphthen weltweit als erstes Symptom (47-86%), aber auch als häufigstes Symptom (92-100%) des Morbus Adamantiades-Behçet berichtet. (136)

Genitale Ulcerationen

Genitale Ulcerationen kommen in 88% der Morbus Adamantiades- Behçet Patienten vor und stellen in 7,4% das Initialsymptom der Erkrankung dar. (35)

Genitalulcera manifestieren sich überwiegend am Scrotum und der Vulva, wobei sie allerdings jeden Teil der männlichen und weiblichen äußeren Genitalien, die Urethra, den Anus und auch das Perineum befallen können. (15)

Es handelt sich wie gestanzte aussehende Ulcerationen, die den oralen Aphthen ähneln, mit einem fibrinösen Exsudat oder einer Kruste bedeckt und von einem infiltrierte erythematösen Rand umgeben sind. Die tiefen Ulcerationen sind häufig schmerzhaft.

Die oberflächlichen Läsionen, insbesondere im Bereich der Cervix und der Vagina verursachen keine Schmerzen und werden oft erst im Rahmen einer Kontrolluntersuchung entdeckt. Die Läsionen erscheinen meist gleichzeitig mit oder erst nach dem oralen Befall. Sie treten vereinzelt oder zu mehreren gleichzeitig auf, sind unterschiedlich groß (Millimeter bis Zentimeter) und

heilen nach zehn Tagen bis vier Wochen mit oder ohne Narbenbildung ab. (128) Besonders weibliche Patienten können von ausgedehnten, tiefen genitalen Ulcerationen betroffen sein, die zu narbigen Destruktionen, in seltenen Fällen auch zu Perforationen führen. (44) Lokalisiert sind Genitalulcera bei männlichen Patienten zu 69% am Scrotum, zu 67% am Penis und zu 15% in der Leistengegend, wohingegen bei Frauen häufiger die Vulva (82%), die vaginale Schleimhaut (46%), die Leistengegend (10%) und der Cervix (8%) betroffen ist.

(135)

Kutane Manifestation

Eine Reihe von kutanen Läsionen stellen ein weiteres Hauptsymptom des Morbus Adamantiades- Behçet dar.

Es kommen Erythema nodosum- ähnliche Läsionen, Papeln- beziehungsweise Pusteln, Bläschen auf erythematösem, infiltriertem Grund, Pyodermien, Abszesse, Ulzerationen, hämorrhagisch nekrotisierende Veränderungen, Sweet- Syndrom- ähnliche Veränderungen und superfizielle Thrombophlebitis vor. (22, 23, 97, 84, 89)

Kutane Manifestationen zeigten sich bei israelischen Patienten arabischer Herkunft in 66,6% (52), in einem deutschen Patientenkollektiv, das sich aus 52 Patienten deutscher Abstammung und 48 Patienten türkischer Abstammung zusammensetzte, zeigten 73,5% der Erkrankten kutane Manifestationen, wobei am häufigsten die Papulopusteln und das Erythema nodosum (48,3 % beziehungsweise 39,6 %) vorlagen.(135)

Die kutane Hyperreaktivität an Stellen kleiner Verletzungen der Haut wird als Pathergie- Phänomen oder auch als Katzenellenbogen- Phänomen bezeichnet. (63,77)

Sie manifestiert sich klinisch als erythematöse Infiltration, Papel oder sterile Pustel am Ort eines Nadelstiches, beziehungsweise einer kleinen Verletzung bis zu 48 Stunden nach dem Geschehen. Die Entwicklung eines Erythems ohne Infiltration wird als negative Reaktion betrachtet. (127)

Das Pathergie- Phänomen ist nach einigen Klassifikationsschemata ein diagnostisches Hauptkriterium des Morbus Adamantiades- Behçet. (27,51)

Eine positive Reaktion weist zwar auf einen Morbus Adamantiades- Behçet hin, ist aber für die Erkrankung nicht pathognomonisch. Bei Patienten mit Pyoderma gangraenosum, rheumatoider Arthritis und Herpes genitalis, sowie bei Verwandten von Patienten mit Morbus Adamantiades- Behçet kann ebenfalls eine positive Reaktion eintreten. (116)

b. Beteiligung der übrigen Organe

Augenbeteiligung

Eine Augenbeteiligung kommt bei männlichen Patienten zu 83-95%, bei weiblichen Patienten zu 67-73% beim Morbus Adamantiades- Behçet vor. (85)

Andere Autoren berichten über eine sehr viel geringere Häufigkeit der Augenbeteiligung.

Von 2147 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 38 Jahren wurde über einen Zeitraum von 21 Jahren eine Augenbeteiligung von 28,9% berichtet. (44)

Die Augenmanifestation zeigt sich meist erst nach mehreren Jahren nach dem Auftreten oraler Aphthen. Es wurde über eine Zeitdauer von 2-14 Jahren berichtet. (68).

Bei 11,5% der Erkrankten kann sie jedoch auch als Erstsymptom auftreten, wobei erhebliche Unterschiede in der Häufigkeit abhängig von der Herkunft der Patienten zu verzeichnen sind.

Bei japanischen und türkischen Patienten tritt eine okuläre Beteiligung häufiger als Erstsymptom auf (20-21%) als bei Patienten deutscher Herkunft (2,3%). (97,108,135)

Die ein- oder doppelseitige rezidivierende Iridozyklitis stellt die erste okuläre Manifestation dar. Sie kann in seltenen Fällen mit einem Hypopyon assoziiert sein.

Neben der Hypopyon- Iritis können auch retinale Vaskulitis, eine Uveitis posterior und eine Papillitis nervi optici auftreten. Konjunktivitis, Kataraktbildung, Arteriitis, und sekundäre Glaukombildung sind weitere, meist spätere Symptome der Erkrankung am Auge.(56, 60, 98)

In einer koreanischen Studie werden als häufigste Symptome die Iritis in 64% und eine okklusive Vaskulitis in 34,2% der Fälle angegeben. (62)

Bei der rezidivierenden Uveitis kann es zur massiven Narbenbildung der Uvea kommen, die bei einem progredienten Verlauf zur Erblindung führen kann. (135)

Bei japanischen Patienten führte die Augenbeteiligung beim Morbus Adamantiades- Behçet in 50-80% der Fälle zu einer partiellen Erblindung (131, 116), es kam zu einem Visusverlust von 50% innerhalb von 5 Jahren. (85)

In einer anderen Studie wurde über eine Erblindung nach annähernd 3 Jahren nach Auftreten der okulären Beteiligung berichtet. (81)

Arthritische Manifestation

Die Häufigkeit einer Gelenkbeteiligung in Form von Arthralgien und Gelenkschwellungen beträgt bei Morbus Adamantiades- Behçet Patienten durchschnittlich 50%. (133)

Betroffen sind insbesondere Knie-, Hand- und Ellenbogengelenke. (66)

Die arthritischen Beschwerden sind intermittierend, sie können Wochen bis Monate andauern und innerhalb von wenigen Tagen sistieren, auch können chronische Verläufe beobachtet werden. (74, 116)

Erosive Veränderungen, Deformierungen mit Funktionseinschränkungen der befallenen Gelenke sind selten. (74)

Der seltene Fall einer erosiven Veränderung betrifft zumeist axiale Gelenke und „enthesis“, häufig sacroiliacale, calcaneale, tarsometatarsale, interphalangeale, manubriosternale und temporomandibulare Gelenke, sowie das Hüftgelenk. Falls kleine Gelenke der Hand und der Füße involviert sind, sind radiologische Befunde nicht von einer rheumatoiden Arthritis zu unterscheiden. (54)

Vaskuläre Beteiligung

Eine vaskuläre Beteiligung ist häufig und kommt bei 25-65% der Patienten vor. (70)

Männliche Patienten sind häufiger von einer Gefäßmanifestation betroffen, am häufigsten kommt bei ihnen eine Thrombophlebitis vor, wohingegen weibliche Patienten häufiger von Okklusionen der Venen betroffen sind. (121)

Eine vaskuläre Beteiligung betrifft vorwiegend die venösen Gefäße.

Rezidivierende Thrombophlebitiden oder tiefe Venenthrombosen sowie Thrombosen an ungewöhnlichen Lokalisationen, wie Lebervenen, Sinusvenen, Lungenvenen oder Vena Cava Superior weisen auf die systemische Vaskulitis hin, die diesen Thrombosen pathogenetisch zugrunde liegt (20,69,70,119) und einen letalen Ausgang haben kann. (134)

Die Beteiligung des arteriellen Gefäßsystems ist mit etwa 10% relativ selten und tritt in der Regel erst im späten Stadium der Erkrankung auf. (69, 119)

Hier kann die Gefäßentzündung zu Aneurysmata, Dissektionen oder arteriellen Thrombosen in prinzipiell allen Gefäßregionen führen. Aneurysmata finden sich am häufigsten im Bereich der Aorta. (21,69,70,119)

Seltener findet man multiple Aneurysmata der Lungengefäße, der femoropoplitealen Strombahn, den Nierenarterien, der Arteria subclavia oder den Armarterien. (92)

Die Ruptur eines Aorten- oder Pulmonalarterienaneurysmas ist eine der häufigsten Todesursachen beim Morbus Adamantiades- Behçet. Eine Beteiligung der Strombahn der Arteria carotis ist sehr selten, es wird eine Häufigkeit von unter 1% angegeben. (69)

Beteiligung des Zentralnervensystems

Neurologische Symptome können nach durchschnittlich fünf bis sechs Jahren nach dem Erscheinen der Kardinalsymptome des Morbus Adamantiades- Behçet auftreten.(6) Insgesamt sind weniger als ein Drittel der Patienten von einer Beteiligung des Zentralnervensystems betroffen. (6,112)

Die durch den Befall intrakranieller Gefäße verursachten Symptome erscheinen als starker Kopfschmerz, Papillenödem und erhöhtem Liquordruck. (6,8,32,94,95)

Ebenso kann eine Thrombose der Hirnarterien auftreten. (6,32)

Typische neurologische Manifestationen sind das Hirnstammsyndrom, das meningomyelitische Syndrom und eine organische Psychose. (135)

Manifestation

Symptome

Hirnstammsyndrom	Reflexanomalien, Kranialnervenimpulse, Diplopie, Nystagmus, Sprachstörungen, Ataxie, Schwäche der unteren Extremitäten,pyramidale Symptomatik
Meningomyelitische Syndrome	Sterile Meningitis/ Meningoencephalitis, Kopfschmerzen, Fieber, Nackensteifheit, Pleozytose im Liquor, Halb- und doppelseitige Lähmungen, Urin- und Stuhlinkontinenz
	Änderung des Charakters mit

Organische Psychose	Gedächtnisschwäche, Apathie, Lethargie, Halluzinationen, Desorientierung, abnorme Reizbarkeit, Aggressivität, Jähzorn, Euphorie, Depressionen, Weinkrämpfe, Angstzustände, Suizidideen, Demenz
---------------------	--

Gastrointestinale Manifestation

Patienten mit einer gastrointestinalen Beteiligung weisen meist unpezifische Symptome, wie Übelkeit, Brechreiz und abdominale Schmerzen auf.

Am häufigsten werden neben abdominalen Schmerzen (94,6%), Magen-Darm-Blutungen (30,6%) und Diarrhoe (24,3%) beobachtet. (76)

Intestinale Ulcerationen kommen beim Morbus Adamantiades- Behçet lokalisiert (86,5%) und diffus (13,5%) vor, während die erstere Form überwiegend im Ileocäkum und im terminalem Ileum lokalisiert ist. Sie können zu Perforation der Darmschleimhaut führen.

In 40,5% treten Ulcerationen multipel auf.

Die operative Entfernung der befallenen Darmabschnitte wird in nahezu 46% der Fälle von einem Rezidiv begleitet, das sich in durchschnittlich 28 Monaten post operationem zeigt. (76)

Kardiale Manifestation

Kardiale Symptome sind beim Morbus Adamantiades- Behçet selten. Sie können in Form einer Pericarditis, ventriculärer Arrhythmie, Myocarditis, Vorhofseptum-Aneurysma, coronarer Arteriitis, Endocarditis, Erregungsleitungsstörungen, Endomyocardfibrose und mitralem Klappenprolaps vorkommen. (40,43,49)

Die kardiale Manifestation wird klinisch in nur 5% und echokardiographisch, beziehungsweise bei der Sektion in etwa 15% der Fälle von Morbus Adamantiades- Behçet registriert. (99,135)

In einem Fall wurde eine dilatative Kardiomyopathie eines 67 jährigen Patienten diagnostiziert, dessen Gesamtsymptomatik den Kriterien des Morbus Adamantiades- Behçet entsprach. Die Zeitspanne von der Erstmanifestation bis zum letalen Ausgang der Erkrankung stellte mit 15 Monaten den kürzesten bisher in Deutschland beschriebenen Verlauf dar. Sehr selten war das Auftreten der Erkrankung im Senium. (57)

Befall weiterer Organe

Der Morbus Adamantiades- Behçet zeigt neben der bereits erwähnten noch zahlreiche weitere Organmanifestationen. Bei einer Lungenbeteiligung steht klinisch die Hämoptyse im Vordergrund. Die wichtigsten Begleitsymptome sind Pleurareizung, Husten, Fieber und Dyspnoe bei einem obstruktiven Perfusionsausfall. (31)

Bei einer Nierenbeteiligung wird die Diagnose durch den Urinstatus gestellt, der durch Hämaturie und Proteinurie gekennzeichnet ist. In sehr seltenen Fällen kommt es zu einem Nierenversagen. (41)

2.2.2. Demographische Aspekte

Endemiegebiete des Morbus Adamantiades- Behçet sind vor allem der östliche Mittelmeerraum (Türkei, Ägypten, Israel), der Mittlere (Iran, Irak, Saudi-Arabien) und der Ferne Osten (Japan, Korea, China). (48)

Die Häufigkeit der Erkrankung liegt für die türkische Population bei 80 bis 370 Patienten auf 100000 Einwohner, in China und Japan beträgt sie 14 auf 100000, im Iran 17 auf 100000 Einwohner, selten dagegen kommt sie in den meisten europäischen Ländern und USA mit 0,1-2,5 Patienten auf 100000 Einwohner vor.(96)

Die Lage des Ausbreitungsgebietes entlang der alten Seidenstraße und neuere immunogenetische Studien haben zu der Hypothese geführt, dass die Erkrankung durch die Bewegung alter nomadischer Volksstämme verbreitet wurde. (93)

Eine Mischung des genetischen Materials oder der Transport eines möglichen exogenen Agens werden im Rahmen dieser Überlegungen für die Ausbreitung der Krankheit verantwortlich gemacht. (135)

Die Erkrankung beginnt gewöhnlich im dritten Lebensjahrzehnt (126), jedoch wird der Morbus Adamantiades- Behçet gelegentlich auch bei juvenilen Patienten beobachtet. In einer koreanischen Studie betrug die Häufigkeit der Patienten unter 20 Jahren bei 2,6%, 0,7% der Patienten war in einem Alter von unter 9 Jahren (15).

Bei 17 % der in Deutschland lebenden Patienten beginnt die Erkrankung in einem Alter von unter 16 Jahren, 5% von ihnen entwickeln den vollen Symptomenkomplex. (123)

Das Initialsymptom beim juvenilen Morbus Adamantiades- Behçet sind orale Aphthen, bei der Mehrzahl der jugendlichen Patienten unter 16 Jahren liegt eine Augenbeteiligung vor, in 86,2% in Form von bilateraler Panuveitis. (124)

Es liegt keine Bevorzugung der Geschlechter vor. (126)

Bei Untersuchungen schwangerer Patientinnen mit Morbus Adamantiades- Behçet wurde eine Exazerbation der Erkrankung in annähernd 77% in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten festgestellt. Bei den Patientinnen, deren Zustand sich während der Schwangerschaft verbesserte, war eine Exazerbation besonders prämenstruell zu verzeichnen. (16)

Raucher leiden seltener an oralen Aphthen, auch wird die Heilung bestehender Aphthen durch das Zigarettenrauchen positiv beeinflusst. Es führt bei weiteren mukokutanen Manifestationen des Morbus Adamantiades- Behçet wie genitale Ulcerationen, Erythema nodosum, aber auch bei entzündlicher Polyarthrit und neurologischer Beteiligung zur Linderung der Symptome. (116)

2.3. Bedeutung von Aphthen für die Diagnose des Morbus Adamantiades- Behçet

Orale Aphthen sind das Hauptsymptom und zugleich Erstsymptom des Morbus Adamantiades- Behçet. (123)

In einer Studie mit 410 Patienten diagnostizierte man bei 54% der Patienten die Minor-Form der oralen Aphthose, bei 25% die Major-Form und bei 3% herpetiforme Aphthen, wobei bei 18% der Patienten mehr als eine Form gleichzeitig auftrat. (67)

Die Unterscheidung oraler Aphthen beim Morbus Adamantiades- Behçet von der rezidivierenden oralen Aphthose ist außerordentlich schwierig. (24)

Charakteristisch für orale Aphthen beim Morbus Adamantiades- Behçet ist vor allem die Vielzahl der in der ganzen Mundhöhle, gegebenenfalls auch im Pharynx, selten nahe den Choanen und im Ösophagus, akut auftretende Aphthen, sodass das klinische Bild einer Stomatitis aphthosa besteht. Selten fällt zusätzlich eine entzündliche Rötung und Schwellung der fungiformen Zungenpapillen auf, leicht erodiert und von weißlich verquollenem Epithel collerette-artig umsäumt. Meist bestehen starker Speichelfluß, Foetor ex ore und starke

Schmerzen beim Sprechen, Kauen und Schlucken, verbunden mit Fieber und Abgeschlagenheit. (28,47,82,83)

In einer prospektiven Studie wurden 67 Patienten mit chronisch- rezidivierenden Aphthen auf weitere Symptome des Morbus Adamantiades- Behçet untersucht.

Man fand heraus, dass annähernd die Hälfte der untersuchten Patienten (52,2%) nach durchschnittlich 7,7 Jahren nach dem Erscheinen oraler Aphthen eine Zweitmanifestation entwickelten, die als okuläre-, genitale-, beziehungsweise Hautsymptomatik auftrat.

Genitale Ulzerationen folgten 7,2 Jahre, Hautmanifestationen 8,8 Jahre nach dem erstmaligen Auftreten oraler Aphthen. Die Rezidivhäufigkeit oraler Aphthen betrug 9,8-mal pro Jahr, sodass ein häufiges Wiederkehren oraler Aphthen als ein warnendes Signal für die Entwicklung des Morbus Adamantiades- Behçet gewertet werden sollte. (17)

7% der Patienten mit oralen Aphthen entwickeln den vollen Syptomenkomplex des Morbus Adamantiades- Behçet. (126)

B. Zielsetzung

Ziel der vorliegenden epidemiologischen prospektiven Studie war es, Patienten, die sich aufgrund von chronisch rezidivierenden Aphthen in zahnärztliche Behandlung begaben, mit Hilfe eines Fragebogens auf den Typ und die Häufigkeit der Schübe Ihres Aphthenleidens zu untersuchen. Weiterhin war Ziel der Arbeit das Auftreten weiterer Symptome zu dokumentieren, die dem Symptomenkomplex des Morbus Adamantiades-Behçet entsprechen. Auch die Rauchergewohnheiten und das Bestehen anderer Krankheiten wurden dokumentiert.

Eine klinische Untersuchung von Patienten, deren Symptome den Verdacht auf einen Morbus Adamantiades- Behçet vermuten ließen, erfolgte an der Hochschulambulanz für Dermatologie des Universitätsklinik Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin.

C. Methodik

1. Materialerhebung

Die Untersuchung wurde an 46 Patienten - überwiegend aus dem Berliner Raum - mit chronisch rezidivierenden Aphthen durchgeführt.

Diese Patienten, die sich erstmalig sowohl in der Zahnklinik Nord, Zahnklinik Medeco, Standort Wedding, Berlin als auch in verschiedenen Zahnarztpraxen in Deutschland mit oralen Aphthen vorstellten, wurden unter bestimmten Ausschlusskriterien in die Untersuchung einbezogen.

Die für die Untersuchung vorgesehenen Patienten wurden gebeten, einen Fragebogen zu beantworten, der neben den üblichen Patientendaten Angaben enthielt, die sowohl auf ihr Aphthenleiden, als auch auf weitere Symptome im Hinblick auf die Gesamtsymptomatik des Morbus Adamantiades- Behçet sowie weiterer Krankheiten zielte.

Patienten, die eine Veränderung ihrer Aphthenschübe, wie zum Beispiel eine Verkürzung der Aphthen-freien Intervalle, eine Zunahme der Anzahl der Aphthen pro Schub oder ein gleichzeitiges Auftreten weiterer Symptome angaben, sind einer weitergehenden Untersuchung an der Hochschulambulanz für Dermatologie des Universitätsklinik Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin unterzogen. Hierbei erfolgte eine Entnahme von insgesamt 25 ml Blut zwecks hämatologischer und serologischer Untersuchungen zur Bestätigung oder zum Ausschluß eines Morbus Adamantiades-Behçet. Dabei wurden 5 ml für serologische Untersuchungen, 5 ml für HLA-Typisierung, 5 ml für Senkung und 5 ml für bakteriologische und virologische Untersuchungen benötigt. Es wurden folgende Parameter bestimmt: Blut- und Differentialblutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Proteinelektrophorese, Antikardiolipin-Antikörper, Leberwerte, Kreatinin, ANA, Komplementfaktoren C3 und C4, Vitamin-B-Komplex, Ferritin, Eisen, HLA-A, B, C-Typisierung, Yeshinien- Titer, Hepatitis-, Herpes-simplex-, Coxsacki- und Echovirusserologie.

Zusätzlich wurde ein Pathergietest durchgeführt, in der bei einem positiven Ergebnis am Ort eines Nadelstiches, bzw. nach Injektion von 0,1 ml Kochsalzlösung in die Haut eine Pustelbildung erfolgte.

Diese Routineuntersuchung wurde an zwei Patienten durchgeführt, die nach Auswertung der Fragebögen einen Verdacht auf Morbus Adamantiades-Behçet vermuten ließen. Sie hatten für die Patienten eine präventive Bedeutung, da bei einer Frühdiagnose der Erkrankung durch entsprechender Therapie die Prognose wesentlich positiv beeinflusst wird.

Patientengut, Kriterien für die Patientenauswahl

Es nahmen nur Patienten an der Studie teil, die seit längerer Zeit an Aphthen litten und bei denen die Diagnose während einer zahnärztlichen Untersuchung gestellt wurde. Alter, Geschlecht und Herkunft waren keine Kriterien für die Patientenauswahl.

Von den insgesamt 46 Patienten, die in die Studie einbezogen wurden, stammen 39 aus dem Berliner Raum, 4 aus dem Münchener Raum, 2 aus dem Ruhrgebiet und ein Patient aus Niedersachsen.

2. Votum der Ethikkommission

Der Antrag auf Genehmigung des praktischen Teils der Dissertationsarbeit wurde am 19. April 2002 an die Ethikkommission des Universitätsklinikums Benjamin Franklin in Berlin gestellt. Es wurden Angaben über Planung, Durchführung und Auswertung der Studie mit allen daran beteiligten Ärzten gemacht. Da auch Patienten aus der Medizinischen Fakultät der Charite, Humboldt- Universität zu Berlin angeschrieben wurden, stellten wir auch hier den Antrag auf Genehmigung des Studienvorhabens. Der Antrag wurde in der 286. Sitzung der Ethikkommission am 20. Juni 2002 beraten. Die Bestätigung, mit dem Studienvorhaben beginnen zu dürfen, wurde am 26. Juni 2002 erteilt. Die Probanden wurden innerhalb der Betriebshaftpflichtversicherung des Klinikums mitversichert, wie die Ethikkommission diesbezüglich empfahl.

3. Statistische Methoden

Mit Hilfe des Programms SPSS 14.0 für Windows wurden die Antworten der Patientenfragebögen statistisch ausgewertet.

In einem ersten Schritt wurde eine erschöpfende, deskriptive univariate Datenanalyse durchgeführt. Hierbei erfolgte die Analyse des erhobenen Datenmaterials jeweils durch Angabe deskriptiv- statistischer Kennwerte. Zur Anwendung kamen Häufigkeitsverteilungen, die graphisch mit Hilfe von Säulendiagrammen und Tabellen dargestellt wurden. Um Aussagen über die Streuung von Variablen machen zu können, kamen Percentiltabellen zur Anwendung. Dabei wurden die Quartile des Alters der Patienten in Abhängigkeit des Geschlechts vorgenommen.

In einem zweiten Teil wurden bivariate und multivariate Testverfahren durchgeführt, um dann mit den wesentlichen Ergebnissen die Beziehungen der Merkmale zu quantifizieren und mittels Chi-Quadrat- Tests nach Pearson auf Signifikanz zu prüfen. Die Darstellung erfolgte in Form von Kreuztabellen.

D. Ergebnisse

An der Studie nahmen 46 Patienten teil. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer lag bei 40,3 Jahren, der jüngste Patient war 19 Jahre alt, der älteste hatte ein Alter von 86 Jahren (Tabelle 1). Bei der Geschlechterverteilung waren die weiblichen Patienten mit 60,9% (n=28) häufiger vertreten als die männlichen mit 39,1% (n=18) (Abb. 1).

Bei den Studienteilnehmern männlichen Geschlechts zeigte sich ein höheres durchschnittliches Alter als bei weiblichen Patienten. Das Durchschnittsalter bei männlichen Patienten betrug 43,5 Jahre, wohingegen weibliche Patienten im Durchschnitt ein Alter von 38,3 Jahren aufwiesen. Die Berechnung der Quartile des Alters der Studienteilnehmer unter Berücksichtigung des Geschlechts ergab, dass die jüngsten 25% der Männer ein durchschnittliches Alter von 29,2 Jahren hatten, bei den weiblichen Teilnehmern lag das Durchschnittsalter entsprechend bei 20,8 Jahren. Der Median lag bei männlichen Patienten bei 36,5 Jahren, bei den weiblichen Studienteilnehmern bei 32,5 Jahren (Tabelle 2).

Tabelle 1. Alter der Studienteilnehmer

	N	Minimum	Maximum	Mean
ALTER	46	19,00	86,00	40,3043
Valid N (listwise)	46			

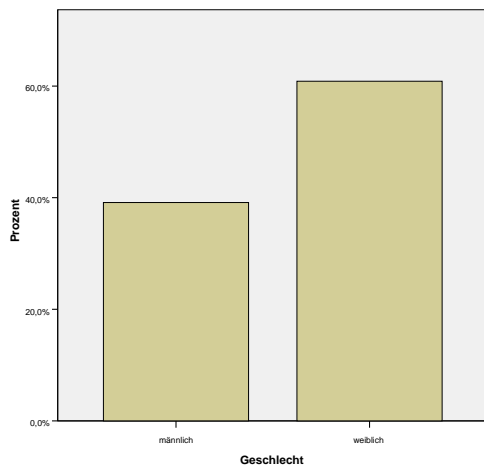


Abb.1. Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer

Tabelle 2. Quartile des Alters der Patienten nach Geschlecht

N	Valid	18	N	Valid	28
	Missing	0		Missing	0
Mean		43,5000	Mean		38,2500
Percentiles	25	29,2500	Percentiles	25	20,7500
	50	36,5000		50	32,5000
	75	58,7500		75	50,0000

Die Frage nach dem Herkunftsland ergab, dass der überwiegende Teil der Patienten (n=36) aus Deutschland stammte (78,3 %). Sechs Patienten stammten aus Asien (13,0 %), davon 4 aus der Türkei, 3 Patienten aus übrigen europäischen Staaten (6,5%) und 1 Patient war amerikanischer Herkunft (2,2%) (Abb. 2). Patienten, deren Geburtsort außerhalb Deutschlands lag, sind im Jahreszeitraum von 1961 bis 1999 nach Deutschland eingereist.

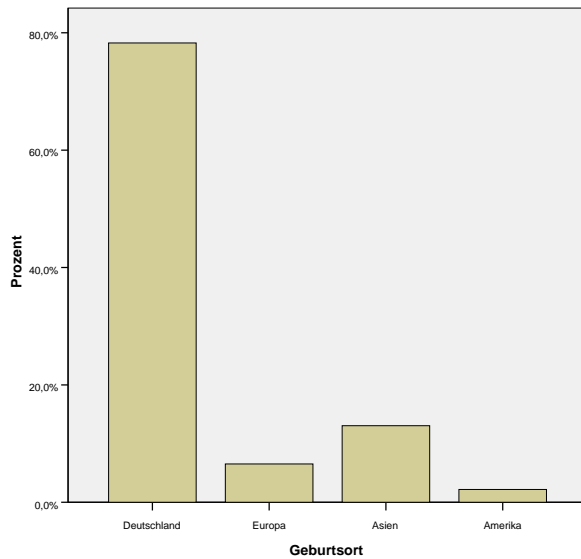


Abb. 2. Herkunftsland der Studienteilnehmer

Anzahl gleichzeitig auftretender Symptome

Die folgende Tabelle stellt die Art und die jeweilige Häufigkeit der zusätzlichen Manifestationen bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen dar (Tabelle 3). Das häufigste Symptom mit 37% waren gastrointestinale Beschwerden mit Reflux-Ösophagitis, Magendruck und -schmerzen, beziehungsweise nach der Nahrungsaufnahme sowie Durchfallerkrankungen. Eine Arthritis wurde in 30,4% der Fälle angegeben.

Es folgten Herzerkrankungen mit 15,2% und Schilddrüsenerkrankung mit 13% der Patienten. Genitalulzerationen, die einmalig oder rezidivierend auftraten, wurden von 8,7% der Befragten angegeben, bei keinem der Patienten traten rezidivierende Genitalulzera auf. Eine Augenentzündung wurde von 6,5% der Befragten beschrieben. Mit einer Häufigkeit von 4,3% gaben die Patienten eine Bluterkrankung an. 6,5% der Studienteilnehmer beschrieben ein Erythema nodosum, 4,3% gaben eine Nierenerkrankung und 2,2% einen Diabetes mellitus an. 2,2% der Befragten gaben an, mehrmals im Jahr an Tonsilitis zu leiden. 2,2% der Patienten beschrieben, dass sie schon einmal Hämoptyse beobachtet haben.

(Tabelle 3 / Abb. 3).

Tabell 3. Auftretende Symptome bei Patienten mit rezidivierenden oralen Aphthen

	Prozent	n
Magen-Darm-Beschwerden	37,0	17
Gelenkbeschwerden	30,4	14
Herzkrankheit	15,2	7
Schilddrüsenerkrankung	13,0	6
Geschwüre im Genitalbereich	8,7	4
Entzündung der Augen	6,5	3
Hauterkrankung	6,5	3
Bluterkrankung	4,3	2
Nierenerkrankung mit Blut im Urin	4,3	2
Husten mit Blutung	2,2	1
Blutzuckererkrankung	2,2	1
Mandelentzündung	2,2	1

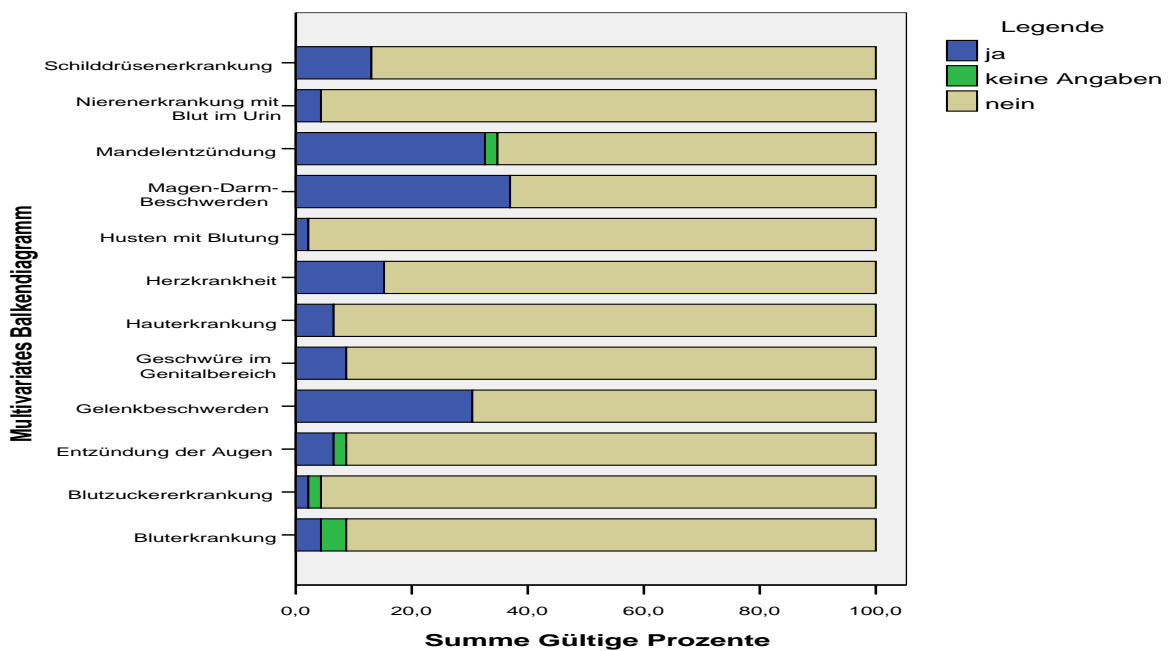


Abb.3. Anzahl der auftretenden Symptome

Zusätzliche Manifestationen bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen

Insgesamt gaben 13 Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen ein weiteres Symptom an. 11 Patienten beschrieben, dass sie an 2 zusätzlichen Symptomen litten und 3 Patienten gaben 3 zusätzliche Symptome an. Vier weitere Symptome beschrieben 4 Patienten, und jeweils 3 Studienteilnehmer litten an 5 zusätzlichen Symptomen. (Tabelle 4 /Abb. 4).

Tabelle 4. Anzahl der Symptome bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	12	26,1	26,1	26,1
1,00	13	28,3	28,3	54,3
2,00	11	23,9	23,9	78,3
3,00	3	6,5	6,5	84,8
4,00	4	8,7	8,7	93,5
5,00	3	6,5	6,5	100,0
Gesamt	46	100,0	100,0	

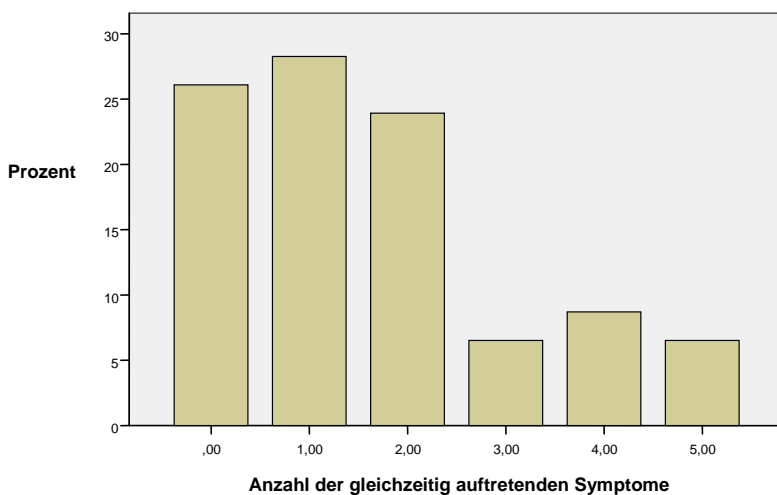


Abb. 4. Anzahl der gleichzeitig auftretenden Symptome

Erstmaliges Auftreten chronisch rezidivierender Aphthen

Die Befragung der Versuchsteilnehmer nach dem erstmaligen Auftreten chronisch rezidivierender Aphthen ergab, dass 12 von den insgesamt 46 Patienten seit 1-5 Jahren an rezidivierenden Aphthen litten.

11 Patienten gaben an, dass sie seit 15- 20 Jahren rezidivierende Aphthen beobachteten, bei 9 Patienten traten sie erstmalig vor 5-9 Jahren auf. Weitere 8 Patienten litten seit 10-14 Jahren an chronisch rezidivierenden Aphthen (Abb. 5).

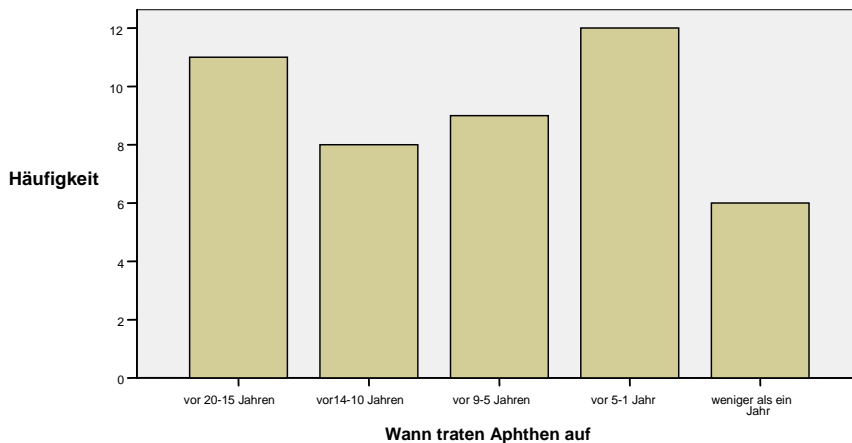


Abb. 5. Erstmaliges Auftreten chronisch rezidivierender Aphthen

Die nächste Frage zielte sowohl auf das Vorhandensein als auch auf die Anzahl weiterer Symptome der Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen in Abhängigkeit der Dauer der Aphthenerkrankung. Neun von insgesamt 12 Patienten, die seit 1-5 Jahren an chronisch rezidivierenden Aphthen litten, gaben weitere Symptome an. Jeweils 3 Patienten hatten ein, beziehungsweise 2 zusätzliche Symptome, 2 Patienten gaben 3 weitere Symptome an und ein Patient hatte 6 zusätzliche Symptome.

In der Patientengruppe, in der vor 5-9 Jahren erstmalig chronisch rezidivierende Aphthen auftrat, litten 3 Patienten an einem weiteren Symptom, jeweils 1 Patient an 2, 3, beziehungsweise an 6 zusätzlichen Symptomen. Zwei von 8 Patienten mit einer Dauer der Aphthenerkrankung von 10-14 Jahren gaben ein weiteres Symptom an, 3 Patienten litten an 2 zusätzlichen Symptomen und 2

Patienten gaben 4 weitere Symptome an. Von 11 Patienten mit einer Aphthenerkrankung seit 15 bis 20 Jahren litten 3 Patienten an einem weiteren Symptom, 2 Studienteilnehmer gaben 2 weitere Symptome an, ein Patient hatte 3 weitere Symptome und 2 Patienten gaben 5 Symptome an (Abb. 6)

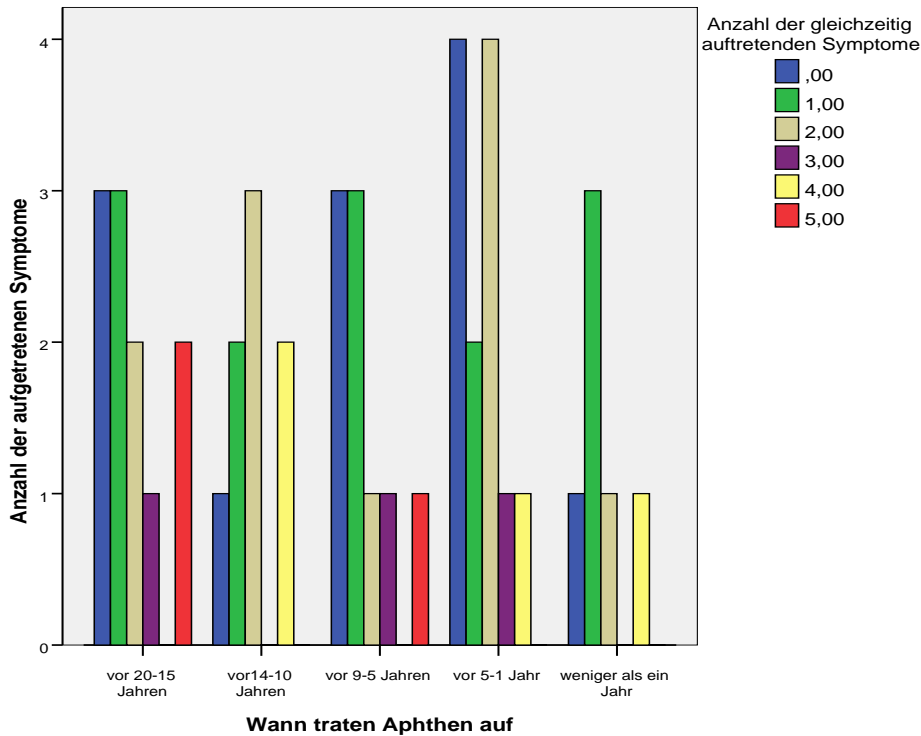


Abb. 1. Zusätzliche Symptome bei Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen in Abhängigkeit der Dauer der Aphthenerkrankung

Anzahl der Aphthen pro Schub und Anzahl der Aphthenschübe pro Jahr

Auf die Frage nach der Anzahl der Aphthen pro Schub antworteten 25 (54,3 %) Patienten, dass unterschiedlich viele Aphthen pro Schub auftraten. Manchmal war nur eine Aphthe, gelegentlich auch mehrere Aphthen gleichzeitig vorhanden. 12 (26,1%) Versuchsteilnehmer gaben an, stets an einer Aphthe pro Schub zu leiden und 9 (19,6 %) Patienten beklagten immer mehrere Aphthen innerhalb eines Aphthenschubes (Abb. 7, Tabelle 5).

Die Antwortmöglichkeit der Frage nach der Anzahl der Aphthenschübe innerhalb eines Jahres wurde unterteilt in „bis zu 3 Schübe pro Jahr“ und „über 3 Schübe pro Jahr“.

Bei 19 (41,3%) der insgesamt 46 Patienten traten bis zu 3 Aphthenschübe pro Jahr auf, die restlichen 27 (58,7 %) Versuchsteilnehmer gaben ein häufigeres Wiederkehren der Schübe an (Abb. 8, Tabelle 6)

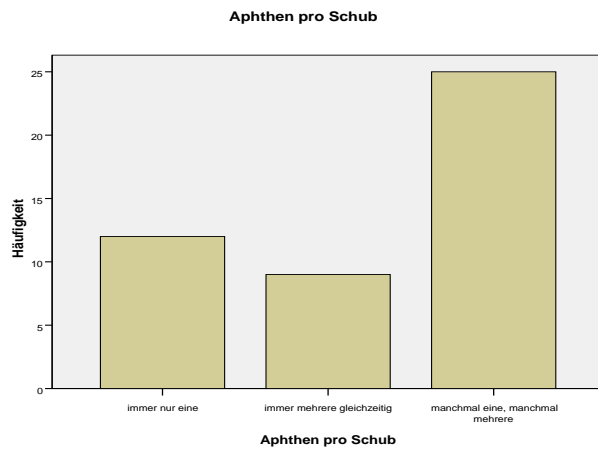


Abb. 7. Anzahl der Aphthen pro Schub

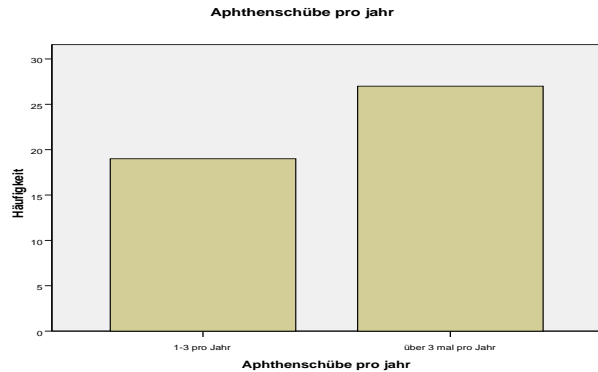


Abb. 8. Anzahl der Aphthenschübe pro Jahr

Tabelle 5. Aphthen pro Schub

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig immer nur eine	12	26,1	26,1	26,1
immer mehrere gleichzeitig	9	19,6	19,6	45,7
manchmal eine, manchmal mehrere	25	54,3	54,3	100,0
Gesamt	46	100,0	100,0	

Tabelle 6. Aphthenschübe pro Jahr

	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig 1-3 pro Jahr	19	41,3	41,3	41,3
über 3 mal pro Jahr	27	58,7	58,7	100,0
Gesamt	46	100,0	100,0	

Rauchverhalten

Bezüglich des Rauchverhaltens der Patienten, die Zigaretten konsumierten, wurden nach dem Alter, in dem sie angefangen haben zu rauchen und die pro Tag konsumierte Anzahl der Zigaretten erfragt.

37 (80,4%) Patienten gehörten zu den Nichtrauchern (Abb. 9 / Tabelle 7). Von den verbleibenden 9 (19,6%) begannen 7 Patienten ab einem Alter von 10-15 Jahren zu rauchen und 2 Studienteilnehmer hatten ein Alter von 16-20 Jahren, als sie zum ersten Mal Zigaretten konsumierten (Abb. 10).

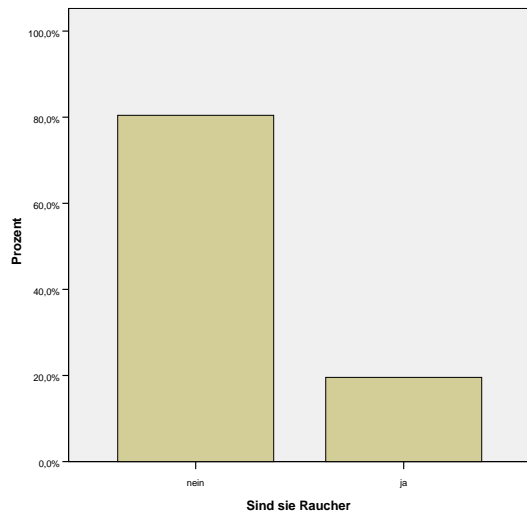


Abb. 9. Anzahl Raucher/ Nichtraucher

Tabelle 7. Anzahl Raucher / Nichtraucher

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	nein	37	80,4	80,4	80,4
	ja	9	19,6	19,6	100,0
	Gesamt	46	100,0	100,0	

Tabelle 8. Anzahl Zigarettenkonsum pro Tag

		Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	kein Raucher	37	80,4	80,4	80,4
	1-10 Zig.	4	8,7	8,7	89,1
	11-20 Zig.	4	8,7	8,7	97,8
	über 21 Zig.	1	2,2	2,2	100,0
	Gesamt	46	100,0	100,0	

Von den 9 Rauchern konsumierten 8 Patienten bis zu 20 Zigaretten pro Tag von denen jeweils 4 Raucher angaben, täglich bis zu 10 Zigaretten zu rauchen bzw. zwischen 11 und 20 Zigaretten pro Tag. Ein Patient (2,2%) konsumierte über 21 Zigaretten täglich (Abb. 11 / Tabelle 8).

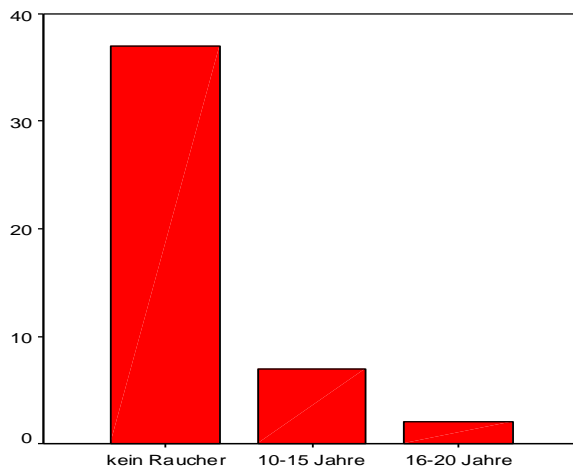


Abb. 10. Anzahl der Nichtraucher und Alter bei Beginn des Zigarettenkonsums der Raucher

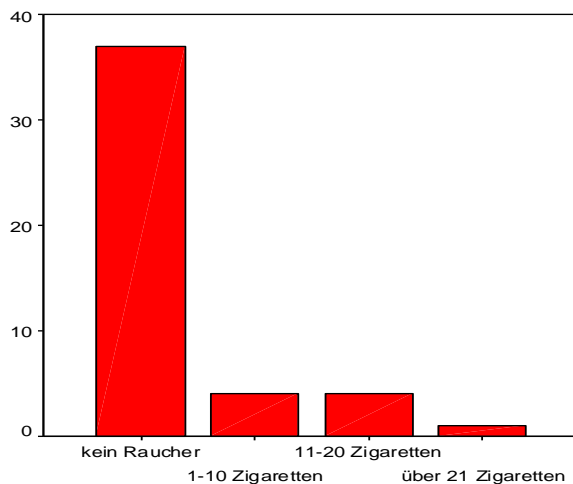


Abb. 11. Anzahl des täglichen Zigarettenkonsums

Zusammenhang Rauchen und Aphten pro Schub

Um einen möglichen Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum, der Anzahl von Aphten pro Schub und der Anzahl der Aphtenschübe innerhalb eines Jahres zu beschreiben, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, deren Ergebnis in der Tabelle 9 dargestellt wird.

Tabelle 9. Korrelation der Merkmale „Anzahl Zigaretten pro Tag“, „Aphten pro Schub“ und „Aphtenschübe pro Jahr“

Korrelationen

			Anzahl Zigaretten am Tag	Aphthenschübe pro Jahr	Aphthen pro Schub
Spearman-Rho	Anzahl Zigaretten am Tag	Korrelationskoeffizient	1,000	-,151	-,195
		Sig. (1-seitig)	.	,158	,097
		N	46	46	46
	Aphthenschübe pro Jahr	Korrelationskoeffizient	-,151	1,000	,138
		Sig. (1-seitig)	,158	.	,180
		N	46	46	46
	Aphthen pro Schub	Korrelationskoeffizient	-,195	,138	1,000
		Sig. (1-seitig)	,097	,180	.
		N	46	46	46

Da es sich hier um ordinalskalierten Variablen handelt wurde eine Korrelation nach Spearman berechnet. Es stellt sich in beiden Fällen ein schwach negativer, nicht signifikanter Zusammenhang zwischen den Variablen dar. Der Korrelationskoeffizient zwischen der Anzahl der Zigaretten und den Aphthen pro Schub beträgt: $r_s(46) = -0,195$, $p = 0,097$ (1-seitig). Für den Zusammenhang zwischen der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und Aphthenschüben pro Jahr beträgt $r_s(46) = -0,151$, $p = 0,158$ (1-seitig).

Zusammenhang Aphthenschübe pro Jahr und Aphthen pro Schub

Bei der gleichzeitigen Beobachtung der „Dauer der Aphthenerkrankung“, „Aphthenschübe pro Jahr“, „Aphthen pro Jahr“ und der „Häufigkeit weiterer Manifestationen“ der befragten Patienten stellte sich heraus, dass kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Merkmalen festzustellen war (Tabelle 10).

Tabelle 10. Korrelation der Merkmale „Dauer der Aphthenerkrankung“, „Aphthenschübe pro Jahr“, „Aphthen pro Jahr“ und „Häufigkeit weiterer Manifestationen“.

			Anzahl der gleichzeitig auftretenden Symptome	Aphthenschübe pro Jahr	Aphthen pro Schub	Wann traten Aphthen auf
Spearman-Rho	Anzahl der gleichzeitig auftretenden Symptome	Korrelationskoeffizient	1,000	,060	,171	-,087
		Sig. (1-seitig)	.	,346	,128	,283
		N	46	46	46	46
	Aphthenschübe pro Jahr	Korrelationskoeffizient	,060	1,000	,138	-,271*
		Sig. (1-seitig)	,346	.	,180	,034
		N	46	46	46	46
	Aphthen pro Schub	Korrelationskoeffizient	,171	,138	1,000	,165
		Sig. (1-seitig)	,128	,180	.	,136
		N	46	46	46	46
	Wann traten Aphthen auf	Korrelationskoeffizient	-,087	-,271*	,165	1,000
		Sig. (1-seitig)	,283	,034	,136	.
		N	46	46	46	46

*. Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (einseitig).

Es lässt sich feststellen, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Anzahl der weiteren Manifestationen und den drei Indikatoren der Aphthenerkrankung gibt. Der einzig signifikante Zusammenhang tritt

zwischen der Dauer des Auftretens von Aphthen und den Aphthenschüben pro Jahr auf: $r_s(46) = -0,271$, $p = 0,034$ (1-seitig).

Die Abb. 12 zeigt den Zusammenhang der Merkmale „Aphthenschübe pro Jahr“ und „Anzahl Aphthen pro Schub“. Bei 8 Patienten mit bis zu 3 Schüben pro Jahr waren ausschließlich solitäre Aphthen vorhanden, 1 Patient gab immer multiple Aphthen während eines Schubes an. In der Gruppe der Patienten, deren Rezidivhäufigkeit größer als 3-mal pro Jahr ist, gaben 8 Patienten immer multiple Aphthen an, lediglich 4 Patienten beobachteten jeweils solitäre Aphthen während eines Schubes.

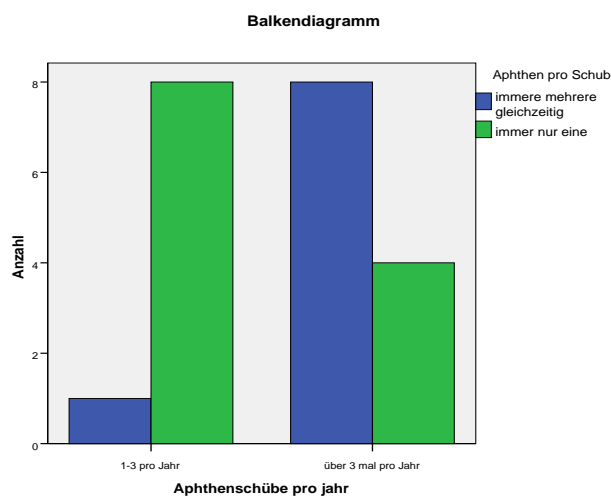


Abb. 12. Aphthenschübe pro Jahr in Abhängigkeit von der Anzahl der Aphthen

Im folgenden Abschnitt werden die Merkmale „Aphthenschübe pro Jahr“ und „Wann traten Aphthen auf“ mit einzelnen Manifestationen kreuztabellarisch dargestellt. Mittels eines Chi-Quadrat- Tests wurde überprüft, ob ein Zusammenhang zwischen beiden Variablen besteht. (Tabelle 11, Tabelle 12)

Kreuztabellen: Aphthenschübe pro Jahr“ und einzelne Manifestationen (Tabelle 11)

a) Entzündung der Augen

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Entzündung der Augen	Ja	Anzahl	3	0	3
		% von Entzündung der Augen	100,0%	,0%	100,0%
	Nein	Anzahl	24	18	42
		% von Entzündung der Augen	57,1%	42,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	18	45
		% von Entzündung der Augen	60,0%	40,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,143(b)	1	,143		
Kontinuitätskorrektur(a)	,729	1	,393		
Likelihood-Quotient	3,207	1	,073		
Exakter Test nach Fisher				,264	,206
Zusammenhang linear-mit-linear	2,095	1	,148		
Anzahl der gültigen Fälle	45				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,20.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = über 3 mal pro Jahr	1,750	1,347	2,274
Anzahl der gültigen Fälle	45		

Das Ergebnis des Chi- Quadrat- Tests auf Unabhängigkeit der Variablen kommt zu keinem signifikanten Ergebnis, s. Fisher Exakter Test für 2*2 Tabellen (p=0,206) bei einseitiger Fragestellung.

b) Herzerkrankung

Herzerkrankung * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Herzerkrankung	Ja	Anzahl	5	2	7
		% von Herzerkrankung	71,4%	28,6%	100,0%
	Nein	Anzahl	22	17	39
		% von Herzerkrankung	56,4%	43,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	19	46
		% von Herzerkrankung	58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,552(b)	1	,457		
Kontinuitätskorrektur(a)	,106	1	,744		
Likelihood-Quotient	,573	1	,449		
Exakter Test nach Fisher				,682	,380
Zusammenhang linear-mit-linear	,540	1	,462		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,89.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Herzerkrankung (ja / nein)	1,932	,333	11,203
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = über 3 mal pro Jahr	1,266	,735	2,181
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = 1-3 pro Jahr	,655	,193	2,230
Anzahl der gültigen Fälle	46		

Der Anteil der Personen mit mehr als 3 Schüben pro Jahr an den Herzerkrankungen ist ca. doppelt so hoch wie ihr Anteil an den Personen mit 1-3 Schüben pro Jahr.

c) Husten mit Blutung

Husten mit Blutung * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Husten mit Blutung	ja	Anzahl	0	1	1
		% von Husten mit Blutung	,0%	100,0%	100,0%
	nein	Anzahl	27	18	45
		% von Husten mit Blutung	60,0%	40,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	19	46
		% von Husten mit Blutung	58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,453(b)	1	,228		
Kontinuitätskorrektur(a)	,032	1	,858		
Likelihood-Quotient	1,800	1	,180		
Exakter Test nach Fisher				,413	,413
Zusammenhang linear-mit-linear	1,421	1	,233		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,41.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = 1-3 pro Jahr	2,500	1,748	3,576
Anzahl der gültigen Fälle	46		

d) Blutzuckererkrankung

Blutzuckererkrankung * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Blutzuckererkrankung	ja	Anzahl	1	0	1
		% von Blutzuckererkrankung	100,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	26	18	44
		% von Blutzuckererkrankung	59,1%	40,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	18	45
		% von Blutzuckererkrankung	60,0%	40,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,682(b)	1	,409		
Kontinuitätskorrektur(a)	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	1,037	1	,309		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,600
Zusammenhang linear-mit-linear	,667	1	,414		
Anzahl der gültigen Fälle	45				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,40.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = über 3 mal pro Jahr	1,692	1,323	2,164
Anzahl der gültigen Fälle	45		

e) Bluterkrankung

Bluterkrankung * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Bluterkrankung	ja	Anzahl	2	0	2
		% von Bluterkrankung	100,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	25	17	42
		% von Bluterkrankung	59,5%	40,5%	100,0%
Gesamt	Anzahl		27	17	44
	% von Bluterkrankung		61,4%	38,6%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	Df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,319(b)	1	,251		
Kontinuitätskorrektur(a)	,164	1	,685		
Likelihood-Quotient	2,013	1	,156		
Exakter Test nach Fisher				,515	,371
Zusammenhang linear-mit-linear	1,289	1	,256		
Anzahl der gültigen Fälle	44				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,77.

f) Gelenkbeschwerden

Gelenkbeschwerden * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Gelenkbeschwerden	ja	Anzahl	9	5	14
		% von Gelenkbeschwerden	64,3%	35,7%	100,0%
	nein	Anzahl	18	14	32
		% von Gelenkbeschwerden	56,3%	43,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		27	19	46
	% von Gelenkbeschwerden		58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,259(b)	1	,611		
Kontinuitätskorrektur(a)	,034	1	,854		
Likelihood-Quotient	,262	1	,609		
Exakter Test nach Fisher				,749	,430
Zusammenhang linear-mit-linear	,254	1	,614		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 5,78.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Gelenkbeschwerden (ja / nein)	1,400	,383	5,123
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = über 3 mal pro Jahr	1,143	,696	1,876
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = 1-3 pro Jahr	,816	,365	1,826
Anzahl der gültigen Fälle	46		

g) Mandelentzündung

Mandelentzündung * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Mandelentzündung	ja	Anzahl	9	6	15
		% von Mandelentzündung	60,0%	40,0%	100,0%
	nein	Anzahl	17	13	30
		% von Mandelentzündung	56,7%	43,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	26	19	45
		% von Mandelentzündung	57,8%	42,2%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,046(b)	1	,831		
Kontinuitätskorrektur(a)	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,046	1	,831		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,545
Zusammenhang linear-mit-linear	,045	1	,833		
Anzahl der gültigen Fälle	45				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 0 Zellen (,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 6,33.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Mandelentzündung (ja / nein)	1,147	,325	4,045
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = über 3 mal pro Jahr	1,059	,631	1,778
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = 1-3 pro Jahr	,923	,439	1,940
Anzahl der gültigen Fälle	45		

h) Bluthochdruck

Bluthochdruck * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Bluthochdruck	ja	Anzahl	4	1	5
		% von Bluthochdruck	80,0%	20,0%	100,0%
	nein	Anzahl	23	18	41
		% von Bluthochdruck	56,1%	43,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	19	46
		% von Bluthochdruck	58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,050(b)	1	,305		
Kontinuitätskorrektur(a)	,296	1	,587		
Likelihood-Quotient	1,140	1	,286		
Exakter Test nach Fisher				,387	,302
Zusammenhang linear-mit-linear	1,027	1	,311		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,07.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Bluthochdruck (ja / nein)	3,130	,321	30,497
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = über 3 mal pro Jahr	1,426	,852	2,387
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = 1-3 pro Jahr	,456	,076	2,720
Anzahl der gültigen Fälle	46		

i) Nierenerkrankung

Nierenerkrankung mit Blut im Urin * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Nierenerkrankung mit Blut im Urin	ja	Anzahl	0	2	2
		% von Nierenerkrankung mit Blut im Urin	,0%	100,0%	100,0%
	nein	Anzahl	27	17	44
		% von Nierenerkrankung mit Blut im Urin	61,4%	38,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	19	46
		% von Nierenerkrankung mit Blut im Urin	58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,971(b)	1	,085	,165	,165
Kontinuitätskorrektur(a)	,979	1	,322		
Likelihood-Quotient	3,667	1	,056		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	2,907	1	,088		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,83.

j) Schilddrüsenerkrankung

Schilddrüsenerkrankung * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Schilddrüsenerkrankung	ja	Anzahl	2	4	6
		% von Schilddrüsenerkrankung	33,3%	66,7%	100,0%
	nein	Anzahl	25	15	40
		% von Schilddrüsenerkrankung	62,5%	37,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	19	46
		% von Schilddrüsenerkrankung	58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,831(b)	1	,176	,213	,182
Kontinuitätskorrektur(a)	,825	1	,364		
Likelihood-Quotient	1,808	1	,179		
Exakter Test nach Fisher					
Zusammenhang linear-mit-linear	1,791	1	,181		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,48.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Schilddrüsenerkrankung (ja / nein)	,300	,049	1,841
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro jahr = über 3 mal pro Jahr	,533	,168	1,696
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro jahr = 1-3 pro Jahr	1,778	,889	3,555
Anzahl der gültigen Fälle	46		

k) Hauterkrankung**Hauterkrankung * Aphthenschübe pro jahr Kreuztabelle**

			Aphthenschübe pro jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Hauterkrankung	ja	Anzahl	2	1	3
		% von Hauterkrankung	66,7%	33,3%	100,0%
	nein	Anzahl	25	18	43
		% von Hauterkrankung	58,1%	41,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	19	46
		% von Hauterkrankung	58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,084(b)	1	,772		
Kontinuitätskorrektur(a)	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,086	1	,769		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,632
Zusammenhang linear-mit-linear	,082	1	,774		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,24.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Hauterkrankung (ja / nein)	1,440	,121	17,122
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro jahr = über 3 mal pro Jahr	1,147	,495	2,654
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro jahr = 1-3 pro Jahr	,796	,155	4,099
Anzahl der gültigen Fälle	46		

1) Genitalgeschwüre

Geschwüre im Genitalbereich * Aphthenschübe pro Jahr Kreuztabelle

			Aphthenschübe pro Jahr		Gesamt
			über 3 mal pro Jahr	1-3 pro Jahr	
Geschwüre im Genitalbereich	ja	Anzahl	2	2	4
		% von Geschwüre im Genitalbereich	50,0%	50,0%	100,0%
	nein	Anzahl	25	17	42
		% von Geschwüre im Genitalbereich	59,5%	40,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	19	46
		% von Geschwüre im Genitalbereich	58,7%	41,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (2-seitig)	Exakte Signifikanz (1-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,137(b)	1	,712		
Kontinuitätskorrektur(a)	,000	1	1,000		
Likelihood-Quotient	,135	1	,714		
Exakter Test nach Fisher				1,000	,552
Zusammenhang linear-mit-linear	,134	1	,715		
Anzahl der gültigen Fälle	46				

a Wird nur für eine 2x2-Tabelle berechnet

b 2 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,65.

Risikoschätzer

	Wert	95%-Konfidenzintervall	
		Untere	Obere
Quotenverhältnis für Geschwüre im Genitalbereich (ja / nein)	,680	,087	5,306
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = über 3 mal pro Jahr	,840	,306	2,309
Für Kohorten-Analyse Aphthenschübe pro Jahr = 1-3 pro Jahr	1,235	,434	3,517
Anzahl der gültigen Fälle	46		

Kreuztabellen: „Wann traten Aphthen auf“ und einzelne Manifestationen (Tabelle 12)

a) Entzündung der Augen * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Entzündung der Augen	ja	Anzahl	1	2	0	0	0	3
		% von Entzündung der Augen	33,3%	66,7%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	10	6	9	11	6	42
		% von Entzündung der Augen	23,8%	14,3%	21,4%	26,2%	14,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	8	9	11	6	45
	% von Entzündung der Augen		24,4%	17,8%	20,0%	24,4%	13,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	6,282(a)	4	,179
Likelihood-Quotient	6,344	4	,175
Zusammenhang linear-mit-linear	2,284	1	,131
Anzahl der gültigen Fälle	45		

a 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,40.

b) Herzerkrankung * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Herzerkrankung	ja	Anzahl	2	1	1	2	1	7
		% von Herzerkrankung	28,6%	14,3%	14,3%	28,6%	14,3%	100,0%
	nein	Anzahl	9	7	8	10	5	39
		% von Herzerkrankung	23,1%	17,9%	20,5%	25,6%	12,8%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	8	9	12	6	46
	% von Herzerkrankung		23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,268(a)	4	,992
Likelihood-Quotient	,276	4	,991
Zusammenhang linear-mit-linear	,001	1	,980
Anzahl der gültigen Fälle	46		

a 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,91.

c) Husten mit Blutung * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Husten mit Blutung	ja	Anzahl	0	1	0	0	0	1
		% von Husten mit Blutung	,0%	100,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	11	7	9	12	6	45
		% von Husten mit Blutung	24,4%	15,6%	20,0%	26,7%	13,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	8	9	12	6	46
		% von Husten mit Blutung	23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	4,856(a)	4	,302
Likelihood-Quotient	3,607	4	,462
Zusammenhang linear-mit-linear	,399	1	,528
Anzahl der gültigen Fälle	46		

a 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,13.

d) Blutzuckererkrankung * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Blutzuckererkrankung	ja	Anzahl	0	0	0	1	0	1
		% von Blutzuckererkrankung	,0%	,0%	,0%	100,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	11	8	9	10	6	44
		% von Blutzuckererkrankung	25,0%	18,2%	20,5%	22,7%	13,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	8	9	11	6	45
		% von Blutzuckererkrankung	24,4%	17,8%	20,0%	24,4%	13,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,161(a)	4	,531
Likelihood-Quotient	2,889	4	,577
Zusammenhang linear-mit-linear	,699	1	,403
Anzahl der gültigen Fälle	45		

a 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,13.

e) Bluterkrankung * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Bluterkrankung	ja	Anzahl	0	0	2	0	0	2
		% von Bluterkrankung	,0%	,0%	100,0%	,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	11	8	6	11	6	42
		% von Bluterkrankung	26,2%	19,0%	14,3%	26,2%	14,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	8	8	11	6	44
	% von Bluterkrankung		25,0%	18,2%	18,2%	25,0%	13,6%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	9,429(a)	4	,051
Likelihood-Quotient	7,274	4	,122
Zusammenhang linear-mit-linear	,027	1	,871
Anzahl der gültigen Fälle	44		

a 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,27.

f) Gelenkbeschwerden * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Gelenkbeschwerden	ja	Anzahl	4	2	4	1	3	14
		% von Gelenkbeschwerden	28,6%	14,3%	28,6%	7,1%	21,4%	100,0%
	nein	Anzahl	7	6	5	11	3	32
		% von Gelenkbeschwerden	21,9%	18,8%	15,6%	34,4%	9,4%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	8	9	12	6	46
	% von Gelenkbeschwerden		23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)

Chi-Quadrat nach Pearson	4,982(a)	4	,289
Likelihood-Quotient	5,549	4	,235
Zusammenhang linear-mit-linear	,073	1	,787
Anzahl der gültigen Fälle	46		

a 6 Zellen (60,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 1,83.

g) Nierenerkrankung mit Blut im Urin * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Nierenerkrankung mit Blut im Urin	ja	Anzahl	0	0	0	1	1	2
		% von Nierenerkrankung mit Blut im Urin	,0%	,0%	,0%	50,0%	50,0%	100,0%
	nein	Anzahl	11	8	9	11	5	44
		% von Nierenerkrankung mit Blut im Urin	25,0%	18,2%	20,5%	25,0%	11,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	8	9	12	6	46
		% von Nierenerkrankung mit Blut im Urin	23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

h) Mandelentzündung * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Mandelentzündung	ja	Anzahl	4	3	3	5	0	15
		% von Mandelentzündung	26,7%	20,0%	20,0%	33,3%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	7	5	6	6	6	30
		% von Mandelentzündung	23,3%	16,7%	20,0%	20,0%	20,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	8	9	11	6	45
		% von Mandelentzündung	24,4%	17,8%	20,0%	24,4%	13,3%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,835(a)	4	,429
Likelihood-Quotient	5,665	4	,226
Zusammenhang linear-mit-linear	,689	1	,407
Anzahl der gültigen Fälle	45		

a 6 Zellen (60,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist 2,00.

i) Bluthochdruck * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Bluthochdruck	ja	Anzahl	2	0	1	2	0	5
		% von Bluthochdruck	40,0%	,0%	20,0%	40,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	9	8	8	10	6	41
		% von Bluthochdruck	22,0%	19,5%	19,5%	24,4%	14,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	8	9	12	6	46
		% von Bluthochdruck	23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	3,920(a)	4	,417
Likelihood-Quotient	4,163	4	,384
Zusammenhang linear-mit-linear	2,868	1	,090
Anzahl der gültigen Fälle	46		

a 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,26.

j) Schilddrüsenerkrankung * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Schilddrüsenerkrankung	ja	Anzahl	2	1	1	1	1	6
		% von Schilddrüsenerkrankung	33,3%	16,7%	16,7%	16,7%	16,7%	100,0%
	nein	Anzahl	9	7	8	11	5	40
		% von Schilddrüsenerkrankung	22,5%	17,5%	20,0%	27,5%	12,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	11	8	9	12	6	46
		% von Schilddrüsenerkrankung	23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	,592(a)	4	,964
Likelihood-Quotient	,594	4	,964
Zusammenhang linear-mit-linear	,147	1	,702
Anzahl der gültigen Fälle	46		

a 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,78.

k) Hauterkrankung * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Hauterkrankung	ja	Anzahl	1	1	0	1	0	3
		% von Hauterkrankung	33,3%	33,3%	,0%	33,3%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	10	7	9	11	6	43
		% von Hauterkrankung	23,3%	16,3%	20,9%	25,6%	14,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	8	9	12	6	46
	% von Hauterkrankung		23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	1,699(a)	4	,791
Likelihood-Quotient	2,566	4	,633
Zusammenhang linear-mit-linear	,476	1	,490
Anzahl der gültigen Fälle	46		

a. 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,39.

l) Geschwüre im Genitalbereich * Wann traten Aphthen auf

Kreuztabelle

			Wann traten Aphthen auf					Gesamt
			vor 20-15 Jahren	vor 14-10 Jahren	vor 9-5 Jahren	vor 5-1 Jahr	weniger als ein Jahr	
Geschwüre im Genitalbereich	ja	Anzahl	1	1	0	2	0	4
		% von Geschwüre im Genitalbereich	25,0%	25,0%	,0%	50,0%	,0%	100,0%
	nein	Anzahl	10	7	9	10	6	42
		% von Geschwüre im Genitalbereich	23,8%	16,7%	21,4%	23,8%	14,3%	100,0%
Gesamt	Anzahl		11	8	9	12	6	46
	% von Geschwüre im Genitalbereich		23,9%	17,4%	19,6%	26,1%	13,0%	100,0%

Chi-Quadrat-Tests

	Wert	df	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	2,537(a)	4	,638
Likelihood-Quotient	3,637	4	,457
Zusammenhang linear-mit-linear	,032	1	,857
Anzahl der gültigen Fälle	46		

a. 5 Zellen (50,0%) haben eine erwartete Häufigkeit kleiner 5. Die minimale erwartete Häufigkeit ist ,52.

Kasuistiken

Zwei Patienten unterzogen einer weitergehenden klinischen Untersuchung.

Fall 1:

Patient, 37 Jahre, männlich, deutschstämmig

Seit dem 7. Lebensjahr leidet der Patient an rezidivierenden oralen Aphthen, die Rezidivhäufigkeit liegt bei 2 bis 3 Aphthenschüben pro Jahr. Aphthöse Genitalulzerationen lagen nicht vor.

Eine Familienanamnese bestätigte, dass die Mutter ebenfalls an oralen Aphthen leidet.

Seit Anfang 2002 bestand eine rezidivierende Gelenkbeteiligung, vor allem der Fingergelenke und Aphthen persistieren zunehmend länger und rezidivieren monatlich. Im Zusammenhang mit den Aphthenschüben empfindet der Patient ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Abgeschlagenheit und Schwäche.

Eine augenärztliche Untersuchung ergab ein leichtes Sicca-Syndrom mit sonst ophthalmologischem Normbefund. Der anschließende Virologiefbefund zeigt einen erhöhten Titer für Coxsackievirus B3, sodass eine Infektion mit Enteroviren nicht ausgeschlossen werden kann. Der Hautbefund im August 2002 zeigt Pusteln und Follikulitiden am Körper. Das Ergebnis der Antikardiolipin–Antikörper–Bestimmung zeigt einen deutlich erhöhten Titer.

Damit war ein Morbus Adamantiades-Behçet nicht zu diagnostizieren, klinisch lag das Krankheitsbild der oralen Aphthose vor, wobei die Aphthen im Rahmen einer Coxsackievirus B3-Infektion aufgetreten haben könnten.

Fall 2:

Patient, 63 Jahre, männlich, türkischer Abstammung

Orale Aphthen rezidivieren seit 20 Jahren mit einer Häufigkeit von dreimal monatlich. In der Familienanamnese bestand kein Hinweis auf Morbus Adamantiades-Behçet oder orale Aphthen. Bei erschwerter sprachlicher Verständigung war es anzunehmen, dass der Patient eine Uveitis hatte.

Die Befunde des augenärztlichen Konsils im Mai 2003 ergaben trockene Augen und eine Sehschwäche. Hinweise auf weitere Augenveränderungen im Rahmen eines Morbus Adamantiades-Behçet fehlten.

Bei der Blutuntersuchung waren alle Parameter ohne pathologischen Befund.

Zusätzlich wurde ein Pathergietest durchgeführt, in der bei einem positiven Ergebnis am Ort eines Nadelstiches, bzw. nach Injektion von 0,1 ml Kochsalzlösung in die Haut eine Pustelbildung erfolgte.

Damit war die Diagnose eines Morbus Adamantiades-Behçet vom mukokutanen Typ und guter Prognose nach den neuen internationalen diagnostischen Kriterien zu stellen.

Assoziation von rezidivierenden oralen Aphthen und Morbus Adamantiades-Behçet

Nach unseren Ergebnissen war eine rezidivierende orale Aphthose bei einem der 46 in der Studie eingeschlossenen Patienten als Symptom eines Morbus Adamantiades-Behçet aufgetreten. Damit betrug die Gesamtprävalenz des Morbus Adamantiades-Behçet bei unseren Patienten mit rezidivierenden oralen Aphthen 2,17%. Bei den 28 Patienten mit ein mehr als dreimal pro Jahr gehäuftes Rezidiv oraler Aphthen eine Prävalenz des Morbus Adamantiades-Behçet von 3,57%.

Die spezifische Prävalenz nach den Subpopulationen unseres Kollektivs ist aus der Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13. Spezifische Prävalenz bei den Subpopulationen des untersuchten Kollektivs

Nach der Herkunft	Patienten mit Aphthen /		Pävalenz
	Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet		
Deutschland	36 / 0		< 2,78%
Übriges Europa	3 / 0		(< 33,33%)
Türkei	4 / 1		25,00%
Übriges Asien	2 / 0		(< 50,00%)
USA	1 / 0		(< 100,00%)

Nach der Bestehendauer der rezidivierenden Aphthen

Bestehen	Patienten mit Aphthen /	Prävalenz
	Patienten mit Morbus Adamantiades-Behçet	
Weniger als 1 Jahr	46 / 1	2,17%
1-5 Jahre	40 / 1	2,50%
5-9 Jahre	28 / 1	3,57%
10-14 Jahre	19 / 1	5,26%
15-20 Jahre	11 / 1	9,09%

E. Diskussion

Chronisch rezidivierende Aphthen sind eine der häufigsten Mundschleimhauterkrankungen. Sie kommen bei annähernd 20% der Bevölkerung vor (25,30). Epidemiologische Studien zeigen, dass ein Altersgipfel für die Entstehung von chronisch rezidivierenden Aphthen zwischen 10 und 19 Jahren liegt (118).

Im Rahmen der vorliegenden Studie lag das Durchschnittsalter der Patienten bei Diagnosestellung bei 40,3 Jahren, der jüngste Patient war 19 Jahre alt, der älteste Patient hatte ein Alter von 86 Jahren. Die Betrachtung des Durchschnittsalters nach Geschlecht ergab, dass männliche Patienten bei der Diagnosestellung um etwa 5 Jahre älter waren als die weiblichen Studienteilnehmer. Sie waren durchschnittlich 38,3 Jahre alt, das Durchschnittsalter der männlichen Patienten lag bei 43,5 Jahren. Zu bemerken ist, dass sich die Berechnungen des Durchschnittsalters der Patienten auf das Jahr der Diagnosestellung beziehen, ungeachtet dessen, wie hoch das Durchschnittsalter tatsächlich bei einem erstmaligen Auftreten chronisch rezidivierender Aphthen war.

Sowohl das rezidivierende Auftreten mit meist narbenloser Abheilung als auch die in der ulcerativen Phase oraler Aphthen abnehmende Schmerzempfindung scheinen für den Patienten wenig belastend zu sein. Aus diesen Gründen begeben sich vermutlich die Patienten erst bei kürzeren Zeitintervallen der Aphthenschübe, bei gleichzeitig mehreren Aphthen pro Schub und möglicherweise bei Hinzutreten weiterer Symptome erstmalig in ärztliche Behandlung, sodass die Diagnose erst Jahre nach dem erstmaligen Auftreten gestellt wird.

Bei der Geschlechterverteilung liegt eine eindeutige Tendenz zur Gynäkotropie vor. Frauen machten im Rahmen dieser Befragung mit 60,9% den größten Anteil des Kollektivs. Andere Autoren berichteten ein ähnliches Geschlechterverhältnis. Demnach sind Frauen etwa doppelt so häufig betroffen als Männer (7, 11).

Chronisch rezidivierende Aphthen können Symptom zahlreicher zugrunde liegender, systemischer Erkrankungen sein. Sie kommen bei einem *Ulcus vulvae acutum* vor, welches im akuten Stadium durch orale und genitale Aphthen gekennzeichnet ist und meist mit einer infektiösen Gastroenteritis assoziiert ist. Ebenso können sie Symptom einer zyklischen

Neutropenie, einer HIV-Erkrankung, einer gluteninduzierten Enteropathie und von entzündlichen Darmerkrankungen sein (106).

Entsprechend der aktuellen Literatur stellen orale Aphthen beim Morbus Adamantiades-Behçet mit 77% das häufigste Erstsymptom dar. Autoren aus Deutschland berichten, dass orale Aphthen in 47-86 % der Erkrankten als erstes Symptom auftreten, zugleich in 92-100% als häufigstes Symptom des Morbus Adamantiades-Behçet zu diagnostizieren ist. Genitale Ulzerationen (57-93%), Hautsymptome (38-99%) und eine Augenbeteiligung (29-100%) sind weitere häufige Symptome der Erkrankung. (136)

Da orale Aphthen nach manchen Klassifikationen der Erkrankung als obligates Symptom des Morbus Adamantiades-Behçet gelten, kann man ohne rezidivierende orale Aphthen die Diagnose Morbus Adamantiades-Behçet – mindestens bei Nutzung dieser Kriterien - nicht stellen. Nach den Internationalen Kriterien müssen die oralen Aphthen dreimal pro Jahr oder höher rezidivieren, um als Symptom bei der Diagnosestellung berücksichtigt zu werden (51). Im Rahmen dieser Studie ergab die Befragung, dass 28 der insgesamt 46 Studienteilnehmer ein Rezidiv oraler Aphthen häufiger als dreimal pro Jahr hatten (Abb. 7). Dabei war festzustellen, dass in dieser Patientengruppe etwa doppelt so häufig multiple Aphthen pro Schub beobachtet wurden, als bei Patienten mit wenigen Schüben pro Jahr, die häufiger solitäre Aphthen beschrieben (Abb. 11).

Eine hohe Rezidivhäufigkeit oraler Aphthen wird vor allem bei gleichzeitigem Vorliegen weiterer Symptome als ein warnendes Signal für die Entwicklung eines Morbus Adamantiades-Behçet betrachtet. Bang et al. fanden in einer prospektiven Studie heraus, dass nach durchschnittlich 7,7 Jahren nach dem erstmaligen Auftreten oraler Aphthen ein weiteres Symptom eines Morbus Adamantiades-Behçet auftrat (17). Dabei kam eine Augenbeteiligung nach 5,9 Jahren, Genitalulzerationen nach 7,2 Jahren und Hautmanifestationen nach 8,8 Jahren nach der Diagnosestellung chronisch rezidivierender Aphthen vor. Andere Autoren berichten über die durchschnittliche Zeitdauer zwischen Initialsymptom und Zweitsymptom in Abhängigkeit von der Art des Zweitsymptoms. Dabei beschreiben sie, dass sich nach einem Zeitintervall von 5 Jahren nach dem Erscheinen oraler Aphthen genitale Ulzerationen entwickeln, nach 5,4 Jahren eine Augenbeteiligung und nach 5,1 Jahren eine Hautmanifestation zu diagnostizieren ist (15). Sieben Prozent der Patienten mit oralen Aphthen entwickeln den vollen Symptomenkomplex des Morbus Adamantiades-Behçet (17).

In einer vergleichbaren Zeitdauer von 5 bis 9 Jahren einer Aphthenerkrankung gaben im Rahmen der Befragung unserer Studie 6 von 28 Patienten (21,43%) an ein weiteres Symptom zu haben, wobei jeweils ein Patient 2, 3 und 6 zusätzliche Symptome aufwies.

Unabhängig vom erstmaligen Auftreten oraler Aphthen gaben 14 von den insgesamt 46 Patienten an, dass ein zusätzliches Symptom neben oralen Aphthen vorliegt, 10 Patienten berichten über zwei weitere Symptome, 4 Patienten über 3 weitere Symptome und 2 Patienten über 5 beziehungsweise 6 zusätzliche Symptome. Dabei war die häufigste Zweitmanifestation gastrointestinale Beschwerden (37 %) und Tonsillitis (34,8%), gefolgt von Gelenkbeschwerden (30,4%). Augenentzündung und Genitalulzerationen wurden von 8,7% der Befragten angegeben.

Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Aphthenerkrankung und der Häufigkeit weiterer Manifestationen konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 10), wobei die Power der negativen Korrelation dieser beiden Merkmale aufgrund eines geringen Umfangs der Stichprobe niedrig ist. Dagegen konnte festgestellt werden, dass eine hohe Rezidivhäufigkeit der Aphthen mit gleichzeitigem Vorliegen weiterer Symptome assoziiert ist. Bei allen befragten Patienten, die Augenentzündung als zusätzliches Symptom angaben, lag die Rezidivhäufigkeit der Aphthen bei über 3 mal pro Jahr. Bei 71,4% der Patienten, die eine Herzerkrankung als weiteres Symptom angaben, lag die Rezidivhäufigkeit der Aphthen ebenfalls bei über 3 mal pro Jahr. Ähnlich verhielt es sich bei den Angaben über Hypertonie, Diabetes mellitus, Gelenkbeschwerden, Hauterkrankung, hämatologische Erkrankungen und Tonsillitis (Tab. 11).

Wie die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigen, gaben die befragten Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen weitere Symptome im Hinblick auf die Gesamtsymptomatik des Morbus Adamantiades-Behçet an. Von den zwei Patienten, die Symptome angaben, die das Vorhandensein eines Morbus Adamantiades-Behçet möglich machte, erfüllte nur ein Patient die Kriterien zur Diagnose eines Morbus Adamantiades-Behçet (Tabelle 13). Damit ist die Häufigkeit des Übergangs einer rezidivierenden oralen Aphthose bei unseren Patienten, die mindestens 9 Jahre nach der Auftreten der oralen Aphthen nachbeobachtet wurden, in einen Morbus Adamantiades-Behçet mit 5,26% leicht niedriger als bei den Patienten die Bang et al. aus Korea berichten (17). Andererseits war das Auftreten eines zweiten Symptoms aus dem Kreis eines Morbus Adamantiades-Behçet (21,4%) halb so hoch wie diese in der Studie von

Bang et al. (52,2%). Die Gefahr einen Morbus Adamantiades-Behçet zu entwickeln, war bei den Patienten türkischer Herkunft viel höher (25%) als bei Patienten deutscher Herkunft (<2,8%).

F. Zusammenfassung

Hintergrund und Ziele

Chronisch rezidivierende Aphthen sind eine der häufigsten Mundschleimhautrekrankungen. Sie sind solitäre oder multipel auftretende entzündliche Läsionen, die von einer Fibrinmembran bedeckt und von einem hyperämischen Hof umgeben sind. Nach ihrem Erscheinungsbild lassen sich Typus minor, Typus major und herpetiforme Aphthen unterscheiden.

Die Ätiologie der rezidivierenden Aphthen bleibt bis heute ungeklärt, jedoch können chronisch rezidivierende Aphthen Symptom zahlreicher zugrunde liegender, systemischer Erkrankungen sein. Beim Morbus Adamantiades-Behçet, welches als eine systemische polysymptomatische Erkrankung vom Typ einer Systemvaskulitis definiert ist und vor allem im östlichen Mittelmeerraum und im Fernen Osten endemisch auftritt, stellen chronisch rezidivierende Aphthen das obligate Symptom und in den meisten Fällen das Initialsymptom der Erkrankung dar.

Da es keine eindeutigen Laborparameter gibt, die die Diagnose eines Morbus Adamantiades Behçet sichern, wird sie nach klinischen Kriterien anhand eines Symptomenkomplexes gestellt.

Ziel der vorliegenden Studie war es, den langfristigen Verlauf chronisch rezidivierender Aphthen im Hinblick auf den Gesamtsymptomenkomplex des Morbus Adamantiades-Behçet zu betrachten. Dabei wurden Patienten, bei denen orale Aphthen diagnostiziert wurden, nach weiteren Symptomen befragt.

Methode

An der Studie nahmen 46 Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen teil. Diese wurden gebeten, einen Fragebogen zu beantworten, der neben den üblichen Patientendaten Angaben enthielt, die sowohl auf ihr Aphthenleiden, als auch auf weitere Symptome bezüglich das Vorhandensein eines Morbus Adamantiades-Behçet zielte. Die Auswertung des Fragebogens erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS für Windows.

Ergebnisse

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 40,3 Jahre. Männliche Studienteilnehmer waren im Durchschnitt um etwa 5 Jahre älter als die weiblichen Patienten. Es lag eine eindeutige Gynäkotropie vor. Frauen waren mit 60,9 % häufiger vertreten als die männlichen Patienten. Der überwiegende Teil der Patienten stammte aus Deutschland. Knapp ein Viertel der Befragten waren asiatischer und amerikanischer Herkunft, sowie aus übrigen europäischen Staaten.

Am häufigsten wurde das erstmalige Auftreten chronisch rezidivierender Aphthen vor 1 bis 5 Jahren beschrieben. Innerhalb dieses Zeitraumes entwickelte diese Gruppe von Patienten maximal 6 weitere Symptome. 9 Patienten gaben an, dass sie seit 5 bis 9 Jahren an oralen Aphthen litten. In dieser Patientengruppe wurden bis zu 6 zusätzliche Symptome angegeben. Bei 8 Patienten traten rezidivierende Aphthen vor 10 bis 14 Jahren erstmalig auf, diese Studienteilnehmer gaben bis zu 4 weitere Symptome an. Bei 11 Patienten traten orale Aphthen seit 15 bis 20 Jahren auf, wobei hier bis zu 5 weitere Symptome vorhanden waren. Sechs Patienten beschrieben das erstmalige Auftreten oraler Aphthen vor mindestens 21 Jahren. Innerhalb dieses Zeitraumes entwickelten sie bis zu 4 zusätzliche Symptome.

Geordnet nach der Häufigkeit wurden folgende Symptome angegeben:

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, Tonsillitis, Gelenkbeschwerden, Herzerkrankungen und Schilddrüsenerkrankungen. Augenentzündungen, Genitalulcerationen und eine hämatologische Erkrankung wurden mit gleicher Häufigkeit angegeben. Weniger häufig beschrieben Patienten Hautveränderungen, eine Nierenerkrankung und einen Diabetes mellitus. 2,2% der Studienteilnehmer hatten bisher Husten mit blutigem Sputum. Ein Zusammenhang zwischen der Dauer der Aphthenerkrankung und der Häufigkeit weiterer Manifestationen konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

Bezüglich der Anzahl der Aphthen pro Schub gaben 12 Patienten an, dass sich immer nur eine Aphthe entwickelte, bei 9 Patienten waren immer mehrere Aphthen pro Schub vorhanden, 25 Patienten beschrieben manchmal solitäre und manchmal multiple Aphthen pro Schub.

Bei über der Hälfte der befragten Patienten lag die Rezidivhäufigkeit höher als dreimal innerhalb eines Jahres.

Bei einem Patienten konnte ein Morbus Adamantiades-Behçet diagnostiziert werden.

Schlussfolgerung

Die Studie konnte zeigen, dass Patienten mit chronisch rezidivierenden Aphthen weitere Symptome entwickelten, die dem Symptomenkomplex des Morbus Adamantiades-Behçet zugeordnet werden können. Allerdings nur ein kleiner Teil dieser Patienten entwickeln tatsächlich einen Morbus Adamantiades-Behçet.

G. Anhang

Fragebogen

1. Geburtsdatum

2. Geburtsort

(falls Ihr Geburtsort innerhalb Deutschlands ist, bitte weiter mit Frage 3.)

2a. Geben Sie bitte Geburtsort und -land an,
falls dies außerhalb Deutschlands liegt

.....

2b. Wie alt waren Sie, als Sie nach
Deutschland gekommen sind?

.....

2c. Befinden sich zurzeit

Geschwister nein ja > Anzahl

Eltern..... nein ja > Vater (Alter:.....)
> Mutter (Alter:.....)

Kinder..... nein ja > Anzahl
in Ihrem Geburtsland?

3. Welchen Beruf üben Sie aus? selbständig angestellt beamtet
 Rentner sonstige in Ausbildung

Allgemeine Angaben

1. Sind Sie Raucher?..... nein ja

falls ja: in welchem Alter haben Sie angefangen zu rauchen?

wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? 1-10 11-20 >21

hat sich Ihr Zigarettenkonsum in letzter Zeit verändert?

- ja, ich rauche mehr als früher
 ja, ich rauche weniger als früher
 unverändert

2. Wie oft putzen Sie Ihre Zähne pro Tag? / Tag

3. Leiden Sie an Zahnfleischbluten? nein ja

4. Wie häufig leiden Sie an grippalen Infekten pro Jahr? . / Jahr

5. Haben Sie bisher Husten mit Blutungen gehabt?nein ja

6. Haben sich Ihre Eßgewohnheiten in den letzten nein ja
 Jahren geändert?

(z.B. wegen bestehender Zuckerkrankheit, Diäten,
 Unverträglichkeiten, usw.)

7. Sind Sie zur Zeit in ärztlicher Behandlung?..... nein ja

falls ja: a) an welcher Krankheit leiden Sie?

.....

b) seit wann bestehen diese Beschwerden?

c) wie wurden diese bisher behandelt?

Medikamentenein ja

falls ja: wie heißen diese Medikamente?

.....

Operation.....nein ja

d) nehmen Sie diese Medikamente heute noch ein?.... nein ja

8. Nehmen Sie außer den oben aufgeführten Medikamenten noch weitere Medikamente ein?

nein ja > welche?

9. Bitte geben Sie an, ob Sie an einer der unten aufgeführten Krankheit leiden:

zutreffendes bitte ankreuzen und Jahr der Diagnosestellung, bzw. des

Krankheitsbeginns angeben. z.B.: *Blutzuckerkrankheit*.....

nein ja > □□□□

Blutzuckerkrankheit..... nein. ja > □□□□

Bluterkrankung..... nein. ja > □□□□

Herzkrankheiten..... nein. ja > □□□□

Allergien..... nein. ja > □□□□

> ist ein Allergiepaß vorhanden?

nein ja

falls ja: wogegen sind Sie allergisch?

Gelenkbeschwerden..... nein. ja > □□□□

falls ja: an welchen Gelenken treten die Beschwerden

bevorzugt auf?

.....

Rheuma..... nein. ja > □□□□

Mandelentzündung..... nein. ja > □□□□

falls ja: wie häufig leiden Sie an Mandelentzündung im Jahr?

1-2/Jahr 3-5/Jahr >6/Jahr

haben Sie als Kind häufig an Mandelentzündung gelitten?

1-2/Jahr 3-5/Jahr >6/Jahr

Bluthochdruck..... nein. ja > □□□□

Nierenerkrankung
mit Blutungen im Urin..... nein ja >

Magen-Darm-
Beschwerden..... nein.. ja >

falls ja: Sodbrennen..... selten gelegentlich häufig

Magenschmerzen/-druck
nach Nahrungsaufnahme.. nein.... ja

vor Nahrungsaufnahme.... nein.... ja

Durchfälle..... nein..... ja

Schilddrüsenerkrankung..... nein... ja >

Hauterkrankungen..... nein... ja >
in Form von knotenartigen rötlichen
Schwellungen an Armen/ Beinen

Schmerzhafte Geschwüre im
Genitalbereich..... nein... ja >

einmalig mehrmals

Besteht bei Ihnen ein Mangel an:

Eisen..... nein.... ja >

Folsäure..... nein.... ja >

Vitaminen..... nein... ja >

Entzündung der Augen..... nein..... ja >

falls ja: kennen Sie den Namen der Augenerkrankung?

.....

Aphthen

1. Wann traten Aphthen zum erstenmal auf? Vor etwa Jahren

2. Geben Sie bitte spezielle Zustände an,
die bei Ihnen Aphthen verursachen:

- a) bestimmte Nahrungsmittel: scharfe Speisen...
Nüsse.....
Zitrusfrüchte.....
Sonstige
b) Streßsituationen.....
c) vor der Menstruation.....
d) nach der Menstruation.....
e) während eines grippalen Infekts...
f) sonstige.....
g) keine erkennbaren Zustände.....
-

3. Wieviele Aphthen treten während eines Schubes auf?

- immer nur eine Aphthe
 immer mehrere Aphthen gleichzeitig
 manchmal eine manchmal mehrere Aphthen
-

4. An welchen Bereichen der Mundhöhle treten die Aphthen vermehrt auf?

- Lippen
 Wangeninnenseite
 Zunge
 verschiedene Stellen der Mundhöhle
-

5. Wie oft leiden Sie an Aphthen pro Jahr?

- 1-3 x pro Jahr
 > 3 x pro Jahr
-

6. Haben sich die Zeitabstände, in der die Aphthen wiederkehren, in letzter Zeit

nein ja > Geschwister.....
Eltern.....
Kinder.....

H. Literaturverzeichnis

1. Adamantiades B: Schwere Komplikationen des Zentralnervensystems bei rezidivierender Iritis mit Hypopyon. *Deltion Ellikinis Ophthalmologikis Etairias*, 1958 ; 26:199-202
2. Adamantiades B : La thrombophlebite comme quatrieme symptome de l`iritis recidivante a hypopyon. *Ann Oculist (Paris)*, 1946; 179:143-148
3. Adamantiades B : Sur un cas d`iritis a hypopyon recidivant. *Ann Oculist (Paris)*, 1931; 168 :271-278
4. Adamantiades B : Ein Fall von rezidivierender Iritis mit Hypopyon. *Archia Iatrikis Etairias*, Athen, 1930; 586
5. Adamantiades B: Le symptome complex de l`uveite recidivante a hypopyon, 1953 ; 186:846-856
6. Akman- Demir G, Serdaloglu P, Tasci B : Clinical patterns of neurological involvement in Behçet`s disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behçet Study Group. *Brain* 1999; 122(Pt11):2171
7. Akpolat T, Akkoyunulu M, Akpolat I, et al: Renal Behçet`s disease; a cumulative analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 31-317
8. Allen NB: Miscellaneous vasculitic syndromes including Behçet`s disease and central nervous system vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 1993;5:51
9. Alpsyoy E, Er H, Durusoy C, Yilmaz E: The Use of Sucralfate Suspension in the treatment of Oral and Genital Ulceration of Behçet`s disease. *Arch Dermatol* 1999; 135:529-32
10. Alpsyoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE (2007): Mucocutaneous lesions of Behçet`s disease. *Yonsei Med J* 48:537-585

11. Antoon JW, Miller RL: Aphthous ulcers- a review of the literatur on etiologie, pathogenesis, diagnosis and treatment. JADA 1980; 101:803-808
12. Aoki K, Ohno S: Studies on the constitution and past history of patients with Behçet`s disease. Acta Soc Ophthalmol Jpn, 1972; 76:1608-12
13. Arbesfeld SJ, Kurban AK: Behçet`s disease. New perspective on an enigmatic syndrome. J Am Acad Dermatol, 1988; 19:767-779
14. Axell T, Henricsson V: Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. Scand J Dent Res 93:239-242, 1985
15. Bang D, Han Yoon K, Chung HG, et al : Epidemiological and clinical features of Behçet`s disease in Korea. Yonsei Med J 1997; 38:428-36
16. Bang D, Chung YS, Haam IB, Lee ES, Lee S: The Influence of Pregnancy on Behçet`s disease. Yonsei Med J Dec 1997, 38(6), 437-431
17. Bang D, Hur W, Lee E, Lee S: Prognosis and Clinical Relevance of Recurrent Oral Ulceration in Behçet`s Disease. The Journal of Dermatology,1995;22:926-929
18. Behçet H: Über rezidivierende, aphthöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre am Mund am Auge und an den Genitalien. Dermatol Wochenschr, 1937; 105:1152-1157
19. Blüthe L: Zur Kenntnis des rezidivierenden Hypopyons. Med Inaug.-Dissertation, Heidelberg, 1908
20. Borer H, Rüttimann S, Kätterer CH: Zerebrale Sinusvenenthrombose bei Morbus Behçet. Schweiz. Med.Wschr.,1991;121: 788-792
21. Bradbury ZG, PalaliZ, Cengiz M, Oezdemir IA: Die vaskulären Läsionen des Morbus Behçet. Vasa 20 (1991), 181-185

22. Chajek T, Fainarn M: Behçet`s disease: report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine* 1975; 54:179-96
23. Chamberlain MA : Behçet`s Syndrome in 32 patients in Yorkshire. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 491-9
24. Chang HK, Kim Ju, Cheons KS, Chung HR, Lee KW, Lee IH: HLA-B51 and ist allelic types in association with Behçet`s disease and recurrent aphthous stomatitis in Korea. *Clin Exp Rheumatol*, 2001; 19(Suppl.24): 31-5
25. Corell RW, Wescott WB, Jensen JL: Recurring, painfiul oral ulcers. *J Am Dent Assoc* 1981; 103:497-8
26. Dascalopoulos N: Sur deux cas d`uveite recidivante. *Ann Oculist (Paris)*, 1932;169: 387 -393
27. Dilsen N, Konice M, Aral O, Ocal L, Inanc M, Gul A: Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet`s disease. Confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Ann Rheum Dis*, 1993; 52:823-825
28. Djawari D: Morbus Behçet. Untersuchungen zur Klinik, Differentialdiagnose und Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart New York, 1984
29. Efthimiou J, Harikumar MK, Knight RA, Snaith ML: Inappropriate periphereal blood lymphocyte responses to herpes viruses in patients with Behçet`s syndrome. *Immunol Letters*, 1984; 8:317-318
30. Embil JA, Stephens RG, Manuel FR: Prevalence of recurrent herpes labialis and aphthous ulcers among young adults on six continents. *Can Med Assoc J*, 1975; 113:627-30
31. Erkan F: Pulmonary involvement in Behçet`s disease. *Curr Opin Pulm Med*, 1999; 5:314
32. Fahra S, Al-Shunbaili A, Hussein JM, et al. Behçet`s syndrome: A report of 41 patients

- with an emphasis on neurologic manifestations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998; 64:382
33. Falk K, Röttschke O, Takiguchi M, Gnau V, Stefanovic S, Jung G, Rammensee H-G: Peptide motifs of HLA-B51, -B52 and -B78 molecules, and implications for Behçet's Disease. *Int Immunol*, 1995; 7:223-228
34. Feigenbaum A: Description of Behçet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases. *Br J Ophthalmol*, 1956; 40:355-357
35. Field EA, Allan RB: Oral ulceration- aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. Review Article, *Aliment Pharmacol Ther*, 2003; 18(10): 949-62
36. Fronimopoulos J, Lambrou N, Laskaratos J, Tourmousis A: Der Augenarzt B. Adamantiades und die Geschichte des "Adamantiades- Behçet- Syndroms". *Klin Mbl Augenheilk*, 1988; 193:651-655
37. Ghate JV, Jorizzo JL: Behçet's Disease and Complex Aphthosis. *Continuing Medical Education. J Am Acad Dermatol*, 1999; 40(1):1-18
38. Gilbert W: Über chronische Verlaufsformen der metastatischen Ophthalmie („Ophthalmia lenta“). *Arch Augenheilk*, 1925; 96:119-130
39. Gilbert W: Über rezidivierende eitrige Iridozyklitis („I.septica“) und ihre Beziehungen zur septischen Allgemeinerkrankung. *Arch Augenheilk*, 1920; 86:29-36
40. Goldeli O, Ural D, Komsuoglu B, et al: Significance of QTc prolongation on ventricular arrhythmias in patients with left ventricular hypertrophy secondary to essential hypertension. *Int J Cardiol*, 1997; 61:55
41. Graykowski EA, Barile MF, Lee WB, Stanley HR: The Clinical, Therapeutic, and Histopathologic Aspects of Aphthous Stomatitis. *J.A.M.A.*, 1966; 196:637-644

42. Greenspan D, Greenspan JS: Oral manifestations of HIV infection. *AIDS Clin Care*, 1997; 9(4):29-33
43. Gurcun C, Ercan E, Ceyhan C, et al: Cardiovascular involvement in Behçet`s disease. *JPN Heart J*, 2002; 43:389
44. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü: Clinical Manifestations of Behçet`s Disease: An Analysis of 2147 Patients. *Yonsei Med Dec* 1997; 38(6): 423-7
45. Gül A: Behçet`s disease: An update on the pathogenesis. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 2001; 19(Suppl.24):6-12
46. Gül A, Inanc M, Ocal L, Aral O, Konice M: Familial aggregation of Behçet`s disease in Turkey. *Ann Rheum Dis*, 2000; 59:622-5
47. Hornstein OP: Erkrankungen des Mundes. Ein interdisziplinäres Handbuch und Atlas.(1996) Kap.17: Durch Aphthen geprägte Erkrankungen. Kohlhammer, Stuttgart, S. 313-323
48. Hornstein OP: Aphthae and aphthous lesions of the mouth mucosa. *HNO*, 1998; 46(2):102-11
49. Huong DL, Wechsler B, Papo T, et al: Endomyocardial fibrosis in Behçet`s disease. *Ann Rheum Dis*, 1997; 56:205
50. Iamaroon A, Chaimano S, Linpisarn S, Pongsiriwet S, Phornphutkul: Detection of *Helicobacter pylori* in recurrent aphthous ulceration by nested PCR. *J Oral Sci*, 2003; 45(2):107-10
51. International Study Group for Behçet`s disease: Criteria for diagnosis of Behçet`s disease. *Lancet*, 1990; 335: 1078-1080
52. Jaber L, Milo G, Halpern GJ, Krause I, Weinberger A: Prevalence of Behçet`s disease in

- an Arabic Community in Israel. *Ann Rheum Dis*, 2002; 61:365-366
53. Janin J: Memores et observations anatomique, physiologique et physiques sur l'œil et sur maladies qui affectent cet organe. Freres Perisse Lyon P.F. Didot, Paris, 1972; 412-414
54. Jawad ASM, Goodwill CJ: Behçet's disease with erosive arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1986; 45:961-962
55. Jorizzo JL: Behçet's disease: an update based on the 1985 international conference in London. *Arch Dermatol*, 1986; 122:556-8
56. Jünemann G, Reich H, Huismans H: Zum Behçet Syndrom. *Klein Mbl Augenheilk*, 1971; 159:274-276
57. Kaatz M, Görnig M, Bocker T, Zouboulis ChC, Wollina U: Spätmanifestation eines Morbus Adamantiades- Behçet Patienten mit kardialer Beteiligung und letalem Ausgang. *Dtsch med Wschr*. 123, 1998; 217-222
58. Kalayciyan A, Zouboulis CC (2007): An Update on Behçet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 21:1-10
59. Kalayciyan A, Orawa H, Fimmel S, Perschel FH, Gonzales JB, Fitzner RG, Orfanos CE, Zouboulis CC (2007): Nicotine and biochanin A, but not cigarette smoke, induce anti-inflammatory effects on keratinocytes and endothelial cells in patients with Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 127:81-89
60. Kalbian SJ, Challis MT: Behçet's disease. Report of twelve cases with three manifesting as papilledema. *Am J Med*, 1970; 49:823-829
61. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A: Streptococcal Infection in the Pathogenesis of Behçet's Disease and Clinical Effects of Minocycline on the Disease Symptoms. *Yonsei Med*, 1997; 38(6): 444-54
62. Kang SJ, Kim HB: Behçet's disease in Korea. *J Korean Ophthalmol Soc*, 1992; 33:

332-341

63. Katzenellenbogen J, Feuermann EJ: Beitrag zum M. Behçet (Die Bedeutung der spezifischen Hyperreaktivität und der Behçetin Reaktion). *Hautarzt*, 1965; 16: 13-18
64. Kerr AR, Ship JA: Management strategies for HIV- associated aphthous stomatitis. *Am J Clin Dermatol*, 2003; 4(10):669-80
65. Khandwala A, Richard G, Van Inwegen, Michael CA: 5% Amlexanox oral paste, a new treatment for recurrent minor aphthous ulcers. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997; 83(2):222-30
66. Kim NH, Yang ICH, Kim SM, Bang DS: Behçet`s arthritis. *J Korean Orthop Assoc*, 1993; 28:1890-1897
67. Kim HJ, Bang D, Lee SH, Yang DS, Kim DH, Lee KH, Lee S, Kim HB, Hong WP: Behçet`s syndrome in Korea: a look at the clinical picture. *Yonsei Med J*, 1988; 29:72-78
68. Kim HB: Ophthalmologic Manifestation of Behçet`s Disease. *Yonsei Med J*, 1997; 38(6):390-4
69. Koc Y, Güllü I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, Batman F, Kansu T, Balkanci F, Akkaya S, Telatar H, Zileli T: Vascular involvement in Behçet`s disease. *J Rheumatol*, 1992; 19:402-10
70. Kötter I, Dürk H, Saal JG, Eckstein A, Zierhut M, Fierlbeck G: Morbus Behçet. Epidemiologie, Verlauf thrapeutische Optionen. *Dtsch med Wschr*, 1996; 121:382-388
71. Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, Zouboulis CC, Foerster MH: Longterm visual Prognosis of patients with ocular Adamantiades- Behçet`s disease treated with interferon-Alpha- 2a. *J Rheumatol* 2008 May;35(5):896-903, Epub 2008 Apr. 15

72. Krause L, Altenburg A, Bechrakis NE, Willerding G, Zouboulis CC, Foerster MH: Intraocular surgery under systemic interferon alpha therapy in ocular Adamantiades- Behçet`s disease. *Graefe`s Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:1617-1621
73. Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis CC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH: Ocular involvement in Adamantiades- Behçet`s disease in Berlin, Germany. *Graefe`s archive for clinical and experimental ophthalmology*, 11.4.2008
74. Lee SK, Lee J: Behçet`s disease- A Rheumatologic Perspective. *Yonsei Med*, 1997; 38(6):395-400
75. Lee KH, Chung HS, Bang D, Lee S: Behçet`s disease sera containing anti-endothelial cell antibodies promote adhesion of T lymphocytes to cultured human dermal microvascular endothelial cells. *Yonsei Med J*, 1999; 40:152-158
76. Lee KS, Kim SJ, Lee BC, Yoon DS, Lee WJ, Chi HS: Surgical Treatment of Intestinal Behçet`s disease. *Yonsei Med*, 1997; 38(6):455-60
77. Lee S: Chair`s summary; Behçet`s disease. Paper presented at The 18th World Congress of Dermatology. New York, Parthenon Publishing Company, 1992; 1073-1076
78. Lehner T, Barnes CG: Criteria for diagnosis and classification of Behçet`s syndrome. In: Lehner T, Barnes CG (eds), *Behçet`s syndrome*. Acad Press, London, 1979; 1-12
79. Lewkowicz N, Lewkowicz P, Kurnatowska A, Bamasik M, Cedzynski M, Swierzko A, Lauk- Puchala B, Tchorzewski H: Innate immune system is implicated in recurrent aphthous ulcers pathogenesis. *J Oral Pathol Med*, 2003; 32(8):475-81
80. Livneh A, Zaks N, Katz J, Langevitz P, Shemer J, Pras M: Increased prevalence of joint manifestations in patients with aphthous stomatitis (RAS). *Clin Exp Rheumatol*, 1996; 14(4):407-12
81. Mamo JG: The rate of visual loss in Behçet`s disease. *Arch Ophthalmol*, 1970; 84:

451 -452

82. Main DM, Chamberlain MA: Clinical differentiation of oral ulceration in Behçet`s disease. *Br J Rheumatol*, 1992; 31:767-770
83. Mangelsdorf HC, White WL, Jorizzo JL: Behçet`s disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement. *J Am Acad Dermatol*, 1992; 34:745-750
84. Mason RM, Barnes CG: Behçet`s syndrome with arthritis. *Ann Rheum Dis*, 1969; 28: 95-103
85. Mishima S, Masuda K, Izawa Y, Mochizuki M: Behçet`s disease in Japan: Ophthalmologic aspects. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1979; 77:225-233
86. Mizoguchi M, Matsuki K, Mochizuki M, et al.: Human leukocyte antigen in Sweet`s syndrome and its relationship to Behçet`s disease. *Arch Dermatol*, 1988; 124:1069-73
87. Mizushima Y: Streptococcus and Behçet`s disease. In: O`Duffy JD, Kokmen E (Eds): *Behçet`s Disease: Basic and Clinical Aspects*. New York, Marcel Dekker, Inc., 1991: 421-6
88. Narikawa S, Suzuki Y, Takahashi M, Furukawa A, Sakane T, Mitsushima Y: Streptococcus oralis previously identified as uncommon "Streptococcus sanguis" in Behçet`s disease. *Arch Oral Biol*, 1995; 40:685-690
89. Nazarro P: Cutaneous manifestations of Behçet`s disease. In: Monacelli M, Nazarro P, editors. *International symposium of Behçet`s disease in Rome*. Basel: S Karger, 1966; 15-41
90. Neumann I: Die Aphthen am weiblichen Genitale. *Wien klin Rundsch*, 1895; 9:289-290

91. Nittayanata W, Jealae S, Chngpanich S: oral lesions in Thai heterosexual AIDS patients: a preliminary study. *Br Dent J*, 1997; 182:219-21
92. Oezger ZG, Palali Z, Cengiz M, Oezdemir IA: Die vaskulären Läsionen des Morbus Behçet. *Vasa*, 1991; 20:181-185
93. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M: Close Association of HLA-Bw 51 with Behçet`s disease. *Archh Ophthalmol*, 1982;100:1455-8
94. O`Duffy JD: Behçet`s syndrome. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 10th ed, 1993;29:206
95. O`Duffy JD: Behçet`s disease. *Curr Opin Rheumatol*, 1994;6:39
96. Orfanos CE, Garbe C, in Kooperation mit Tebbe B, Zouboulis ChC, Blume- Peytavi U, Gollnick H: Therapie der Hautkrankheiten einschließlich Andrologie, Phlebologie, Proktologie, pädiatrische Dermatologie, tropische Dermatosen und Venerologie. Springer, Berlin Heidelberg New York. Kap. 24: Aphthen und Morbus Adamantiades- Behçet, S. 577-91
97. Oshima Y, Shimuzu T, Yokohari R, et al: Clinical studies on Behçet`s syndrome. *Ann Rheum Dis* , 1963 ; 22 :36-45
98. Page NGR, Thomson A, James DG : Behçet`s disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*, 1982; 102:174-177
99. Pena M, Garcia- Alegria J, Garcia- Fernandez F, Arnalich F, Barbara FJ, Vasquez JJ: Mitral and aortic regurgitation in Behçet`s syndrome. *Ann Rheum Dis*, 1985; 44:637-639
100. Piskin S, Sayan C, Durukan N, Senol M: Serum iron, ferritin, folic acid, and vitamin B12 levels in recurrent aphthous stomatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002; 16(1):66-7
101. Planner H, Remenovskiy F: Beiträge zur Kenntnis der Ulzerationen am äußeren

- weiblichen Genitale. Arch Dermatol Syph (Berl), 1922;140:162-188
102. Reichart PA, Gelderblom HR: Die HIV- Infektion und ihre orale Manifestationen. Aktuelles Wissen Hoest, 1998
103. Reichart PA: Oral mucosal lesions in a representative cross-sectional study ??? Germans. Community Dent Oral Epidemiol, 2000; 28(5): 390-8
104. Reis W: Augenerkrankung und Erythema nodosum. Klin Mbl Augenheilk, 1906;44: 203-206
105. Rizvi SW, McGrath Jr H: The therapeutic effect of cigarette smoking on oral/ genital aphthosis and other manifestations of Behçet`s disease. Clin Exp Rheumatol,2001;19(5 Suppl 24):77-8
106. Rogers RS: Recurrent Aphthous Stomatitis in the Diagnosis of Behçet`s Disease. Yonsei Med J, 1997;38(6):370-9
107. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G: Behçet`s disease.N Engl J Med, 1999; 335:1078-1080
108. Saylan T, Urgancioglu M, Akarcay K, Bozan G: General data of the patients with Behçet`s disease.1979, In: Dilsen N, Konice M, Övül C (eds): Behçet`s disease. International Congress Series 467, Excerpta Medica, Amsterdam Oxford, pp 130-132
109. Saylan T: Life story of Dr. Hulusi Behçet. Yonsei Med J, 1997; 38(6):327-32
110. Schaefferbeke T, Gilroy CB, Bebear C, Dehais J, Taylor-Robinson D: Mycoplasma fermentans in joints of patients with rheumatic arthritis and other joint disorders. Lancet, 1996; 347:1418
111. Scherrer MA, Vitral N, Bambirra E, Orefice F: Histologic and clinical study of pathergy in Behçet`s disease in Brazil. Paper presented at The Sixth International Conference on

Behçet`s Disease. Paris Elsevier Science Publishers BV, 1993;363-366

112. Serdaroglu P: Behçet`s disease and the nervous system. *J Neurol*, 1998; 245:197
113. Sharquie KE, Al-Araji A, Hatem A: Oral pathergy test in Behçet`s disease. *British Journal of Dermatology*, 2002; 146:155-174
114. Shasy RG, Ridley MB: Aphthous ulcers: a difficult clinical entity. *Am J Otolaryngol*, 2000; 21(6):389-93
115. Shigeta T: Recurrent iritis with hypopyon and its pathological findings. *Acta Soc Ophthalmol Jap*, 1924; 28:516-522
116. Shimuzu T, Ehrlich GE, Inaba G, et al: Behçet`s disease (Behçet`s syndrome). *Semin Arthritis Rheum*, 1979; 8:223-260
117. Shimuzu T, Inaba G: Epidemiological studies on Behçet`s disease in Japan. *J Jpn Rheum Assoc*, 1976; 16:224-260
118. Ship JA, Chavez EM, Doerr PA, Henson BS, Sarmadi M. *Quintessenz Int*. 2000; 31(2): 95-112
119. Stricker H, Salvetti M: Seltene vaskuläre Komplikation des Morbus Behçet (sogeannter Angiobehçet). *Schweiz med Wschr*, 1989;119:1290-1295
120. Tang L, Ma L, Liu N: Effects of psychosocial factors on recurrent aphthous ulcer. *Hua Xi Kon Qiang Yi Xue Za Zhi*, 2001; 19(2):102-3
121. Thome A, Aoun N, El-Rassi B, Ghayad E: Vascular manifestations of Behçet`s disease. Eighteen cases patients. *Joint Bone Spine*, 2003; 70(5):384-9
122. Touraine A: L`aphthose. Grande aphthose. *Bull Soc Dermatol Syph*, 1941; 48:61-103

123. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC: Twenty eight cases of Juvenile-Onset Adamantiades- Behçet Disease in Germany. *Dermatology*, 1999;199:15-19
124. Tugal- Tutkun I, Urgancioglu M: Childhood- onset uveitis in Behçet`s disease: a descriptive study. *Am J Ophthalmol*, 2003;136(6):1114-9
125. Tüzün Y, Yazici H, Pazarli H, Yalcin B, Yurdukal S, Muftuoglu A: The usefulness of the nonspecific skin hyperreactivity (the pathergy test) in Behçet`s disease in Turkey. *Acta Derm Venerol (Stockh)*, 1979; 59:77-79
126. Verpilleux M, Bastuji-Garin S, Revuz J: Comparative Analysis of Severe Aphthosis and Behçet`s Disease: 104 Cases. *Dermatology* 1999; 198:247-251
127. Victoria JM, Kalapothakis E, Silva Jde F, Gomez RS: *Helicobacter pylori* DNA in recurrent aphthous stomatitis. *J Oral Pathol Med*, 2003; 32(4):219-23
128. Waidelich RM, Brunschweiger SM, Schmeller NT: Urethrovaginale Fistel bei Morbus Behçet. *Urologe*, 1994;33:163-166
129. Weusten BL, van de Wiel A: Aphthous ulcers and vitamin B12 deficiency. *Neth J Med*, 1998; 53(4):172-5
130. Wewe H: Über rezidivierende allergische Staphylokokkenuveitis. *Arch Augenheilk*, 1923;93:14-18
131. Wong RC, Ellis CN, Diaz LA: Behçet`s disease. *Int J Dermatol*, 1984;23:25-33
132. Yurdukal S, Günaydin I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarli H, Özyazgan Y, Yazici H : The prevalence of Behçet`s syndrome in northern Turkey. *J Rheumatol*, 1988;15:820-822
133. Zizic TM, Stevens MB: The arthropathy of Behçet`s disease. *John Hopkins Med J*, 1975;164:51-56

134. Zouboulis CC, Kurz K, Bratzke B, Orfanos CE: Morbus Adamantiades-Behçet. Nekrotisierende Systemvaskulitis mit letalem Ausgang. *Hautarzt*, 1991;42:451-454
135. Zouboulis CC: Morbus Adamantiades-Behçet. Klinische und experimentelle Befunde von 53 Patienten aus dem Berliner Raum. Habilitationsschrift (1995), Universitäts-Hautklinik und Poliklinik, Klinikum Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin
136. Zouboulis CC: Epidemiology of Adamantiades-Behçet`s disease. *Ann Med Intern*, 1999; 150:488-489
137. Zouboulis CC: Pathogenesis of Adamantiades-Behçet`s disease. *Med Microbiol Immunol*, 2003; 192:149-155
138. Zouboulis CC, Turnbull JR, Mühlenradt PF: High seroprevalence of anti-mycoplasma fermentans antibodies in patients with malignant aphthosis. *J Invest Dermatol*, 2003; 121:211-212
139. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thouas B, Kaklamanis P (2003): Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of Adult patients with Adamantiades- Behçet`s disease in Greece. *Clin Exp Rheumatol* 21(suppl 30):S19-S26
140. Zouboulis CC (2002): Benedictos Adamantiades and his forgotten contributions to Medicine. *Eur J Dermatol* 12:471-474
141. Zouboulis CC, Kaklamanis P (2003): Early descriptions of Adamantiades- Behçet`s Disease. *Ann Rheum Dis* 67:691-692
142. Zouboulis CC, Turnbull JR, Mühlradt PF (2003): Association of Mycoplasma fermentans With Adamantiades- Behçet`s disease. In: Zouboulis CC (ed) Adamantiades- Behçet`s Disease. Kluwer/Plenum, London Amsterdam, pp 191-194
143. Zouboulis CC, Keitel W (2002) A historical review of early descriptions of Adamantiades

Behçet's disease. *J Invest Dermatol* 119:201-205

144. Zouboulis CC (2008) Adamantiades-Behçet disease. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds) *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7th ed, McGraw Hill, New York Chicago, pp 1620-1626

I. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Prof. Dr. Christos C. Zouboulis und Herrn Prof. Dr. Peter A. Reichart für die Überlassung dieses Themas danken.

Frau Dr. Gudrun Bethke möchte ich ganz besonders für die kompetente und schnelle Betreuung, und dafür, dass sie immer Zeit für mich erübrigt hat, danken.

J. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Erklärung

Ich, Tarkan Toker, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Longitudinale Untersuchung chronisch rezidivierender Aphthen, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Datum 20.07.2009

Unterschrift

