

Aus der Hochschulambulanz und Klinik für Augenheilkunde
der Medizinischen Fakultät Charité–Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Morbus Adamantiades Behçet:
Ophthalmologisch-klinische
Verlaufsbeobachtungen von 140 Patienten
im Zeitraum von 1982-2006**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité–Universitätsmedizin

Berlin

von

Anne-Katrin Köhler

aus Eisenach

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. M. H. Foerster
 2. Prof. Dr. med. C. C. Zouboulis
 3. Priv.-Doz. Dr. med. K.-M. Kreusel

Datum der Promotion: 19. September 2008

1	Das Krankheitsbild des Morbus Adamantiades Behçet	7
1.1	Einleitung und Zielsetzung	7
1.2	Historischer Rückblick	8
1.3	Epidemiologie	10
1.3.1	Geographische Verteilung.....	10
1.3.2	Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter	11
1.3.3	Krankheitsverlauf	11
1.4	Klinik	12
1.4.1	Mukokutane Manifestationen.....	12
1.4.2	Okuläre Manifestationen	13
1.4.3	Beteiligung anderer Organsysteme	15
1.5	Ätiologie und Pathogenese	17
1.5.1	Genetische Disposition.....	17
1.5.2	Infektiöse Hypothese.....	18
1.5.3	Autoantigene	19
1.5.4	Immunologische Konzepte.....	19
1.5.5	Neutrophile Granulozyten, Monozyten und Komplementfaktoren.....	21
1.5.6	Andere mögliche pathogene Faktoren.....	21
1.6	Klassifikation und Diagnosestellung	22
1.7	Medikamentöse Therapie	24
1.7.1	Kortison.....	24
1.7.2	Mydriatika	25
1.7.3	Antimetabolite.....	25
1.7.4	Calcineurininhibitoren.....	26
1.7.5	Alkylantien	26
1.7.6	Interferon- α	27

1.7.7	TNF- α -Antikörper.....	28
1.7.8	Weitere Medikamente	28
1.8	Chirurgische Therapie	29
1.9	Prognose	29
2	Eigene Untersuchungen	31
2.1	Vorstellung des Patientenkollektivs	31
2.2	Epidemiologische Parameter	32
2.3	Klinische Parameter	32
2.3.1	Okuläre Befunde	32
2.3.2	Dermatologische Befunde und allgemeine Manifestationen	33
2.3.3	Medikamente	34
2.4	Statistische Verfahren zur Auswertung der Ergebnisse	34
3	Ergebnisse	36
3.1	Epidemiologische Parameter	36
3.1.1	Prävalenz	36
3.1.2	Geschlechtsverteilung und Alter bei Ersterkrankung.....	37
3.1.3	Alter bei Zweitmanifestation.....	38
3.1.4	Weitere Altersverteilungen	39
3.1.5	Dauer bis Zweitmanifestation, bis Vollerkrankung und bis Diagnosestellung	40
3.1.6	Familiäres Vorkommen der Erkrankung.....	42
3.2	Dermatologische und allgemeine Manifestationen	43
3.2.1	Erstmanifestation.....	43

3.2.2	Zweitmanifestation.....	44
3.2.3	Dauer bis Diagnosestellung.....	45
3.2.4	Art und Häufigkeit mukokutaner Manifestationen	46
3.2.5	Nicht-dermatologische Manifestationen	48
3.2.6	HLA B51	51
3.3	Augenmanifestation	52
3.3.1	Alter bei Augenerstmanifestation.....	53
3.3.2	Augenerstmanifestation.....	54
3.3.3	Okuläre Komplikationen im Rahmen des Morbus Adamantiades Behçet.....	56
3.3.4	Augenoperationen	59
3.4	Okuläre Rezidive	60
3.5	Medikamente	61
3.6	Visusverläufe.....	62
3.6.1	Visusverläufe bei unterschiedlichem Beobachtungsbeginn.....	63
3.6.2	Visusdifferenzen bei unterschiedlichem Geschlecht.....	64
3.6.3	Visusdifferenzen bei unterschiedlicher Nationalität	66
4	Diskussion	68
4.1	Epidemiologische Daten.....	68
4.1.1	Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter	69
4.2	Klinik.....	70
4.2.1	Art der Erstmanifestation	70
4.2.2	Mukokutane und allgemeine Manifestationen	71
4.2.3	Familienanamnese	72
4.2.4	HLA B51	73
4.2.5	Einfluss der Erstmanifestation auf die Dauer der Diagnosestellung.....	73
4.2.6	Einfluss von Geschlecht und Nationalität auf die Diagnosestellung	74

4.3	Okuläre Manifestation	75
4.3.1	Alter bei Augenerstmanifestation.....	75
4.3.2	Augenerstmanifestationen.....	76
4.3.3	Okuläre Komplikationen.....	76
4.3.4	Operative okuläre Eingriffe.....	78
4.3.5	Okuläre Rezidive.....	79
4.4	Visusverläufe	79
4.4.1	Visusverläufe bei unterschiedlichem Beobachtungsbeginn.....	80
4.4.2	Visusdifferenzen bei unterschiedlichem Geschlecht.....	80
4.4.3	Visusdifferenzen bei unterschiedlicher Nationalität.....	80
5	Zusammenfassung.....	82
6	Abkürzungen und Visuseinteilung.....	84
7	Abbildungsverzeichnis.....	86
8	Tabellenverzeichnis.....	88
9	Literaturverzeichnis.....	89
10	Eigene Veröffentlichungen.....	102
11	Lebenslauf.....	104
12	Danksagung.....	105
13	Eidesstattliche Erklärung.....	107

1 Das Krankheitsbild des Morbus Adamantiades Behçet

1.1 Einleitung und Zielsetzung

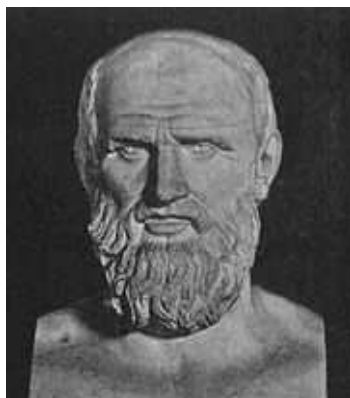
Der Morbus Adamantiades Behçet (MAB) ist eine chronisch progrediente Vaskulitis vom multisystemischen Typ. Die Erkrankung ist klinisch gekennzeichnet durch das rezidivierende Auftreten von oralen Aphthen, Genitalulzera und Uveitis. Endemisch tritt der MAB im östlichen Mittelmeerraum sowie im Mittleren und Fernen Osten auf, dieses Ausbreitungsgebiet entspricht der „antiken Seidenstraße“. In Deutschland ist die Erkrankung selten, sie wird jedoch in Zukunft aufgrund der gesteigerten Migration immer mehr an Bedeutung gewinnen. Studien über den MAB sind in der Bundesrepublik hauptsächlich auf rheumatologische oder dermatologische Bereiche beschränkt. Es existieren keine epidemiologischen Daten über okuläre Manifestationen in Deutschland. In dieser Arbeit werden erstmalig in Deutschland Verläufe des MAB aus ophthalmologischer Sicht dargestellt. Berlin eignet sich durch den hohen Anteil der Bevölkerung, die aus den Gebieten entlang der Seidenstraße stammen, ausgezeichnet zur Erfassung neuer epidemiologischer Daten.

In der vorliegenden Studie werden:

- epidemiologische Daten und genaue Verläufe der okulären Symptomatik für den Morbus Adamantiades Behçet im deutschsprachigen Raum anhand eines Patientenkollektivs im Zeitraum zwischen 1982 und 2006 erfasst
- mögliche Unterschiede in der klinischen Symptomatik und den Krankheitsverläufen bei den Patienten verschiedener Herkunft und unterschiedlichen Geschlechts aufgezeigt
- sowie der Einfluss von Geschlecht, Herkunft der Patienten und der Beginn des Beobachtungszeitraums auf den Visusverlauf dargestellt.

1.2 Historischer Rückblick

Die vermutlich ersten Aufzeichnungen über diese Erkrankung findet man in der Antike bei Hippokrates von Kos, der in seinem siebten Fall des dritten EPIDEMION-Buch Symptome beschreibt, die den Kardinalsymptomen des Morbus Adamantiades Behçet sehr ähnlich sind⁹⁷:



Ἦσαν δὲ καὶ ἄλλοι πυρετοί, περὶ ὧν γε-
γρίψεται. στόματα πολλοῖσιν ἀφθώδεα, ἐλκώδεα.
ρεύματα περὶ αἰδοῖα πολλὰ, ἐλκώματα, φύματα
ἔξωθεν, ἔσωθεν· τὰ περὶ βουβῶνας. ὀφθαλμῖαι
ὕγραί, μακροχρόνιοι μετὰ πόνων. ἐπιφύσεις βλεφά-
ρων ἔξωθεν, ἔσωθεν, πολλῶν φθείροντα τὰς ὄψιας,
ἃ σῦκα ἐπονομάζουσιν. ἐφύετο δὲ καὶ ἐπὶ τῶν
ἄλλων ἐλκείων πολλὰ καὶ ἐν αἰδοίοισιν. ἄνθρακες
πολλοὶ κατὰ θέρος καὶ ἄλλα, ἃ σήψ καλεῖται.
ἐκθύματα μεγάλα. ἔρπητες πολλοῖσι μεγάλοι.

Abbildung 1: Hippokrates Büste aus⁸¹

Abbildung 2: Originaltext III. Epidemion-Buch aus²⁸⁷

„Es gab auch andere febrile Erkrankungen, die im folgenden beschrieben werden. Der Mund vieler Patienten war von aphthösen Ulzerationen befallen. Um die Genitalien waren viele purulente Geschwüre sowie Furunkel außerhalb und innerhalb und um die Leisten zu sehen. Dazu gab es eine wässrige Augenentzündung mit chronischem Verlauf und Schmerzen sowie Wucherungen an den Augenlider- außerhalb und innerhalb- die das Sehvermögen vieler Patienten minderten. Diese Läsionen werden mykotische Veränderungen genannt. Reichliche Wucherungen wuchsen auch auf den anderen Ulzerationen, besonders auf den Geschwüren im Genitalbereich. Viele Karbunkel wuchsen im Sommer sowie andere Läsionen, die septische Läsionen genannt werden. Es gab auch große Ekthyma und große herpetische Veränderungen bei vielen Patienten²⁹².“

In der Neuzeit berichtete Benediktos Adamantiades (1875-1962), ein griechischer Ophthalmologe, von einem jungen Mann mit ähnlichen Manifestationen. Im Jahre 1930, auf der Jahrestagung der ärztlichen Vereinigung in Athen, beschrieb er in einem Vortrag, dass dieser innerhalb von 3 Jahren an einer Thrombophlebitis des linken Unterschenkels sowie an einer rezidivierenden Iritis mit Hypopyon beider Augen erkrankte, die durch eine Opticusatrophie im Verlauf zur Erblindung führte. Außerdem litt der Patient an einer rezidivierenden oralen Aphthose, an vernarbenden Genitalulzera und einer sterilen Hydarthrose¹⁰⁰. Erstmals wurden in diesem Vortrag die Augensymptome, die oralen Aphthen und die Genitalulzera miteinander in

Verbindung gebracht und einem Krankheitsbild zugeordnet. Dieser Fall wurde 1931 in der französischen Zeitschrift „Annales d'Oculistique“ veröffentlicht⁶. Sechzehn Jahre später fügte er eine vaskuläre Beteiligung hinzu und klassifizierte mit der okulären, mukokutanen und systemischen Variante unterschiedliche Manifestationsformen⁵. Er wies in seinen Arbeiten darauf hin, dass die Krankheit entweder viele Jahre monosymptomatisch bleibt, oder bereits zu Beginn die polysymptomatische Form auftreten kann und Augenbeteiligungen sowie schlechtere Prognosen häufiger bei Männern vorzufinden sind. Die okuläre Symptomatik, Adamantiades Hauptsymptom, eine rezidivierende Hypopyoniritis hinterlässt Dauerschäden und führt im Laufe der Zeit zur Erblindung.

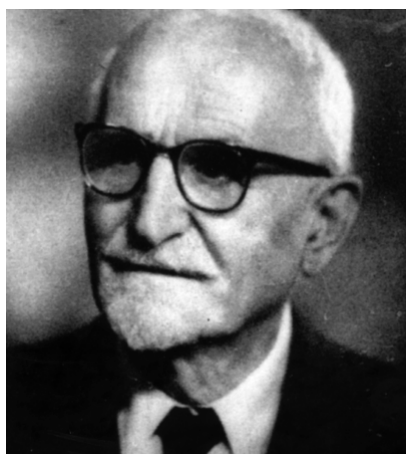


Abbildung 3: Benediktos Adamantiades aus²⁸⁸



Abbildung 4: Hulûsi Behçet aus²¹⁵

Der türkische Dermatologe Hulûsi Behçet präsentierte 5 Jahre später in einer Sitzung der Dermatologischen Gesellschaft von Istanbul eine 34 jährige Patientin mit Läsionen am Mund, an den Genitalien und an den Augen, die seit 7 Jahren rezidivierend auftraten. Er veröffentlichte seine Beobachtungen im Jahre 1937 in der Dermatologischen Wochenschrift³⁶. Bei histologischen Untersuchungen der oralen Läsionen fand Behçet Elementarkörperchen und äußerte den Verdacht einer viralen Genese^{35,36}. Behçet veröffentlichte in den kommenden 3 Jahren mehrere Publikationen mit Krankheitsbeschreibungen von 5 weiteren Patienten, in welchen er weiterhin seine Überzeugungen von der Eigenständigkeit der multisymptomatischen Erkrankung, ebenso wie die virale Genese vertrat und damit die Aufmerksamkeit der wissenschaftlichen Gesellschaft auf dieses rätselhafte Krankheitsbild zog²⁸⁷. Verschiedene neuzeitliche Autoren haben eine Vielzahl von wenn auch häufig unvollständigen Beschreibungen des Krankheitsbildes publiziert. Von allen in Tabelle 1 aufgeführten Wissenschaftlern vor 1931 ist Gilbert als einer der wichtigsten zu werten, der als erster die

okuläre Entzündung mit Symptomen an anderen Körperteilen in Verbindung brachte¹⁰⁰. In seinen Augen war die Erkrankung nicht als eine lokale ophthalmologische Entzündung zu sehen, es handelte sich seiner Meinung nach um eine Form der Septikämie, weshalb er sie als „septische Iritis“ und etwas später „Ophthalmia lenta“ bezeichnete^{103,104}. Ein weiterer Vertreter der Neuzeit, der die nosologischen Zusammenhänge zwischen mukokutaner Aphthosis und generalisierter Aphthosis im Sinne einer progredient verlaufenden schweren Allgemeinerkrankung („grande aphtose“) erkannte, war im Jahre 1941 der Pariser Dermatologe Touraine²⁴⁶. Er fasste 274 Fälle nichtinfektiöser Aphthenerkrankungen mit Einbeziehung rezidivierender Hypopyon-Iritiden zusammen als „Aphthose généralisé“.

Autoren	Jahr	Beschreibung
Hippokrates von Kos ⁹⁷	460-377 v. Christi	Orogenitale Aphthosis, Iridozyklitis und kutane Symptomatik
Janin ¹²¹	1772	Rezidivierende Iritis mit Hypopyon
Reis ²⁰⁵	1906	Rezidivierende Iritis mit Erythema nodosum und Arthritis
Blüthe ⁴¹	1908	Rezidivierende Hypopyoniritis, Arthritis, Orchitis, mukokutane Manifestationen
Gilbert ^{103,104}	1920-1925	Ophthalmia lenta (rezidivierende Iridozyklitis mit akneiformen Hautveränderungen und Fieber)
Planner, Remenowski ²⁰⁰	1922	Orogenitale Aphthen und doppelseitige Iritis
Wewe ²⁶⁵	1923	Rezidivierende Hypopyoniritis, Arthritis, Pyodermien und ZNS-Manifestationen
Shigeta ²²⁴	1924	Hypopyoniritis mit mukokutanen sowie genitalen Ulzerationen; 1. Veröffentlichung in Japan
Adamantiades ⁶	1931	Rezidivierende Hypopyoniritis, orogenitale Aphthosis und kutane Symptomatik (Thrombophlebitiden, Erythema nodosum, sterile Pusteln); Eingrenzung als eigenständiges Krankheitsbild
Dascalopoulos ⁶⁶	1932	zwei ähnliche Fälle bestätigen Adamantiades Befunde
Behçet ³⁶	1937	Trisymptomenkomplex (aphtöse Geschwüre im Mund, genitale Ulzerationen, Iridozyklitis) begleitet von Erythema nodosum und rheumatoider Arthritis
Touraine ²⁴⁶	1941	„Grande aphtose“
Adamantiades ⁵	1946	vaskuläre Manifestationen als weiteres Krankheitssymptom

Tabelle 1: Historische Darstellung des MAB

1.3 Epidemiologie

1.3.1 Geographische Verteilung

Der MAB tritt vermehrt im östlichen Mittelmeerraum^{19,280}, im Mittleren und Fernen Osten auf. Man findet diese Erkrankung hauptsächlich in Ländern entlang der antiken Seidenstraße^{27,254}. In Europa^{17,59,84,214}, im übrigen asiatischen Raum¹⁸, in Amerika^{83,159} und in Australien²⁵⁸ wird der MAB dagegen selten beobachtet. Die höchste Prävalenz mit ca. 370 Patienten auf 100 000

Einwohner wurde für den Ostteil der Türkei beschrieben^{27,280}. In Deutschland liegt die Prävalenz zur Zeit bei 0,72 pro 100 000 Einwohner¹⁹². Untersuchungen aus Japan zeigen, dass die Erkrankungshäufigkeit ein Nord-Südgefälle aufweist, wobei die höchste Prävalenz von 30/100 000 Einwohner auf der Insel Hokkaido zu finden ist¹⁷¹.

1.3.2 Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter

Der MAB zeigte in früheren Veröffentlichungen ein Androtropie^{58,170}. In den letzten 20 Jahren kam es jedoch immer mehr zum Angleichen des Verhältnisses^{108,216}. In Ländern entlang der Seidenstraße ist das Verhältnis von Mann zu Frau etwa 2-10:1 (m:w), je mehr man jedoch in Richtung Nordwesteuropa und USA kommt kann man eine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts beobachten^{182,250}. Familiäre Beteiligung ist häufig bei Patienten in Korea (15,4%), wogegen japanische oder chinesische Patienten nur in 2,2-2,6% der Fälle eine positive Familienanamnese aufweisen. Im Allgemeinen kann man sagen, dass man bei Patienten aus Israel, der Türkei oder aus arabischen Ländern häufiger eine familiäre Beteiligung beobachten kann als bei Patienten aus Europa²⁸⁴. Unabhängig von Geschlecht oder Herkunft beginnt die Erkrankung meist im dritten Lebensjahrzehnt. Es wird allerdings auch ein sehr früher^{101,247} und später Beginn in der Literatur beschrieben²⁶⁴. Obwohl genitale Ulzera und Erythema nodosum häufiger bei Frauen vorkommen, übertrifft das männliche Geschlecht die Frauen was die Schwere jeder Manifestation betrifft. Das Auftreten okulärer, neurologischer und vaskulärer Manifestationen wird häufiger bei Männern beobachtet^{108,188,252}. Männliche Patienten erkranken früher am MAB und weisen eine höhere Prävalenz für eine Beteiligung der Augen auf. Sie haben häufig schon zu Beginn eine schlechtere Sehschärfe^{211,250}. Vor allem junge Männer aus der Türkei, dem Mittleren und Fernen Osten sowie aus Japan haben aggressive und schwere Verläufe, wogegen Schwarzafrikaner eher zu mukokutanen Manifestation neigen^{119,201,252,281}. Die Anzahl der Patienten mit einem juveniler MAB, definiert durch Auftreten erster Symptome vor dem 16. Lebensjahr, variiert stark in den unterschiedlichen Ländern. In Japan haben ca. 1,5% der Patienten einen juvenilen MAB, in Deutschland sind 10,7% der Patienten betroffen und in Israel erkranken 44,1% aller Patienten vor dem 16. Lebensjahr²⁸⁴.

1.3.3 Krankheitsverlauf

Zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Ausbildung des vollen Symptomenkomplexes liegen je nach Studie 0-38 Jahre¹⁴. Die Erkrankung wird meist erst Jahre nach Auftreten erster Symptome diagnostiziert. Die Zeitspanne bis zur Diagnosestellung liegt

zwischen 1 Jahr in Israel, 3 Jahren in Deutschland, 6 Jahre in der Türkei und in Japan wurde der Morbus Adamantiades Behçet erst durchschnittlich 5-15 Jahre nach Erstmanifestation festgestellt²⁸⁴. Orale Aphthen stellen weltweit das häufigste Erstsymptom dar (47-86%). Andere Symptome wie genitale Ulzera, Hautmanifestationen (insbesondere Erythema nodosum), okuläre Beteiligung, Arthropathie, vaskuläre Manifestationen sowie neurologische Beteiligung können ebenfalls den Beginn der Erkrankung signalisieren²⁸⁴. Der Beginn der okulären Symptomatik liegt im 3. oder 4. Lebensjahrzehnt^{18,234}. In einer großen Studie von Tugal-Tutkun et al. traten die ersten Augenmanifestationen bei Männern mit 28,5 Jahren und bei Frauen mit 30,2 Jahren auf²⁵⁰. Es wird jedoch auch ein juveniler Beginn der Uveitis mit durchschnittlich 13 Jahren beschrieben²⁵¹. Bei monokulärem Beginn der Erkrankung dauert es durchschnittlich 2 Jahre bis zur Manifestation am anderen Auge^{40,198}.

1.4 Klinik

1.4.1 Mukokutane Manifestationen

Zu den obligaten Manifestationen der Erkrankung zählen rezidivierende *orale Aphthen*, die meist auch das erste Symptom darstellen^{11,61,108,219}. Die Schleimhautdefekte sind meist unterschiedlich groß, scharf begrenzt, mit fibrinösen Exsudaten bedeckt und von einem hyperämischen Hof umgeben. Aufgrund der Schmerzhaftigkeit der Aphthen haben die betroffenen Patienten oft erhebliche Einschränkungen bei der Nahrungsaufnahme. Diese Effloreszenzen können einzeln oder multipel auftreten und befallen die Lippen-, Wangen- und Zungenschleimhaut sowie das Zahnfleisch¹⁰². Selten, in besonders schweren Fällen, findet man Aphthen im Bereich des Larynx, Pharynx oder am Kehledeckel^{14,102,225}. Die Mundschleimhautdefekte bleiben etwa 1-2 Wochen bestehen und heilen meist ohne Narbenbildung ab. Rezidive treten von einmal wöchentlich bis dreimal jährlich auf und bei einigen Patienten gibt es kaum symptomfreie Intervalle.

Genitale Ulzera gehören zu den zweithäufigsten Manifestationen^{11,102,182}. Sie imponieren meist größer und tiefer als orale Aphthen. Prädilektionsstellen beim Mann sind Scrotum und Penis und bei der Frau die Vulva⁶¹. Die wie ausgestanzt wirkenden Ulzera heilen aufgrund der Tiefe oft narbig ab und können in seltenen Fällen zum Einengen des Introitus führen. Sie rezidivieren jedoch nicht so häufig wie orale Ulzerationen^{58,123}.

Weitere kutane Manifestationen, die im Rahmen des MAB auftreten sind Papeln, Pusteln, Pyodermien, Abszesse, Ulzerationen, Erythema nodosum sowie superfizielle Thrombophlebitiden^{38,102}. Diese Manifestationen rezidivieren zusammen mit anderen

Symptomen und heilen je nach Tiefe der Läsionen als Restitutio ad integrum oder narbig ab. Perianale Aphthen als kutane Manifestation sind bei Erwachsenen selten und kommen meist beim juvenilen MAB vor^{90,147}.

Nach den Kriterien der International Study Group ist die kutane Hyperreaktivität wegweisend für die Diagnosestellung des MAB¹. Nach einer intrakutanen Injektion von physiologischer Kochsalzlösung mit einer 20 G Nadel ohne vorherige Hautdesinfektion kommt es bei Patienten mit kutaner Hyperreaktivität zu einer Papel- bzw. Pustelbildung innerhalb von 12 - 48 Stunden nach Injektion. Diese Reaktion ist meist nur während eines akuten Krankheitsschubes positiv, in Remission oder unter immunsuppressiver Therapie wird das Pathergie-Phänomen negativ⁴⁶. Neuere Studien ergaben, dass keine Korrelation zwischen dem Vorliegen eines positiven Pathergie-Tests und dem Schweregrad mukokutaner Manifestation besteht¹⁴¹. Die Tatsache, dass auch Patienten mit Pyoderma gangraenosum, rheumatoider Arthritis und Herpes genitales sowie gesunde Testpersonen eine positive Reaktion zeigen, belegt, dass das Pathergie-Phänomen nur wegweisend und nicht pathognomisch für MAB ist^{13,202,212}.

1.4.2 Okuläre Manifestationen

Zu den okulären Manifestationen des MAB gehören rezidivierende Iridozyklitiden, Hypopyoniritis oder Panuveitis. Bei mehr als 50% der Patienten sind okuläre Manifestationen nachweisbar (in 70-90% der Fälle bei männlichen Individuen). Augenbeteiligungen wurden häufiger bei Patienten beschrieben, die das HLA B 51 Merkmal aufwiesen²⁸⁹. Ein einseitiger Befall wird bei 20% beobachtet, bei 80% sind beide Augen betroffen. Okuläre Manifestationen sind besonders häufig bei türkischen und japanischen Patienten. Die Augenbeteiligung ist bei 1/5 der Patienten das erste Symptom des MAB. Initial kommt es meist zu einseitiger Entzündung der vorderen Augenabschnitte, wogegen im Verlauf häufig der Glaskörper sowie die hinteren Augenabschnitte beider Augen betroffen sind. In der Regel dauert es 2-3 Jahre vom Beginn der Erkrankung bis zum Auftreten erster okulärer Manifestation¹⁴⁸. Eine Entzündung des vorderen Augenabschnittes beobachtet man häufiger bei Frauen, wogegen eine Panuveitis eher bei Männern zu finden ist²⁵⁰. Zu den Symptomen einer akuten anterioren Uveitis gehören verschwommenes Sehen, periorbitale Schmerzen, Photophobie, Reizmiosis und Tränenfluss. Im Spaltlampenlicht werden innerhalb der vorderen Augenkammer Zellen und Proteine sichtbar, die aus den entzündlich veränderten Gefäßen ausgetreten sind. Dies bezeichnet man als Tyndall-Phänomen. Durch die Reizmiosis hat die Irisrückfläche oder der Pupillenrand Kontakt mit der Linsenvorderfläche und es kann zu Verklebungen, so genannten hinteren Synechien führen.

Nach rezidivierenden Iritisschüben kann es zu Verziehung der Pupille kommen. Bei einer vollständigen, entzündlich bedingten Verklebung der Pupille mit der vorderen Linsenfläche (Seclusio pupillae) kann das Kammerwasser nicht mehr aus der hinteren in die vordere Augenkammer abfließen, die Iris wölbt sich napfkuchenartig nach vorn und die Folge ist ein sekundäres Winkelblockglaukom. Ebenso können sich periphere vordere Synechien und Irisatrophie entwickeln. Ein Hypopyon, als Zeichen einer massiven Leukozyten-Reaktion in der Augenvorderkammer, findet man nur bei ungefähr 6% der Patienten mit okulärem Behçet, womöglich aufgrund der raschen Diagnosestellung und des frühzeitigen Therapiebeginns^{40,203}. Vaskulitische Attacken der Netzhaut sind die meist gefürchteten Komplikation beim MAB. Die häufigsten Befunde sind Vitritis und eine retinale Perivaskulitis (meist die venösen Gefäße betreffend). Bei einer aktiven Periphlebitis kann es zu einem thrombotischen Gefäßverschluss mit oder ohne Ischämie der Makula kommen. Ein weiterer häufiger Befund ist eine Retinitis mit solitär oder multilokulär vorkommenden gelblich weißen Infiltraten innerhalb der Retina mit undeutlicher Begrenzung, die der Netzhaut ein wolkiges Aussehen verleihen und die retinalen Gefäße verschleiern²⁵⁰. Diese Veränderungen heilen unter Bildung von chorioretinalen Narben ab. Massive dunkle retinale Exsudate betreffen die äußeren Retinaschichten und sind assoziiert mit Gefäßverschlüssen. Diese okklussive Form der Retinitis ist laut Ermakova häufiger bei HLA B 51 positiven Patienten⁸⁹. Zusätzlich kommt es während der akuten Phase der Erkrankung zu generalisierten Leckage der retinalen Gefäße, mit diffusem Ödem der Netzhaut, einer Papillenschwellung, venöser Blutstase und intraretinalen Hämorrhagien²⁰. Eine intermediäre Uveitis (Vitritis) ist charakterisiert durch zelluläre Infiltrationen, welche sich innerhalb des ganzen Glaskörpers oder meist in hinteren Abschnitten verteilen, in Abwesenheit von fokalen Läsionen der Retina. Behçet Patienten mit Beteiligung der hinteren Augenabschnitte stellen sich mit einem schmerzlosen Abfall der Sehschärfe oder mit Schleiersehen vor. Die Schwere und die Anzahl der wiederkehrenden Vaskulitiden bestimmen das Ausmaß der bleibenden strukturellen Veränderungen, und damit den Grad des irreversiblen Visusverlustes⁹². Häufige Komplikation des okulären MAB sind Schäden im Bereich der Makula, der restlichen Retina, des Nervus Opticus⁴². Die intraretinalen Entzündungsherde heilen häufig narbig ab und nicht selten kommt es zu bleibenden Gefäßverschlüssen im Anschluss der Vaskulitis. Aufgrund rezidivierender Entzündungen kommt es bei vielen Patienten zu einem zystoiden Makulaödem. Dieses verschwindet in einigen Fällen unter einer Behandlung mit Azetolamid oder es schreitet fort bis zu einem chronisch persistenten Makulaschaden mit strukturellen Veränderungen^{150,223}. Der intraokuläre Druck von Behçet Patienten kann aufgrund der Kammerwassersekretion ansteigen

oder erhöht sein, weil Entzündungszellen das Trabekelmaschenwerk verstopfen. Weitere Ursachen für ein Sekundärglaukom sind: Trabekulitis, fortgeschrittene hintere Synechien (Iris bombata), periphere anteriore Synechien, Neovaskularisationen oder Langzeit-Cortisongabe²⁶⁶. Eine große Studie von Elgin et al. zeigte kürzlich, dass ungefähr 11% der Patienten mit MAB ein Sekundärglaukom entwickeln⁸⁶. Zur Kataraktentwicklung kommt es während des entzündlichen Verlaufs der Erkrankung oder als Folge der systemischen oder topischen Steroidgabe. Die hintere subkapsuläre Katarakt zählte zu den häufigsten Formen, andere Formen, wie anteriore subkapsuläre Trübung oder Rindenkatarakt kommen ebenfalls vor⁶⁴.

1.4.3 Beteiligung anderer Organsysteme

Bei mehr als der Hälfte der Patienten kommt es im Rahmen des MAB zu *Manifestationen am Bewegungsapparat*¹⁵⁷. Diese können sich in Rötung, Schwellung und Zeichen einer Synovitis äußern. Zu den am häufigsten betroffenen Gelenken gehören Knie- und Sprunggelenke^{37,130}. Die Beschwerden sind zuerst monoartikulär und gehen im Laufe der Zeit in eine Polyarthrititis über. Das Gelenkpunktat zeigt histologisch ein exsudatives Bild mit polymorphen mononukleären Zellen²⁸³.

Eine *vaskuläre Beteiligung* weisen 15–35% der Patienten auf^{47,108,131}. Mögliche klinische Manifestationen sind Obstruktionen der Venen bzw. Thrombosen in Extremitäten, dem Gehirn, der Lungen sowie der Nieren^{38,82,116,131}. Folge des Verschlusses intrahepatischer Venen kann ein Budd Chiari Syndrom sein¹⁸³. Typische histopathologische Befunde sind granulomatöse Infiltrate bei ungefähr der Hälfte der Patienten, gefolgt von nekrotisierender oder lymphozytärer Vaskulitis. Möglich ist auch eine Kombination beider mit Thrombosen⁹. Der Befall arterieller Gefäße kommt seltener vor, meist in Form von Aneurysmen der Aorta, der Arteria femoralis oder der Lungengefäße^{176,182,253,262}. Mögliche Komplikationen sind Aneurysmarupturen und Blutungen^{49,148}. Entzündliche Veränderungen können am gesamten Gefäßsystem auftreten, betreffen jedoch meist den venösen Schenkel.

Zu den meist gefürchteten Beteiligungen des MAB gehören *neurologische Manifestationen*, die häufig mit einer schlechten Prognose verbunden sind. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems weisen je nach Literatur 5-35% der Patienten auf^{38,43,263}. Neurologische Beteiligungen können Vaskulitiden der cerebralen Gefäße, Sinusvenenthrombosen, ischämische Hirninfarkte, intracerebrale Blutungen, sterile Meningoencephalitiden oder aseptische Entzündungen des Myelons oder der Meningen sein^{43,261}. Symptome sind eine akut einsetzende Hirnstammsymptomatik, erhöhter intrakranieller Druck, Kopfschmerzen, Meningismus,

Pyramidenbahnzeichen und in seltenen Fällen epileptische Anfälle^{8,26}. Bei der Untersuchung des Liquors findet man eine lymphozytäre Pleozytose und eine mäßige Eiweißvermehrung^{8,263}. Schleichend einsetzende psychische Veränderungen wie organische Psychosyndrome, Demenz, Depression oder aggressives Verhalten können ebenfalls beobachtet werden^{45,115,257}.

Mit einer Häufigkeit von 10-50% gehören *gastrointestinale Manifestationen* zu den vorherrschenden Symptomen des MAB. Im Rahmen der Erkrankung sieht man entzündliche Ulzerationen im terminalen Ileum oder Caecum, seltener in Oesophagus und Magen^{33,102}. Symptome der intestinalen Beteiligung sind Appetitlosigkeit, Dysphagie, Dyspepsie, Übelkeit, Erbrechen, Meteorismus, Blutungen und Diarrhöen. Perforationen der Hohlorgane, Blutungen und Malabsorption sind schwerwiegende Komplikationen. Die Läsionen sind typischerweise gegenüber jeglicher Behandlung resistent und rezidivieren auch nach chirurgischer Entfernung der befallenen Segmente, meist neben oder direkt im Bereich der Anastomosen^{33,151}. Radiologisch und endoskopisch ähnelt das Bild einer akuten hämorrhagischen Colitis oder Morbus Crohn. Man findet tiefe Ulzera im Colon umgeben von gesunder Mucosa. Histologisch zeigt sich eine unspezifische Entzündung in Form von einer Vaskulitis bzw. Perivaskulitis mit Zeichen einer leukozytoklastischen und fibrinoiden Nekrose^{62,207}.

Zu den eher selteneren Manifestationen des MAB gehört die *kardiale Manifestation*¹⁰⁸. Es können alle Anteile des Herzens beteiligt sein. So findet man sporadisch Fälle von Endo-, Myo- oder Perikarditis, akute Myokardinfarkte, Koronararterienaneurysmen, ventrikuläre Thrombosen, kongestive Kardiomyopathie, Klappendysfunktionen sowie Endomyokardfibrose^{23,98,117}.

Die Prävalenz einer *Lungenbeteiligung* liegt zwischen 1-12%²³². Zeichen einer Lungenmanifestation sind Dyspnoe, Fieber, Thoraxschmerz und Haemoptysis. Es handelt sich um eine pulmonale Vaskulitis, die zu aneurysmatischen Veränderungen, arteriellen oder venösen Thrombosen, Lungeninfarkten oder Lungenblutungen führen kann^{82,253}. In der Literatur ist das männliche Geschlecht häufiger von einem Lungenbefall betroffen^{87,112}. Auf dem Thorax-Röntgenbild sieht man Hilusverbreiterungen, Zwerchfellhochstand, diffuse Verdichtungen oder Pleuraergüsse. Im CT zeigen sich Aneurysmen, Abbrüche und irreguläre Verläufe der pulmonalen Gefäße, die sich auch mit der Pulmonalangiographie nachweisen lassen⁸⁷. Begleitend zu den oben genannten Manifestationen können die Schübe mit einem allgemeinen Krankheitsgefühl einhergehen. Symptome wie Kopfschmerzen, Fieber, Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust, Lymphadenopathie und Schweißausbrüche wurden beschrieben⁵⁸. Die Prävalenz für Kopfschmerzen im Rahmen des MAB ohne neurologische Beteiligung variieren von 50-88%^{102,208}. Beim männlichen Geschlecht können abakterielle Entzündungen von Hoden,

Nebenhoden und Prostata auftreten^{58,84}. Seltene Manifestationen am weiblichen inneren Genitale sind Ulcera an der Cervix uteri, urethravaginale Fisteln oder eine Salpingitis^{28,84,256}. Eine Beteiligung der Nieren in Form von Glomerulonephritiden, mesangioproliferativen Veränderungen und Amyloidosen wurden ebenfalls beobachtet. Symptome der Nierenmanifestation waren Proteinurie, Hämaturie und Beeinträchtigungen der Nierenfunktion^{15,85}. Manifestationen im Bereich der Harnblase können abakteriellen Entzündungen oder Ulzera sein^{57,84}. Pankreas, Leber und Milz gehören ebenfalls zu Organen, bei denen es zu Manifestationen im Rahmen des MAB kommen kann^{33,58}.

1.5 Ätiologie und Pathogenese

Es handelt sich beim MAB weiterhin um eine Erkrankung, deren Ätiologie und Pathogenese nach wie vor nicht vollständig geklärt ist. Wahrscheinlich wird die Krankheit vermittelt durch ein Zusammenspiel von Genetik, infektiösen Erregern, Immundysregulation und Umweltfaktoren. Weiterhin vermutet man eine Beteiligung von vermehrten zirkulierenden Immunkomplexen, Komplementfaktoren, akut Phase Proteinen, veränderter Lymphozyten-Chemotaxis und exzessiver B-Zell Stimulation. Laut Evereklioglu ist der MAB Folge einer verstärkten Reaktion auf bakterielle Antigene bei genetisch bedingter Anfälligkeit des Wirtes⁹².

1.5.1 Genetische Disposition

Die Prävalenz eines familiären MAB liegt zwischen 1-18%. Diese Fälle von beteiligten Familienmitgliedern unterstützen eine genetische Hypothese^{107,108,173,284}. In einer türkischen Studie wurde das Erkrankungsrisiko unter Geschwistern auf 11,4-52,5 geschätzt¹⁰⁷. Unter verschiedenen genetischen Markern, wurde der Klasse I HLA-Genotyp B5 und seine Subklassen B 51 auf Chromosom 6p21 in Assoziation gebracht mit der Anfälligkeit für MAB in Ländern entlang der Seidenstraße, wo 27–77% der Patienten HLA B 51 positiv sind, nicht aber in westlichen Ländern^{232,254}. Das relative Erkrankungsrisiko unter HLA B 51 Trägern ist jeweils 13,3 und 6,7 und 1,3 in der Türkei, Japan und den USA, verglichen mit HLA B 51 negativen Menschen. Bei sporadischen Fällen, die in Nordeuropa und USA vorkommen, scheint dieser Genotyp jedoch nicht risikoe erhöhend zu sein⁹². Das HLA B 51 Antigen nimmt teil an der endogenen Antigen synthese innerhalb der CD8⁺ zytotoxischen Suppressor-T-Lymphozyten und ist beteiligt an der Funktion neutrophiler Zellen, die eine erhöhte Superoxidproduktion aufweisen, sowie am Ungleichgewicht der T-Lymphozyten, welches charakteristisch für den MAB ist^{233,268}. Da der HLA B 51 Genotyp häufiger anzutreffen ist bei Patienten mit posteriorer

Uveitis oder progredienter ZNS Beteiligung als bei Patienten mit milden Verläufen, beeinflusst er wahrscheinlich die Schwere der Verlaufsform²⁸⁵. Auch das MICA 006 Gen, das in enger Nachbarschaft zum HLA B 51 Gen auf Chromosom 6 liegt, ist bei Behçet Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht und stellt laut Gonzalez-Escribano et al. einen zusätzlichen Risikofaktor dar^{92,105}. Der MICA Locus wird von Lymphozyten, Monozyten und endothelialen Zellen präsentiert, die ebenfalls eine Rolle im Verlauf der Erkrankung spielen^{76,102,195}. Eine interessante Studie von Molinari et al. sichert den ersten Beweis der genetischen Heterogenität bei MAB und der Existenz des Mendelschen Vererbungsmodus als autosomal dominante Vererbung bei einer Untergruppe pädiatrischer Behçet Patienten¹⁶⁷.

1.5.2 Infektiöse Hypothese

Immer wieder wurden infektiöse Erreger mit der Pathogenese des MAB in Verbindung gebracht. Schon Behçet vermutete eine virale Ätiologie aufgrund der histologisch nachweisbaren Einschlusskörperchen innerhalb der Läsionen³⁶. Vor allem das Herpes simplex Virus wurde von einigen Autoren in Zusammenhang mit der Pathogenese gebracht, da eine Infektion mit diesem Virus zu ähnlichen oralen und genitalen Läsionen führt^{113,155,228}. Verstärkt wurde diese Hypothese dadurch, dass bei Patienten mit MAB vermehrt HSV DNA mittels PCR im Speichel und innerhalb der Hautläsionen nachgewiesen werden konnte^{152,242}. Trotz dieser Tatsache konnte die Theorie der viralen Triggerung nicht unterstützt werden, weil sich in einigen Studien keine Unterschiede zu den Kontrollen ergaben^{76,102,174}. Ein randomisierter klinischer Versuch hat ebenfalls gezeigt, dass Aciclovir keinen Einfluss auf orogenitale Aphthen bei Behçet Patienten hat⁶⁹. Andere Hauptprovokationsfaktoren des MAB waren verschiedene Streptokokken Serotypen. Das Bakterium *Streptococcus sanguinis* konnte sogar aus der Mundhöhle von Behçet Patienten isoliert werden und führte in vitro zu einer gesteigerten Immunantwort der Lymphozyten¹⁴⁹. Die Serum Antikörper-Titer und die Hypersensivität vom verzögerten Typ gegen Streptokokken-Antigene war signifikant höher bei MAB Patienten im Vergleich mit Gesunden in der Studie von Yoshikawa et al.²⁷⁸. In Deutschland identifizierte Zouboulis et al. *Mycoplasma fermentas* als möglichen pathogenen Auslöser²⁹¹. Die Tatsache, dass Patienten mit MAB mit mukokutaner und vorwiegend arthritischer Symptomatik von einer antibakteriellen Therapie mit Penicillin profitieren und auch die Gabe von Minozyklin die Frequenz der Behçet Schübe deutlich reduzieren konnte, deutet ebenfalls auf eine bakterielle Triggerung hin^{50,51,126}. Außerdem weisen Behçet Patienten eine erhöhte Inzidenz von bakterieller Tonsillitis und

dentogenen Karies auf¹²⁰, und die Manipulation im Bereich dieser Foci führt durch Erregerkontakt zur Verschlechterung der Erkrankung.

Weitere infektiöse Erreger, die in der Vergangenheit als potentielle Auslöser des MAB galten waren: Parvovirus B 19, Helicobacter pylori, Borrelia burgdorferi, Herpes Simplex Virus 6 sowie die Hepatitis ABCE Viren⁹². Doch keiner dieser infektiösen Keime konnte eindeutig als Trigger für den MAB identifiziert werden. Die aktuelle Ansicht bezüglich der Pathogenese lautet: „Bakterien scheinen beteiligt und agieren als Trigger im Verlaufs des Morbus Adamantiades Behçet“⁹².

1.5.3 Autoantigene

Der MAB ist charakterisiert durch eine organ- bzw. gewebespezifische Entzündung infolge einer anormalen Immunantwort oder von normaler Immunantwort gegen eigene Antigene gerichtet⁹². Eine wichtige Rolle spielt das retinale S-Antigen, ein Protein, welches direkt in der Photorezeptorschicht der Retina lokalisiert ist. Dieses retinale Antigen induzierte bei Ratten experimentell eine autoimmune Uveitis²⁴⁰. Obwohl der exakte Trigger für den Beginn des entzündlichen MAB noch nicht bekannt ist, sind Immunzellen Bestandteil der Entzündung, die eine Sensibilisierung gegen retinales S-Antigen durchgemacht haben. Die Existenz krankheitsspezifischer antigenener Determinanten führt bei okulärem Behçet zu einer verstärkten Immunantwort von T-Lymphozyten gegen retinales S-Antigen^{70,267}. Die zelluläre Immunität gegen kreuzreagierende HLA-B- und S-Antigen-gekoppelte Peptide sowie die Reaktivität gegen retinale Antigene stehen in engem Zusammenhang mit dem okulären MAB, als Ursache oder zumindest unterstützen sie die Entzündungsreaktion im Verlauf⁹².

1.5.4 Immunologische Konzepte

Nicht nur die zelluläre Aktivität im Blut von Behçet Patienten ist erhöht, sondern auch humorale Faktoren scheinen verändert zu sein⁹². Verschiedene Zytokinprofile und erhöhte Lymphozyten Populationen zeigen eine Imbalance zwischen der Th1 und Th2 Phänotyp Komponente der Immunantwort⁷⁷. Th1-Lymphozyten, die proinflammatorische Mediatoren (IL-2, IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ) produzieren, sind bei Behçet Patienten erhöht und konnten auch innerhalb der Behçet Läsionen vermehrt nachgewiesen werden^{4,99,118,190}. In vivo und in vitro Versuche zeigten, dass Lymphozyten von Behçet Patienten in aktiver Krankheitsphase spontan diese Zytokine sezernieren und dementsprechend den Level der proinflammatorischen Mediatoren erhöhen, die zur Neutrophilenaktivierung führen^{95,102,269}. Auch die Erhöhung der Adenosin

Desaminase (ADA), als unspezifischer Marker für T-Lymphozyten Reifung und Aktivierung, zeigt die Beteiligung der Th1-Lymphozyten beim MAB. Besonders bei Patienten mit einem aktiven Behçet zeigte sich eine signifikante Erhöhung des ADA-Levels im Vergleich zu Patienten in inaktiven Stadien. Demnach stellt die Höhe des ADA Levels einen wertvollen Indikator für die Krankheitsaktivität dar⁵³. Die Bedeutung der Th2-Zellen wurde in der Literatur kontrovers diskutiert. Einige Autoren erbrachten den Nachweis vom Anstieg spezifischer Th2-Lymphozyten Zytokine (IL-4, IL-6 and IL-10) im Serum und klärten damit nicht nur die Beteiligung dieser Zellen an der Pathogenese des MAB, sondern zeigten sogar eine positive Korrelation des Interleukin Spiegels mit der Schwere des Schubes^{106,114,204}. Auch die Tatsache, dass bei der Analyse von T-Lymphozyteninfiltraten aus pustulären Hautläsionen eine deutliche Th2-Typ Proliferation gefunden wurde, spricht für die pathogene Eigenschaft dieser Zellreihe¹⁶⁶. Andere Autoren gehen von einer protektiven Rolle der Th2-Lymphozyten aus. Da IL-10 Gabe bei Mäusen mit autoimmuner Uveitis zur Reduktion der okulären Entzündung geführt hat, ist davon auszugehen, dass die Th2 abhängige Immunreaktion laut Rizzo et al. eher apathogen ist²⁰⁶. Auch natürliche Killerzellen scheinen an der Pathogenese des MAB beteiligt zu sein. Vor allem die Anzahl der CD8⁺CD56⁺ Zellen war signifikant höher, sowohl im Blut, als auch im Kammerwasser von Patienten mit Behçet Uveitis im Vergleich zu Patienten mit anderen Uveititisformen^{270,279}. Eine signifikant erhöhte Anzahl zirkulierender Immunkomplexe fand man ebenfalls bei Patienten mit MAB. Besonders hohe Titer wurden bei Patienten mit Erythema nodosum, neurologischen Manifestationen und okulärer Beteiligung nachgewiesen. Patienten mit mildereren Verläufen zeigten dagegen eher niedrige Immunkomplex-Level³. Immunkomplexe im Liquor und die intrathekale Produktion von IgM, IgG und IgA wurde bei Patienten mit aktiver Enzephalitis beschrieben^{76,102,182}. Bei O'Duffy zeigten 30 bis 50% der Patienten zirkulierende Immunkomplexe im Serum¹⁷⁸. Außerdem konnten zirkulierende IgM- Komplexe identifiziert werden, die gegen einen krankheitsspezifischen membrangebundenen Rezeptor auf mikrovaskulären Endothelzellen gerichtet sind. Die Bindung an diesen Rezeptor induziert eine Typ-III-Immunreaktion mit daraus folgender Synthese und Freisetzung von Zytokinen und stellt eine mögliche Erklärung für die Endotheldysfunktion dar²⁹⁰. Patienten mit MAB wiesen im Vergleich zur Kontrollgruppe vermehrt Serumantikörper gegen glatte Muskulatur auf und erhöhte Werte der Immunglobuline A, G und M. Diese Befunde sprechen für das Konzept der polyklonalen B-Zell Aktivierung beim MAB²³⁹. Antikörper gegen Endothelzellen sind bei der vaskulären und der avaskulären Form der Erkrankung vorhanden^{25,79}. In der Vergangenheit wurde den Antikardiolipin AK beim MAB eine pathogenetische Funktion zugewiesen. In

verschiedenen Studien beobachtete man lediglich leichte Erhöhungen des Antikörpers bei Behçet Patienten^{243,286}. Die Ergebnisse zeigen, dass diese AK keine große Rolle in der Pathogenese zu spielen scheinen, sondern eher einen zusätzlichen Risikofaktor für okuläre Manifestationen oder die Entwicklung einer Hautvaskulitis wie z.B. Erythema nodosum darstellen^{92,286}.

1.5.5 Neutrophile Granulozyten, Monozyten und Komplementfaktoren

Auch andere Zellen wie neutrophile Granulozyten, Monozyten und Komplementfaktoren (C₃-C₉) spielen bei der Pathogenese des MAB eine Rolle. Verschiedene Arbeitsgruppen berichteten über eine Erhöhung der Leukozyten, der Monozyten, eine vermehrte Motilität der PMNL, mit Infiltration in kutane Läsionen sowie einer Infiltration ins Kammerwasser bei okulärer Beteiligung und einen Anstieg zirkulierender Proteine wie C₃, C₄, C₅, IgA und Haptoglobin⁹². Aktivierte Monozyten produzieren inflammatorische Zytokine wie IL-1 IL-6, IL-8, TNF- α und GM-CSF. Diese Zytokine wiederum führen zur Aktivierung der PMNL und einer gesteigerten Adhäsion der Neutrophilen an den Endothelzellen, die dadurch möglicherweise eine Gewebeerstörung verursachen⁹². Der Nachweis der erhöhten Plasma MPO-Aktivität, als Marker der Aktivierung neutrophiler Granulozyten und Biomarker des oxidativen Stresses bei aktivem MAB, spricht ebenfalls für die Beteiligung dieser Zellen²⁷¹. Verschiedene Überfunktionen von neutrophilen Leukozyten im peripheren Blut, wie Chemotaxis, Phagozytose und Infiltration in die Läsionen, spielen eine Rolle beim aktiven MAB^{54,233,268}.

1.5.6 Andere mögliche pathogene Faktoren

In der Pathogenese des MAB scheint auch eine Endotheldysfunktion und vermehrte NO-Freisetzung, die sogar als Marker für die Schwere der Erkrankung gilt, eine Rolle zu spielen^{94,96}. NO wurde als wichtiger Mediator der uvealen Entzündung beschrieben und die NO-Synthase Aktivität wurde in uvealem Gewebe nachgewiesen^{184,194}. Bei Uveitispatienten fand die Gruppe um Yilmaz erhöhte NO-Blutwerte²⁷⁶. Auch VEGF, ein endothelspezifisches Zytokin wurde bei Behçet Patienten vermehrt nachgewiesen. Dieses Zytokin wird durch Entzündungen und proinflammatorische Zytokine vermehrt exprimiert, stimuliert die Angiogenese, führt zur endothelabhängigen Vasodilation über NO-Freisetzung und regt die Leukozytenmobilisation an^{44,56,92}. Auch die Beteiligung von Hitzeschockproteinen (HSP) bei der Pathogenese wurde in der Vergangenheit diskutiert. Mehrere Arbeitsgruppen beschäftigten sich mit HSP. Sie fanden mit menschlicher Mucosa kreuzreagierende Antikörper gegen HSP, konnten streptokokken-assoziierte HSP aus Behçet Läsionen isolieren und zeigten, dass Antikörper gegen bakterielle

oder humane HSP zur Kreuzreaktion mit retinalem Antigen fähig sind^{154,237,238}. Hitzebehandelte Streptokokken Antigene waren in der Lage okuläre Entzündungen oder sogar systemische Infektionen im Rahmen des MAB auszulösen²³⁶. Der Anstieg der T- und B-Zell-Antworten bei Kontakt mit HSP-Antigenen lässt darauf schließen, dass HSP bei verschiedenen ethnischen Populationen, eine Rolle in der Pathogenese zu spielen scheinen^{78,127}.

1.6 Klassifikation und Diagnosestellung

Es gibt zurzeit weder eindeutige, die Diagnose sichernde Laborparameter noch einen pathognomonischen sensitiven Test beim MAB. Die Diagnose basiert allein auf klinischen Befunden, dem Erkennen und Zusammenfügen der verschiedenen charakteristischen Manifestationen des Patienten zu dem Gesamtbild des MAB. Oft kommt es jedoch zu Verzögerung der Diagnosestellung, da die klinischen Manifestationen häufig nicht gleichzeitig in Erscheinung treten⁹². Im Laufe der Zeit wurden verschiedene Diagnosekriterien und Klassifikationsmodelle aufgestellt. Touraine erbrachte im Jahre 1941 den ersten Versuch den MAB zu klassifizieren. Er teilte 343 in der Literatur beschriebene Fälle in 3 Gruppen ein und prägte den Begriff der „Aphthose“²⁴⁶.

Einteilung nach Touraine (1941)²⁴⁶

- Aphthose der Schleimhaut (orogenitale Aphthose)
- Mukokutane Aphthose (orogenitale Aphthose mit Hautmanifestationen)
- Generalisierte Aphthose (variable Kombination von mukokutanen, ophthalmologischen, neurologischen, arthritischen und anderen Manifestationen)

Tabelle 2: Einteilung des MAB nach Touraine

Einteilung nach Lehner und Barnes (1979)¹⁵³

- Mukokutaner Typ: orale und genitale ulzeröse Aphthen mit oder ohne Hauterscheinungen
- Arthritischer Typ: Gelenkbeteiligung und 2 oder mehrere mukokutane Manifestationen
- Neurologischer Typ: Gehirnbeteiligung und einige oder alle Symptome des mukokutanen oder arthritischen Typs
- Okulärer Typ: Uveitis steht im Vordergrund, hinzu treten einige oder alle Symptome der obengenannten Typen

Tabelle 3: Einteilung nach Lehner und Barnes

Im Jahre 1979 gelang es Lehner und Barnes den MAB in vier verschiedene Typen einzuteilen¹⁵³ (s. Tab. 3). Weitere Autoren, die sich intensiv mit Diagnosekriterien des MAB beschäftigten, waren Mason¹⁶¹, O’ Duffy¹⁷⁷ sowie Dilsen und Mitarbeiter⁷⁴ (s. Tab. 4). Das Behçet Research Committee of Japan erstellte unter Berücksichtigung der Häufigkeit der Symptome und anhand ihrer Gewichtung eine neue Einteilung. Diese unterscheidet die Symptome in Haupt- und Nebenkriterien. Außerdem wurden in den japanischen Richtlinien auch die jahrelang monosymptomatischen oft nur mukokutanen Verläufe berücksichtigt. So kann ein so genannter inkompletter MAB bei Auftreten neuer Symptome in einen kompletten übergehen^{2,226}.

Mason und Barnes (1969) ¹⁶¹	O’Duffy – Kriterien (1976) ¹⁷⁷	Dilsen – Kriterien (1986) ⁷⁴	Behçet Research Committee of Japan (1989) ²
Hauptkriterien (MAJOR)	Hauptsymptome (MAJOR)	Positiver Pathergie-Test (spezifisch)	Hauptkriterien (MAJOR)
		Hauptkriterien	
<ul style="list-style-type: none"> •Orale Ulzerationen •Genitale Ulzerationen •Augenläsionen (Uveitis Hypopyon, Cornealulzera Retrobulbärneuritis) •Hautläsionen: Pusteln, Ulzerationen, Eryth. nod. oder Erythema multiforme 	<ul style="list-style-type: none"> • Aphthöse Stomatitis • Genitale Ulzera • Uveitis • Dermale Vaskulitis • Arthritis 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv. orale Ulzera • Genitale Ulzerationen • Augenmanifestation (anterior/posterior) • Haut (Eryth. nod. oder andere Manifestation) • Thrombophlebitis (tief oder oberflächlich) 	<ul style="list-style-type: none"> • Rezidiv. orale Ulzera • Hautläsionen (Eryth. nod., Follikulitis, oberfl. Thrombophlebitis) • Uveitis (Iridozyklitis, Hypopyoniritis, Chorio-retinitis, Retinouveitis) • Genitale Ulzera
Nebenkriterien (MINOR)	Nebensymptome (MINOR)	Nebenkriterien	Nebenkriterien (MINOR)
Arthritis, Gastrointestinale Ulcera, Thrombophlebitis, Arteriitis, Kardiovask. Läsionen, ZNS Läsionen, Epidymiditis, pos. Familienanamnese	Zentralnervensystem, Colitis, Phlebitis , Arteriitis der großen Gefäße	Klinisch: periph. Arthritis, Arterienmanif. Neuropsychiatrische, gastrointestinale, pleuropulmonale Manif. Orchiepididymitis Andere: pos. Familienanamnese, anamn. kutane Hypersensibilität	Arthritis, Gastrointestinale Symptome, Epididymitis, vaskuläre Manifestation (Arterienverschlüsse, Aneurysmen, Thrombophlebitis), neuropsychiatrische Symptome
Diagnose	Diagnose	Diagnose	Diagnose
3 Hauptkriterien oder 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien	Orale oder genitale Ulzera PLUS 2 andere Major Symptome Inkomplette Form: 2 Kriterien, orale Aphthen als obligate Symptom	Definitiv: • Pathergie (+), 1 Haupt- oder Nebenkriterium • Pathergie (+/-) 2 Hauptkriterien oder 1 Haupt- und 1 Nebenkriterium • 3 Haupt- oder 2 Haupt- und 2 Nebenkriterien Inkomplett: Pathergietest (+/-), 1 Haupt- oder 1 Nebenkriterium	Komplett: 4 Major Kriterien Inkomplett: 3 Major Kriterien oder Uveitis plus 1 Major Kriterium Suspekt: 2 Major Kriterien Möglich: 1 Major Kriterium

Tabelle 4: verschiedene Kriterien des MAB modifiziert nach¹³⁴

Die neuesten, 1990 festgelegten Kriterien der International Study Group of Behçet's disease wurden anhand der Daten von 914 Patienten aus 12 verschiedenen Zentren in 7 Ländern erstellt. Durch diese Klassifikation werden Patienten weltweit nach den gleichen Kriterien beurteilt und somit eine Vergleichbarkeit verschiedener internationaler Studienergebnisse gewährleistet. Vor allen Dingen mukokutane Manifestationen, wie orale Aphthen, Genitalulzera, Erythema nodosum, Pseudofollikulitis sowie der Pathergietest spielen in dieser Klassifikation eine große Rolle. Zu kurz kommen dagegen Vaskulitis der großen Gefäße, Thrombophlebitis, gastrointestinale Läsionen oder ZNS-Beteiligung²¹⁷.

Kriterien der International Study Group of Behçet's disease (1990)¹

- Rezidivierende orale Aphthen (mindestens 3 mal in 12 Monaten)
- Plus 2 der folgenden:
- Rezidivierende genitale Ulzera (aphthös oder vernarbend meist bei Männern)
 - Augenmanifestationen (ant./post. Uveitis, Glaskörperzellen, retinale Vaskulitis)
 - Hautläsionen (Erythema nodosum ähnliche Läsionen, Pseudofollikulitis, papulopustuläre oder akneartige Knötchen bei postadoleszenten Patienten, die kein Kortison erhalten)
 - Positiver Pathergietest (als Zeichen der unspezifischen kutanen Hyperreaktivität: sichtbare Pustelbildung oder gerötete Induration 24-48 h nach Stich mit einer sterilen Nadel in den Unterarm)

Tabelle 5: aktuelle Kriterien der ISG

1.7 Medikamentöse Therapie

1.7.1 Kortison

Sowohl topische als auch systemische Kortisongaben werden zur antientzündlichen Therapie bei der Mehrheit der Behçet Patienten eingesetzt. Milde Attacken von anterioren oder intermediärer Entzündung werden mit kortisonhaltigen Augentropfen (z.B. 0,1%iges Dexamethason oder 1%iges Prednisolon) und Salben 3-6mal täglich behandelt, in schweren Fällen auch halbstündlich. Diese Therapie wird bei Rückgang der Entzündung allmählich reduziert und kann nach 6-8 Wochen beendet werden. Nonsteroidale Augentropfen wie Indomethacin oder Diclofenac können zusätzlich gegeben werden, um die Kortisondosis zu senken oder als Ersatz bei Unverträglichkeit⁹². Bei schweren Makulaödemen oder refraktärer Vitritis berichteten einige Autoren über positive Effekte der intravitrealen Triamcinoloninjektion^{128,140}. Allerdings ist die

topische Behandlung mit Kortison kritisch zu betrachten, da es sich beim MAB um eine systemische Erkrankung handelt und es bei alleiniger Lokalthherapie ständig zum Aufflackern der Entzündung kommen kann. Deshalb werden akute und schwere Manifestationen von anteriorer, posteriorer oder Panuveitis sowie retinale Vaskulitis mit hohen systemischen Kortisondosen behandelt. Orale (Prednisolon 1-2 mg/kg/d) oder intravenöse Bolusgabe von 1 g/d für 5 Tage wird besonders bei binokulärem Befall, in Konkurrenz zu CSA oder anderen immunsuppressiven Medikamenten, als steroidsparende Alternative bevorzugt^{125,244}. Nach Remission wird die Dosis langsam auf 15-20 mg tgl. reduziert. Topische und auch systemische Kortisongabe zeigte ebenfalls bei oralen Ulcera und intestinalem Befall positive Effekte^{102,273}. Andere Einsatzgebiete der systemischen Steroidtherapie sind erhöhter intrakranieller Druck, aseptische Meningitis, Pulmonalarterienaneurysmen, Nierenmanifestation und gastrointestinale Blutungen⁹². Meist kommt Kortison in Kombination mit anderen Immunsuppressiva wie Azathioprin, CSA, Methotrexat, Cyclophosphamid oder Chlorambucil zum Einsatz^{92,160,176,179,210}.

1.7.2 Mydriatika

Simultan zur lokalen Steroidtherapie sollten Mydriatika und Zykloplegika (z.B. Tropicamid 1%ig oder Cyclopentolat 1%ig) zusammen mit Sympathomimetika (Phenylephrin 2,5-10%ig) zwei bis dreimal täglich zur Anwendung kommen, um Photophobie und schmerzhafte Spasmen des Ziliarmuskels oder des Mm. sphincter pupillae zu lindern. Um die Entwicklung von posterioren Synechien bei chronischer Iridozyklitis oder gar die Ausbildung einer Seclusio pupillae zu verhindern, sollten Mydriatika verabreicht werden. Die intensive Lokalthherapie mit Scopolamin oder Atropin führt sogar dazu, dass sich, durch die Pupillomotorik, schwache Adhäsionen zwischen Iris und Linsenvorderfläche wieder lösen. Dies kann jedoch nur geschehen, solange die fibroplastische Umwandlung noch nicht begonnen hat¹⁷⁵. Schwere Formen fordern meist die Gabe langwirksamer Mydriatika (Atropin, Scopolamin) zweimal täglich. Bei milder anteriorer Uveitis genügt meist sogar die Tropicamidgabe einmal vor dem Schlafengehen, um Akkomodationsschwierigkeiten für den nächsten Tag zu vermeiden⁹³.

1.7.3 Antimetabolite

Azathioprin ist ein Mercaptopurinderivat und hemmt die Purinringsynthese. In einer oralen Dosierung von 50 -150 mg/d bzw. 2,5mg/kg/d führt Azathioprin allein oder in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Reduktion der Inzidenz, Frequenz und Schwere der okulären Erkrankung. Die Azathioprintherapie zeigte im Vergleich zur Placebogabe positive Effekte bei

arthritischen Beschwerden und orogenitalen Ulzera²⁷⁴. Die frühzeitige Behandlung ist effektiv, kontrolliert die Schübe der posterioren Uveitis, sorgt langfristig für eine Visusverbesserung und schützt vor neuen Augenentzündungen^{111,175,211}.

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon und hemmt die Bildung von Folsäure durch Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase. Es hat eine schwache Wirkung auf Behçet Manifestationen und ist nicht empfohlen bei schwerer posteriorer Uveitis¹⁰². Die Wirkung von Methotrexat ist lediglich bei Neuro-Behçet, schweren mukokutanen Manifestationen und anteriorer Uveitis in einer wöchentlichen Einmaldosis von 7,5–25 mg von einigen Autoren beschrieben worden^{68,102}.

1.7.4 Calcineurininhibitoren

Cyclosporin A gehört zu der Gruppe der Immunmodulatoren. Es wird von Pilzen produziert und wirkt als Calcineurininhibitor spezifischer als Kortison und andere Zytostatika auf das Immunsystem. Bei über 70–80% der Fälle mit schwerer therapierefraktärer Uveitis gilt CSA in einer Dosierung von 2-16mg/kg/d als Grundpfeiler der Behandlung^{21,211,231,275}. Es gehört zu den schnell wirksamen Medikamente und wirkt besonders gut bei akuter Uveitis, reduziert die Frequenz sowie die Schwere der Schübe und verbessert die Sehschärfe^{125,231}. CSA sollte kontinuierlich über Jahre verabreicht werden⁹², da es bei Unterbrechung der Gabe zu Rezidiven, mit anschließender Wirkungsminderung kam^{210,275}. Ungefähr die Hälfte der Patienten mit mukokutanen Manifestationen profitierte von der CSA Therapie¹²⁵.

FK-506 (Tacrolimus), ein immunsuppressives Makrolid, das Ähnlichkeit mit CSA besitzt, verändert über Calcineurininhibition ebenfalls die T-Lymphozytenaktivierung²⁴¹. Dieses Medikament, ein Produkt des Pilzes *Streptomyces tsukubaensis* wirkt über die Inhibition der IL-2, IL-3, IL-4, TNF- α sowie der GM-CSF Produktion⁷¹. Im Vergleich mit CSA ist Tacrolimus diabetogen und führt weniger häufig zu Hypertrichose und Gingivahyperplasie. In erster Linie wird FK-506 in einer Dosierung von 0,05 und 0,20 mg/kg/d bei CSA refraktärer posteriorer Uveitis eingesetzt oder bei Patienten mit unerwünschten CSA-Nebenwirkungen^{165,227}.

1.7.5 Alkylantien

Chlorambucil ist ein langsam wirkendes alkylierendes Medikament, das in die DNA-Replikation eingreift und somit die B-Zell und T-Zell Funktion vermindert. Die Erstdosis liegt bei 2 mg/d und wird bei fehlender Wirkung kontinuierlich auf 5-12 mg/d gesteigert. Es ist primär indiziert bei ZNS-Manifestationen und okulärer Beteiligung, meist in Kombination mit Kortikosteroiden. In Studien führte es zur Verbesserung der Visusprognose^{169,175,179,211}.

Cyclophosphamid (in einer Dosis von 2mg/kg/d) gehört ebenfalls zu den alkylierenden Substanzen, ist schneller wirksam, jedoch toxischer als Chlorambucil und sollte deshalb ein Reservemedikament für schwere therapierefraktäre Uveitis bleiben⁹². Die intravenöse Cyclophosphamid Puls Therapie in Kombination mit Kortison ist wirksam bei der Behandlung der retinalen Vaskulitis⁸⁸. Aufgrund dosisabhängiger Nebenwirkungen wie Lungenfibrose, Nierenschäden und hämorrhagische Zystitis wurde Cyclophosphamid in der Behçet-Therapie größtenteils von CSA ersetzt¹⁶⁰.

1.7.6 Interferon- α

Interferone, eine große Familie von Glycoproteinen, die erstmals von Isaacs und Lindenmann im Jahre 1957 beschrieben wurden, sind in der Lage eine Zellantwort auf fremde Bestandteile von mikrobiellen Lebewesen, Tumoren oder Antigene zu induzieren. Sie werden aufgrund ihrer antiviralen, antimikrobiellen, antitumorösen und immunmodulatorischen Eigenschaften zur Therapie verschiedener Krankheiten benutzt¹². Tsambaos et al. waren im Jahre 1986 die ersten, die 3 Behçet Patienten mit Interferon- α 2a behandelten und eine Komplettremission der mukokutanen Symptome sowie eine Verbesserung der systemischen Manifestationen beschrieben²⁴⁸. Einige Studien haben gezeigt, dass Interferon- α in Kombination mit Kortison oder anderen Immunsuppressiva in der Behandlung der schweren posterioren Behçet Uveitis einen deutlichen Fortschritt darstellt^{12,135,143,145}. Die Dosis variiert in der Literatur von 3 Mio. IE bis zu 18 Mio. IE Interferon- α dreimal wöchentlich. Interferon- α 2a führte allein oder in Kombination mit geringen Dosen Kortison zu einer Komplettremission der okulären Vaskulitis bei 7 Patienten¹³⁶. Die Gruppe um Alpsy veröffentlichte 2002 eine Arbeit, in der bei 83 % der Patienten eine Abnahme in Frequenz und Schwere der Uveitisschübe durch die Gabe von 6 Mio. IE Interferon- α 2a (3x/Woche) beobachtet werden konnte¹². Calgüneri et al. zeigten, dass 96% der Patienten mit MAB, die nicht auf konventionelle Therapieformen reagierten, gut auf die Interferontherapie (5 Mio. IE 3mal wöchentlich) ansprachen, die Sehschärfe verbesserte sich und das Auftreten neuer Schübe konnte verhindert werden⁵². Die Tübinger Arbeitsgruppe um Kötter zeigte in einer prospektiven Studie, dass rekombinantes Interferon- α 2a zu einer signifikanten Verbesserung des Visus führt und bei der Mehrzahl der Patienten ein Remission der retinalen Vaskulitis erreicht werden konnte¹³⁹. Weiterhin zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass Interferon- α 2a auch auf extraokuläre Manifestationen, wie genitale Ulzera, Arthritis und Hautläsionen einen positiven Einfluss hat¹³⁸. Unsere Arbeitsgruppe konnte ebenfalls die

Wirkung des Interferon- α 2a bei okulärem Behçet nachweisen^{143,145}. Interferon- α 2a führte zur Remission von neurologischen und vaskulären Manifestationen bei Behçet Patienten auch nach Langzeitbeobachtungen ohne Eintreten von Rezidiven oder toxischen Nebenwirkung^{52,172}.

1.7.7 TNF- α -Antikörper

TNF- α wird in löslicher und membrangebundener Form von verschiedenen Zellpopulationen des Immunsystems produziert und wirkt auf die zellulären Komponenten des Immunsystems sowohl stimulierend als auch supprimierend. Eine unausgeglichene Wirkung von diesem Zytokin kann zu überschießender Entzündungsreaktion mit irreversiblen Gewebeschäden führen. Eine veränderte Expression von TNF- α durch Polymorphismen im Promotorbereich des TNF- α Gens scheint mit MAB assoziiert zu sein⁷. Erhöhte Konzentrationen von TNF- α wurden im Kammerwasser und im Serum von Uveitispatienten nachgewiesen²¹³.

Infliximab, ein monoklonaler chimärer TNF- α -Antikörper, kann durch Bindung an membrangebundenes TNF- α die Lyse von TNF- α -exprimierenden Zellen induzieren. Intravenöse Gaben von Infliximab verbesserten den Visus in verschiedenen Studien und verminderten die Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit bisher therapierefraktärer posteriorer Uveitis. Außerdem führte diese Therapie zur Rückbildung des zystoiden Makulaödems (Dosierung 5 mg/kg Körpergewicht)^{180,218,249}. Die Ergebnisse zeigen, dass durch die Gabe des TNF- α -Inhibitors Infliximab gute Therapieerfolge bei posteriorer Uveitis zu erzielen sind, die in den meisten Fällen zu einer Visusverbesserung führen.

Etanercept, ein rekombinant hergestelltes dimeres Fusionsprotein des p 75kD TNF- α -Rezeptors und dem Fc Fragment des humanen IgG₁, wird subkutan injiziert¹⁵⁸. In einer experimentellen Studie zeigte es einen positiven Effekt auf Endotoxin-induzierte Uveitis bei Ratten²⁴. Auch in einer klinischen Studie konnte man beobachten, dass Etanercept bei refraktärer Uveitis visusverbessernde Wirkung hat¹⁶⁴. Unter dieser Therapie gingen ebenfalls orale Ulzera, pustulöse Hautläsionen und arthritischen Beschwerden zurück¹⁶³. Die kurze Wirkdauer ist allerdings von Nachteil und kontrollierte Studien fehlen.

1.7.8 Weitere Medikamente

Andere Medikamente wie *Colchizin*, deren Behandlung auf milde Verläufe mit hauptsächlich mukokutaner und arthritischer Symptomatik beschränkt ist⁹² oder *Dapsone*, ein Medikament,

dessen Wirkspektrum ebenfalls auf mukokutane Manifestation des MAB beschränkt ist²²¹ kommen ebenfalls zur Anwendung.

Thalidomid zeigte auch positive Effekte in der Behandlung des mukokutanen MAB, sowie in Einzelfällen bei neurologischen Manifestationen, intestinalen Ulzera und Colitis, sollte jedoch aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen wie Teratogenität und zentraler Störungen (z.B. Neuropathie, Sedation, Somnolenz, Kopfschmerz) nur bei schweren Formen der oralen Aphthose, die nicht auf andere Immunsuppressiva ansprechen verabreicht werden^{72,102,110,222}.

1.8 Chirurgische Therapie

Als Therapiealternative zur Behandlung der refraktären Uveitis wurde in einigen Fällen eine Pars Plana Vitrektomie durchgeführt. Durch die Entfernung des Glaskörpers werden vermutlich die Antigene vermindert, die den ständigen Entzündungsreiz unterhalten^{144,189,229}. Eine operative Therapie ist ebenfalls bei epiretinaler Gliose oder Makulalöchern indiziert. Eine Laserkoagulation kommt bei Netzhautenrissen oder retinalen Neovaskularisationen zum Einsatz²². Bei einer kataraktbedingten Einschränkung des Sehvermögens wird eine chirurgische Kataraktextraktion durchgeführt, jedoch erst, wenn die okuläre Entzündung für mindestens 3 Monate zum Stillstand gekommen ist¹²⁴. Da es im Anschluss häufig zu einer Nachstarbildung kommt, folgt meist eine Nd:YAG Kapsulotomie. Wenn es zur Ausbildung eines therapierefraktären Sekundärglaukoms gekommen ist, wird dieses mittels einer Nd:YAG Laseriridektomie, einer peripheren Iridektomie, einem zyklodestruktiven Verfahren (Zyklokryotherapie, Zyklophotokoagulation), einer Trabekulektomie oder durch Implantation einer Ahmed Valve behandelt^{86,92,266}. Prä-, peri,- und postoperativ rät Evereklioglu zu einer intensiven lokalen sowie systemischen antientzündlichen Therapie, um einen Uveitisschub durch intraoperative Manipulationen zu verhindern⁹². Als Ultima ratio bei nicht behandelbarem schmerzhaften Sekundärglaukom, oder aus kosmetischen Gründen bei einer Phthisis bulbi, wird in einigen Fällen eine Enukleation durchgeführt⁹².

1.9 Prognose

In den meisten Fällen führt der MAB nicht zu einer Reduktion der Lebensdauer. Limitierend wirken sich meist neurologische oder vaskulärthrombotische Ereignisse aus^{10,129}. Weitere Manifestationen, deren Verläufe tödlich enden können, sind bei intestinalem Befall Darmperforation und Blutungen, sowie Sepsis und Rupturen von Aneurysmen^{181,193}. Bei einer Lungenbeteiligung deuten Lungenabszesse, diffuse Lungeninfiltrate und eine massive Hämoptoe

ebenfalls auf eine schlechte Prognose hin^{48,132}. Bei kardialem Befall berichtete Wechsler von einer 20%igen Letalität Monate oder Jahre nach Diagnosestellung²⁶⁰. In einer türkischen Studie mit 387 Patienten lag die Mortalität bei 9,8%¹⁴⁸. Die hohe Sterblichkeit erklärt sich möglicherweise durch die lange Dauer der Beobachtung und die Schwere der Erkrankung in dieser Bevölkerungsgruppe. Bei okulärer Beteiligung sind die Visusprognosen abhängig von dem Befall der Retina. Die Frequenz vaskulitischer Attacken und daraus resultierender Gefäßokklusionen, sowie Beteiligung des Nervus Opticus, sind Prädiktoren für einen zunehmenden Visusverlust^{55,187,234}. Ein anteriorer Befall ist jedoch durch die Möglichkeiten der verschiedenen immunsuppressiven Therapien eher mit einer guten okulären Prognose verbunden¹⁷⁵. Besonders türkische und japanische Patienten zeigten in den ersten 3,5 Jahren nach Beginn der Augenmanifestation in 20-50 % der Fälle einen Visusverlust, nach 5 Jahren beträgt die Sehschärfe sogar häufig weniger als 0,1⁹². Die Gruppe um Demiroglu beschrieb 1997, dass die Beteiligung des zentralen Nervensystems einen signifikanten Einfluss auf den Visusverlauf hat⁷³. Ein früher Krankheitsbeginn und männliches Geschlecht sprechen für einen ungünstigen Krankheitsverlauf²⁷². Allerdings sind bei einem Teil der Patienten sogar Spontanremissionen Jahre nach Erkrankungsbeginn beschrieben worden^{191,284}.

2 Eigene Untersuchungen

2.1 Vorstellung des Patientenkollektivs

In der vorliegenden Arbeit werden 140 Patienten vorgestellt, bei denen in den Jahren zwischen 1982-2006 ein Morbus Adamantiades Behçet diagnostiziert wurde. Von dem Patientenkollektiv waren 102 Patienten zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie in Berlin wohnhaft, die restlichen 38 Patienten kamen aus ganz Deutschland in die Universitätsaugen- oder Hautklinik. Von den 77 männlichen und 63 weiblichen Patienten waren 34 Patienten deutscher Abstammung, 73 Patienten kamen aus der Türkei und 33 Patienten stammten aus anderen Ländern (Libanon n=8; Griechenland n=3; Italien n=3; Marokko n=3; Laos n=3; Iran n=2; jeweils 1 Patient aus Jugoslawien, Albanien, Afghanistan, Jordanien, Pakistan, Kuba, Mali, Korea, Irak, Tunesien, Syrien).

Die Datenerhebung erfolgte größtenteils retrospektiv, anhand von Akten des Universitätsaugenklinikums und der Hautklinik des Campus Benjamin Franklin, bei einigen Patienten wurden nachträglich Befunde aus angeforderten Arztbriefen erfasst. Außerdem erhielten wir Einsicht in Akten von Patienten, die in der Augenpoliklinik im Campus Virchow behandelt wurden. Patienten aus Berlin wurden einbestellt und augenärztlich untersucht, wenn dies nicht möglich war, wurden die behandelnden niedergelassen Augenärzte mit Hilfe eines Antwortbogens (s. Abb.5) oder telefonisch zu aktuellen Befunden befragt. Auf diese Art und Weise versuchten wir, mit Hilfe der retrospektiven Daten aus den Archiven und den neu erhobenen Untersuchungsbefunden, möglichst genau die Krankheitsverläufe der Patienten zu erfassen und zu rekonstruieren.

In der vorliegenden Studie wurden folgende 3 Patientengruppen besonders in Hinblick auf epidemiologische und klinische Parameter im Einzelnen berücksichtigt.

Gruppe I: Patienten deutscher Abstammung (n=34)

Gruppe II: Patienten türkischer Abstammung (n=73)

Gruppe III: Patienten aus anderen Ländern (n = 33)

Da die Türkei ein Endemiegebiet für Morbus Adamantiades Behçet darstellt und der Anteil der türkischen Population innerhalb der ausländischen Bevölkerung in Berlin hoch ist, bieten sich die Patienten in Gruppe II im Besonderen für Vergleichsuntersuchungen an. Sie wurden deshalb im Rahmen der Untersuchungen an ausländischen Patienten eigenständig untersucht. Von den

140 Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, stellten sich alle mit Ausnahme von 8 Patienten mehr als einmal bei uns vor.

2.2 Epidemiologische Parameter

Es wurde von jedem Patient das Herkunftsland ermittelt, sowie die Anzahl der Jahre, die im jeweiligen Herkunftsland verbracht wurden. Außerdem erfassten wir den Zeitpunkt und die Art der Erstmanifestation, der Zweitmanifestation, das Datum der Diagnosestellung und der Vollerkrankung. Daraus ergaben sich jeweils das Alter des Patienten bei Erst- und Zweitmanifestation, bei Diagnosestellung und das Alter bei Vollerkrankung. Weiterhin wurde berechnet wie groß der zeitliche Abstand zwischen Erst- und Zweitmanifestation, zwischen Erstmanifestation und Vollerkrankung sowie zwischen Vollerkrankung und Diagnosestellung war. Ein besonderes Augenmerk wurde auf die Augenanamnese gelegt. Die Art sowie der Zeitpunkt des ersten Auftretens von okulären Symptomen wurde anamnestisch oder anhand von Arztbriefen erfasst. Daraus ergab sich das Alter bei Augenerstmanifestation. Außerdem wurde erfasst, ob eine unilaterale oder bilaterale Augenbeteiligung vorliegt. Wenn Familienmitglieder an einem MAB erkrankt waren, wurde ermittelt welches Familienmitglied betroffen war.

2.3 Klinische Parameter

2.3.1 Okuläre Befunde

Bei jeder Untersuchung wurde der bestkorrigierte Visus notiert, der intraokulare Druck gemessen, die vorderen Augenabschnitte mittels Spaltlampe untersucht, sowie indirekt funduskopiert. Im Bereich der vorderen Augenabschnitte wurde das Vorhandensein von Zellen oder Tyndall-Phänomen, das Vorliegen von Synechien, einer Rubeosis iridis oder einer Katarakt überprüft. Bei den hinteren Augenabschnitten dokumentierten wir die Anwesenheit von Zellen oder Blutungen im Glaskörper. Funduskopisch wurde bei jedem Patienten nach retinalen Blutungen, Infiltraten, Zeichen einer Vaskulitis, Gefäßverschlüssen, Makulaödem, avaskulären Arealen oder Ablatio retina gesucht. Im Bereich der Papille wurde das Augenmerk auf das Vorliegen eines Ödems, einer Randblutung oder einer Randunschärfe gelegt, sowie auf das Vorhandensein einer Opticusatrophie. Anhand der erhobenen Befunde wurde folgende Diagnosen gestellt: Konjunktivitis, Skleritis, Uveitis anterior (mit Iritis, Hypopyoniritis), intermediäre Uveitis (Vitritis), Uveitis posterior (Retinitis, Vaskulitis). Bei einigen Patienten wurde zusätzlich zur Diagnosesicherung eine Fluoreszenzangiographie durchgeführt, dabei wurden Veränderungen wie Makulaödem, Vaskulitis oder avaskuläre Areale erfasst. Bei

Verdacht eines Makulaödems wurde, wenn möglich, eine optische Kohärenztomographie (OCT) durchgeführt. Bei abgelaufenen Uveitiden suchten wir funduskopisch nach chorioretinitischen Narben und epiretinaler Gliose. Da es im Verlauf rezidivierender Uveitiden häufig zu Komplikationen kommt, wurden folgende erfasst: Katarakt, Sekundärglaukom, Opticopathie, chorioretinale Narben, epiretinale Gliose, Gefäßverschlüsse, Visusverlust durch Blindheit oder Enukleation. Weiterhin wurden alle okulären Operationen erfasst, zu diesen gehörten Kataraktoperationen mit oder ohne Implantation einer Kunstlinse, Trabekulektomie, YAG-Iridektomie zusammengefasst als Glaukomoperation, Pars Plana Vitrektomie, Membranpeeling, Kryokoagulation der Netzhaut oder Laserung der Retina, bei Ablatio retina, das Legen einer Plombe oder einer Cerclage.

2.3.2 Dermatologische Befunde und allgemeine Manifestationen

Bei jedem Patienten wurde wenn möglich eine dermatologische oder internistische Anamnese erhoben. Zu den dermatologischen Befunden gehörten orale Aphthen, genitale Ulzera, Erythema nodosum, Follikulitis, sterile Pusteln, Pyodermien, Hautulzera, bioptisch gesicherte Hautvaskulitis oder Thrombophlebitis. Bezüglich der Allgemeinsymptomatik wurden Kopfschmerzen, Übelkeit und Arthralgien (objektiviert oder nicht objektiviert) erfasst. Außerdem wurde der Befall anderer Organe anhand internistischer Untersuchungen oder vorhandener Epikrisen dokumentiert. Zu den Manifestationen zählen: Epidymiditis, Prostatitis, Orchitis, Lungenmanifestation, wie Lungenblutung, restriktive Lungenveränderung, Pleuraerguss, Pneumonie, Herzbeteiligung: Perikarderguss, Perikarditis, Endokarditis. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Entzündungen gastrointestinaler Schleimhaut, ulzeröse Colitis oder Darmperforation wurden ebenfalls dokumentiert. Außerdem wurde nach ZNS-Manifestationen wie Myelitis, ZNS-Vaskulitis, sterile Meningoenzephalitis oder sterile Meningitis gefragt. Auch das Vorliegen von Gefäßbefall, wie z. B. Phlebothrombosen, ZNS-Vaskulitis, Lungenembolie, oder Lungenaneurysmen wurde notiert.

Jeder Patient wurde hinsichtlich des HLA B 51 Genotyp untersucht. Ein Pathergietest wurde ebenfalls bei fast allen Patienten mehrmals im Verlauf durchgeführt. Die unspezifische kutane Hyperreaktivität wurde mittels Katzenellenbogentest überprüft. Dazu wurden 0,1 ml isotope Kochsalzlösung ohne vorherige Desinfektion intrakutan injiziert und nach jeweils 24 bzw. 48 h abgelesen. Der Test galt als positiv, wenn eine rote Induration im Bereich der Injektionsstelle sichtbar war.

2.3.3 Medikamente

Es wurde zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt eine genaue Medikamentenanamnese erhoben. Dabei wurde die lokale oder systemische Steroideinnahme erfasst, ebenso wurde die Einnahme von Immunmodulatoren oder Immunsuppressiva wie Cyclosporin A, Interferon- α , Cyclophosphamid, Chlorambucil, Methotrexat, Azathioprin und TNF- α Antikörper protokolliert. Bei der jeweiligen Medikamentenanamnese wurde der Beginn und das Ende der Einnahme erfasst, sowie der Grund für die Beendigung der Therapie. Die verschiedenen Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme auftraten, wurden ebenfalls erfasst. Bei Gabe von Augentropfen, wurde die Dauer der Einnahme dokumentiert und ob es sich hierbei um Mydriatika, antiglaukomatöse Tropfen oder topische Cortisongaben handelte.

2.4 Statistische Verfahren zur Auswertung der Ergebnisse

Die Datenverarbeitung der klinischen Untersuchungen erfolgte mit Hilfe des SPSS (Statistical Package for social sciences)-Auswertungsprogramm, Version 13.0. Die deskriptive Statistik umfasst absolute und relative Häufigkeiten für kategoriell skalierte Daten sowie die Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, Median und Range (Minimum und Maximum) für metrisch skalierte Daten. Die Imputation fehlender Werte bei der Visuserhebung erfolgte durch die LOCF-Methode (*last observation carried forward*). Für konfirmatorische Analysen bezüglich kategoriell skalierten Daten wurden der Chi-Quadrat- bzw. (falls der Anteil an Zellen mit erwarteter Häufigkeit kleiner als 5 oder mehr als 25% betrug) der exakte Fisher-Test verwendet. Da die metrisch skalierten Daten i.d.R. nicht normal verteilt waren, wurden für Zwei-Gruppen-Vergleiche hinsichtlich metrischer Daten bei unverbundener Fragestellung, der U-Test von Mann-Whitney bzw. bei gepaarten Werten der Wilcoxon-Test verwendet, bei Vergleichen zwischen drei und mehr Gruppen dementsprechend der Kruskal-Wallis- bzw. der Test von Friedman. Überlebenszeitanalysen bezüglich des Zielparameters Rezidiv wurden deskriptiv mittels Kaplan-Meier-Kurven durchgeführt und konfirmatorisch durch Log-Rank-Test abgesichert. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt, das Signifikanzniveau auf $\alpha=5\%$ festgelegt. Die Analysen verstehen sich exploratorisch, alle p-Werte werden ohne Bonferroni-Korrektur präsentiert.

<u>Antwortbogen</u>					
Patientenname: _____		Geburtsdatum: _____			
Datum der letzten Untersuchung: _____					
<u>RECHTES AUGE</u>					
Visus: _____		Tensio: _____		Anzahl der Uveitis-Schübe/Jahr: _____	
Aktuelle Medikation: Cortison Augentropfen:					
Cortison oral: _____ mg/Tag					
Interferon- α _____ /Woche					
Andere Immunmodulatoren: _____					
<u>Befunde:</u>					
Glaukom:	ja	nein	Katarakt:	ja	nein
Tyndallphänomen:	ja	nein	Zellen:	ja	nein
Epiretinale Gliose:	ja	nein	Makulaödem:	ja	nein
Netzhautblutung:	ja	nein	Narben:	ja	nein
Gefäßverschluss:	ja	nein	Netzhautinfiltrate:	ja	nein
Zellen im Glaskörper:	ja	nein	Opticopathie:	ja	nein
<u>LINKES AUGE</u>					
Visus: _____		Tensio: _____		Anzahl der Uveitis-Schübe/Jahr: _____	
Aktuelle Medikation: Cortison Augentropfen:					
Cortison oral: _____ mg/Tag					
Interferon- α _____ /Woche					
Andere Immunmodulatoren: _____					
<u>Befunde:</u>					
Glaukom:	ja	nein	Katarakt:	ja	nein
Tyndallphänomen:	ja	nein	Zellen:	ja	nein
Epiretinale Gliose:	ja	nein	Makulaödem:	ja	nein
Netzhautblutung:	ja	nein	Narben:	ja	nein
Gefäßverschluss:	ja	nein	Netzhautinfiltrate:	ja	nein
Zellen im Glaskörper:	ja	nein	Opticopathie:	ja	nein

Abbildung 5: Antwortbogen für Augenärzte

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologische Parameter

3.1.1 Prävalenz

In der Zeit von April 1982 bis Juni 2006 konnten 140 Patienten mit Morbus Adamantiades Behçet erfasst werden, von denen 102 Patienten zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie in Berlin wohnhaft waren. Im Dezember 2005 betrug die durchschnittliche, melderechtlich registrierte Berliner Population 3 339 436 Einwohner. Von den Berliner Patienten waren 14 Patienten deutscher Abstammung, 64 Patienten kamen aus der Türkei und 24 Patienten aus anderen Ländern (Libanon n=7; Laos n=3; Griechenland n=2; Marokko n=2; Iran n=2; jeweils 1 Patient aus Italien, Jugoslawien, Albanien, Afghanistan, Kuba, Korea, Tunesien, Syrien). Von den 38 Patienten, die nicht in Berlin wohnhaft waren, stammen 20 aus Deutschland, 9 aus der Türkei und 9 aus anderen Ländern (2 Patienten aus Italien und je ein Patient aus Griechenland, dem Libanon, Pakistan, Mali, Jordanien, Marokko und dem Irak).

Bevölkerung in Berlin Dezember 2005	Erkrankte bezogen auf 100 000 Einwohner	Okuläre Beteiligung bezogen auf 100 000 Einwohner
Gesamt: 3 339 436	3,05	1,77
Deutsche: 2 878 881	0,49	0,243
Ausländer: 460 555	19,11	11,29
Türken: 117 736	54,36	31,43
andere Nationen: 343 819	6,98	4,362

Tabelle 6: Prävalenz des MAB in Berlin

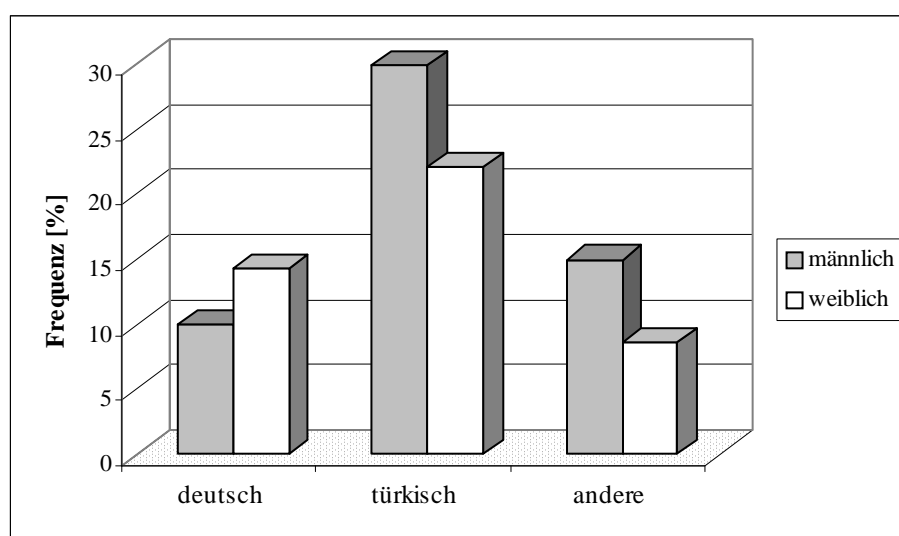


Abbildung 6: Geschlecht und Nationalität der Patienten

3.1.2 Geschlechtsverteilung und Alter bei Ersterkrankung

Beide Geschlechter waren fast gleich stark von der Erkrankung befallen (m:w 1:0,82). Es bestand kein signifikanter Unterschied bei der Geschlechtsverteilung zwischen dem Patientenkollektiv deutscher, türkischer und anderer Nationalität. Das Medianalter bei Erstmanifestation fiel in das 3. Lebensjahrzehnt. Bei 23,6% der Patienten trat das erste Krankheitssymptom vor dem 16. Lebensjahr auf. Es gab keine signifikanten Unterschiede beim Manifestationsalter zwischen den Patienten deutscher, türkischer und anderer Nationalität, sowie zwischen weiblichen und männlichen Patienten. Die Verteilung des Alters bei Erstmanifestation zeigt einen Manifestationsgipfel um das Alter von 25 Jahren bei männlichen und türkischen Patienten. Wogegen bei deutschstämmigen Patienten ein Manifestationsgipfel zwischen dem 15 und 20 Lebensjahr zu finden ist und es bei Patienten anderer Nationalität häufig zwischen dem 25 und 30 Lebensjahr zu einer Erstmanifestation kommt.

Nationalität	Geschlecht	N	Verhältnis (m:w)	Mittelw.	Median	Std. Abw.	Min.	Max.
deutsch	männlich	14	1 : 1,43	22,94	25,64	10,35	3,15	40,12
	weiblich	20		23,50	19,36	15,18	3,41	53,47
	alle	34		23,27	20,58	13,23	3,15	53,47
türkisch	männlich	42	1 : 0,74	23,15	23,74	10,12	3,61	45,63
	weiblich	31		21,94	21,33	9,42	2,76	38,43
	alle	73		22,64	23,15	9,78	2,76	45,63
andere	männlich	21	1 : 0,57	27,30	27,72	10,15	5,63	45,02
	weiblich	12		22,73	21,99	8,97	9,62	38,88
	alle	33		25,64	26,40	9,85	5,63	45,02
alle	männlich	77	1 : 0,82	24,25	25,32	10,21	3,15	45,63
	weiblich	63		22,58	20,33	11,33	2,76	53,47
	alle	140		23,50	24,01	10,72	2,76	53,47

Tabelle 7: Alter bei Erstmanifestation in Jahren

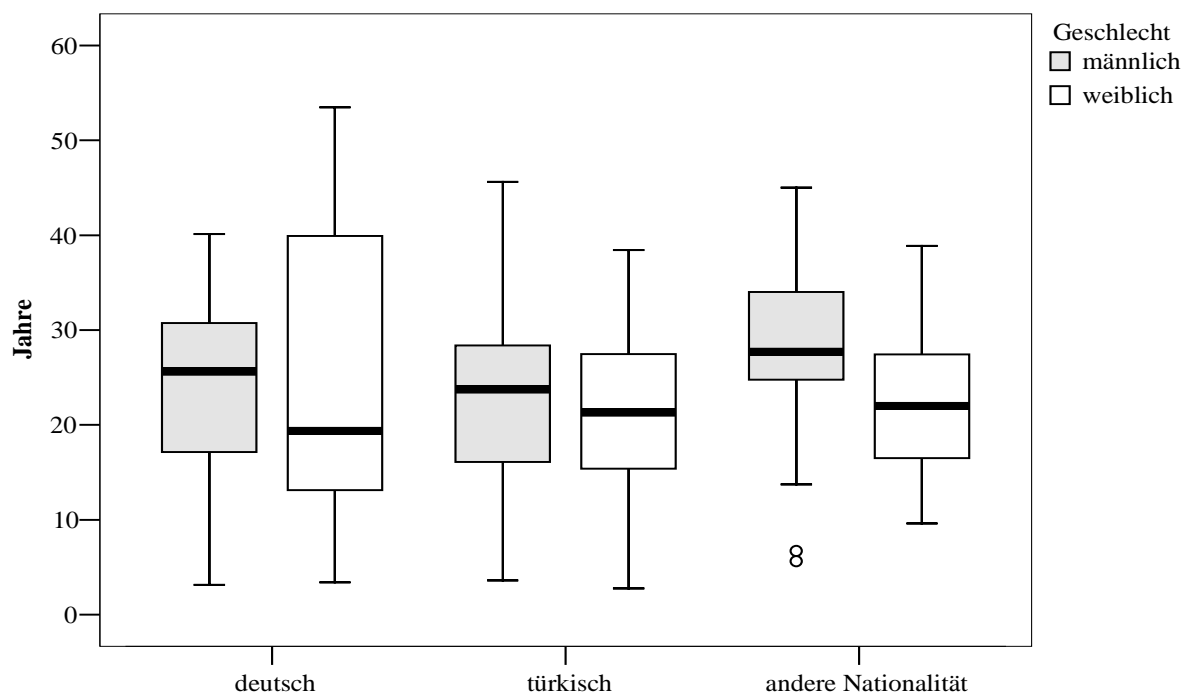


Abbildung 7: Alter bei Erstmanifestation

3.1.3 Alter bei Zweitmanifestation

Das Durchschnittsalter unserer Patienten bei Auftreten der zweiten Symptome lag bei 28,9 Jahren (Median 27,58, Minimum 5,43; Maximum 55,17 Jahre).

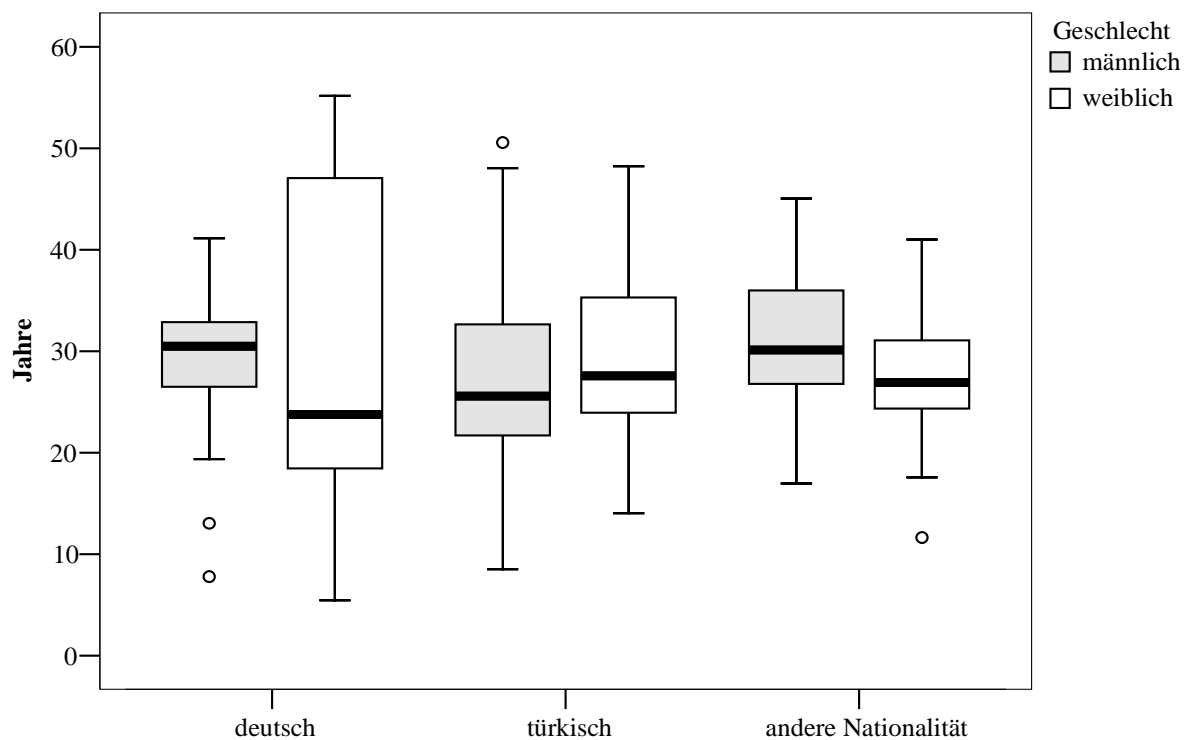


Abbildung 8: Alter bei Zweitmanifestation

3.1.4 Weitere Altersverteilungen

Das Vollerkrankungsalter war in unserem Patientenkollektiv im Durchschnitt mit 31,71 Jahren erreicht (Median 29,50; Minimum 7,43, Maximum 71,03 Jahre). Die Diagnose wurde bei unseren Patienten mit durchschnittlich 33,01 Jahren (Median 31,74; Minimum 14,62; Maximum 71,16 Jahre) gestellt.

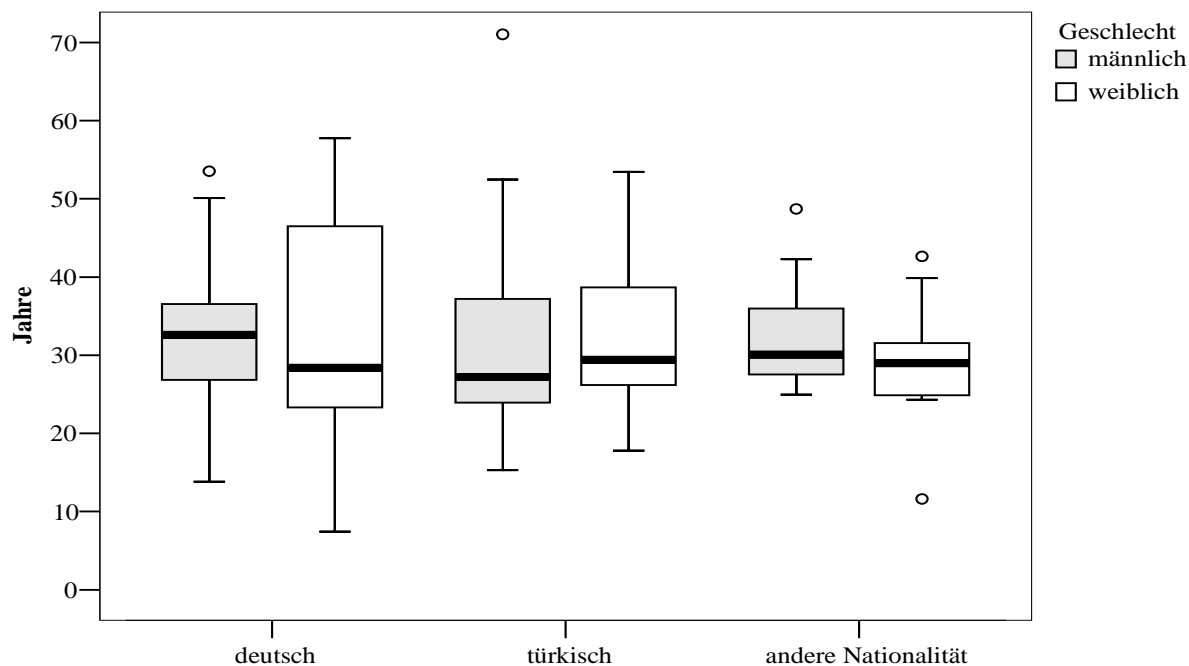


Abbildung 9: Alter bei Vollerkrankung

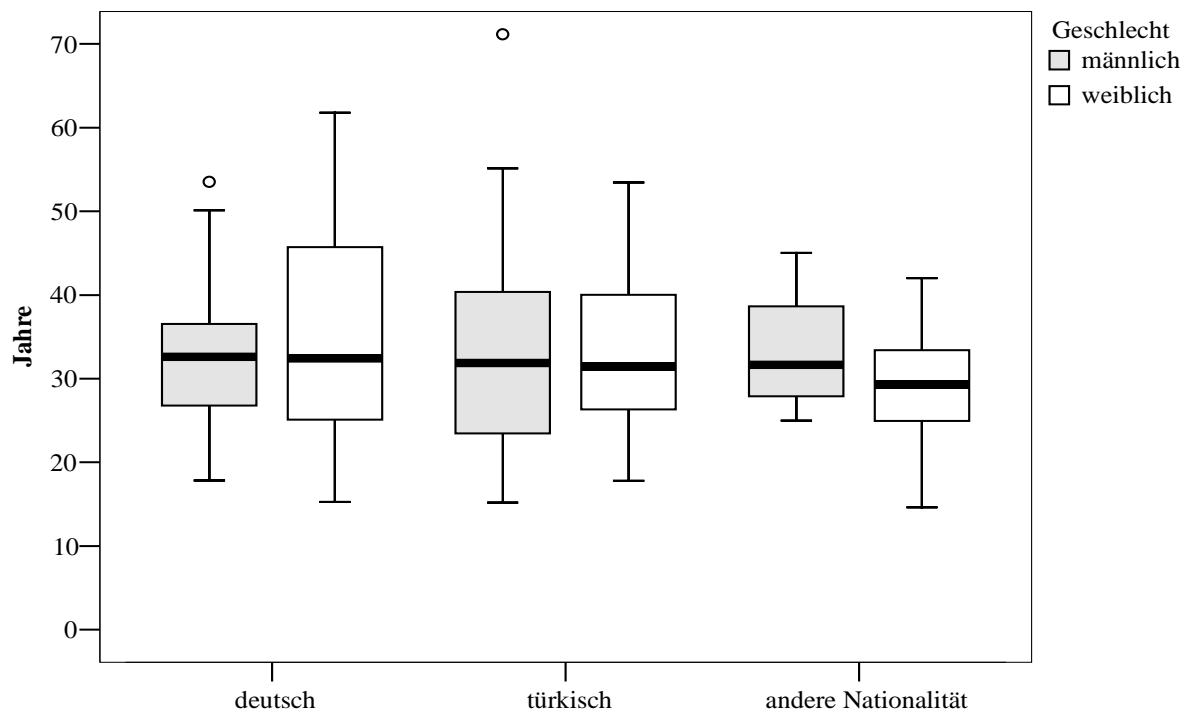


Abbildung 10: Alter bei Diagnosestellung

3.1.5 Dauer bis Zweitmanifestation, bis Vollerkrankung und bis Diagnosestellung

Das Intervall zwischen dem ersten Krankheitssymptom und der Diagnosestellung betrug bei dem gesamten Patientenkollektiv durchschnittlich 9,5 Jahre (0–50,9; Median 5,5 Jahre) und war bei Männern mit 8,5 Jahren (Median 4,9) kürzer als bei Frauen mit 10,8 Jahren (Median 7,7). Am größten war der zeitliche Abstand bei der deutschen Population, da dauerte es 11,3 Jahre (Median 9,2), bei den türkischen Patienten 10,1 Jahre (Median 5,9) und nach 6,3 Jahren (Median 4,9) wurde die Diagnose am raschesten bei Patienten aus anderen Nationen gestellt. Die mittlere Dauer zwischen Erstmanifestation und Vollerkrankung betrug 8,4 Jahre (Median 4,8; 0-49,0 Jahre). Der zeitliche Abstand zwischen Erst- und Zweitmanifestation lag zwischen 0 und 41,0 Jahren (Median 1,94 Jahre, Mittelw. 5,41).

Nationalität	N	Dauer bis Vollerkrankung in Jahren	Dauer bis Diagnosestellung in Jahren	Dauer zw. Erst- u. Zweitmanifestation in Jahren
deutsch	33	10,1(0-49,0) Med. 7,0	11,3 (0-50,9) Med. 9,2	6,4 (0 -41) Med. 1,4
Frauen	19	10,8 (0-49,0) Med.7,0	12,8 (0 -50,9) Med. 10,6	7,5 (0-41,0) Med. 2,4
Männer	14	9,1(0,4 -34,0) Med. 5,7	9,3 (0,5-34,0) Med. 6,8	4,9 (0-27,0) Med. 0,45
türkisch	72	8,7 (0 -40,5) Med. 5,0	10,1(0-48,7) Med. 5,9	5,5 (0-36,0) Med. 2,0
Frauen	31	10,0 (0-36,0) Med. 5,9	11,1(0,25-42,7) Med. 6,99	6,8 (0-36,0) Med. 2,0
Männer	41	7,7 (0-40,4) Med. 4,0	9,4 (0 -48,7) Med. 4,99	4,6 (0-31,0) Med 1,64
andere	32	6,1 (0 -22,0) Med. 3,5	6,3 (0 -20,9) Med. 4,99	4,0 (0-17,0) Med. 2,0
Frauen	12	6,1 (0-15,21) Med. 4,2	6,7 (0,04 -15,9) Med. 5,1	4,6 (0 -12,5) Med. 2,56
Männer	20	6,0 (0,1-22,0) Med. 2,8	6,2 (0 -20,9) Med. 4,99	3,7 (0 -17,0) Med. 1,45
alle	140	8,4 (0-49,0) Med. 4,8	9,5 (0-50,9) Med. 5,5	5,4 (0 -41,0) Med. 1,9
Frauen	62	9,5 (0 -49,0) Med. 5,9	10,8 (0 -50,9) Med. 7,7	6,6 (0 -41,0) Med. 2,1
Männer	75	7,5 (0-40,4) Med. 3,3	8,5 (0-48,7) Med. 4,9	4,4 (0-31,0) Med. 0,9

Tabelle 8: Dauer bis Vollerkrankung, Diagnosestellung und zwischen Erst-und Zweitmanifestation

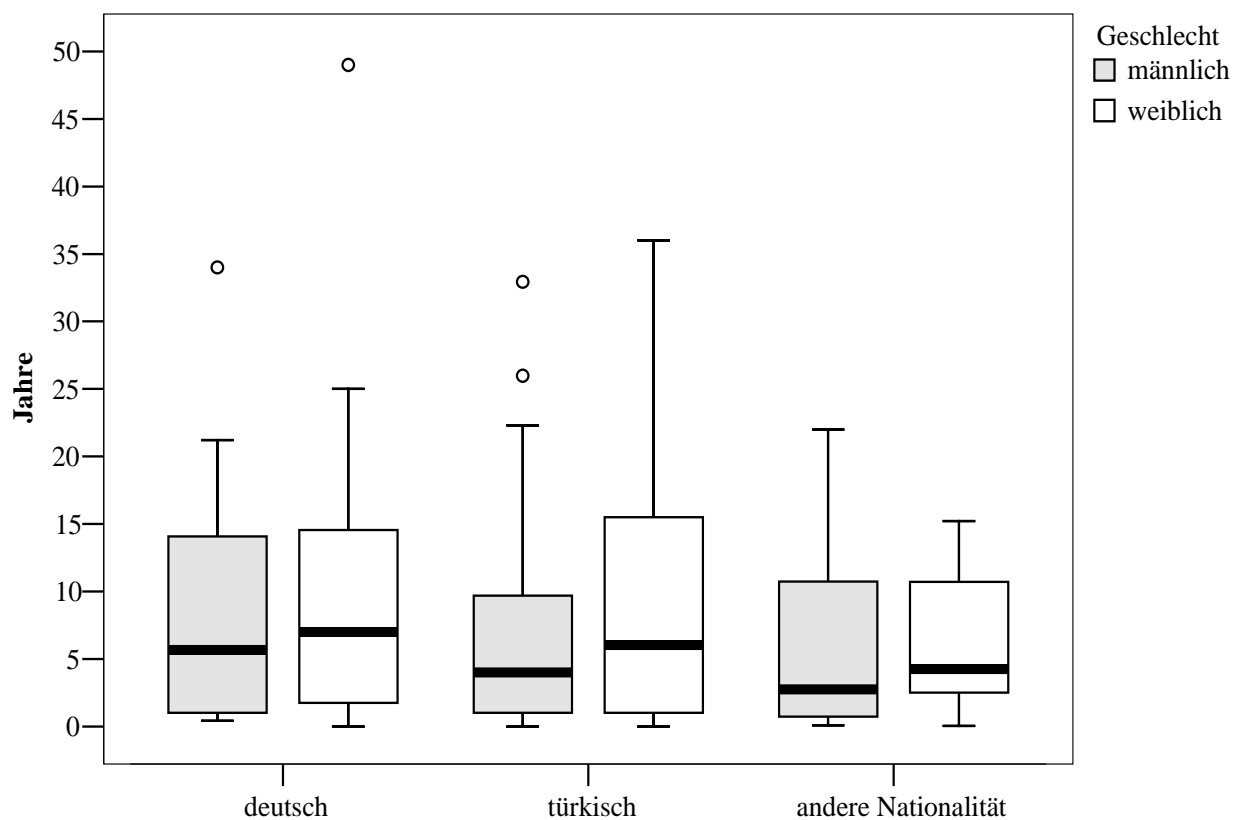


Abbildung 11: Dauer zwischen Erstmanifestation bis Vollerkrankung

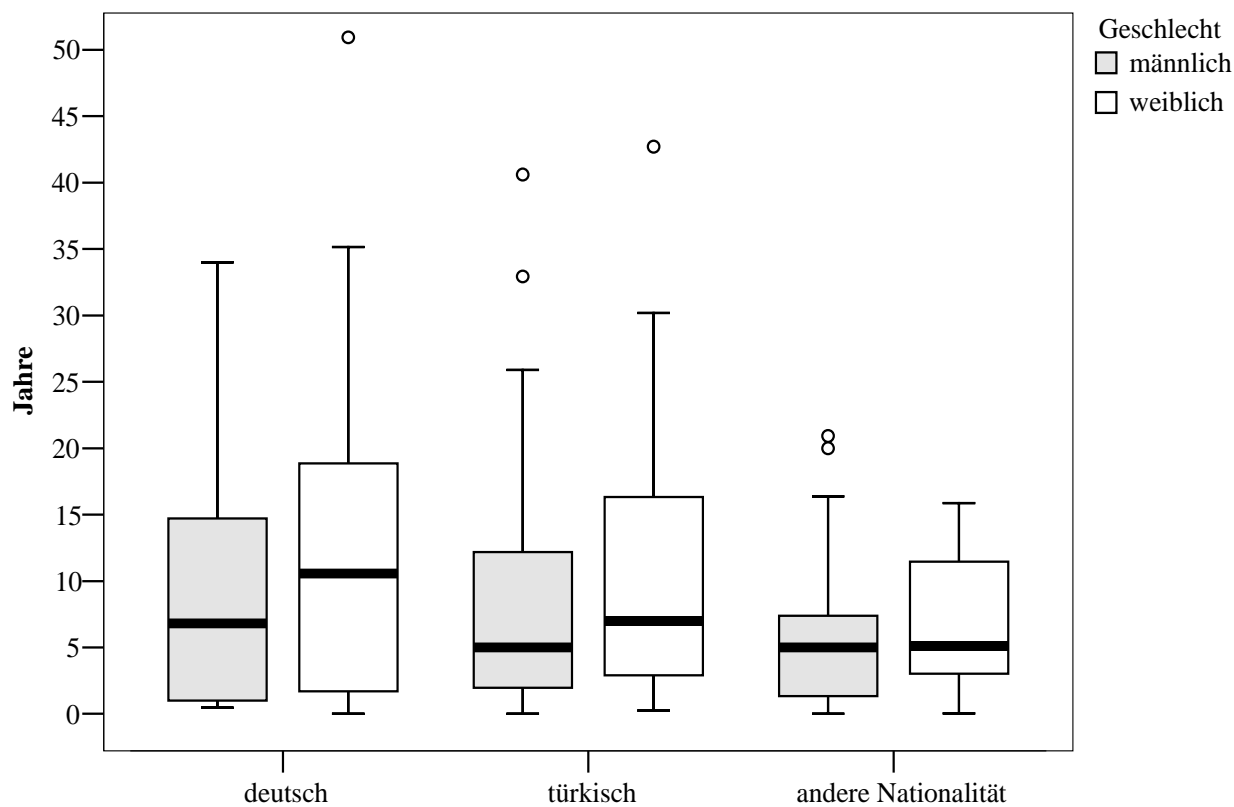


Abbildung 12: Dauer zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung

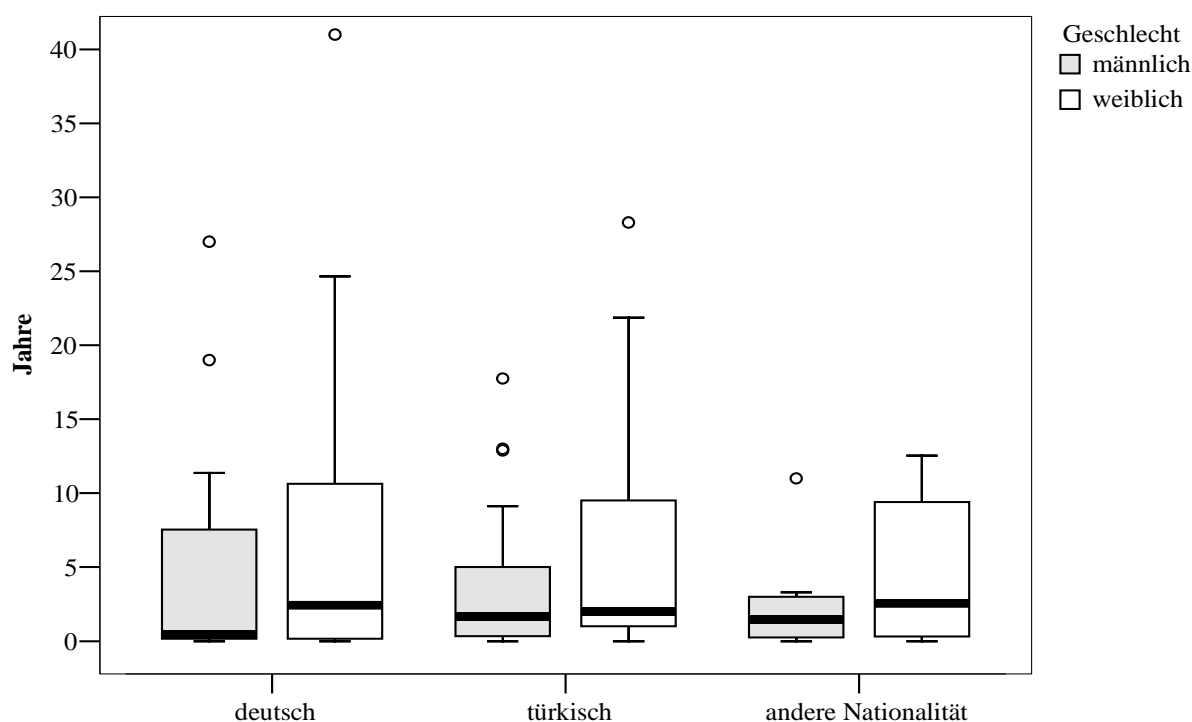


Abbildung 13: Dauer zwischen Erst- und Zweitmanifestation

3.1.6 Familiäres Vorkommen der Erkrankung

Eine positive Familienanamnese beobachteten wir bei 23 Patienten (16,4%), von denen 4 Patienten Geschwister waren. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf eine familiäre Beteiligung (19,1% weibl. vs. 14,3% männl.). Keiner der deutschen Patienten hatte Verwandte mit einem MAB, wogegen 19 der 73 Patienten türkischer Herkunft (26%) und 4 der 33 Patienten anderer Nationalität (12,1%) einen familiären Befall aufwiesen ($p=0,002$). Außerdem hatten Patienten, mit juvenilem Beginn, viel häufiger (27% vs. 13%) eine positive Familienanamnese als Patienten, bei denen Symptome nach dem 16. Lebensjahr auftraten ($p=0,054$).

Nationalität		Frequenz	Prozent
deutsch	negative Familienanamnese	34	100
türkisch	negative Familienanamnese	54	74,0
	Vater	4	5,5
	Mutter	1	1,4
	Bruder	7	9,6
	Schwester	4	5,5
	Onkel/Nichte	2	2,7
	Großvater und Mutter	1	1,4
andere	negative Familienanamnese	29	87,9
	Schwester	2	6,1
	Cousine	2	6,1

Tabelle 9: familiäres Vorkommen der Erkrankung

3.2 Dermatologische und allgemeine Manifestationen

3.2.1 Erstmanifestation

Bei 104 Patienten waren orale Aphthen Erstsymptom. Arthralgien traten bei 13 Patienten als erstes Symptom auf. An dritter Stelle steht bei 12 Patienten eine Beteiligung der Augen als Krankheitsbeginn. Genitale Ulzera gaben 6 Patienten als Erstsymptom an. Bei 3 Patienten unseres Kollektivs war ein Erythema nodosum eine Erstmanifestation und 2 Patienten zeigten zentral nervöse Symptome im Sinne der Erkrankung.

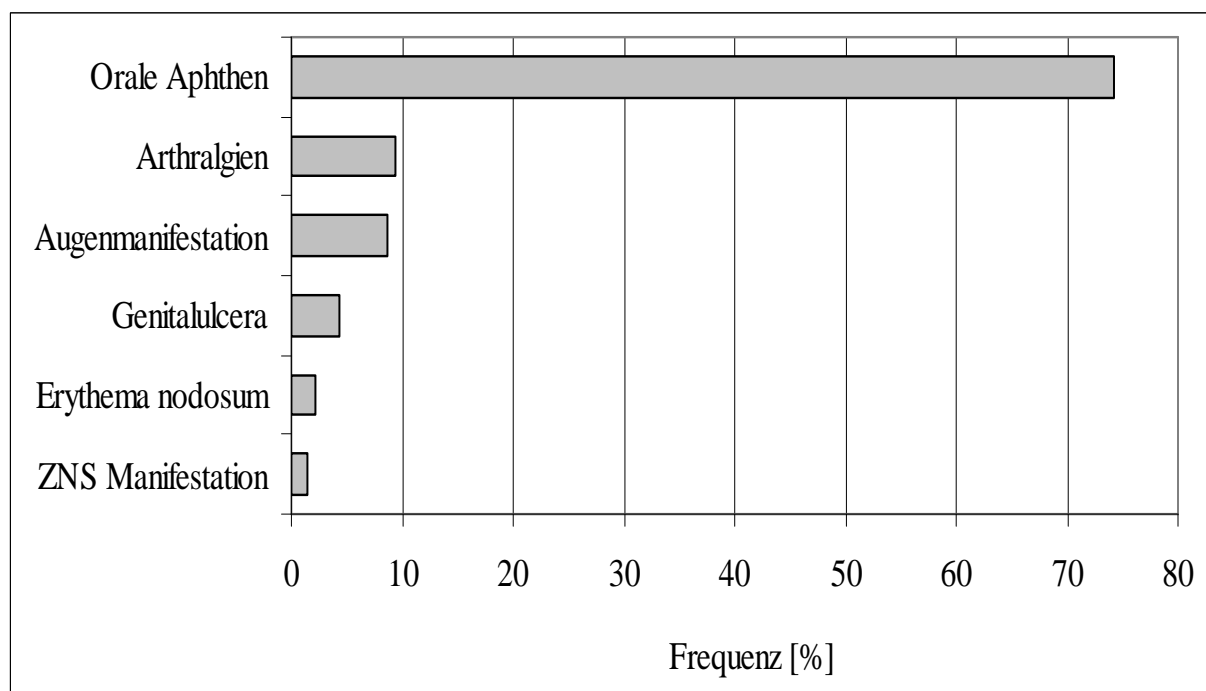


Abbildung 14: Art der Erstmanifestation

Nationalität	Geschlecht	orale Aphthen	Genitalulzera	Erythema nodosum	Augenmanif.	Arthralgien	ZNS-Manifest.
deutsch	männlich	10	0	2	0	0	2
	weiblich	16	0	0	3	1	0
	alle	26	0	2	3	1	2
türkisch	männlich	32	3	0	4	3	0
	weiblich	23	2	0	2	4	0
	alle	55	5	0	6	7	0
andere	männlich	14	0	1	3	3	0
	weiblich	9	1	0	0	2	0
	alle	23	1	1	3	5	0

Tabelle 10: Art der Erstmanifestation bei Männern und Frauen unterschiedlicher Nationalität

3.2.2 Zweitmanifestation

Zu den häufigsten Zweitmanifestationen zählten Genitalulzera (n=48), Augenmanifestationen (n=27) und orale Aphthen (n=26). Erythema nodosa traten bei 16 Patienten als zweites klinisches Zeichen auf, Arthralgien bei 12, Follikulitis oder Pusteln bei 6, ZNS Manifestationen bei 4 Patienten, wovon ein Patient eine schwere Sinusvenenthrombose aufwies, Epidymiditis bei 3 Patienten und einmal kam es im Rahmen der Erkrankung zu einer ulzerösen Colitis als Zweitmanifestation.

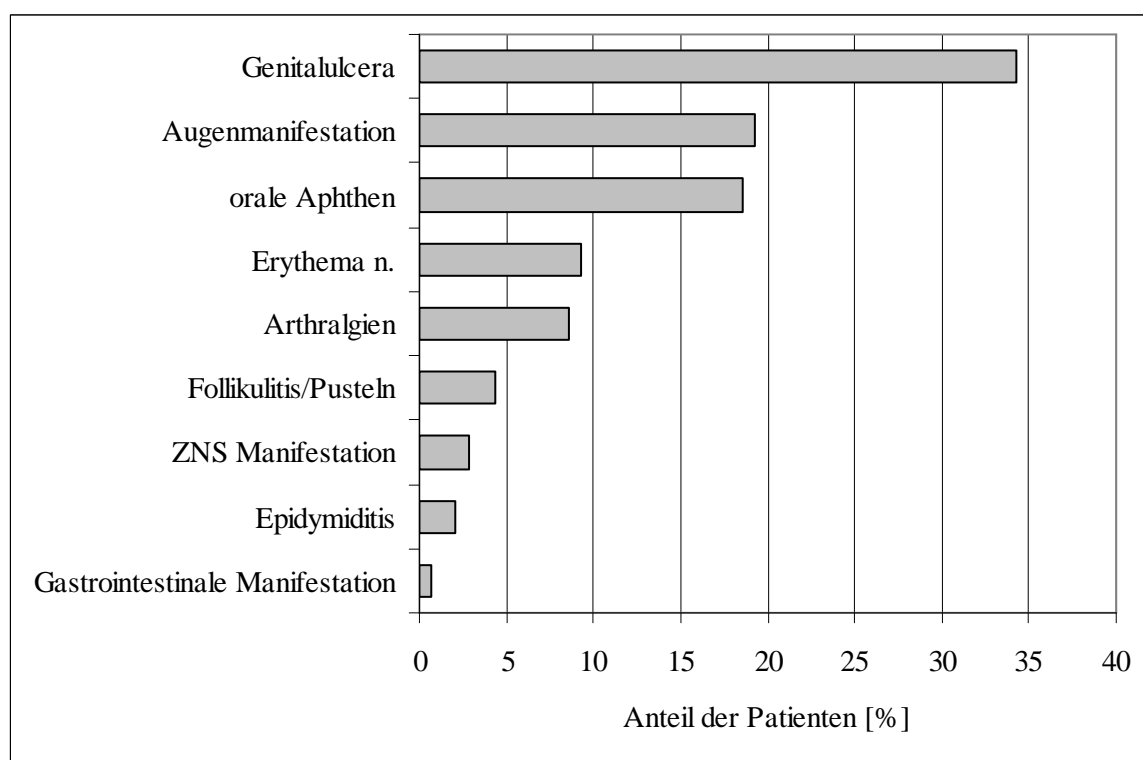


Abbildung 15: Art der Zweitmanifestation

National.	Geschlecht	orale Aphthen	genit. Ulcera	Eryth. nod.	Pust. HV	okul. Man.	Arthralgien	ZNS Man.	Epid.	GI-Man.
deutsch	männlich	2	4	1	1	1	3	0	2	0
	weiblich	2	9	1	1	1	3	2	0	1
	alle	4	13	2	2	2	6	2	2	1
türkisch	männlich	7	15	3	2	12	1	1	1	0
	weiblich	7	11	4	1	6	2	0	0	0
	alle	14	26	7	3	18	3	1	1	0
andere	männlich	6	4	3	0	5	3	0	0	0
	weiblich	2	5	1	1	2	0	1	0	0
	alle	8	9	4	1	7	3	1	0	0

Tabelle 11: Zweitmanifestation der Erkrankung bei Patienten mit unterschiedlichen Geschlecht und Nationalität

3.2.3 Dauer bis Diagnosestellung

Die mittlere Dauer zwischen dem Auftreten erster Symptome bis zur Diagnosestellung betrug beim Gesamtkollektiv 114,2 Monate (0- 611,3; Median 65,8; Std. Abw. 126,14 Monate). Waren genitale Ulzera das Erstsymptom so war die Dauer bis zur Diagnosestellung mit 165,18 Monaten (56,11–362,11 Monate) am längsten. Wenn orale Aphthen zuerst auftraten, vergingen 121,52 Monate (0-611,28 Monate) bis zur Diagnosestellung. Bei Arthralgien dauerte es 95,37 Monate (7,95–306,53 Monate) bis die Diagnose gestellt wurde. Kam es zu einer Augenmanifestation betrug die Dauer bis zur Diagnosestellung 78,16 Monate (0-337,44 Monate). Schneller ging es mit 44,64 Monaten (5,95–68,01 Monate) bei Erythema nodosum ähnlichen Effloreszenzen. Am schnellsten wurde die Diagnose bei Vorliegen einer ZNS-Manifestation gestellt, bei diesen Patienten dauerte es nur durchschnittlich 21,59 Monate (21,16 – 22,01 Monate).

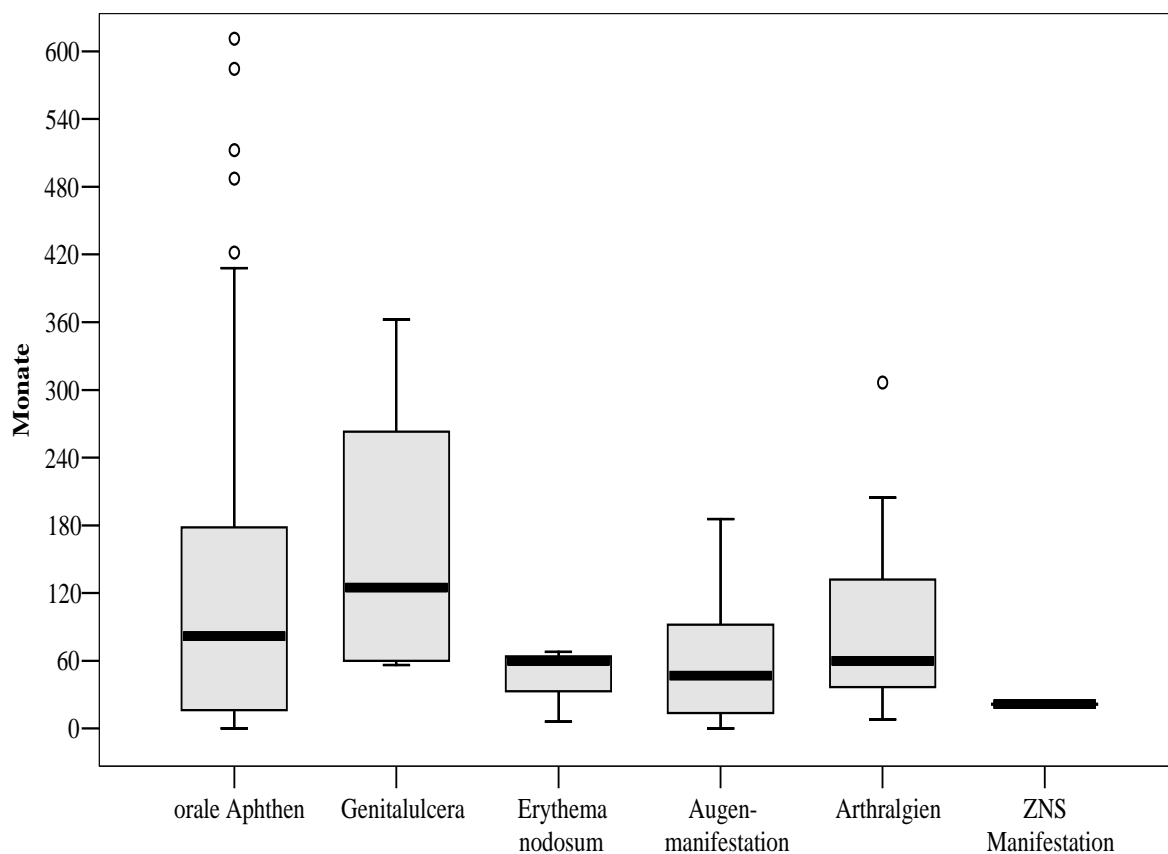


Abbildung 16: Dauer bis Diagnosestellung bei unterschiedlicher Erstmanifestation

3.2.4 Art und Häufigkeit mukokutaner Manifestationen

Orale Aphthen als klinisches Hauptsymptom zeigten 139 Patienten, lediglich bei einer Patientin waren weder anamnestisch noch bei unseren Untersuchungen orale Aphthen zu finden. Ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,003$) ergab sich bei dem Auftreten von Genitalulzera, sie traten bei 31 der 34 deutschen Patienten (91,2%), bei 59 von 73 türkischen Patienten (80,2) und am wenigsten bei Patienten aus anderen Nationen (19 von 33 Patienten, 57,6%) auf. Von den 77 männlichen Patienten waren 57 (74,02%) und von den 63 weiblichen Patienten waren 52 (82,53%) Patienten betroffen. Weitere kutane Manifestationen waren Follikulitis, sterile Pusteln, Hautulzera, Pyodermien und Thrombophlebitis. Anhand unserer Studie konnten wir feststellen, dass männliche Patienten signifikant häufiger an kutanen Manifestationen (Follikulitis $p=0,013$; sterile Pusteln $p=0,027$) litten. Das Pathergie-Phänomen fiel bei 28 von 120 untersuchten Patienten positiv aus, von denen 30,4% der Patienten männlich und 17,2% weiblich waren. Wir konnten allerdings bei Patienten, die nur wenige Male bei uns untersucht worden, nicht regelmäßig ein Pathergietest durchführen. Ein Erythema nodosum trat bei 46 Patienten auf (32,9%), an Pyodermien litten 9 Patienten (6,4%) und Hautulzera, die meist das Endstadium von Pyodermien darstellten, zeigten 10% unserer Patienten. Die drei letztgenannten Manifestationen kamen beim weiblichen und männlichen Geschlecht ungefähr gleich häufig vor und wiesen auch keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Patienten unterschiedlicher Herkunft auf. Bei 14 Patienten (10%) trat im Krankheitsverlauf eine superfizielle Thrombophlebitis auf.

mukokutane Manifestationen	Deutsche Patienten		Türkische Patienten		Pat. anderer Nationalität		p-Wert
	BP/UP	%	BP/UP	%	BP/UP	%	
Orale Aphthen	34/34	100	73/73	100	32/33	96,96	0,236
Genitalulzera	31/34	91,18	59/73	80,21	19/33	57,57	0,003
Kutane Manifestation	27/34	79,41	60/73	82,19	26/33	78,78	0,897
Follikulitis	17/34	50	52/73	71,23	20/33	60,60	0,096
Sterile Pusteln	21/34	61,76	54/73	73,97	23/33	69,69	0,439
Erythema nodosum	11/34	32,35	24/73	32,88	11/33	33,33	1,0
Ulzerationen	5/34	14,71	5/73	6,85	4/33	12,12	0,392
Pyodermien	5/34	14,71	2/73	2,7	2/33	6,1	0,53
Thrombophlebitis	5/34	14,71	8/73	10,96	2/33	6,60	0,591
Positiver Pathergietest	7/31	22,58	16/63	25,39	5/26	19,23	0,817

Tabelle 12: Klinische Manifestation in Abhängigkeit von der Nationalität

mukokutane Manifestation	Weibliche Patienten		Männliche Patienten		p-Wert
	BP/UP	%	BP/UP	%	
Orale Aphthen	62/63	98,41	77/77	100	0,450
Genitalulzera	52/63	82,53	57/77	74,02	0,227
Kutane Manifestation	45/63	72,7	68/77	88,3	0,013
Follikulitis	33/63	52,4	56/77	72,7	0,013
Sterile Pusteln	38/63	60,3	60/77	77,9	0,027
Erythema nodosum	20/63	31,7	26/77	33,8	0,800
Ulzerationen	7/63	11,1	7/77	9,1	0,692
Pyodermien	4/63	6,3	5/77	6,5	1,0
Thrombophlebitis	4/63	6,3	11/77	14,3	0,131
Positiver Pathergietest	17/56	30,4	11/64	17,2	0,89

Tabelle 13 :Klinische Manifestation in Abhängigkeit vom Geschlecht

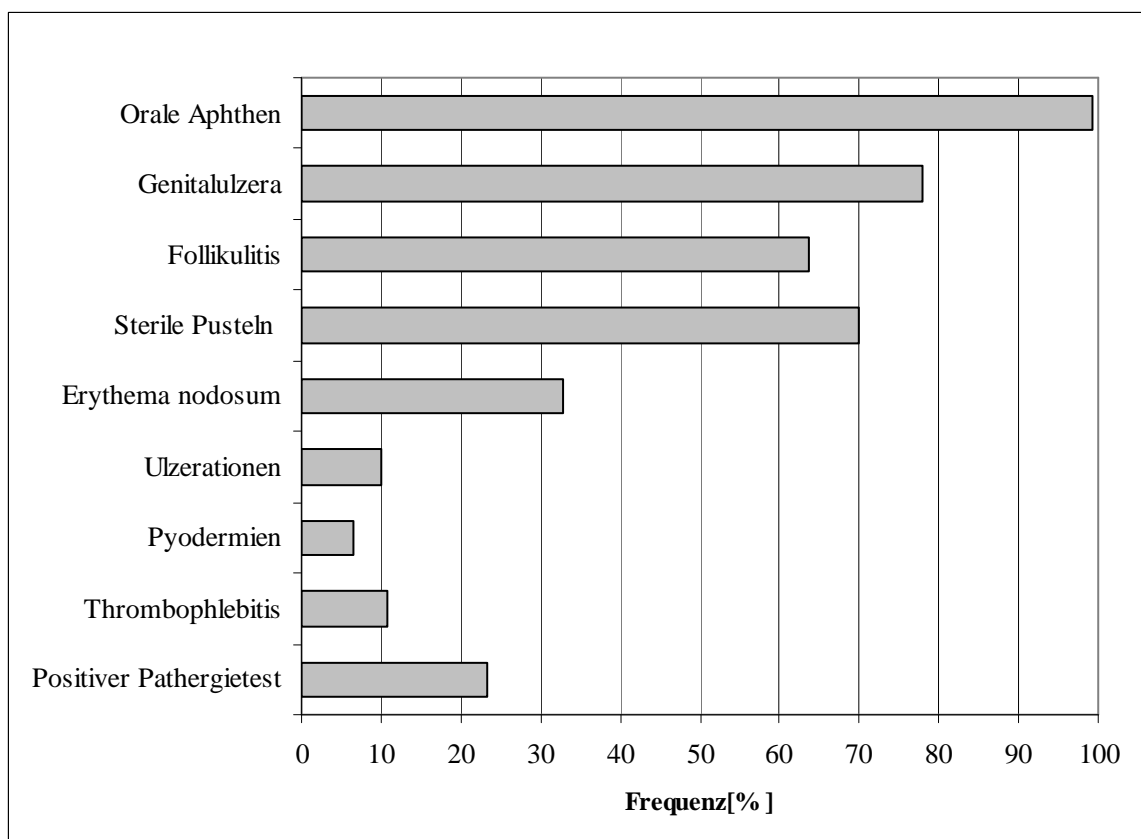


Abbildung 17: Art der mukokutanen Manifestation



Abbildung 18: orale Aphthe



Abbildung 19: sterile Pustel



Abbildung 20: Scrotalulcus



Abbildung 21: Erythema nodosum

3.2.5 Nicht-dermatologische Manifestationen

In unserer Studie gaben 114 Patienten Gelenkbeschwerden (81,4%) an, von denen jedoch nur bei 61 Patienten (53,5%) durch Knochenszintigraphie oder Röntgen eine Gelenkmanifestation im Sinne der Erkrankung objektiviert werden konnte. Okuläre Manifestationen wiesen 79 Patienten auf (56,4%). Weichteilbeschwerden wie z. B. myalgieforme Schmerzen hatten 25 der 140 untersuchten Patienten (17,9%). Gastrointestinale Beteiligungen waren bei 20 Patienten (14,3%) nachweisbar. Von diesen zeigten 17 Patienten Entzündungen der gastrointestinalen Schleimhaut (12,1%), 7 Patienten litten an einer ulzerösen Kolitis (5%) und 5 Patienten hatten gastrointestinale Blutungen (3,6%). Zweiundachtzig Patienten (58,6%) beklagten rezidivierende Kopfschmerzen.

Es traten jedoch nur bei 15 dieser Patienten (18,3%) im Krankheitsverlauf neurologische Manifestationen auf ($p=0,001$). Dazu gehören eine ZNS-Vaskulitis, eine Myelitis, Meningitis sowie eine sterile Meningoenzephalitis. Bei 46 Patienten (32,9%) wurde eine Gefäßbeteiligung diagnostiziert. Mit 16,4% wurde am häufigsten eine Hautvaskulitis bioptisch nachgewiesen. Eine superfizielle Thrombophlebitis zeigten 10,7% der Patienten. Eine Thrombose der tiefen Venen kam mit 10% etwa genauso häufig vor. Eine ZNS-Vaskulitis war bei 6 Patienten nachweisbar. Lediglich bei 2,1% der Patienten konnten wir eine Beteiligung der großen Gefäße nachweisen. Vergleichsweise gering war die Beteiligung der Lungengefäße, eine Patientin bekam eine Lungenblutung, bei einem Patienten konnten Lungenarterienaneurysmen nachgewiesen werden und 2 Patienten zeigten eine klinisch manifeste Lungenarterienembolie. Weder das Geschlecht noch die Nationalität hatten einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von einer Beteiligung der Gefäße im Rahmen der Grunderkrankung. Im Rahmen des MAB kam es bei 9 männlichen Patienten zu entzündlichen Veränderung der Genitalorgane. Drei Patienten zeigten eine Orchitis (3,9%), 5 Patienten eine Epidymiditis (6,5%) und lediglich 1 deutscher Patient eine sterile Prostatitis (1,3%). Weitere nicht dermatologische Manifestationen waren eine Herzmuskelentzündung, die bei einer Patientin auftrat und drei Patienten hatten einen Perikarderguss. Bei 4 Patienten wurde ein Lungenbefall diagnostiziert, 3 Patienten zeigten restriktive Lungenveränderungen, ein Patient erkrankte zusätzlich an einer Pneumonie, ein weiterer Patient an einem Pleuraerguss und ein Patient zeigte eine akute Lungenblutung. Weibliche Patienten gaben mit 90,5% signifikant häufiger Gelenkbeschwerden als Männer mit nur 74% an ($p=0,013$). Weichteilbeschwerden sind ebenfalls signifikant häufiger bei Frauen (26,9%) im Vergleich zu männlichen Patienten (10,4%). Dasselbe gilt für Kopfschmerzen, auch da dominieren die Frauen mit 69,8%, wogegen von den Männern 49,4% über rezidivierende Kopfschmerzen klagten. Bei allen weiteren nicht-dermatologischen Manifestationen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern gefunden. Bei den verschiedenen Nationen ergaben sich signifikante Unterschiede bei gastrointestinaler Beteiligung und nachgewiesener Polyneuropathie. Patienten aus Deutschland litten mit 29,4% häufiger an einer gastrointestinalen Symptomatik (z.B. Entzündungen im Gastrointestinaltrakt, Blutungen) als Patienten aus der Türkei (8,2%) oder aus anderen Nationen (12,1%). Von einer Polyneuropathie im Rahmen der Grunderkrankung waren Deutsche zu 17,6%, türkische Patienten dagegen nur zu rund 1,4% und Patienten aus anderen Nationen waren überhaupt nicht betroffen. Bei keinem unserer Patienten konnten wir einen letalen Verlauf der Erkrankung beobachten.

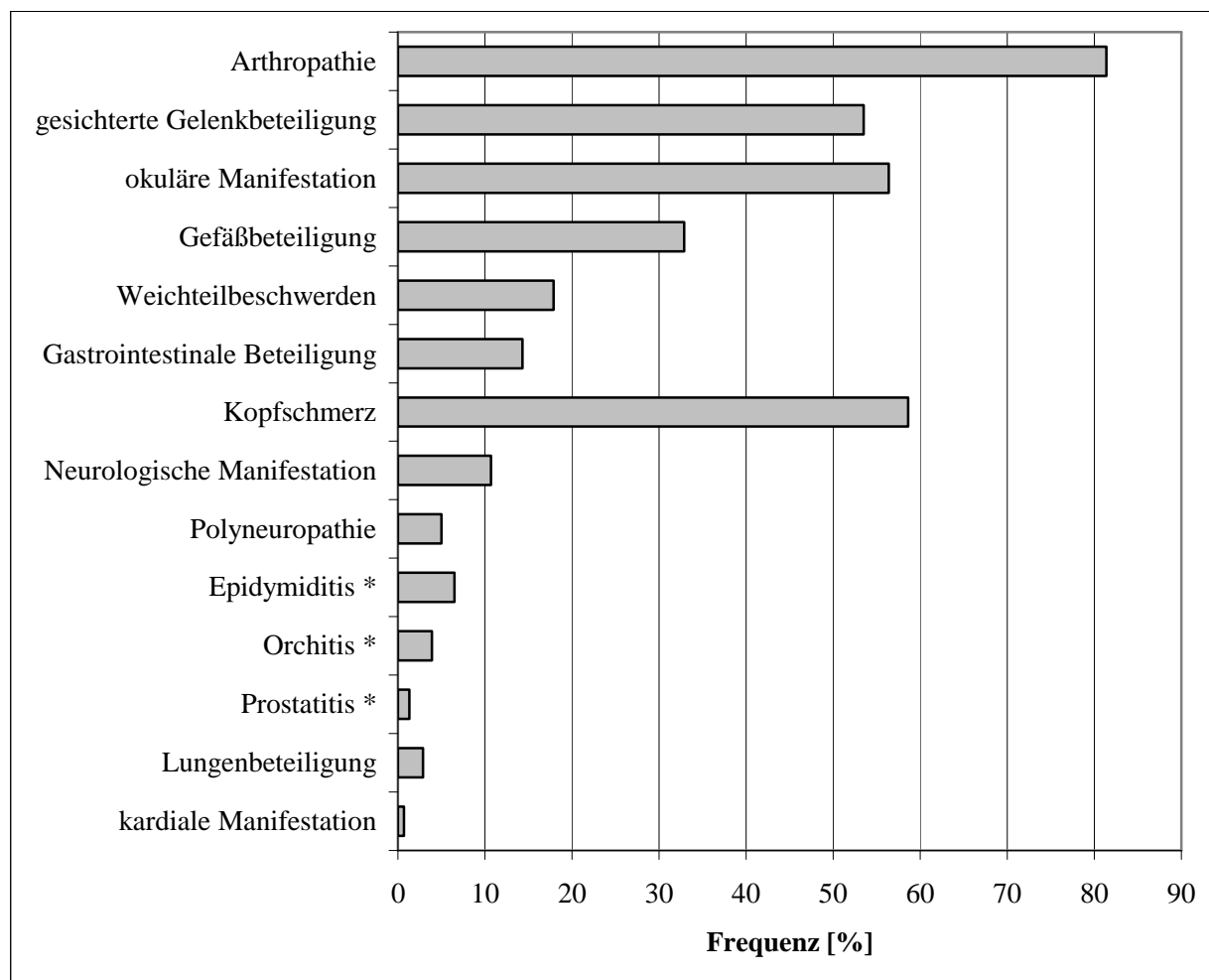


Abbildung 22: nicht-dermatologische Manifestationen (* Häufigkeit bei männlichen Patienten)

Nicht-dermatologische Manifestationen	Deutsche Patienten		Türkische Patienten		Pat. anderer Nationalität		p-Werte
	BP/UP	%	BP/UP	%	PB/UP	%	
Arthropathie	27/34	79,4	60/73	82,2	27/33	81,8	0,940
Obj. Gelenkbeteiligung	17/34	50	26/73	35,6	18/33	54,5	0,131
Okuläre Manif.	16/34	47,1	43/73	58,9	20/33	60,6	0,443
Weichteilbeschwerden	10/34	29,4	10 /73	13,7	5/33	15,2	0,127
Gastrointestinale Manif.	10/34	29,4	6 /73	8,2	4/33	12,1	0,019
Neurologische Beteil.	7/34	20,6	5 /73	6,8	3/33	9,1	0,115
Kopfschmerz	21/34	61,8	46 /73	63	15/33	45,5	0,215
Polyneuropathie	6/34	17,6	1/73	1,4	0/33	0	0,002
Prostatitis *	1/14	7,1	0 / 42	0	0/21	0	0,182
Epidymiditis *	2/14	14,3	3 /42	7,1	0/21	0	0,240
Orchitis *	0/14	0	2 /42	4,8	1/21	4,8	1,0
Lungenbeteiligung	0/34	0	3 /73	7,1	1/33	3	0,67
Kardiale Manif.	1/34	2,9	0 / 73	0	0/ 33	0	0,479
Gefäßbeteiligung	16/34	47,1	21/73	28,8	9/33	27,3	0,127

Tabelle 14: Nicht-dermatologische Manifestationen bei verschiedener Nationalität (* Häufigkeit bei männlichem Geschlecht)

Nicht-dermatologische Manifestationen	Männliche Patienten		Weibliche Patienten		p-Werte
	BP/UP	%	BP/UP	%	
Arthropathie	57/63	90,5	57/77	74	0,013
Objekt. Gelenkbeteiligung	30/63	47,6	31/77	49,3	0,382
Okuläre Manifestation	32/63	50,8	47/77	61	0,224
Weichteilbeschwerden	17/63	26,9	8/77	10,4	0,011
Gastrointestinale Beteilig.	11/63	17,5	9/77	11,7	0,332
Neurologische Manif.	9/63	14,3	6/77	7,8	0,217
Kopfschmerz	44/63	69,8	38/77	49,4	0,014
Polyneuropathie	5/63	7,9	2/77	2,6	0,243
Lungenbeteiligung	1/63	1,6	3/77	3,9	0,627
Kardiale Manifestation	1/63	1,6	0/77	0	0,267
Gefäßbeteiligung	18/63	28,6	28/77	36,4	0,329

Tabelle 15: Nicht-dermatologische Manifestationen bei verschiedenem Geschlecht

3.2.6 HLA B51

Insgesamt wurden bei 136 Patienten die HLA Zugehörigkeit untersucht. Von den 73 Männern waren 46 und von den 63 Frauen waren 30 Patienten HLA B positiv. Türkische Patienten wiesen zu 72,9%, Patienten aus anderen Nationen zu 51,5% und Patienten aus Deutschland nur zu 24,2% das HLA B51 Merkmal auf. Die Nationalität hatte einen signifikanten Einfluss auf den positiven Nachweis des HLA B 51 Genotyps ($p=0,0000181$).

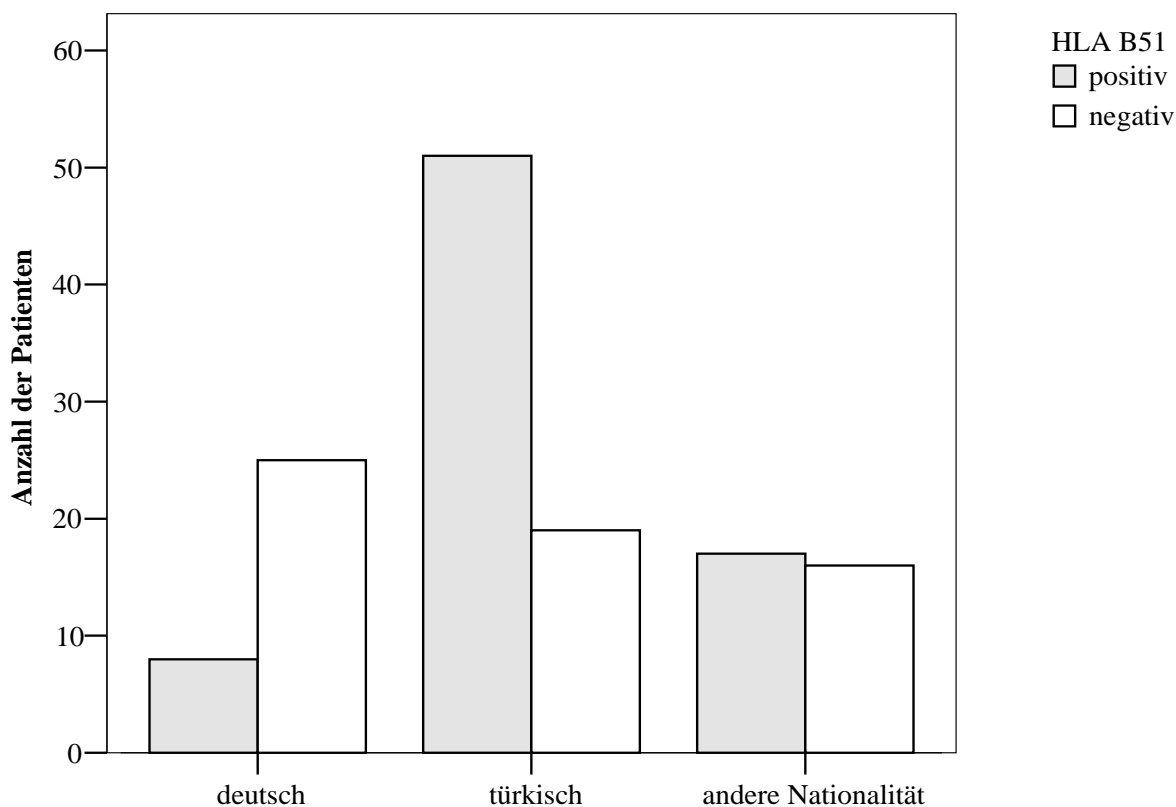


Abbildung 23: Verteilung des HLA B 51 Typ bei verschieer Nationalität

3.3 Augenmanifestation

Eine Augenmanifestation im Sinne der Erkrankung zeigten insgesamt 79 Patienten (56,4%), davon waren 16 deutscher (47,1%), 43 türkischer (58,9%) und 20 anderer (60,6%) Herkunft ($p=0,443$). Von den 77 männlichen Patienten waren 47 betroffen (61%) und 32 der 63 weiblichen Patienten (50,8%) zeigten eine Beteiligung der Augen. Bei 136 Patienten überprüften wir das Vorhandensein des HLA B 51 Genotyps, und kamen zu dem Ergebnis, dass HLA B51 positive Patienten signifikant häufiger ($p=0,014$) eine okuläre Beteiligung entwickelten. Neunundvierzig der 76 Patienten mit positivem HLA B 51 Nachweis (64,5%) zeigten eine Augenmanifestation, wogegen nur 26 von 60 Patienten mit negativem HLA B 51 (43,3%) an einer Erkrankung der Augen litten.

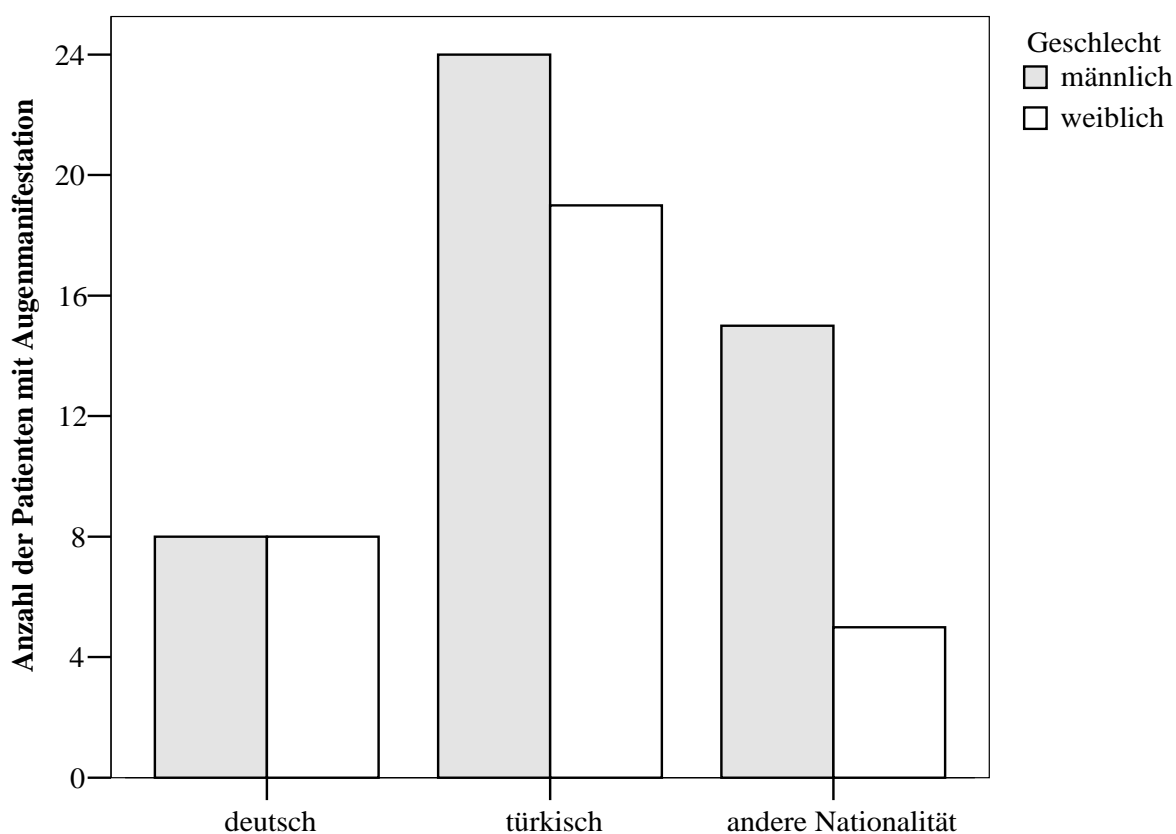


Abbildung 24: Augenmanifestation bei verschiedener Nationalität und Geschlecht

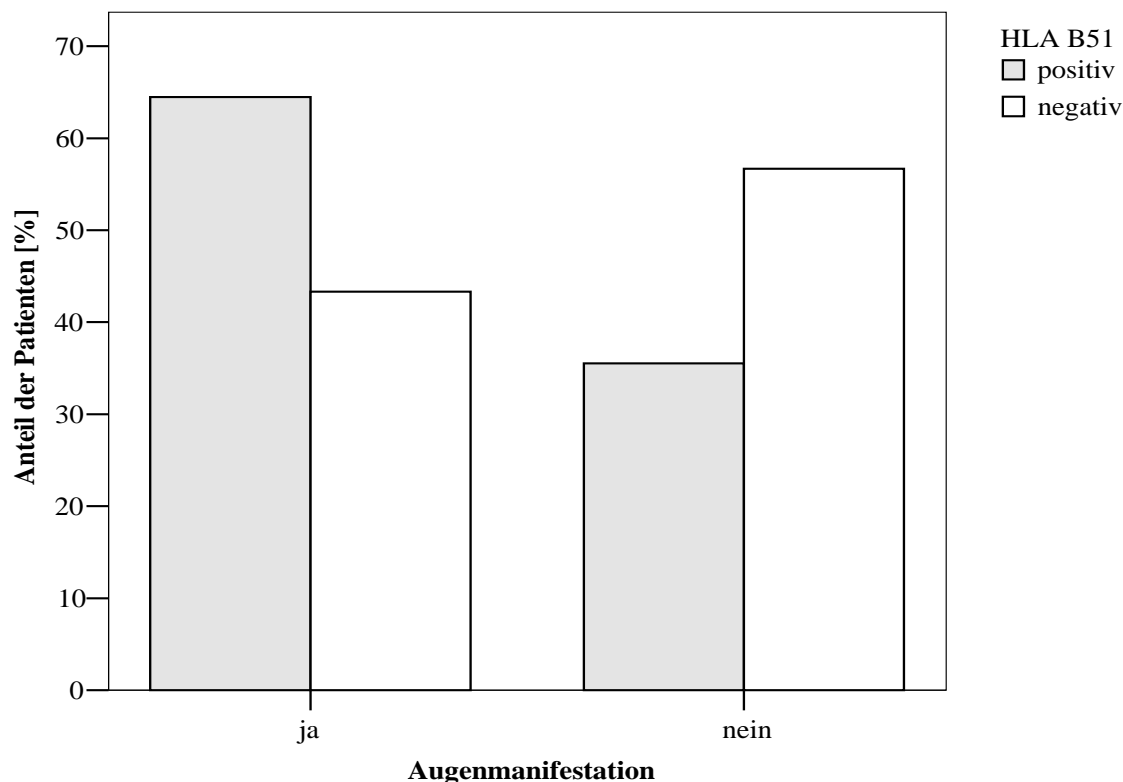


Abbildung 25: Augenmanifestation bei HLA-B51

Weitere signifikante Unterschiede ergaben sich bezüglich des Pathergietestes. Von den Patienten ohne Augenbeteiligung zeigten 34,6% und damit signifikant häufiger ($p=0,011$) eine positiven Reaktion, wogegen von Patienten mit okulärer Manifestation nur 14,7% eine kutane Hypersensitivität aufwiesen. Auch kutane Manifestationen (wie sterile Pusteln, Follikulitis, Pyodermien, Ulzera, gesicherte Hautvaskulitis) zeigten Patienten ohne Augenbeteiligung mit 88,5% signifikant häufiger ($p=0,040$) als Patienten mit Augenmanifestation, die nur zu 73,4% befallen waren.

3.3.1 Alter bei Augenerstmanifestation

Das Alter bei Beginn der Augensymptomatik betrug im Mittel 29,82 Jahre (Median 27,91 Jahre; 12,48-57,75 Jahre). Türkische Männer zeigten mit durchschnittlich 27,37 Jahren am frühesten okuläre Manifestationen, wogegen türkische Frauen mit 30,26 Jahren genau zwischen den deutschen Frauen, die erst mit 33,53 Jahren, und den Frauen aus anderen Nationen, die bereit mit 28,21 Jahren erkranken, liegen. Deutsche Männer sind im Durchschnitt 30,06 und Männer aus anderen Nationen 31,55 Jahre alt, bei Auftreten der ersten Augensymptome. Weder das Geschlecht noch die unterschiedliche Herkunft hatten einen signifikanten Einfluss auf den okulären Erkrankungsbeginn.

Nationalität	Geschlecht	Mittel-Wert	N	Std. Abw.	Median	Minimum	Maximum
deutsch	männlich	30,06	8	10,52	29,48	13,03	47,12
	weiblich	33,54	8	18,67	24,80	12,81	57,75
	alle	31,80	16	14,75	27,31	12,81	57,75
türkisch	männlich	27,37	24	8,73	25,78	14,55	50,56
	weiblich	30,27	19	9,93	30,61	12,48	48,91
	alle	28,65	43	9,28	26,21	12,48	50,56
andere	männlich	31,55	15	5,02	30,11	24,98	42,27
	weiblich	28,21	5	3,21	27,60	24,88	33,11
	alle	30,72	20	4,79	29,44	24,88	42,27
alle	männlich	29,16	47	8,14	27,91	13,03	50,56
	weiblich	30,76	32	11,85	28,38	12,48	57,75
	alle	29,81	79	9,77	27,91	12,48	57,75

Tabelle 16: Alter bei Augenerstmanifestation

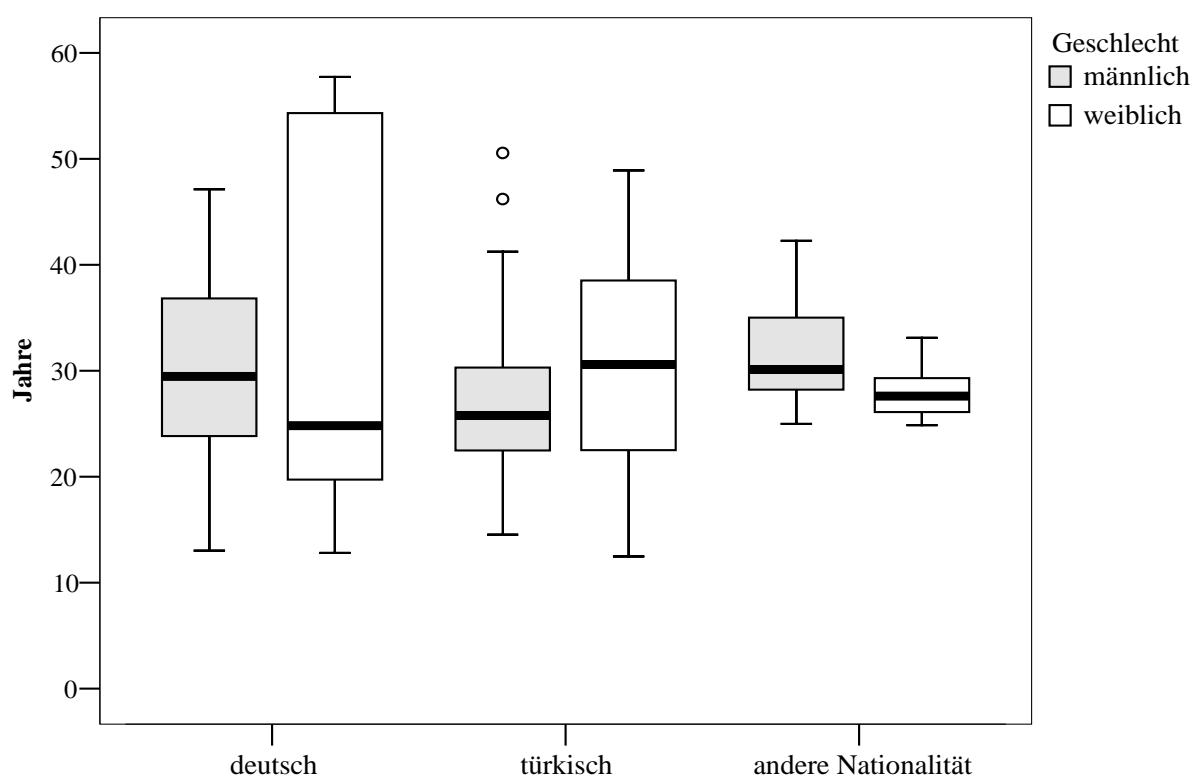


Abbildung 26: Alter bei Augenerstmanifestation

3.3.2 Augenerstmanifestation

Neunundsiebzig Patienten erlitten im Verlauf der Erkrankung eine Beteiligung der Augen. Als okuläre Erstmanifestation hatten 67,8% eine Panuveitis. Eine retinale Vaskulitis trat in 16% der Fälle auf, eine Iridocyclitis bei 13,1% der beteiligten Augen. Ein Hypopyon, eine Papillitis und ein Zentralarterienverschluss traten lediglich bei je einem Patienten auf (0,7%). Die Dauer

zwischen dem Beginn der Erkrankung und dem Auftreten erster okulärer Symptome betrug 81,4 Monate. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern oder aufgrund der Herkunft.

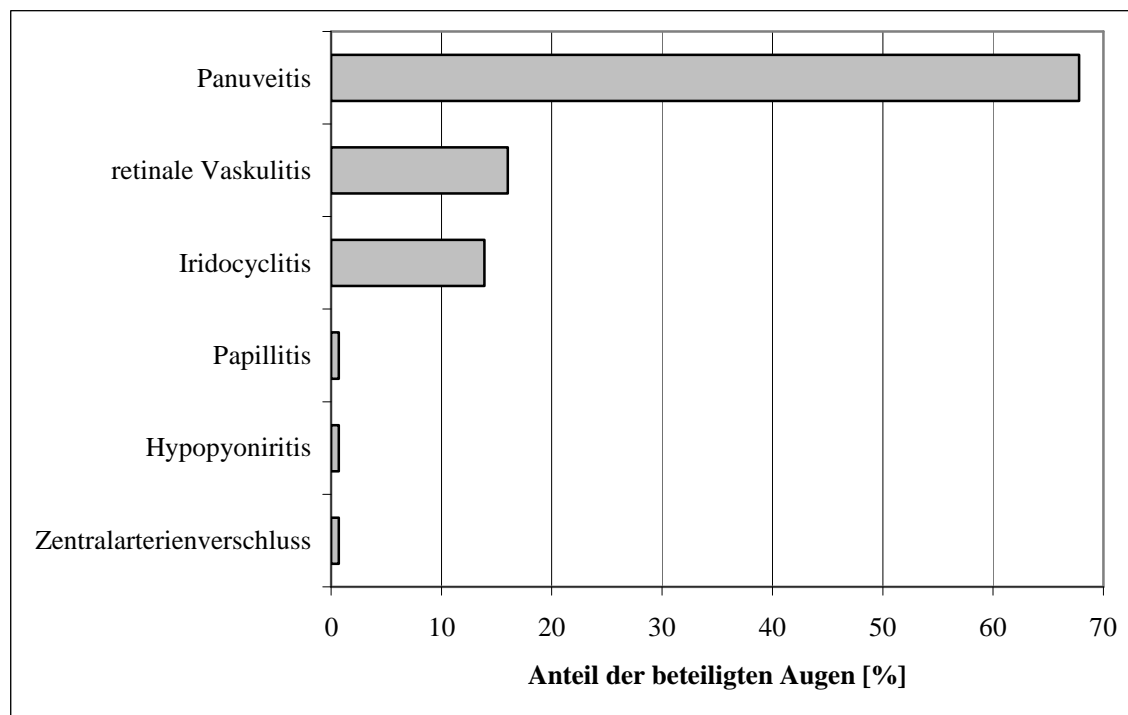


Abbildung 27: Art der Augenerstmanifestation

Nationalität	Geschlecht	N	Mittelwert	Median	Std. Abw.	Minimum	Maximum
deutsch	männlich	13	117,80	22,21	151,98	2,53	408,02
	weiblich	14	112,50	35,24	206,13	,00	587,99
	alle	27	115,05	22,47	178,64	,00	587,99
türkisch	männlich	43	53,51	11,99	71,96	,00	240,00
	weiblich	32	92,12	24,02	134,36	,00	521,26
	alle	75	69,98	22,47	104,27	,00	521,26
andere	männlich	26	64,80	31,98	92,29	,00	306,53
	weiblich	9	123,58	139,53	44,31	56,74	184,77
	alle	35	79,92	56,74	86,05	,00	306,53
alle	männlich	82	67,28	22,34	96,17	,00	408,02
	weiblich	55	102,45	48,49	145,08	,00	587,99
	alle	137	81,40	36,01	119,01	,00	587,99

Tabelle 17: Dauer zwischen Erstmanifestation und ersten okulären Krankheitszeichen (Monate)

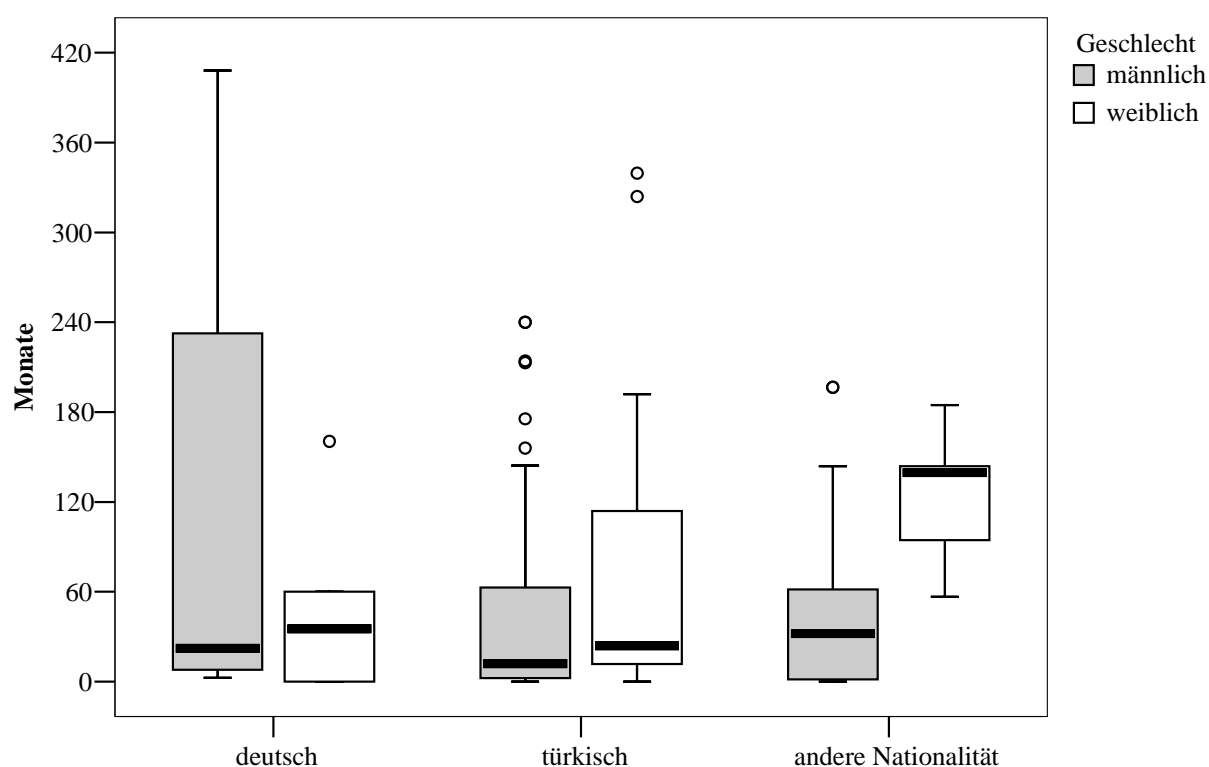


Abbildung 28: Dauer zwischen Erstmanifestation und ersten okulären Krankheitszeichen

3.3.3 Okuläre Komplikationen im Rahmen des Morbus Adamantiades Behçet

Einundzwanzig Patienten erkrankten bisher nur an einem Auge, die restlichen 58 Patienten zeigten einen binokulären Befall. Von den 136 Augen mit einer Augenmanifestation im Sinne der Erkrankung zeigten 80 Augen (58,4 %) eine Komplikation. Die häufigste Komplikation war die Ausbildung einer Linsentrübung. Fünfzig Augen zeigten nach 56,71 Monaten Krankheitsverlauf eine Katarakt (36,8%). Chorioretinale Narben entwickelten nach durchschnittlich 70,4 Monaten 49 Augen (36,2%). Bei 41 Augen (30,1%) fanden wir 60,7 Monate nach Beginn der okulären Symptomatik bleibende Gefäßverschlüsse im Bereich der Retina. Eine Membranbildung im Bereich der Makula lutea, einen so genannte Macular Pucker zeigten funduskopisch 37 Augen (27,2%) nach 88,04 Monaten Krankheitsverlauf. Nach ca. 87,9 Monaten kam es bei 31 Augen (23,3%) zu einer Opticopathie. Vierzehn Augen (8,9%) entwickelten ein Sekundärglaukom nach 35,8 Monaten im Rahmen des Krankheitsverlaufs. Signifikante Unterschiede ergaben sich hinsichtlich der Nationalität folgende: türkische Patienten zeigten mit 28 Augen signifikant häufiger ($p=0,046$) ein Macular Pucker als Deutsche (2 Augen) und Patienten aus anderen Nationalitäten (7 Augen). Innerhalb unseres Patientenkollektivs wurde nach durchschnittlich 50,7 Monaten bei vier Augen, aufgrund eines

nicht behandelbaren Sekundärglaukoms und schmerzhafter Phthisis bulbi, eine Enukleation notwendig. Ein Auge war bereits vor Eintritt in die Studie enukleiert worden. Zehn Augen von insgesamt 7 Patienten erblindeten im Beobachtungszeitraum nach durchschnittlich 107,6 Monaten, ein Auge war bereits vorher amaurotisch. Augen weiblicher Patienten (n=8) erblindeten häufiger als Augen männlicher Patienten (n=3). Die Dauer bis zur Entwicklung von Gefäßverschlüssen war bei Patienten aus Deutschland mit durchschnittlich 122 Monaten am längsten. Bei Patienten aus der Türkei dauerte es mit ca. 6 Jahren wesentlich länger bis zur Ausbildung von bleibenden Gefäßverschlüssen als bei Patienten aus anderen Ländern, bei denen diese Komplikation schon nach fast 3 Jahren eintrat. Eine Opticopathie entwickelten Patienten aus Deutschland ebenfalls signifikant später mit 148 Monaten als Patienten aus der Türkei, die im Durchschnitt 97 Monate nach ersten Augensymptomen eine irreversible Opticopathie aufwiesen. Am schnellsten, nach nur 49 Monaten, trat diese Komplikation bei Patienten aus anderen Nationen auf.

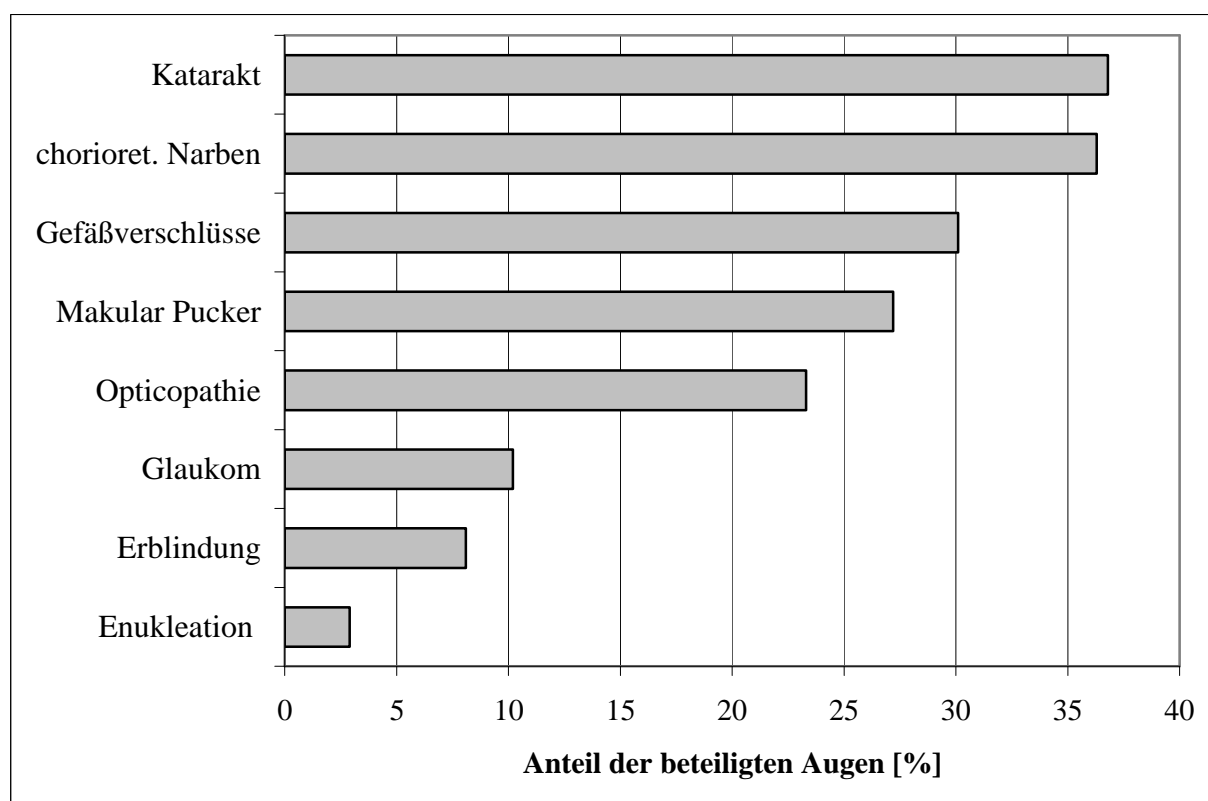


Abbildung 29: okuläre Komplikationen



Abbildung 30: Iritis

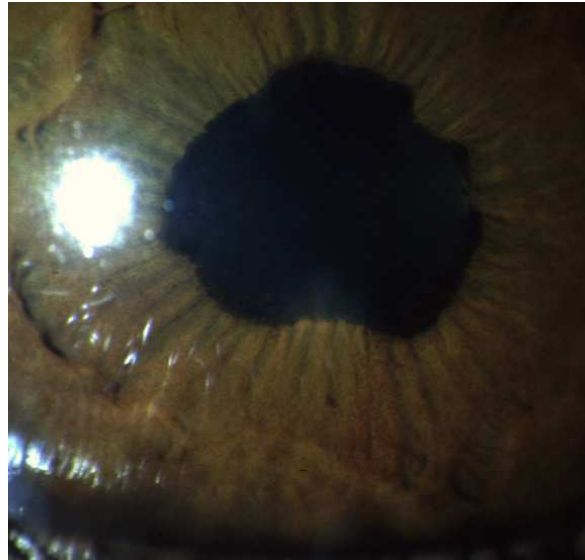


Abbildung 31: Kleeblattartige Verziehung der Pupille



Abbildung 32: Papillenödem bei Papillitis

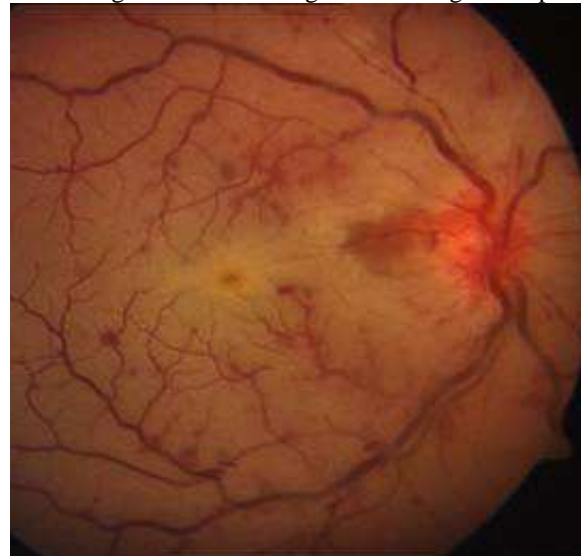


Abbildung 33: Zentralarterienverschluss

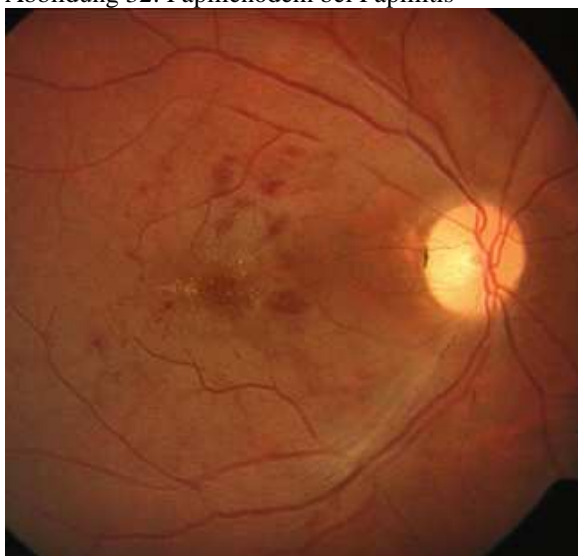


Abbildung 34: Gefäßverschluss/Opticopathie



Abbildung 35: FAG des Pat in Abb. 34

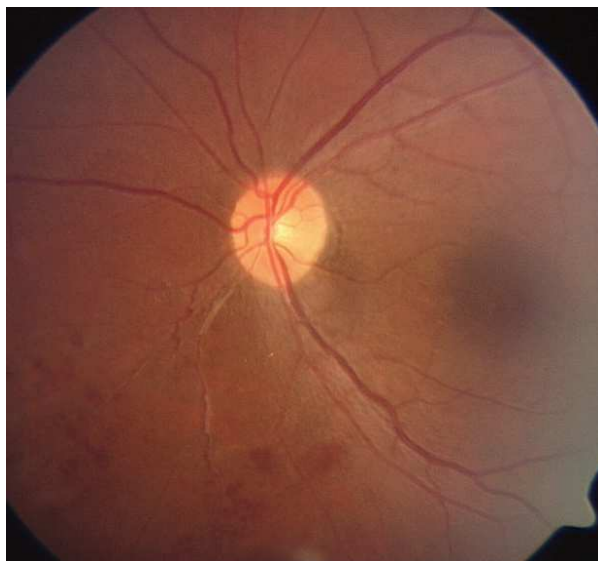


Abbildung 36: retinale Vaskulitis

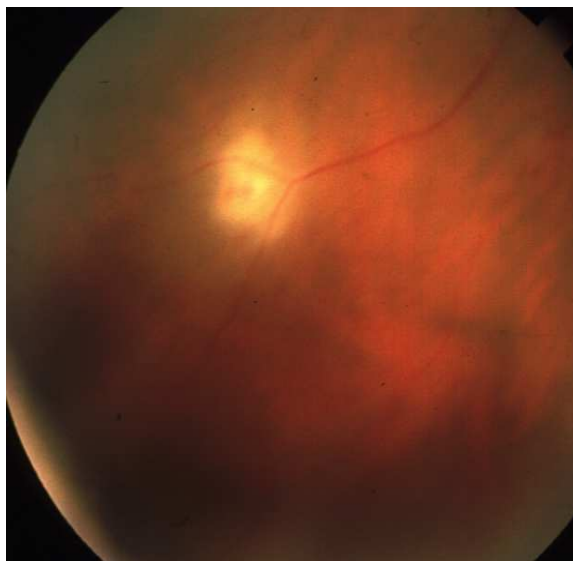


Abbildung 37: okklusive Vaskulitis



Abbildung 38: Gefäßverschluss



Abbildung 39: retinale Vaskulitis mit GK-Trübungen

3.3.4 Augenoperationen

Bei insgesamt 36 Augen waren im Krankheitsverlauf Operationen notwendig. Eine starke Linsentrübung machte bei 25 Augen 83,8 Monate nach Beginn des okulären Behçet eine Linsenentfernung notwendig (18,2%). Sechzehn Augen wurden mit einer Kunstlinse versorgt und 9 Augen blieben aphak. Eine Vitrektomie wurde bei starken Glaskörpertrübungen aufgrund rezidivierender Entzündungen bei 2 weiblichen und 6 männlichen Augen nach durchschnittlich 33,8 Monaten durchgeführt. Drei Jahre nach Beginn der ersten Augensymptome mussten 8 Augen, (4 männlich, 4 weiblich) aufgrund von Gefäßverschlüssen oder Netzhautabhebungen panretinal gelasert werden. Ein erhöhter Augeninnendruck machte nach 4 jährigem okulären

Krankheitsverlauf bei 2 männlichen und 2 weiblichen Augen eine Trabekulektomie oder Iridotomie notwendig. Bei 3 Augen wurde nach ca. 5 Jahren eine Kryokoagulation der Netzhaut durchgeführt und ein Auge eines türkischen Mannes erhielt 2 Jahre nach Beginn der ersten Augensymptome ein Membranpeeling aufgrund einer fortgeschrittenen epiretinalen Gliose.

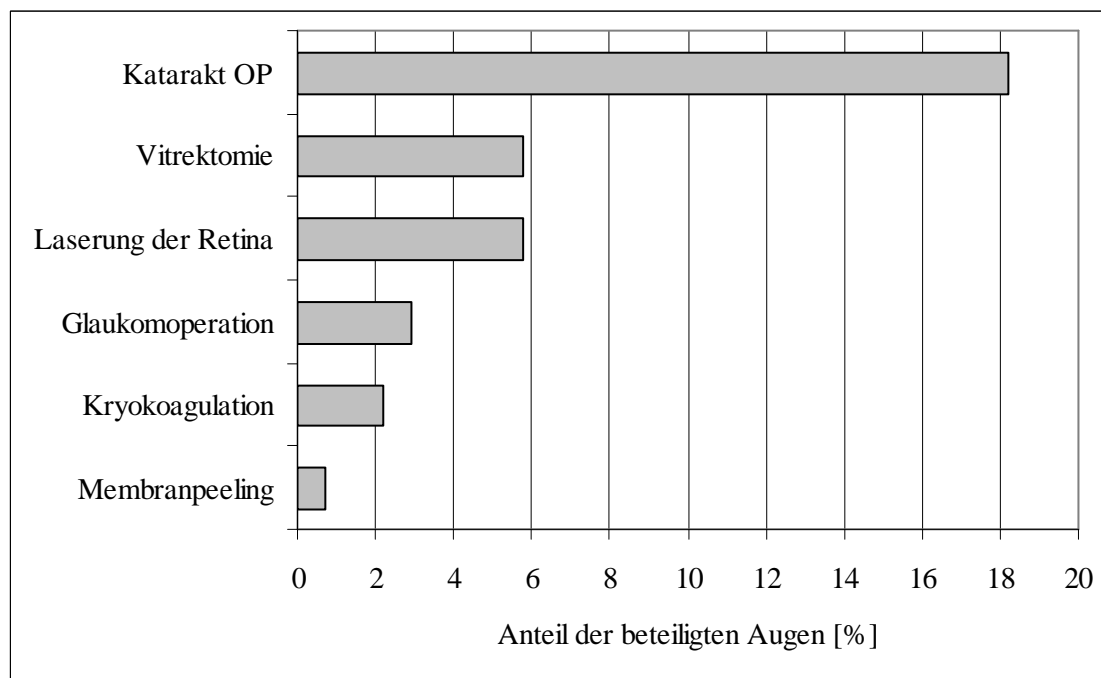


Abbildung 40: Art und Häufigkeit der Augenoperationen

3.4 Okuläre Rezidive

Während des Beobachtungszeitraums entwickelten 83 Augen (56,5%) okuläre Rezidive. Die mittlere Dauer zwischen Beginn der Beobachtung und Eintritt des ersten Rezidivs betrug 18,84 Monate (Median 9,13; Minimum 0,1; Maximum 97,8 Monate). Sechs Augen konnten nicht weiter überwacht werden, da die Patienten sich nur einmal vorstellten. Von den deutschen Patienten entwickelten 9 Augen Rezidive (5 männliche, 4 weibliche). Fünfundfünfzig Augen von türkischen Patienten, davon 30 männliche und 25 weibliche zeigten im Verlauf rezidivierende Entzündungen. Dagegen entwickelten 19 Augen von Patienten aus anderen Nationalitäten Rezidive (11 männliche, 8 weibliche). Signifikante Unterschiede ergaben sich im Log-Rank-Test ($p=0,046$).

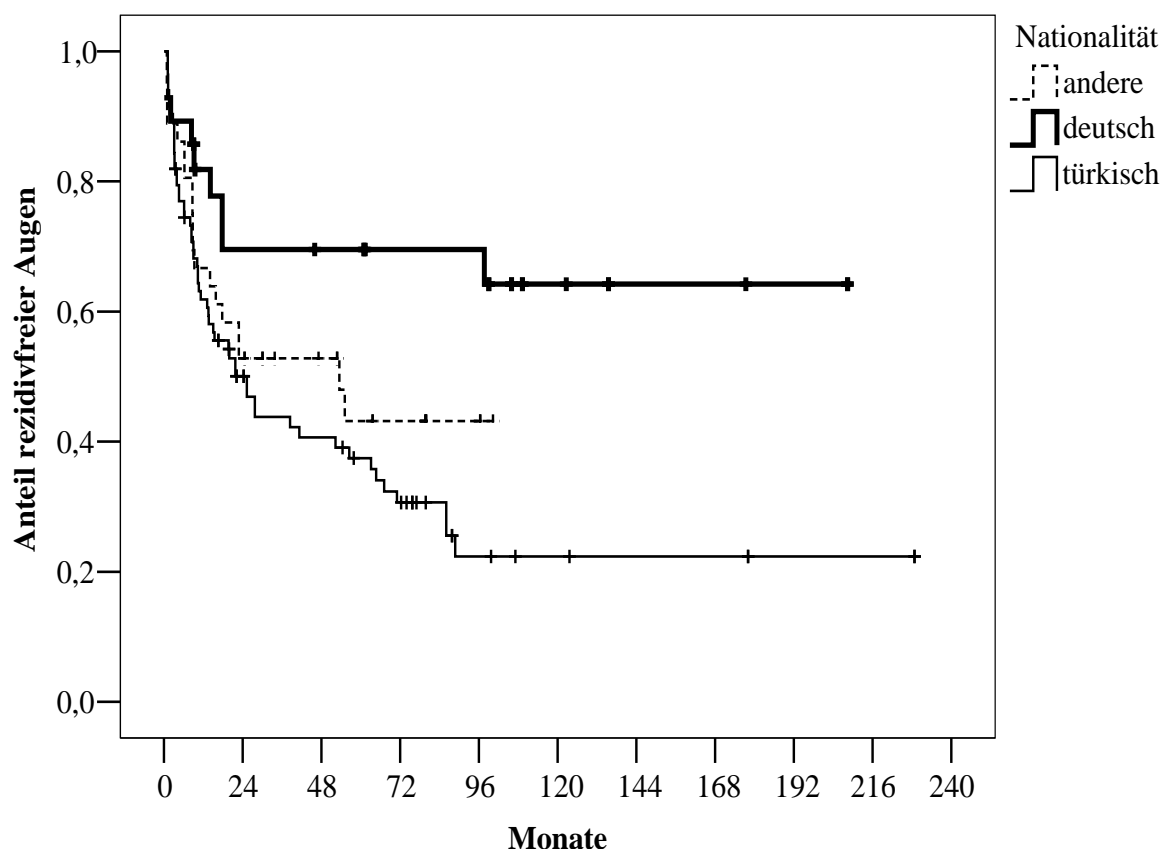


Abbildung 41: okuläre Rezidive bei verschiedener Nationalität (Kaplan-Meier-Analyse)

3.5 Medikamente

Von unserem Kollektiv erhielten fünfundvierzig Patienten mit einer Augenbeteiligung Interferon- α über einen durchschnittlichen Zeitraum von 34,1 Monaten. Unter Interferon- α zeigten 26 Augen (32,2%) Rezidive. Cyclosporin A erhielten 32 Patienten mit Augenbeteiligung gewichtsadaptiert (5mg/kg KG). Die mittlere Dauer der Cyclosporingabe betrug 48,20 Monaten. Vierunddreißig Augen (53,9%) entwickelten Rezidive unter CSA. Andere Immunmodulatoren bzw. Immunsuppressiva wurden ebenfalls eingesetzt. Azathioprin erhielten 16 und Chlorambucil 6 Patienten. Cyclophosphamid und TNF- α Antikörper bekamen jeweils 2 Patienten mit Augenbeteiligung verordnet. Lediglich ein Patient wurde mit Methotrexat behandelt. Glucocorticoide erhielten 33 Patienten lokal als Augentropfen und bei 63 Patienten mussten wir zumindest kurzzeitig Glucocorticoide oral verordnen.

3.6 Visusverläufe

Über einen Zeitraum von 5 Jahren war der mittlere Visus in unserem Kollektiv relativ konstant (Tab.18, Abb.42). Die Streuung der ermittelten Daten reicht von non lux bis zum vollen Dezimalvisus von 1,2. Einen Visus von kleiner gleich 0,1 wiesen zu Beginn unserer Beobachtung 35 Augen (25,7%) auf. Am Ende unserer Studie, nach einer durchschnittlich 10 jährigen (0,5-43 Jahre) Augenanamnese, zeigten dagegen nur noch 29 Augen (21,2%) einen ebenso schlechten Visus.

Monate nach Baseline		Base-Line	6	12	24	36	48	60
Augenanzahl		157	143	138	129	119	113	95
Visus in Linien	Mittelw.	16,46	16,64	16,50	16,69	17,13	16,87	16,17
	Median	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00	20,00
	Std. Abw.	6,222	6,507	6,629	6,430	6,102	6,360	6,824
	Minimum	0	0	0	0	0	0	0
	Maximum	22	22	22	22	22	22	22

Tabelle 18: Visusverlauf in Linien der Patienten mit Augenbeteiligung

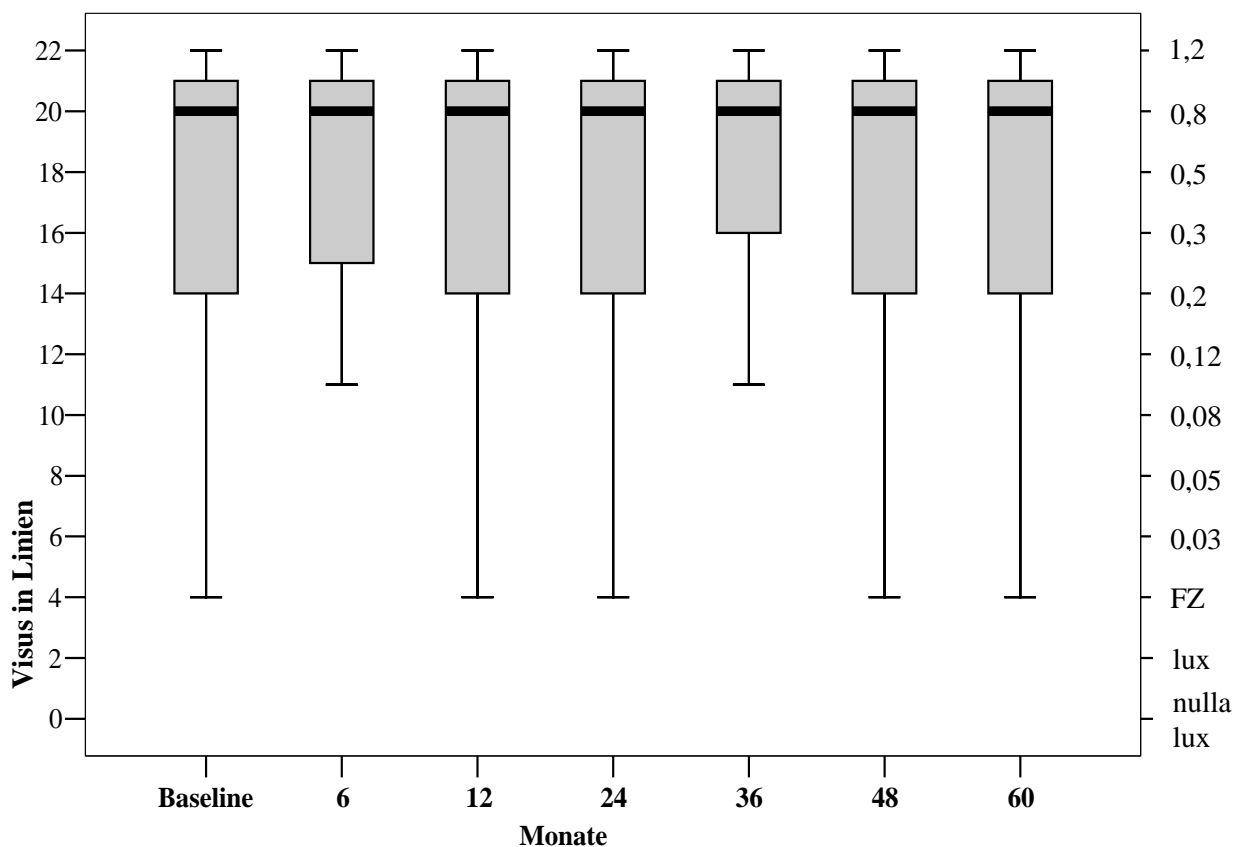


Abbildung 42: Visusverlaufsdaten für den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren

3.6.1 Visusverläufe bei unterschiedlichem Beobachtungsbeginn

Um den individuellen Verlauf der Sehschärfe darzustellen, werden wir im Folgenden Visusdifferenzen benutzen. Je nach Beginn des Beobachtungszeitraumes konnten wir unterschiedliche Visusverläufe dokumentieren. Der Verlauf war am signifikant schlechtesten bei Patienten, deren erster Besuch bei uns vor dem Jahre 1990 stattfand. Diese Patienten verloren nach 4 Jahren ca. 2 Linien (Median 1). Wogegen die Patienten, die wir nach dem Jahre 2000 beobachteten, eine signifikante Visusverbesserung von 2 Linien nach 4 Jahren aufwiesen. Dazwischen befinden sich die Visusdifferenzen der Patienten, die sich zuerst zwischen 1990 und 2000 bei uns vorstellten. Der Visus dieser Patientengruppe verhielt sich weitgehend stabil.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate durch den Kruskal-Wallis-Test ergab folgende p-Werte:

Beginn der Beobachtung	Monate nach Baseline	6	12	24	36	48	60
vor 1990	Augen	24	24	23	23	23	23
	Mittelwert	-,38	-2,17	-,61	-,74	-2,00	-2,22
	Std. Abw.	5,265	6,857	7,463	6,930	7,598	7,198
	Median	,00	,00	,00	,00	-1,00	-1,00
	Minimum	-16	-18	-17	-16	-17	-16
	Maximum	16	16	16	16	17	17
zwischen 1990 und 2000	Augen	63	62	62	60	60	58
	Mittelwert	-,10	,05	,00	,27	,23	-,02
	Std. Abw.	4,102	4,727	5,276	5,256	5,369	5,615
	Median	,00	,00	,00	,00	,00	,00
	Minimum	-17	-17	-21	-21	-21	-21
	Maximum	12	10	10	13	13	13
nach 2000	Augen	56	52	44	36	30	14
	Mittelwert	1,20	1,63	2,14	2,94	2,33	1,29
	Std. Abw.	4,614	4,145	5,079	5,054	4,971	5,967
	Median	,00	,00	1,00	1,00	1,00	1,00
	Minimum	-15	-7	-6	-6	-6	-9
	Maximum	17	16	17	17	17	17
p-Wert		0,243	0,041	0,183	0,028	0,046	0,090

Tabelle 19: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlichem Beobachtungsbeginn; nach 12, 36, und 48 Monaten signifikant verschieden

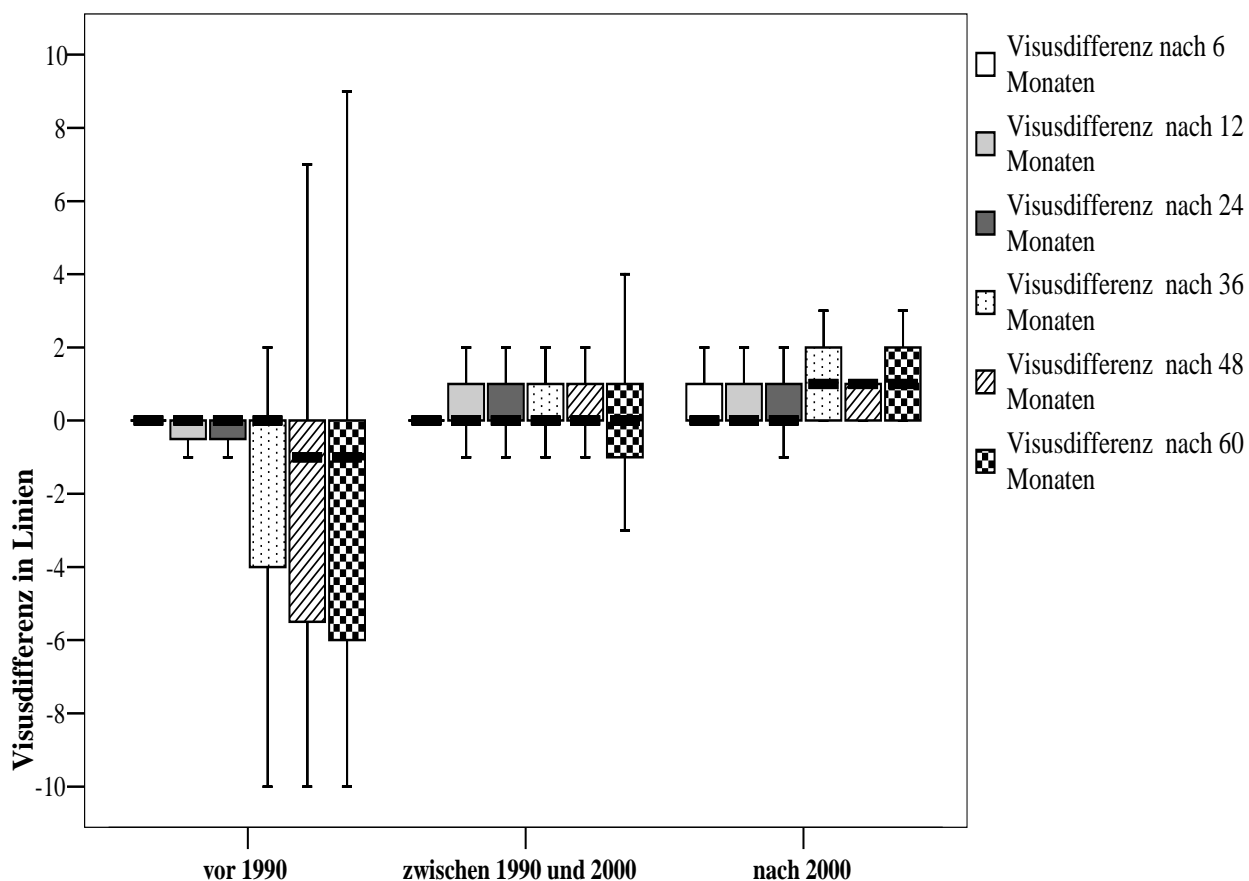


Abbildung 43: Visusdifferenzen der Patientengruppen vor 1990, zwischen 1990 und 2000 und nach 2000

3.6.2 Visusdifferenzen bei unterschiedlichem Geschlecht

Wie in Abbildung 44 zu sehen, gibt es Unterschiede beim Visusverlauf zwischen Mann und Frau. In unserem Kollektiv haben Männer eine bessere Visusprognose. Im Mittel verbessert sich beim männlichen Geschlecht der Visus nach bereits 2 Jahren signifikant um 1,5 Linien. Beim weiblichen Geschlecht zeigte sich jedoch nach 24 Monaten eine Abnahme des Visus um 0,5 Linien. Diesen Trend konnten wir während des gesamten Follow ups beobachten. Nach 5 Jahren hat sich der männliche Visus um 0,8 Linien signifikant verbessert und der Visus der Frauen ist um 1,6 Linien abgesunken.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate durch den Mann-Whitney-Test ergab folgende p-Werte:

Geschlecht	Monate nach Baseline	6	12	24	36	48	60
männlich	Augen	85	80	74	64	56	50
	Mittelwert	0,82	0,86	1,47	1,92	1,52	0,80
	Std. Abw.	3,642	4,136	5,310	5,464	5,295	5,210
	Median	0	0	1	1	1	0
	Minimum	-17	-17	-21	-21	-21	-21
	Maximum	17	14	17	17	17	13
weiblich	Augen	58	58	55	55	55	45
	Mittelwert	-0,31	-0,57	-0,53	-0,33	-0,98	-1,64
	Std. Abw.	5,554	6,130	6,098	5,751	6,344	6,830
	Median	0	0	0	0	0	0
	Minimum	-17	-18	-17	-17	-17	-17
	Maximum	16	16	16	16	17	17
p-Wert		,224	,106	,041	,035	,006	,028

Tabelle 20: Visusdifferenzen bei unterschiedlichem Geschlecht; signifikante Unterschiede nach 2,3,4 und 5 Jahren

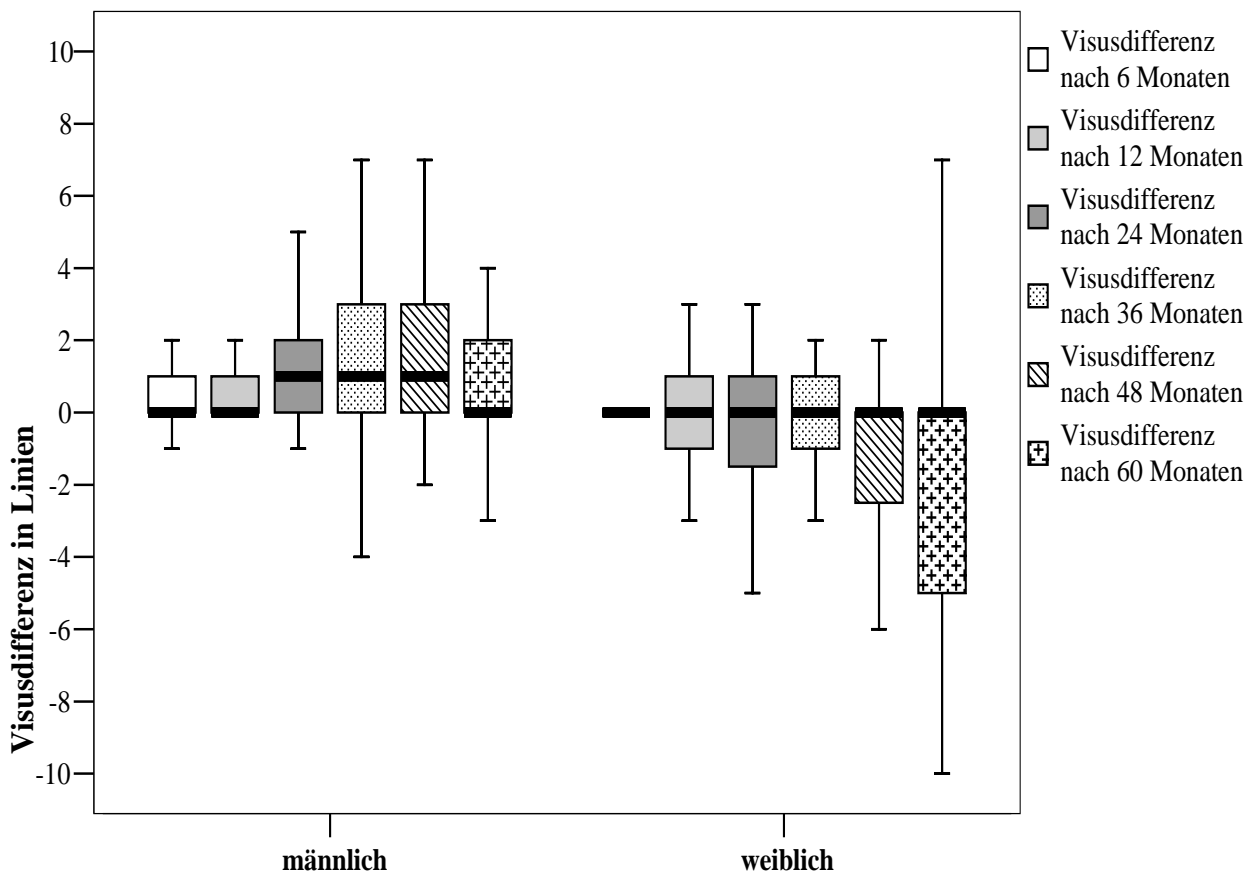


Abbildung 44: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlichem Geschlecht

3.6.3 Visusdifferenzen bei unterschiedlicher Nationalität

Der Visus verhält sich ebenfalls unterschiedlich bei verschiedener Herkunft der Patienten (Abb. 45). Patienten aus Deutschland zeigen im Mittel eher einen Visusverlust. Sie haben nach 5 Jahren durchschnittlich 1 Linie verloren. Aus der Türkei stammende Patienten zeigen eher eine leichte Zunahme des Visus um ca. 0,9 Linien nach 3 Jahren. Patienten anderer Nationalität zeigen nach 3 Jahren eine Verbesserung des Visus um 1,4 Linien. Insgesamt kann man sagen, dass deutsche Patienten mit MAB eine schlechtere Visusprognose in unserer Langzeitbeobachtung zeigen als Patienten aus der Türkei oder aus anderen Ländern.

Die konfirmatorische Analyse der Resultate durch den Kruskal-Wallis-Test ergab folgende p-Werte:

Nationalität	Monate nach Baseline	6	12	24	36	48	60
deutsch	Augen	28	24	24	22	20	20
	Mittelwert	-0,29	-0,96	0,04	0,14	-0,30	-1,05
	Std. Abw.	4,951	4,408	5,886	6,281	5,877	4,419
	Median	0	0	0	0	0	0
	Minimum	-17	-17	-17	-17	-17	-17
	Maximum	17	7	17	17	17	7
türkisch	Augen	79	78	69	63	61	55
	Mittelwert	0,65	0,37	0,75	0,86	0,46	-0,25
	Std. Abw.	4,857	6,110	6,468	6,311	6,647	6,684
	Median	0	0	0	0	0	0
	Minimum	-17	-18	-21	-21	-21	-21
	Maximum	16	16	16	16	17	17
andere	Augen	36	36	36	34	30	20
	Mittelwert	0,25	0,83	0,75	1,41	0,30	0,05
	Std. Abw.	3,367	2,348	3,931	3,878	4,442	6,186
	Median	0	0	1	1	0	0
	Minimum	-15	-7	-13	-7	-13	-16
	Maximum	8	7	10	13	13	13
p-Wert		0,101	0,132	0,272	0,190	0,408	0,525

Tabelle 21: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlicher Nationalität, nicht signifikant verschieden

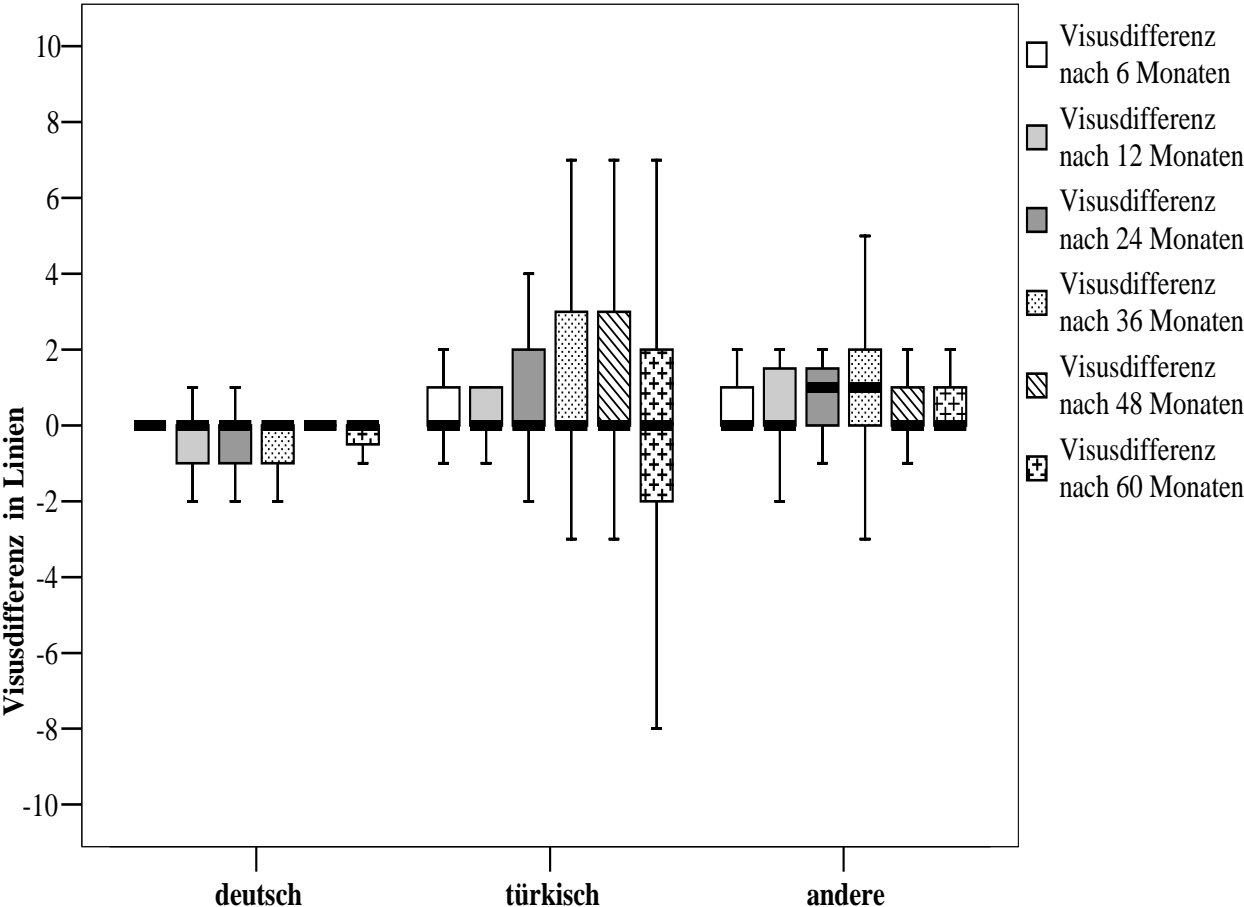


Abbildung 45: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlicher Nationalität

4 Diskussion

4.1 Epidemiologische Daten

Der MAB ist eine häufige Erkrankung in den Ländern um das östliche Mittelmeer, im Mittleren und Fernen Osten. Entsprechend dem Auftreten stammt die Mehrzahl der Literaturberichte aus diesen Ländern. Da in der Vergangenheit der Morbus Adamantiades Behçet in Mitteleuropa eher selten auftrat, gibt es in diesen Ländern nur vereinzelt Berichte über Krankheitsverläufe. Heute ist die Erkrankung aufgrund der zunehmenden Migration selbst in Deutschland keine Seltenheit mehr, sodass die Aufmerksamkeit auch hier verstärkt auf dieses Krankheitsbild gerichtet wird. In der Bundesrepublik haben sich bereits einige Autoren mit dem MAB beschäftigt, doch liegen bisher keine epidemiologischen Daten bezüglich Augenmanifestationen oder genaue okuläre Verläufe vor^{14,80,137,247,282,289,293}. In der vorliegenden Arbeit werden alle Patienten mit MAB dargestellt, die sich in den Jahren 1982–2006 in der Augenklinik des Campus Benjamin Franklin der Charité in Berlin, vorstellten. Da nicht zweifelsfrei sichergestellt werden konnte, dass alle Patienten erfasst worden sind, handelt es sich somit lediglich um eine Abschätzung der Prävalenz. Unter diesen bereits genannten Prämissen konnte gezeigt werden, dass die Erkrankungsquoten für den MAB in Berlin für die deutsche, ausländische und türkische Population, eine im weltweiten Vergleich hohe Zahl darstellt (siehe Tab. 22). Besonders die Prävalenz für die türkische Bevölkerung ist in Berlin extrem hoch und gelangt mit 54,36 Erkrankte pro 100 000 Einwohner fast an Werte, die für den europäischen Teil der Türkei beschrieben wurden²⁸⁴. Das Vorkommen des MAB bei Patienten deutscher Herkunft ähnelt dem anderer nordeuropäischer Länder^{60,122}.

Land, Gebiet oder Stadt	Jahr	Prävalenz auf 100 000 Einwohner
Berlin gesamte Bevölkerung	2006	3,05
andere Nationalität		6,98
Türken		54,36
Deutsche (unsere Untersuchungen)		0,49
Portugal ⁶⁵	1993	1,53
Italien ¹⁹⁷	1988	2,5
Reggio Emilia ¹⁹⁶	2005	3,5
Schweden ⁸⁴	1993	6,98
Deutschland ¹⁴	2006	1,0
Berlin West ²⁹³	1984	0,65
Großbritannien ⁷⁵	1987	0,5
Schottland ¹²²	1992	0,27

Tabelle 22: Prävalenz des MAB in verschiedenen Regionen

4.1.1 Geschlechtsverteilung und Manifestationsalter

Wie aus früheren Veröffentlichungen hervorgeht, trat der MAB in der Vergangenheit vermehrt beim männlichen Geschlecht auf^{58,170,185}. Neuere Studien sowie Ergebnisse unserer Beobachtungen (siehe Tab. 24) zeigen jedoch, dass die Diagnose bei Frauen in unserem Kulturkreis und auch im Fernen Osten mindestens genauso häufig gestellt wird^{61,91,108,216,235}. Die Zunahme der Diagnosestellung bei Frauen in den letzten Jahren lässt sich dadurch erklären, dass in der heutigen Zeit Frauen aus den Endemiegebieten durch Veränderungen der kulturellen und familiären Sitten mehr am öffentlichen Leben teilnehmen, Berufen nachgehen und auch häufiger einen Arzt aufsuchen. Entsprechend der aktuellen Literatur konnten wir auch in der vorliegenden Arbeit feststellen, dass das durchschnittliche Erkrankungsalter im dritten Lebensjahrzehnt liegt und analog zu anderen Studien erste Symptome zwischen dem 3. und 53. Lebensjahr auftreten können^{16,17,30,220}. In unserem Kollektiv erkrankten Männer im Durchschnitt 2 Jahre später als Frauen, es konnte jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Entgegen den Berichten aus anderen Ländern zeigten deutsche Frauen den frühesten und Männer aus anderen Nationalitäten den spätesten Krankheitsbeginn in unserem Patientenkollektiv^{92,284}. Das Vollbild der Erkrankung erreichten unsere Patienten nach durchschnittlich 8,4 Jahren, wobei der Zeitraum bei Patienten aus anderen Nationen mit 6,1 Jahren am kürzesten war und deutsche und türkische Frauen dagegen erst nach 10 Jahren das Vollerkrankungsalter erreicht hatten. Unsere Beobachtungen zeigten auch, dass die Dauer von ersten Symptomen bis zur Diagnosestellung bei deutschen und türkischen Frauen mit 12,8 und 11,1 Jahren ebenfalls verlängert war. Am raschesten, nach nur 6 Jahren, wurde in unserem Kollektiv die Diagnose bei Patienten aus anderen Nationen gestellt. Obwohl die zeitliche Differenz bis Diagnosestellung so große Unterschiede aufwies, war die statistische Berechnung nicht signifikant verschieden. Mit diesen doch verhältnismäßig langen Zeiträumen, die zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung liegen, bilden unsere Ergebnisse eher das Schlusslicht im internationalen Vergleich und zeigen, dass die Erkrankung in Deutschland bis dato ein Exot war. In der Literatur findet man eine durchschnittliche Dauer von 1-15 Jahren bis zur Diagnosestellung²⁸⁴. Die Tatsache, dass bei über 1/3 der Patienten die Diagnose vor 1995 gestellt wurde und die ersten Symptome bei über der Hälfte der Patienten vor dem Jahre 1989 auftraten, könnte Ursache dieser Begebenheit sein, da damals das Wissen über diese Erkrankung im niedergelassenen und auch im stationären Bereich noch eingeschränkt vorhanden war. Die relativ späte Diagnosestellung bei deutschen und türkischen Patientinnen mit 36 bzw. 33 Jahren lässt sich dadurch erklären, dass die Krankheit eher beim männlichen Geschlecht und nicht bei Patientinnen deutscher

Herkunft vermutet wurde. Außerdem hatten diese Frauen wahrscheinlich mildere Verläufe, mit hauptsächlich mukokutanen Manifestationen, wie oralen oder genitalen Ulzera, sodass sie erst spät einen Arzt aufsuchten. Vermutlich vermieden Frauen den Arztbesuch auch aus Scham.

Einen juvenilen Beginn des MAB hatten 23,6% unserer Patienten. Im nationalen Vergleich beobachteten wir in unserem Kollektiv verhältnismäßig viele Patienten, die schon vor dem 16. Lebensjahr erste Symptome aufweisen. Im Jahre 1999 berichteten Treudler et al. von Häufigkeiten um 10% mit juvenilem Beginn und Altenburg veröffentlichte 2006 eine Studie in der 14,2% der Patienten einen frühen Beginn der Erkrankung hatten. Andere internationale Autoren berichteten vom Auftreten erster Symptome vor dem 16. Lebensjahr. Israel ist führend mit Häufigkeiten von 44,1%, danach folgt die USA mit 30,4% und in Korea sind 22% der Patienten von einem juvenilen Beginn der Erkrankung betroffen^{31,142,159}. In Italien sind hingegen weniger als 8% der Patienten und in Frankreich sogar nur 0,17 Patienten pro 100 000 Einwohner jünger als 16 Jahre bei dem Auftreten erster Symptome^{133,199}. Gründe für die unterschiedliche Frequenz des juvenilen Auftretens innerhalb Europas sind uns nicht bekannt.

4.2 Klinik

4.2.1 Art der Erstmanifestation

In unserem Patientenkollektiv stellten orale Aphthen, mit einer Häufigkeit von 74,3%, das erste Krankheitszeichen dar. Andere Autoren berichteten von ähnlichen Beobachtungen, wo je nach Studie 72–87% der Patienten orale Aphthen als erstes Symptom aufwiesen (siehe Tab. 23)^{11,61,108}. Genitalulzera waren bei 4,3% der Patienten Erstsymptom, wobei in anderen Studien Häufigkeiten zwischen 4% und 22% beobachtet wurden^{11,108,293}. Bei jedem 9. unserer Patienten begann die Erkrankung mit okulären Symptomen. Damit liegen unsere Daten im Mittelfeld internationaler Studien, wo die Augenbeteiligung bei 0,5-18% der Patienten als erstes Symptom im Rahmen des MAB auftritt^{61,86,108,219,293}. Lediglich in einer Arbeit aus Deutschland traten okuläre Symptome bei 62% der Patienten als erste Zeichen des MAB auf²⁸². Diese vergleichsweise große Anzahl an Patienten mit einer Augenmanifestation als Erstsymptom lässt sich vermutlich durch den Klinikbereich, an dem diese Studie erhoben wurde, erklären: Zierhut et al. akquirierten ihre Patienten in der Augenklinik Tübingen, während wir, ebenso wie die oben genannten internationalen Studien, großen Wert auf die dermatologische und internistische Anamnese legten. Arthralgien als relativ unspezifische Symptomatik traten bei 9% unserer Patienten auf, in der Literatur werden Häufigkeiten zwischen 0,5–17% angegeben^{11,61,108,220,282,293}.

Studie	Alpsoy (2003) 11	Gurler (1997) 108	Zierhut (1995) 282	Chang (2002) 61	Shahram (2003) 219	Zouboulis (2003) 293	unsere Daten (2006)
Patientenanzahl	60	2147	39	73	4024	415	140
Orale Aphthen	85%	86,5%	72%	86,3%	80,2 %	79%	74,3%
Genitalulzera	21,7%	7,4%	-	5,5%	10,3%	4%	4,3%
Augenmanifest.	-	0,5%	62%	2,7%	10%	5%	8,6%
Hautläsionen	-	-	25%	-	-	-	-
Erythema nod.	1,7%	2,8%	-	-	-	5%	2,1%
Arthralgien	16,7%	0,5%	23%	1,4	5,3%	6%	9,3%
ZNS-Manifest.	-	-	-	-	-	-	1,4%

Tabelle 23: Art der Erstmanifestation in verschiedenen Studien

4.2.2 Mukokutane und allgemeine Manifestationen

Die Ausprägungen der mukokutanen und allgemeinen Manifestationen unserer Patienten sowie deren Häufigkeiten waren vergleichbar mit anderen Studien. Orale Aphthen, genitale Ulzera, kutane Manifestationen, Arthralgien und okuläre Beteiligungen waren die häufigsten Erkankungszeichen. Papulopustulöse Hautveränderungen und Erythema nodosum ähnliche Läsionen waren die häufigsten Hautmanifestationen. Der Pathergietest gilt in der Literatur als wegweisend für die Diagnosestellung¹, obwohl es Indifferenzen bezüglich der Durchführung gibt¹⁸⁶. Dieser Test fiel allerdings entgegen der aktuellen Studienlage nur bei 23,3% unserer Patienten positiv aus^{14,34,108,109}. Das liegt womöglich daran, dass wir bei einigen Patienten, die sich nur wenige Male bei uns vorstellten, den Pathergie-Test nicht häufig genug durchführen konnten. Außerdem nahmen viele Patienten zum Zeitpunkt der Testung immunsuppressive Medikamente ein, was nach Angaben von Budak-Alpdogan auch falsch negative Test-Ergebnisse hervorbringen kann⁴⁶. Die Kopfschmerzhäufigkeit bei unseren Patienten war ähnlich hoch, wie in der 2005 veröffentlichten großen Studie von Saip et al.²⁰⁸. Damit gehören Kopfschmerzen zu den am häufigsten vorkommenden neurologischen Symptomen. Da nur 1/5 dieser Patienten an einer nachgewiesenen neurologischen Manifestation erkrankte, bestätigen unsere Befunde frühere Untersuchungen^{168,259}. Bei Saip et al. war der Kopfschmerz sogar nur bei 5,2% der Patienten mit einer neurologischen Beteiligung im Rahmen des MAB assoziiert²⁰⁸. Das zentrale Nervensystem war bei 18% unserer Patienten betroffen, damit liegen unsere Daten im Mittelfeld im internationalen Vergleich, wo je nach Nationalität 1,5-23% der Patienten eine neurologische Manifestation entwickelten (siehe Tab. 24). Bei 1/3 unserer Patienten wurde eine Gefäßbeteiligung diagnostiziert. In anderen Studien liegen die angegebenen Häufigkeiten zwischen 2% in Japan und bis zu 37% im Libanon^{11,14,29,34,108,109,220,250,277}. Eine Thrombose der

tiefen Venen konnte bei nur 10% unserer Patienten nachgewiesen werden. In anderen Arbeiten entwickelten bis zu 39% der Patienten Thrombosen der tiefen Venen^{34,116}. Eine Hautvaskulitis konnte bei 16% bioptisch diagnostiziert werden, relativ selten beobachteten wir eine Vaskulitis der cerebralen Gefäße. Eine Lungenbeteiligung im Rahmen der Erkrankung konnten wir analog zu Angaben in der Literatur nur bei einem sehr geringen Teil unseres Patientenkollektivs nachweisen. In einer großen Studie im Iran waren 0,8% der Patienten, in der Türkei 1% der Patienten und im Libanon 5,7% der Patienten an einer Lungenmanifestation erkrankt^{108,109,220}. Eine weitere seltene Manifestation war die kardiale Beteiligung. Bei keinem unserer Patienten endete die Erkrankung während des Beobachtungszeitraums letal. Wogegen in einer 2003 veröffentlichten Studie aus der Türkei noch von einer fast 10%igen Mortalität berichtet wurde¹⁴⁸. Anscheinend profitierten die Patienten aus unserem Kollektiv von der frühen und suffizienten Behandlung. Außerdem waren in der Studie von Kural-Seyahi et al. vor allem Manifestationen der großen Gefäße und zentralnervöse Beteiligungen Gründe für die Letalität im Verlauf des MAB¹⁴⁸. Bei uns waren diese Manifestationen dagegen äußerst selten, eine ZNS-Beteiligung trat bei 10,7% und eine Beteiligung der großen Gefäße bei 2,1% der Patienten auf.

Obwohl die klinische Symptomatik unserer Patienten große Ähnlichkeit mit derer anderer Patientengruppen aufwies, ergaben sich einige Unterschiede. Innerhalb unseres Kollektivs präsentierten deutsche Patienten signifikant häufiger genitale Ulzera und litten häufiger unter gastrointestinalen Manifestationen sowie an Polyneuropathien. Manifestationen am Gefäßsystem, Entzündungen von Prostata oder Nebenhoden und Weichteilbeschwerden wie Myalgien traten ebenfalls, wenn auch nicht signifikant aber dennoch deutlich häufiger bei Patienten deutscher Herkunft auf, im Vergleich zu Patienten türkischer oder anderer Nationalität. Auch das Geschlecht war bei einigen Manifestationen ein signifikanter Einflussfaktor. Frauen litten häufiger an Gelenk- und Weichteilbeschwerden. Die Tatsache, dass das weibliche Geschlecht häufiger Kopfschmerzen beklagte, stimmt überein mit den Beobachtungen, die Saip et al. gemacht haben²⁰⁸.

4.2.3 Familienanamnese

In unserer Studie hatten 16,4% der Patienten Verwandte, die ebenfalls an einem Morbus Adamantiades Behçet litten. Diese Beobachtung wurde bereits von Zouboulis et al gemacht²⁸⁴. Generell wird ein familiäres Vorkommen des MAB gehäuft bei Patienten aus Regionen wie der Türkei, Arabien oder Israel beschrieben. Auch diese Angaben stimmen mit unseren ermittelten Daten überein, da 26% der türkischen Patienten und 12% der Patienten aus anderen Nationen

eine positive Familienanamnese aufwiesen und kein deutscher Patient Verwandte mit MAB hatte. Grund für die fehlende familiäre Belastung deutscher Patienten könnte die Entfernung zu den Endemiegebieten wie Türkei oder Japan sein, oder der deutlich geringere HLA B 51 Nachweis dieser Individuen, der einen genetischen Einflussfaktor innerhalb der Familien aus mediterranen Gebieten darstellt. Weiterhin konnten wir feststellen, dass Patienten mit einem juvenilen Beginn der Erkrankung tendenziell häufiger Familienangehörige haben, die ebenfalls an einem MAB leiden. Unsere Ergebnisse bestätigen damit die Angaben von Treudler et al., die in ihrer Studie ebenfalls eine familiäre Häufung bei Patienten mit juvenilem Erkrankungsbeginn beschrieb²⁴⁷.

4.2.4 HLA B51

Analog der Literatur konnte auch in unserem Kollektiv bei mehr als der Hälfte der Patienten das HLA B 51 Merkmal nachgewiesen werden^{220,232,254}. Den signifikant höchsten Anteil der Patienten mit positivem HLA B 51 fanden wir, wie in anderen Arbeiten beschrieben, bei Patienten türkischer Herkunft, gefolgt von Patienten aus anderen Nationen. Von den deutschen Patienten waren nur 24% HLA B 51 positiv²⁸⁹. Die Häufigkeit dieses HLA Merkmals ist entsprechend der ethnischen Herkunft zu erklären. In Deutschland haben laut Verity 6,5% der gesunden Individuen das HLA B 51 Merkmal, in der Türkei hingegen 24%²⁵⁴. Unsere Ergebnisse bestätigen die Annahme, dass HLA B51 positive Individuen deutscher Herkunft sowie aus anderen Ländern Nordeuropas ein geringeres relatives Risiko aufweisen, an einem MAB zu erkranken, verglichen mit Menschen aus Südosteuropa, dem Mittleren und Fernen Osten²⁸⁴.

4.2.5 Einfluss der Erstmanifestation auf die Dauer der Diagnosestellung

In unserem Patientenkollektiv wurde im Vergleich mit anderen Daten aus Deutschland verhältnismäßig spät die Diagnose des MAB gestellt²⁸⁹. Bei Altenburg et al. lag die Dauer im Median bei 36 Monaten, bei uns dauerte es mit 66 Monaten fast doppelt so lang, bis es zur Diagnosestellung kam¹⁴. Je nach Erstsymptom dauerte es bis zur Diagnose des MAB 22 Monate, bei ZNS-Symptomatik, und bis zu 165 Monate, bei Auftreten genitaler Ulzera. Waren okuläre Manifestationen vorhanden, wurde nach 78 Monaten die Diagnose gestellt. Mögliche Gründe für die unterschiedlich langen Zeitabschnitte zwischen dem Eintreten erster Symptome und der Diagnosefindung könnten sein, dass bei Vorhandensein genitaler Läsionen die Patienten aus Scham bzw. aus Angst vor einer Geschlechtskrankheit selten einen Arzt aufsuchen. Bei dem

Fehlen von mukokutanen Symptomen werden okuläre Manifestationen vom Augenarzt oft nicht dem MAB zugeordnet und bei Besserung der schubweisen Symptomatik keine weiterführende Diagnostik unternommen.

Studie	Altenburg ¹⁴ (2006)	Shah-ram ²²⁰ (2003)	Alpsoy ¹¹ (2003)	Gurler ¹⁰⁸ (1997)	B'Chir Ham-zao ³⁴ (2006)	Kural-Seyahi ¹⁴⁸ (2003)	Ham-dam ¹⁰⁹ (2006)	Bang ³² (2003)	Tugal – Tutkun ²⁵⁰ (2004)	Unsere Daten
Patienten	590	4704	60	2147	519	387	90	1904	880	140
Alter bei Beginn	26	26	-	25,6	28,7± 9,3	31,4	25,4	33,2± 10,1	-	23,5± 10,7
Diagnosealter	-	-	-	-	32,7± 9,2	-	29,2	-	-	33
Verhältnis (m:w)	1,39:1	1,14:1	1:1,06	1,03:1	2,7:1	1,83:1	2,9:1	0,61:1	2,1:1	1,2:1
Orale Aphthen	98,5%	96,6 %	100%	100%	100%	100%	100%	99,7%	100%	99,3%
Genital-ulcera	63,7%	65,3%	90%	88,2%	87,5%	94,6%	72,2%	80%	59,8%	77,9%
Eryth. nod.	41,7%	22,3%	30%	47,6%	17,5%	62,4%	29,5%	61,9%	23,8%	32,9%
Papulopust. HV	62,5%	62,1%	-	54,2%	67,6%	83,4%	55,7%	4,2%	31,6%	70%
Augenmanifest.	58,1%	55,9%	25%	28,9%	32,2%	47,0%	58,4%	51,2%	-	56,4%
Arthralgie	53%	34,8%	55%	15,9%	55,5%	39,3%	59,1%	36,9%	-	81,4%
Gefäßbet.	22,7%	-	-	16,8%	25,4%	20,6%	36,8%	1,7%	-	32,9%
Neurol. Manif.	10,9%	3%	1,7%	2,2%	11,6%	3,3%	23,0%	1,5%	4,2%	18,3%
Gastroint. Beteil.	11,6%	7,9%	1,7%	2,8%	-	-	6,9%	3,8%	-	14,3%
Lungenbet.	-	0,8%	-	1,0%	-	-	5,7%	-	-	2,9%
Familienanamn. ⁺	-	5,9%	-	7,3%	-	-	-	-	-	16,4%
Pathergie-Test ⁺	33,7%	58%	-	56,8%	51%	-	69,6% 16/23	-	-	23,3%
HLA B51 ⁺	-	53,4%	48,3%	-	35%	-	-	-	-	54,3%

Tabelle 24: Klinische Manifestationen des MAB in verschiedenen Studien

4.2.6 Einfluss von Geschlecht und Nationalität auf die Diagnosestellung

Bei den männlichen Patienten dauerte es nur 8,5 Jahre und bei Frauen 10,8 Jahre bis zur Diagnosestellung. Auch die Nationalität hatte einen Einfluss auf die Dauer bis zur Diagnosefindung. Bei den Patienten deutscher Herkunft wurde, wie erwartet, die Diagnose des MAB erst nach durchschnittlich 11 Jahren, und damit verhältnismäßig spät gestellt. Patienten anderer Nationalität erfuhren schon nach 6,3 Jahren die Diagnose und bei türkischen Patienten dauerte es im Mittel 10 Jahre. Da die Erkrankung in den Mittelmeerländern häufiger auftritt, wurde der Morbus Adamantiades Behçet bei Patienten, die aus diesen Ländern kommen eher

diagnostiziert als bei Patienten aus Deutschland. Warum allerdings bei unseren türkischen Patienten die Diagnose relativ spät gestellt wurde, lässt sich anhand der Art des Erstsymptoms erklären. Mehr als $\frac{3}{4}$ der Patienten türkischer und deutscher Herkunft gaben orale Aphthen als Erstmanifestation im Rahmen des MAB an, verglichen mit Patienten anderer Nationalität. Der lange monosymptomatische Verlauf mit oralen Aphthen und der relativ hohe Anteil der Patienten mit genitalen Ulzera als Erstsymptom, könnte bei dem türkischen Kollektiv zur Verzögerung der Diagnosestellung geführt haben.

4.3 Okuläre Manifestation

Eine okuläre Manifestation konnte bei 79 von 140 Patienten sicher nachgewiesen werden. Die berechnete Häufigkeit von 56% deckt sich somit weitgehend mit den Beobachtungen aus anderen Ländern^{32,109,220}. Patienten deutscher Herkunft stellten den geringsten Anteil (47,1%) der Patienten mit Augenbeteiligung, wohingegen jeweils bei $\frac{2}{3}$ der Patienten türkischer und anderer Nationalität eine okuläre Manifestation beobachtet werden konnte.

Das männliche Geschlecht war analog zu den Literaturangaben, wenn auch nicht signifikant, häufiger von einer Beteiligung der Augen betroffen als das weibliche Geschlecht^{32,34,67,73,108}. In unserer Studie konnten wir ebenfalls nachweisen, dass Patienten mit positivem HLA B51 Genotyp signifikant häufiger an einer Augenmanifestation leiden als Patienten, bei denen dieser Genotyp nicht nachzuweisen war^{17,289}. Wie in anderen Studien beschrieben, zeigten $\frac{2}{3}$ unserer Patienten einen beidseitigen Augenbefall^{86,250}.

4.3.1 Alter bei Augenerstmanifestation

In unserer Studie lag das Alter bei Beginn der Augensymptomatik im Mittel bei 29,8 Jahren. In der Literatur variiert das Erstmanifestationsalter zwischen 28 Jahren in der Türkei und 35 Jahren in Japan^{250,277}. Der frühe Beginn der Augenentzündung bei türkischen Männern entspricht ebenfalls den Angaben anderer Autoren. Wir beobachteten analog zu anderen Studien, dass deutsche Patienten durchschnittlich 3 Jahre später als Patienten aus der Türkei eine okuläre Manifestation im Rahmen des Morbus Adamantiades Behçet entwickelten^{146,282}. Unsere Patienten zeigten $6\frac{3}{4}$ Jahre nach Ausbruch der Erkrankung erste Augenentzündungen. Bei türkischen Patienten war die mittlere Dauer mit ca. $5\frac{3}{4}$ Jahren am kürzesten, gefolgt von Patienten anderer Nationalität mit 6,5 Jahren. Patienten deutscher Nationalität entwickelten hingegen erst 9,5 Jahre nach Krankheitsbeginn erste okuläre Entzündungszeichen. Unsere Ergebnisse bestätigen die Beobachtungen von Zouboulis et al., dass Patienten aus Deutschland

seltener und später eine Augenmanifestation entwickeln, im Vergleich mit Patienten aus Mittelmeerländern, dem Mittleren und Fernen Osten²⁸⁹.

4.3.2 Augenerstmanifestationen

Eine okuläre Beteiligung war bei 8,6% unserer Patienten erstes Manifestationszeichen und bei 19,3% trat eine Augenmanifestation als zweites Zeichen im Rahmen des MAB. Am häufigsten kam es zu einer Panuveitis, am zweithäufigsten zu einer retinale Vaskulitis gefolgt von einer anterioren Uveitis. Eine Papillitis, ein Zentralvenenverschluss waren seltene okuläre Erstmanifestationen. Ähnliche Ergebnisse brachte die türkische Studie von Tugal-Tutkun et al. (siehe Tab.25)²⁵⁰. Leider mangelt es an Literaturberichten, die unterschiedliche okuläre Erstsymptome schildern, sodass nur der Vergleich mit der türkischen Arbeit möglich ist. Wichtig ist es, zu erwähnen, dass das bereits von Adamantiades beschriebene Hypopyon bei uns nur bei einem Patienten als erstes klinisches Zeichen in Erscheinung trat^{5,6}. Unsere Beobachtungen zeigen, dass der MAB alle okulären Strukturen betreffen kann, wobei die in diesem Zusammenhang vielbeschriebene Hypopyoniritis sehr selten ist und bei primär posteriorem Befall die Diagnose weitaus schwerer zu stellen ist. Gründe für die Seltenheit der Hypopyoniritis in unserem Kollektiv sind möglicherweise die früh eingeleitete Therapie, die unsere Patienten bei Auftreten einer Iritis erhielten, sodass sich kein Hypopyon ausbilden konnte¹⁴³.

Aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit okulären Manifestationen als zweites Krankheitszeichen wird der Stellenwert der augenärztlichen Untersuchung deutlich. Die Manifestationen des MAB sind so vielfältig, doch bei Zeichen einer okulären Entzündung und Vorliegen weiterer dermatologischer, internistischer oder neurologischer Manifestationen wird die Diagnosestellung erleichtert. Die augenärztliche Diagnostik spielt also, gerade weil der MAB eine seltene und schwierig zu diagnostizierende Erkrankung ist, eine wichtige Rolle.

Wir konnten einige andere Korrelationen beobachten. Patienten mit einer Augenbeteiligung wiesen signifikant weniger kutane Manifestationen (wie sterile Pusteln, Follikulitis, Pyodermien, Ulzera, gesicherte Hautvaskulitis) auf. Außerdem war der Pathergietest bei Patienten mit einer okulären Manifestation seltener positiv als bei Patienten ohne Augenbeteiligung.

4.3.3 Okuläre Komplikationen

Mehr als die Hälfte der Augen mit MAB entwickelten Komplikationen. Wie bei anderen Uveitisformen ist die Ausbildung einer Katarakt auch bei uns die häufigste Komplikation des anterioren Segmentes^{64,175}. Chorioretinale Narben kommen ungefähr genauso häufig vor und

beeinflussen die Visusprognose bei Vorkommen in zentralen Retinabereichen erheblich. Bleibende Gefäßverschlüsse fanden wir verhältnismäßig häufig im Vergleich zu anderen Studien, was womöglich an dem langen Beobachtungszeitraum liegt^{86,146,187,250}. Außerdem wurden bei uns schon kleinste Venenastverschlüsse in der Netzhautperipherie, die wir mittels Fluoreszenzangiographie nachwiesen, protokolliert. Eine Makulopathie mit Ausbildung einer epiretinalen Gliose als Spätkomplikation ist in der Literatur mit Häufigkeiten zwischen 10-30% beschrieben^{86,146,187,250}. Damit liegt die Frequenz des Macular Pucker bei unserem Patientengut im oberen Bereich. Grund für die verhältnismäßig große Anzahl der Augen, die eine epiretinale Gliose aufweisen, ist unsere gründliche Diagnostik mittels optischer Kohärenz Tomographie. Außerdem begann die Augenanamnese vieler unserer Patienten bereits vor dem Jahre 1985, wo die Therapiemöglichkeiten noch nicht so erfolgreich waren und somit erste Schäden im Bereich der Makula entstehen konnten. Eine Opticopathie kam bei unseren Beobachtungen bei ungefähr einem Viertel der beteiligten Augen vor und ist damit ähnlich häufig, wie in anderen Studien^{146,187,250}. Ein Sekundärglaukom tritt nach Berichten anderer Autoren in 1–19% der Fälle mit chronischer Uveitis auf^{32,86}. Ausnahmen bilden Berichte aus Japan, wo ein Sekundärglaukom bei mehr als 36% der Augen mit MAB auftritt²⁷⁷. Unsere Ergebnisse bestätigen jedoch Elgins beobachtete Häufigkeiten⁸⁶.

Eine Enukleation führten wir bei 2,9% der beteiligten Augen durch. Tugal Tutkun et al. hatten in ihrer großen Studie etwa bei 1,2% der Augen eine Entfernung des Auges vorgenommen. Grundsätzlich kann man jedoch sagen, dass es zu dieser Maßnahme, dank des schnellen Einsatzes neuer immunmodulatorischer Therapien, heutzutage relativ selten kommt. Die Erblindungshäufigkeit ist in unserem Kollektiv mit 8% relativ gering, verglichen mit Daten aus anderen Ländern. Entgegen der Literaturangaben erblindeten Frauen (8 Augen) bei uns häufiger als Männer (3 Augen)^{109,148}. In einer kürzlich veröffentlichten Studie aus Casablanca sind 45% der Patienten erblindet³⁹. In Japan kam es sogar in bis zu 40-80% der Fälle zu einer Amaurosis im Rahmen der Erkrankung^{156,225}. Der positive okuläre Ausgang unserer Studie lässt sich durch die adäquate Behandlung und die daraus resultierenden benignen Verläufe unserer Patienten erklären. Zu Beginn des Beobachtungszeitraums wiesen 25,5%, am Ende hingegen nur noch 21,1% der Augen einen Visus kleiner gleich 0,1 auf. Im Vergleich dazu war der Visus in Studien aus der Türkei und Japan bei mehr als einem Drittel der Patienten kleiner gleich 0,1^{187,250,277}. In einer anderen deutschen Studie von Zierhut et al. hatten sogar mehr als 70% der Augen einen Visus schlechter als 0,1²⁸².

Studie	Tugal-Tutkun ²⁵⁰ (2004)	Elgin ⁸⁶ (2004)	Ozdal ¹⁸⁷ (2002)	Krist ¹⁴⁶ (2000)	Zierhut ²⁸² (1995)	Yoshida ²⁷⁷ (2004)		Unsere Daten (2006)	
Anzahl der beteiligten Augen	1567	230	257	14	22	261	212	136	
bilateraler Befall (%)	78	78	87	16	90	96	98	73,4	
Alter bei Augenerstmanifestation	28,5	-	-	31	-	34,5	32,1	29,8	
Follow up (Monate)	-	-	49	-	-	34	47	84	
Erstmanifestation (% der Augen)	Hypopyon	12	-	-	-	-	-	0,7	
	Vaskulitis	89	-	-	-	-	-	16	
	Retinitis	52	-	-	-	-	-	-	
	Papillitis	5,5	-	-	-	-	-	0,7	
	Panuveitis	-	-	-	-	-	-	-	67,8
	Vitritis	89	-	-	-	-	-	-	-
	Iridocyclitis	-	-	-	-	87,5	-	-	13,1
Komplikation (% der Augen)	Katarakt	38	23,5	-	-	-	-	-	36,8
	Glaukom	0,9	10,9	-	-	-	43	36	8,9
	Mac. Pucker	17	-	11,3	28,6	-	-	-	27,2
	Opticopathie	24	2,2	25,3	79	-	-	-	23,3
	Gefäßverschl.	6,6	4,9	5,8	64	-	-	-	29,4
	Chorioret. Narben	-	4,4	-	-	-	-	-	36,2
	Erblindung	-	1,3	-	-	-	-	-	8,1
	Visus < 0,1	41,2	12,6	33	-	72,7	49	21	21,2
	Enukleation	1,21	-	-	-	-	-	-	2,9
Operation (% der Augen)	Katarakt-Op	6,3	14,4	-	-	-	30	30	18,2
	Trabekulektomie/ Zyklokryodestruktion	1,79 0,7	9,4	-	-	-	12	7,3	2,9
	Vitrektomie	0,45	-	-	-	-	-	-	5,8
	ret. Laserung	1,15	-	-	21,4	-	-	-	5,8

Tabelle 25: Okuläre Manifestationen, Komplikationen und Operationen in verschiedenen Studien

4.3.4 Operative okuläre Eingriffe

Bei rund einem Viertel der Augen mit MAB war eine Operation notwendig. Eine intra- oder extrakapsuläre Linsenentfernung wird je nach Literaturangabe bei ungefähr 6-30% der Augen durchgeführt^{86,250,277}. Wir führten bei 18,2% der Augen eine solche Operation durch. Aphak blieben 36% der operierten Augen, wobei Kadayifcilar et al. in ihrer Studie nur bei 18% der Augen von einer Linsenimplantation absahen¹²⁴. Hierbei ist zu beachten, dass es sich um ein historisches Kollektiv handelt und man viele Jahre bei Uveitis Patienten keine Linsen eingesetzt hat, was sich heute geändert hat. Die Ausbildung einer medikamentös nicht einstellbaren intraokularen Druckerhöhung erfordert bei 2,5-12% der Augen mit MAB eine operative Drucksenkung^{86,250,277}. Bei uns wurde dieser Eingriff nur bei 2,9% der Augen notwendig, womit wir im internationalen Vergleich im unteren Bereich liegen. Mögliche Gründe für die seltene Durchführung sind die neuen Therapieregime mit Interferon- α , Cyclosporin A oder TNF- α .

Inhibitoren, die den Einsatz von Glukokortikoiden immer seltener werden lassen und damit die Entstehung eines glucocorticoid-induzierten Glaukoms minimieren. Eine panretinale Laserung zur Verhinderung von Neovaskularisationen nach Gefäßverschlüssen führten wir bei fast 6% der Augen durch, wogegen Krist et al. bei über 20% diese Maßnahme ergriffen. In der türkischen Studie von Tugal-Tutkun et al. wurde hingegen nur bei 1,2% gelasert. Bei uns wurde eine Vitrektomie bei 5,8% der befallenen Augen durchgeführt. Bedeutend geringer war die Häufigkeit in der Türkei (0,45%)²⁵⁰. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse waren nicht zu eruieren, da es auch an weiteren Vergleichsberichten fehlt. Andere Arbeitsgruppen führten ebenfalls bei starken Glaskörpertrübungen oder Ablatio retinae erfolgreich Pars plana Vitrektomien durch^{144,229,230}.

4.3.5 Okuläre Rezidive

In unserer Studie entwickelten Patienten aus der Türkei die häufigsten Rezidive (55 Augen). Außerdem war die Dauer bis zum Auftreten neuer okulärer Entzündungen bei türkischen Patienten am kürzesten. Patienten anderer Nationalität zeigten nur halb so oft Rezidive (19 Augen), deren Eintreten auch etwas länger dauerte. Von den deutschen Patienten hatten nur 9 Augen rezidivierende Entzündungen. Unsere Daten ähneln internationalen Berichten, wo Patienten aus der Türkei die schlechtesten okulären Verläufe aufwiesen^{209,252}. Das Vorkommen okulärer Rezidive wird von einigen Autoren als prognostisch ungünstiger Parameter bezüglich des Visusverlaufs in Erwägung gezogen²³⁴.

4.4 Visusverläufe

Der relativ stabile Visus der Patienten mit Augenbeteiligung über einen Zeitraum von 5 Jahren lässt sich durch die große Zahl der Patienten mit gut kontrollierten okulären Manifestationen erklären. Zu Beginn unserer Beobachtung hatten 35 Augen (25,7%) einen Visus kleiner gleich 0,1, wobei am Ende nur noch 29 Augen (21,2%) einen ähnlichen Visus aufwiesen. Bei Tugal Tutkun et al. hatten 41% der Patienten zu Beobachtungsbeginn eine Sehschärfe kleiner gleich 0,1²⁵⁰. In einer spanischen Studie zeigten 24,2% der Patienten einen Visus $\leq 0,1$ ²⁴⁵. Bei einer weiteren türkischen Studie haben nach durchschnittlich 4 Jahren 1/3 der Augen einen Visus kleiner gleich 0,1 und in einer Studie aus Japan sogar 21-49% der Augen^{187,277}. Chung et al. veröffentlichten 1990 eine Arbeit aus Taiwan, in der 53% der Augen, die an einem Morbus Adamantiades Behçet erkrankten, einen Visus schlechter als 0,1 aufwiesen⁶³. Sehr schlechte Visusergebnisse erbrachte eine kleine Studie aus Deutschland, wo nach einer Erkrankungsdauer von 5 Jahren 72% der beteiligten Augen einen Visus kleiner gleich 0,1 zeigten²⁸². Lediglich die

Gruppe um Elgin berichtete von nur 12,6% der Augen, deren Sehschärfe unter 0,1 lagen⁸⁶. Mit unseren Daten liegen wir damit im unteren Mittelfeld, was die Visusergebnisse nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 10 Jahren betrifft.

4.4.1 Visusverläufe bei unterschiedlichem Beobachtungsbeginn

Unsere Daten zeigen, dass sich die Visusprognose der Patienten in den letzten 2 Jahrzehnten verbessert hat. Dank der konsequenten und frühzeitigen Therapie mit Interferon- α , Cyclosporin A und anderen Immunmodulatoren kann die okuläre Entzündung weitgehend eingedämmt und der progrediente Visusverlust verhindert werden. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Ando et al. überein, in dessen Arbeit die Patienten, die sich nach 1983 vorstellten einen signifikant besseren Visus aufwiesen als die Patienten, die vor 1983 initial untersucht wurden¹⁸. Auch in der Arbeit von Hamdam et al. zeigte sich, dass vor 1990 noch 21,1% der Patienten erblindeten und im Zeitraum von 1990-2003 dagegen nur noch 13,6%¹⁰⁹. In einer japanischen Studie konnten ähnliche Ergebnisse erzielt werden. Fand der erste Klinikbesuch der Patienten in den 80iger Jahren statt, hatten am Beobachtungsende 49% der Augen einen Visus unter 0,1. Bei Patienten, die in den 90iger Jahren die Klinik erstmals konsultierten wiesen hingegen nur noch 21% der Augen eine Sehschärfe unter 0,1 auf²⁷⁷.

4.4.2 Visusdifferenzen bei unterschiedlichem Geschlecht

Entgegen den Angaben der Literatur haben in unserem Kollektiv Männer eine signifikant bessere Visusprognose als Frauen^{32,109,162,255}. Auch nach 10 Erkrankungsjahren mit okulären Manifestationen zeigt das männliche Geschlecht eine Visusverbesserung und Frauen eine Verschlechterung. Die Anzahl der beteiligten Augen ist am Ende weitgehend gleich, wobei zu Beobachtungsbeginn mehr männliche Augen (28 Augen) untersucht wurden. Wir vermuten, dass der unterschiedliche Visusverlauf auf die Schwere der Erkrankung unserer weiblichen Patienten zurückzuführen ist, die in unserem Kollektiv auch häufiger erblindeten. Allerdings fehlen bisher geschlechtsvergleichende Studien bezüglich okulärer Verläufe.

4.4.3 Visusdifferenzen bei unterschiedlicher Nationalität

Auch beim Vergleich der Visusdifferenzen je nach Nationalität haben wir in unserer Arbeitsgruppe diskordante Ergebnisse zu Beobachtungen anderer Autoren erhalten^{92,187}. Die Patienten aus der Türkei zeigten eine Visusbesserung, obwohl 3 Augen aus diesem Patientenkollektiv enukleiert werden mussten. Deutsche Patienten zeigten eher eine

Visusabnahme, obwohl in der Literatur eher von einem milden Verlauf ausgegangen wird. Bei Patienten anderer Nationalität konnten wir langfristig analog zu den türkischen Patienten eine Verbesserung des Visus erkennen. Weshalb die deutschen Patienten in unserer Studie eine schlechtere Visusprognose aufwiesen, lässt sich eventuell anhand der Anzahl der untersuchten Augen erklären. Das Verhältnis der beobachteten deutschen und türkischen Patienten war zu Beginn 28 vs. 79 Augen und am Ende 20 vs. 55 Augen. Durch diese numerische Diskrepanz kann man vermuten, dass die wenigen Patienten deutscher Herkunft wahrscheinlich an einer fulminanteren Augenmanifestation erkrankten. Bei den relativ vielen türkischen Patienten waren sicherlich vermehrt milde okuläre Entzündungen vorhanden. Vielleicht spielt auch die Anzahl der Jahre, die die Patienten im Herkunftsland verbracht haben eine Rolle. In unserem Kollektiv haben 1/3 der türkischen Patienten mit Augenbeteiligung weniger als 10 Jahre und 54% weniger als 20 Jahre in der Türkei gelebt. Die Annahme, dass türkische Patienten mit langer Lebenszeit in Deutschland eine geringere Frequenz eines okulären Behçet's und damit vielleicht mildere Verläufe aufweisen, wurde bereits von Kötter vor einigen Jahren postuliert¹³⁷. Früher ging man davon aus, dass veränderte Umwelteinflüsse in Deutschland dafür verantwortlich sind, dass der MAB bei türkischen Patienten, die außerhalb der Türkei leben, einen anderen Verlauf nimmt, verglichen mit denen im Herkunftsland. Doch neue Daten von Papoutsis et al. zeigten keinen Unterschied hinsichtlich der Prävalenz zwischen deutschen Türken und Türken, die in der Türkei leben¹⁹². Momentan gibt es keine Erklärung für diese Begebenheit.

Fazit:

Der Morbus Adamantiades Behçet galt bis dato in Deutschland als eine seltene Erkrankung, anhand unserer Daten sehen wir, dass diese Systemvaskulitis auch hier durch steigende Migration immer mehr an Bedeutung gewinnen wird. Durch eine frühzeitige Diagnosestellung und einer daraus resultierenden intensiven Therapie mit modernen Immunsuppressiva wie Interferon- α , Cyclosporin A oder Infliximab konnten wir einen progredienten Visusverlust, wie er noch vor Jahren beschrieben wurde, sowie fatale okuläre Komplikationen weitgehend verhindern.

5 Zusammenfassung

Der Morbus Adamantiades Behçet ist eine systemische Vaskulitis, dessen Auftreten in der Vergangenheit auf den Mittelmeerraum sowie den Mittleren und Fernen Osten beschränkt war. Aufgrund der zunehmenden Migration konnten wir in Berlin 140 Patientenverläufe (63 Frauen, 77 Männer) über eine Dauer von durchschnittlich 6,4 Jahren nachvollziehen und damit erstmalig epidemiologische und ophthalmologische Befunde im deutschsprachigen Raum erheben. Der Großteil unserer Patienten stammte aus der Türkei, doch jeweils ein Viertel der Patienten waren anderer Nationalität oder deutscher Herkunft. Die Prävalenz für den MAB in Berlin liegt nach unseren Berechnungen im Jahre 2006 bei 3,05 pro 100 000 Einwohner und hat sich seit dem Jahre 1984 damit mehr als verfünffacht.

Das Durchschnittsalter bei Erstmanifestation betrug 23,5 Jahre, das zum Zeitpunkt der Vollerkrankung 31,7 Jahre. Dreiunddreißig unserer Patienten waren beim Auftreten erster Symptome jünger als 16 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten waren HLA B51 positiv. Patienten aus der Türkei wiesen dieses HLA Merkmal signifikant häufiger auf. Der Pathergietest fiel entgegen der Studienlage nur bei 23,5% unserer Patienten positiv aus.

Die Dauer von der Erstmanifestation bis zur Diagnosestellung war bei unseren Patienten abhängig von der Art des Erstsymptoms. Genitale Ulzera verlängerten mit 14 Jahren und neurologische Erstmanifestationen (ca. 2 Jahre) beschleunigten die Dauer bis zur Diagnosestellung. Beginn der MAB mit okulären Manifestationen dauerte es jedoch 6½ Jahre. Am schnellsten wurde die Diagnose bei Patienten aus anderen Nationen gestellt, am längsten dauerte es bei Patienten deutscher Herkunft. Häufigstes Erstsymptom waren orale Aphthen, gefolgt von Arthralgien. Bei 8,6% der Patienten traten zuerst okuläre Manifestationen im Rahmen des MAB auf.

An einer Augenmanifestation im Rahmen des MAB litten neunundsiebzig Patienten (56,4%), wobei HLA B51 positive Patienten signifikant häufiger eine okuläre Beteiligung aufwiesen. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Augenmanifestation betrug 29,8 Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten zeigten eine Panuveitis als okuläre Erstmanifestation. Seltener war das Auftreten einer retinalen Vaskulitis, einer isolierten Iritis mit Hypopyon, einer Papillitis oder eines Zentralarterienverschlusses. In unserem Kollektiv hatten 58 Patienten (73,4%) einen binokulären Befall. Bei mehr als der Hälfte der Augen beobachteten wir schwere Komplikationen, wie Kataraktentstehung (36,8%), chorioretinale Narben (36,2%) und persistierende retinale Gefäßverschlüsse (30,1%). Ein Macular Pucker entwickelten 27,2% der Augen, wobei türkische Patienten häufiger diese Komplikation aufwiesen. Bei fast einem Viertel der Augen kam es zu

einer Opticopathie und 8,9% der Augen entwickelten ein Sekundärglaukom im Rahmen des Krankheitsverlaufs. Vier Augen wurden aufgrund eines nicht behandelbaren Sekundärglaukoms und schmerzhafter Phthisis bulbi enukleiert. Nach fast 9jähriger Augenerkrankung erblindeten zehn Augen, wobei weibliche Augen mehr als doppelt so häufig wie männliche davon betroffen waren.

Die Visusverläufe verhielten sich unterschiedlich je nach Geschlecht, Nationalität und Beginn des Beobachtungszeitraums. Frauen zeigten eine weitaus schlechtere Visusprognose als Männer. Nach 5 Jahren hatte sich der männliche Visus um 0,8 Linien signifikant verbessert und der Visus der Frauen war um 1,6 Linien abgesunken.

Patienten deutscher Herkunft zeigten nach 3 Jahren Beobachtung im Mittel einen gleichbleibenden Visus, nach 5 Jahren sogar einen Verlust von einer Linie. Patienten aus der Türkei verbesserten ihren Visus innerhalb von 3 Jahren um etwa eine Linie, nach 5 Jahren war der Visus im Vergleich zum Beobachtungsbeginn eher unverändert. Patienten anderer Nationalität zeigten nach drei Jahren eine Visusverbesserung von fast 1,5 Linien und nach 5 Jahren war der Visus im Vergleich zum Beginn eher unverändert.

Die Patienten, deren Beobachtung vor dem Jahre 1990 begann, zeigten den signifikant schlechtesten Verlauf. Sie verloren innerhalb von 4 Jahren zwei Linien. Den besten Visusverlauf zeigten Patienten, deren erster Besuch nach dem Jahre 2000 stattfand, sie verbesserten ihren Visus nach 4 Jahren um zwei Linien. Der Visus der Patienten, die sich zwischen 1990 und 2000 bei uns vorstellten, verhielt sich dagegen stabil.

Zusammenfassend kann man sagen, dass der MAB in Deutschland immer häufiger auftritt und eine frühe Diagnosestellung besonders bei okulären Symptomen von großer Wichtigkeit ist. Denn nur durch eine frühzeitige und konsequente Therapie mit neuen Immunmodulatoren kann eine Visusstabilität erreicht und das Auftreten schwerwiegender okulärer Komplikationen verhindert werden.

6 Abkürzungen und Visuseinteilung

Abb.	= Abbildung
AK	= Antikörper
anamn.	= anamnestisch
ant.	= anterior
Beteil.	= Beteiligung
BP	= betroffene Patienten
chorioret.	= chorioretinal
CD	= engl.: cluster designation
CSA	= Cyclosporin A
Epid.	= Epidymiditis
epiret.	= epiretinal
Eryth. nod.	= Erythema nodosum
FAG	= Fluoreszenzangiographie
Familienanamn.	= Familienanamnese
F _c	= konstantes Fragment (engl. = fragment crystallizable)
FZ	= Fingerzählen
genit.	= genital
ges.	= gesamt
GI	= gastrointestinal
GK	= Glaskörper
GM-CSF	= Granulozyten Makrophagen Kolonie stimulierender Faktor
HBW	= Handbewegungen
HLA	= humanes Leukozyten Antigen
HSP	= Heat shock protein
HSV	= Herpes simplex Virus
HV	= Hautveränderung
Ig	= Immunglobulin
IFN	= Interferon
IL	= Interleukin
intraok.	= intraokular
MAB	= Morbus Adamantiades Behçet

Man.	= Manifestation
Max.	= Maximum
Med.	= Median
MICA	= M HC class I chain related gene A
Min.	= Minimum
Mittelw.	= Mittelwert
MHC	= Major Histocompatibility Complex
MLP	= Myeloperoxidase
neurol.	= neurologisch
objekt.	= objektiviert
OP	= Operation
okul.	= okulär
Pat.	= Patient
PMNL	= polymorphkernige Granulozyten
pos.	= positiv
post.	= posterior (lat. = hintere)
pust.	= pustulär
Std. Abw.	= Standardabweichung
Tab.	= Tabelle
TNF	= Tumor Nekrose Faktor
UP	= untersuchte Patienten
VEGF	= Vascular endothelial growth factor
vs.	= versus

Allgemein bekannte Abkürzungen sind nicht mit aufgeführt.

0=Amaurosis	6=0,03	12=0,12	18=0,5
1=Lichtschein	7=0,04	13=0,16	19=0,6
2=Lichtprojektion	8=0,05	14=0,2	20=0,8
3=HBW	9=0,06	15=0,25	21=1,0
4=FZ	10=0,08	16=0,3	22=1,2
5=0,02	11=0,1	17=0,4	

Tabelle 26: Visuseinteilung

7 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Hippokrates Büste aus ⁸⁴	Abb. 2: Originaltext III. Epidemion-Buch aus ²⁹²	8
Abb. 3: Benediktos Adamantiades aus ²⁹³	Abb.4: Hulûsi Behçet aus ²¹⁹	9
Abb. 5: Antwortbogen für Augenärzte.....		35
Abb. 6: Geschlecht und Nationalität der Patienten		36
Abb. 7: Alter bei Erstmanifestation.....		38
Abb. 8: Alter bei Zweitmanifestation.....		38
Abb. 9: Alter bei Vollerkrankung		39
Abb. 10: Alter bei Diagnosestellung		39
Abb. 11: Dauer zwischen Erstmanifestation und Vollerkrankung.....		41
Abb. 12: Dauer zwischen Erstmanifestation und Diagnosestellung		41
Abb. 13: Dauer zwischen Erst- und Zweitmanifestation		42
Abb. 14: Art der Erstmanifestation		43
Abb. 15: Art der Zweitmanifestation		44
Abb. 16: Dauer bis Diagnosestellung bei unterschiedlicher Erstmanifestation		45
Abb. 17: Art der mukokutanen Manifestation		47
Abb. 18: orale Aphthe	Abb. 19: sterile Pustel.....	48
Abb. 20: Scrotalulcus	Abb. 21: Erythema nodosum.....	48
Abb. 22: nicht-dermatologische Manifestationen		50
Abb. 23: Verteilung des HLA Typ B 51		51
Abb. 24: Augenmanifestation bei verschiedener Nationalität und Geschlecht.....		52
Abb. 25: Augenmanifestation bei HLA-B51		53
Abb. 26: Alter bei Augenerstmanifestation.....		54
Abb. 27: Art der Augenerstmanifestation		55
Abb. 28: Dauer zwischen Erstmanifestation und ersten okulären Krankheitszeichen.....		56
Abb. 29: okuläre Komplikationen.....		57
Abb. 30: Iritis	Abb. 31: Kleeblattartige Verziehung der Pupille ..	58
Abb. 32: Papillenödem bei Papillitis	Abb. 33: Zentralarterienverschluss	58
Abb. 34: Gefäßverschluss/Opticopathie	Abb. 35: FAG des Pat in Abb. 34	58
Abb. 36: retinale Vaskulitis	Abb. 37: okklussive Vaskulitis	59
Abb. 38: Gefäßverschluss	Abb. 39: retinale Vaskulitis mit GK-Trübungen	59
Abb. 40: Art und Häufigkeit der Augenoperationen.....		60

Abb. 41: okuläre Rezidive bei verschiedener Nationalität (Kaplan-Meier-Analyse)	61
Abb. 42: Visusverlaufsdaten für den Beobachtungszeitraum von 5 Jahren.....	62
Abb. 43: Visusdifferenz der Patienten vor 1990, zwischen 1990 und 2000 und nach 2000.....	64
Abb. 44: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlichem Geschlecht	65
Abb. 45: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlicher Nationalität.....	67

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Historische Darstellung des MAB	10
Tabelle 2: Einteilung des MAB nach Touraine.....	22
Tabelle 3: Einteilung nach Lehner und Barnes	22
Tabelle 4: verschiedene Kriterien des MAB modifiziert nach ¹³⁴	23
Tabelle 5: aktuelle Kriterien der ISG	24
Tabelle 6: Prävalenz des MAB in Berlin	36
Tabelle 7: Alter bei Erstmanifestation in Jahren	37
Tabelle 8: Dauer bis Vollerkrankung, Diagnosestellung und Zweitmanifestation	40
Tabelle 9: familiäres Vorkommen der Erkrankung.....	42
Tabelle 10: Art der Erstmanifestation bei Männern und Frauen unterschiedlicher Nationalität ..	43
Tabelle 11: Zweitmanifestation bei unterschiedlichen Geschlecht und Nationalität.....	44
Tabelle 12: Klinische Manifestation in Abhängigkeit von der Nationalität	46
Tabelle 13: Klinische Manifestation in Abhängigkeit vom Geschlecht	47
Tabelle 14: nicht-dermatologische Manifestationen bei verschiedener Nationalität	50
Tabelle 15: nicht-dermatologische Manifestationen bei verschiedenem Geschlecht	51
Tabelle 16: Alter bei Augenerstmanifestation	54
Tabelle 17: Dauer zwischen Erstmanifestation und ersten okulären Krankheitszeichen.....	55
Tabelle 18: Visusverlauf in Linien der Patienten mit Augenbeteiligung.....	62
Tabelle 19: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlichem Beobachtungsbeginn	63
Tabelle 20: Visusdifferenzen bei unterschiedlichem Geschlecht	65
Tabelle 21: Visusdifferenzen in Linien bei unterschiedlicher Nationalität	66
Tabelle 22: Prävalenz des MAB in verschiedenen Regionen	68
Tabelle 23: Art der Erstmanifestation in verschiedenen Studien.....	71
Tabelle 24: Klinische Manifestationen des MAB in verschiedenen Studien.....	74
Tabelle 25: Okuläre Manifestation, Komplikation und Operation in verschiedenen Studien	78
Tabelle 26: Visuseinteilung.....	85

9 Literaturverzeichnis

1. Criteria for diagnosis of Behcet's disease. International Study Group for Behcet's Disease, *Lancet*, 335, 1990:1078-1080
2. Skin hypersensitivity to streptococcal antigens and the induction of systemic symptoms by the antigens in Behcet's disease--a multicenter study. The Behcet's Disease Research Committee of Japan, *J Rheumatol*, 16, 1989:506-511
3. Abdallah MA, Ragab N, Khalil R, et al.: Circulating immune complexes in various forms of Behcet's disease, *Int J Dermatol*, 34, 1995:841-845
4. Adam B, Calikoglu E: Serum interleukin-6, procalcitonin and C-reactive protein levels in subjects with active Behcet's disease, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 18, 2004:318-320
5. Adamantiades B: La thrombophlébite comme quatrième symptôme de l'iritis récidivante á hypopyon., *Ann Ocul (Paris)*, 179, 1946:143-148
6. Adamantiades B: Sur un cas d'iritis hypopyon recidivant, *Ann Oculst*, 168, 1931:271-278
7. Ahmad T, Wallace GR, James T, et al.: Mapping the HLA association in Behcet's disease: a role for tumor necrosis factor polymorphisms?, *Arthritis Rheum*, 48, 2003:807-813
8. Akman-Demir G, Serdaroglu P, Tasci B: Clinical patterns of neurological involvement in Behcet's disease: evaluation of 200 patients. The Neuro-Behcet Study Group, *Brain*, 122 (Pt 11), 1999:2171-2182
9. Allen NB: Miscellaneous vasculitic syndromes including Behcet's disease and central nervous system vasculitis, *Curr Opin Rheumatol*, 5, 1993:51-56
10. Al-Otaibi LM, Porter SR, Poate TW: Behcet's disease: a review, *J Dent Res*, 84, 2005:209-222
11. Alpsyoy E, Donmez L, Bacanli A, et al.: Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet's disease, *Dermatology*, 207, 2003:354-356
12. Alpsyoy E, Durusoy C, Yilmaz E, et al.: Interferon alfa-2a in the treatment of Behcet disease: a randomized placebo-controlled and double-blind study, *Arch Dermatol*, 138, 2002:467-471
13. Altac M, Tuzun Y, Yurdakul S, et al.: The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behcet's disease: a double-blind study by independent observers, *Acta Derm Venereol*, 62, 1982:158-159
14. Altenburg A, Papoutsis N, Orawa H, et al.: [Epidemiology and clinical manifestations of Adamantiades-Behcet disease in Germany -- current pathogenetic concepts and therapeutic possibilities], *J Dtsch Dermatol Ges*, 4, 2006:49-64; quiz 65-46
15. Altiparmak MR, Tanverdi M, Pamuk ON, et al.: Glomerulonephritis in Behcet's disease: report of seven cases and review of the literature, *Clin Rheumatol*, 21, 2002:14-18
16. Al-Waiz MM, Al-Joofy I, Muslih RK, et al.: General aspects and clinical manifestations of 100 Iraqi patients with Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:91-94
17. Ambresin A, Tran T, Spertini F, et al.: Behcet's disease in Western Switzerland: epidemiology and analysis of ocular involvement, *Ocul Immunol Inflamm*, 10, 2002:53-63
18. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, et al.: Epidemiological features and visual prognosis of Behcet's disease, *Jpn J Ophthalmol*, 43, 1999:312-317
19. Arber N, Klein T, Meiner Z, et al.: Close association of HLA-B51 and B52 in Israeli patients with Behcet's syndrome, *Ann Rheum Dis*, 50, 1991:351-353
20. Atmaca LS: Fundus changes associated with Behcet's disease, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 227, 1989:340-344

21. Atmaca LS, Batioglu F: The efficacy of cyclosporin-a in the treatment of Behcet's disease, *Ophthalmic Surg*, 25, 1994:321-327
22. Atmaca LS, Batioglu F, Idil A: Retinal and disc neovascularization in Behcet's disease and efficacy of laser photocoagulation, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 234, 1996:94-99
23. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, et al.: Behcet's disease and cardiovascular involvement, *Lupus*, 14, 2005:723-726
24. Avunduk MC, Avunduk AM, Oztekin E, et al.: Etanercept treatment in the endotoxin-induced uveitis of rats, *Exp Eye Res*, 79, 2004:357-365
25. Aydintug AO, Tokgoz G, D'Cruz DP, et al.: Antibodies to endothelial cells in patients with Behcet's disease, *Clin Immunol Immunopathol*, 67, 1993:157-162
26. Aykutlu E, Baykan B, Serdaroglu P, et al.: Epileptic seizures in Behcet disease, *Epilepsia*, 43, 2002:832-835
27. Azizlerli G, Kose AA, Sarica R, et al.: Prevalence of Behcet's disease in Istanbul, Turkey, *Int J Dermatol*, 42, 2003:803-806
28. Bancher-Todesca D, Seeber A, Tempfer C, et al.: [Behcet's disease of the uterine cervix--a case report], *Wien Klin Wochenschr*, 108, 1996:689-691
29. Bang D, Cho YH, Jung J, et al.: Clinical features of Behcet's disease patients with epididymitis, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:465-469
30. Bang D, Lee JH, Lee ES, et al.: Epidemiologic and clinical survey of Behcet's disease in Korea: the first multicenter study, *J Korean Med Sci*, 16, 2001:615-618
31. Bang D, Yoon KH, Chung HG, et al.: Epidemiological and clinical features of Behcet's disease in Korea, *Yonsei Med J*, 38, 1997:428-436
32. Bang DS, Oh SH, Lee KH, et al.: Influence of sex on patients with Behcet's disease in Korea, *J Korean Med Sci*, 18, 2003:231-235
33. Bayraktar Y, Ozaslan E, Van Thiel DH: Gastrointestinal manifestations of Behcet's disease, *J Clin Gastroenterol*, 30, 2000:144-154
34. B'Chir Hamzaoui S, Harmel A, Bouslama K, et al.: [Behcet's disease in Tunisia. Clinical study of 519 cases.], *Rev Med Interne* 2006
35. Behcet H: Kurze Mitteilung über Fokalsepsis mit aphthösen Erscheinungen an Mund, Genitalien und Veränderungen an den Augen, als wahrscheinliche Folge einer durch Virus bedingten Allgemeininfektion, *Deutsche Dermatologische Wochenschrift*, 35, 1938:1037-1040
36. Behcet H: Über rezidivierende, aphtöse, durch ein Virus verursachte Geschwüre im Mund, am Auge und an den Genitalien., *Dermatologische Wochenschrift*, 105, 1937:1152-1157
37. Benamour S, Zeroual B, Alaoui FZ: Joint manifestations in Behcet's disease. A review of 340 cases, *Rev Rhum Engl Ed*, 65, 1998:299-307
38. Benamour S, Zeroual B, Bennis R, et al.: [Behcet's disease. 316 cases], *Presse Med*, 19, 1990:1485-1489
39. Benamour SG, S. Messous, K. Bouhlal, L. Amraoui, A.: Behcet's disease: First cause of uveitis, *Clin Exp Rheumatol*, 24, 2006:25
40. Benezra D, Cohen E: Treatment and visual prognosis in Behcet's disease, *Br J Ophthalmol*, 70, 1986:589-592
41. Blüthe L: Zur Kenntnis des rezidivierenden Hypopyons, Inaugural Dissertation, D Straus, Heidelberg 1908
42. Bonfioli AA, Orefice F: Behcet's disease, *Semin Ophthalmol*, 20, 2005:199-206
43. Borhani Haghighi A, Pourmand R, Nikseresht AR: Neuro-Behcet disease. A review, *Neurologist*, 11, 2005:80-89

44. Bouloumie A, Schini-Kerth VB, Busse R: Vascular endothelial growth factor up-regulates nitric oxide synthase expression in endothelial cells, *Cardiovasc Res*, 41, 1999:773-780
45. Bousser MG, Rougemont D, Youl BD, et al.: [Neurological manifestations of Behcet's disease], *J Mal Vasc*, 13, 1988:231-234
46. Budak-Alpdogan T, Demircay, Alpdogan O, et al.: Skin hyperreactivity of Behcet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon alpha-treated chronic myeloid leukaemia patients, indicating similarly altered neutrophil functions in both disorders, *Br J Rheumatol*, 37, 1998:1148-1151
47. Cacoub P, Sbai A, Wechsler B, et al.: [Vascular manifestations of Behcet's syndrome associated with solitary ulcerations and resolved with immunosuppressants], *Rev Med Interne*, 21, 2000:353-357
48. Cadman EC, Lundberg WB, Mitchell MS: Pulmonary manifestations in Behcet syndrome. Case report and review of the literature, *Arch Intern Med*, 136, 1976:944-947
49. Cakir O, Eren N, Ulku R, et al.: Bilateral subclavian arterial aneurysm and ruptured abdominal aorta pseudoaneurysm in Behcet's disease, *Ann Vasc Surg*, 16, 2002:516-520
50. Calguneri M, Ertenli I, Kiraz S, et al.: Effect of prophylactic benzathine penicillin on mucocutaneous symptoms of Behcet's disease, *Dermatology*, 192, 1996:125-128
51. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, et al.: The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial, *Arthritis Rheum*, 39, 1996:2062-2065
52. Calguneri M, Ozturk MA, Ertenli I, et al.: Effects of interferon alpha treatment on the clinical course of refractory Behcet's disease: an open study, *Ann Rheum Dis*, 62, 2003:492-493
53. Calis M, Ates F, Yazici C, et al.: Adenosine deaminase enzyme levels, their relation with disease activity, and the effect of colchicine on adenosine deaminase levels in patients with Behcet's disease, *Rheumatol Int*, 25, 2005:452-456
54. Carletto A, Pacor ML, Biasi D, et al.: Changes of neutrophil migration without modification of in vitro metabolism and adhesion in Behcet's disease, *J Rheumatol*, 24, 1997:1332-1336
55. Cassoux N, Fardeau C, Lehoang P: [Ocular manifestations of Behcet's disease], *Ann Med Interne (Paris)*, 150, 1999:529-534
56. Cekmen M, Evereklioglu C, Er H, et al.: Vascular endothelial growth factor levels are increased and associated with disease activity in patients with Behcet's syndrome, *Int J Dermatol*, 42, 2003:870-875
57. Cetinel B, Akpınar H, Tufek I, et al.: Bladder involvement in Behcet's syndrome, *J Urol*, 161, 1999:52-56
58. Chajek T, Fainaru M: Behcet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature, *Medicine (Baltimore)*, 54, 1975:179-196
59. Chamberlain MA: Behcet's syndrome as seen in England, *Haematologica*, 65, 1980:384-389
60. Chamberlain MA: Behcet's syndrome in 32 patients in Yorkshire, *Ann Rheum Dis*, 36, 1977:491-499
61. Chang HK, Kim JW: The clinical features of Behcet's disease in Yongdong districts: analysis of a cohort followed from 1997 to 2001, *J Korean Med Sci*, 17, 2002:784-789
62. Chong VF, Pathmanathan R: Familial Behcet's syndrome with intestinal involvement--case reports and a review of the literature, *Ann Acad Med Singapore*, 22, 1993:807-810

63. Chung YM, Yeh TS, Sheu MM, et al.: [Behcet's disease with ocular involvement in Taiwan: a joint survey of six major ophthalmological departments], *J Formos Med Assoc*, 89, 1990:413-417
64. Ciftci OU, Ozdemir O: Cataract extraction in Behcet's disease, *Acta Ophthalmol Scand*, 74, 1996:74-76
65. Crespo JR, J. Jesus, E. Moura, A. Reis, C. Porto, A.: Behçet's disease - particular features at the central zone of Portugal, In: Wechsler, B Godeau, P (eds) Behçet's disease International Congress Series 1037, Excerpta Medica, Amsterdam London New York Tokyo 1993:207-210
66. Dascalopoulos N: Rezidivierende aphthöse Uveitis, *Zbl gesamte Ophthalmol*, 46, 1941:379
67. Davatchi F, Shahram F, Chams C, et al.: The influence of gender on the frequency of clinical symptoms in Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:65-66
68. Davatchi F, Shahram F, Chams H, et al.: High dose methotrexate for ocular lesions of Behcet's disease. Preliminary short-term results, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:579-584
69. Davies UM, Palmer RG, Denman AM: Treatment with acyclovir does not affect orogenital ulcers in Behcet's syndrome: a randomized double-blind trial, *Br J Rheumatol*, 27, 1988:300-302
70. de Smet MD, Bitar G, Mainigi S, et al.: Human S-antigen determinant recognition in uveitis, *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 42, 2001:3233-3238
71. De Tran QH, Guay E, Chartier S, et al.: Tacrolimus in dermatology, *J Cutan Med Surg*, 5, 2001:329-335
72. de Wazieres B, Gil H, Magy N, et al.: [Treatment of recurrent ulceration with low doses of thalidomide. Pilot study in 17 patients], *Rev Med Interne*, 20, 1999:567-570
73. Demiroglu H, Barista I, Dundar S: Risk factor assessment and prognosis of eye involvement in Behcet's disease in Turkey, *Ophthalmology*, 104, 1997:701-705
74. Dilsen NK, M. Aral, O.: Our diagnostic criteria of Behçet's disease - an overview., In: Lehner, T Barnes, CG (eds) Recent Advances in Behçet's Disease London: Royal Society of Medicine Services: International Congress and Symposium, 103, 1986:177-180
75. Dinning WJ: Systemic inflammatory disease of the eye, Wright, Bristol 1987
76. Direskeneli H: Behcet's disease: infectious aetiology, new autoantigens, and HLA-B51, *Ann Rheum Dis*, 60, 2001:996-1002
77. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Kibaroglu A, et al.: Oligoclonal T cell expansions in patients with Behcet's disease, *Clin Exp Immunol*, 117, 1999:166-170
78. Direskeneli H, Eksioglu-Demiralp E, Yavuz S, et al.: T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behcet's disease, *J Rheumatol*, 27, 2000:708-713
79. Direskeneli H, Keser G, D'Cruz D, et al.: Anti-endothelial cell antibodies, endothelial proliferation and von Willebrand factor antigen in Behcet's disease, *Clin Rheumatol*, 14, 1995:55-61
80. Duhrsen U, Kirch W, Brittinger G, et al.: [The Behcet syndrome. Report on 12 cases and overview of the literature], *Schweiz Med Wochenschr*, 114, 1984:1058-1068
81. e.V. OFMF: Hippokrates Büste, http://ofamedde/indexphp?title=Eid_des_Hippokrates 2005
82. Efthimiou J, Johnston C, Spiro SG, et al.: Pulmonary disease in Behcet's syndrome, *Q J Med*, 58, 1986:259-280
83. Ehrlich GE: Behcet's disease: an update, *Compr Ther*, 25, 1999:216-220
84. Ek L, Hedfors E: Behcet's disease: a review and a report of 12 cases from Sweden, *Acta Derm Venereol*, 73, 1993:251-254

85. El Ramahi KM, Al Dalaan A, Al Shaikh A, et al.: Renal involvement in Behcet's disease: review of 9 cases, *J Rheumatol*, 25, 1998:2254-2260
86. Elgin U, Berker N, Batman A: Incidence of secondary glaucoma in behcet disease, *J Glaucoma*, 13, 2004:441-444
87. Erkan F, Cavdar T: Pulmonary vasculitis in Behcet's disease, *Am Rev Respir Dis*, 146, 1992:232-239
88. Ermakova NA: [Comparative evaluation of the effectiveness of corticosteroids and cytostatics in treating retinal angiitis in Behcet's disease], *Vestn Oftalmol*, 118, 2002:32-35
89. Ermakova NA, Alekberova ZS, Prokaeva TB, et al.: Frequency of HLA in patients with Behcet's disease and association with occlusive retinal vasculitis, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:231-233
90. Escobosa Sanchez OM, Moreno Pascual P, Montes de Oca F, et al.: [Deep venous thrombosis: an early manifestation of Behcet's disease in childhood], *An Pediatr (Barc)*, 61, 2004:266-269
91. Escudier M, Bagan J, Scully C: Number VII Behcet's disease (Adamantiades syndrome), *Oral Dis*, 12, 2006:78-84
92. Evereklioglu C: Current concepts in the etiology and treatment of Behcet disease, *Surv Ophthalmol*, 50, 2005:297-350
93. Evereklioglu C: Managing the symptoms of Behcet's disease, *Expert Opin Pharmacother*, 5, 2004:317-328
94. Evereklioglu C, Cekmen M, Ozkiris A, et al.: The pathophysiological significance of red blood cell nitric oxide concentrations in inflammatory Behcet's disease, *Mediators Inflamm*, 12, 2003:255-256
95. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, et al.: Serum levels of TNF-alpha, sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behcet's disease, *Mediators Inflamm*, 11, 2002:87-93
96. Evereklioglu C, Turkoz Y, Er H, et al.: Increased nitric oxide production in patients with Behcet's disease: is it a new activity marker?, *J Am Acad Dermatol*, 46, 2002:50-54
97. Feigenbaum A: Description of Behcet's syndrome in the Hippocratic third book of endemic diseases, *Br J Ophthalmol*, 40, 1956:355-357
98. Fekih M, Fennira S, Ghodbane L, et al.: [Intracardiac thrombosis: unusual complication of Behcet's disease], *Tunis Med*, 82, 2004:785-790
99. Frassanito MA, Dammacco R, Cafforio P, et al.: Th1 polarization of the immune response in Behcet's disease: a putative pathogenetic role of interleukin-12, *Arthritis Rheum*, 42, 1999:1967-1974
100. Fronimopoulos J, Lambrou N, Laskaratos J, et al.: [The ophthalmologist B. Adamandiadis and the history of the "Adamandiadis-Behcet syndrome"], *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 193, 1988:651-655
101. Fujikawa S, Suemitsu T: Behcet disease in children: a nationwide retrospective survey in Japan, *Acta Paediatr Jpn*, 39, 1997:285-289
102. Ghathe JV, Jorizzo JL: Behcet's disease and complex aphthosis, *J Am Acad Dermatol*, 40, 1999:1-18; quiz 19-20
103. Gilbert W: Über chronische Verlaufsformen der metastatischen Ophthalmie ("Ophthalmia lenta"). *Arch Augenheilk*, 96, 1925:119 - 130
104. Gilbert W: Über die rezidivierende eitrig-iridozyklitis ("I. septica") und ihre Beziehungen zur septischen Allgemeinerkrankung., *Arch Augenheilk*, 86, 1920:29 - 36

105. Gonzalez-Escribano MF, Rodriguez MR, Aguilar F, et al.: Lack of association of MICA transmembrane region polymorphism and Behcet's disease in Spain, *Tissue Antigens*, 54, 1999:278-281
106. Guenane H, Hartani D, Chachoua L, et al.: [Production of Th1/Th2 cytokines and nitric oxide in Behcet's uveitis and idiopathic uveitis.], *J Fr Ophtalmol*, 29, 2006:146-152
107. Gul A, Inanc M, Ocal L, et al.: Familial aggregation of Behcet's disease in Turkey, *Ann Rheum Dis*, 59, 2000:622-625
108. Gurler A, Boyvat A, Tursen U: Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients, *Yonsei Med J*, 38, 1997:423-427
109. Hamdan A, Mansour W, Uthman I, et al.: Behcet's disease in Lebanon: clinical profile, severity and two-decade comparison, *Clin Rheumatol*, 25, 2006:364-367
110. Hamuryudan V, Mat C, Saip S, et al.: Thalidomide in the treatment of the mucocutaneous lesions of the Behcet syndrome. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *Ann Intern Med*, 128, 1998:443-450
111. Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al.: Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis, *Arthritis Rheum*, 40, 1997:769-774
112. Hamuryudan V, Yurdakul S, Moral F, et al.: Pulmonary arterial aneurysms in Behcet's syndrome: a report of 24 cases, *Br J Rheumatol*, 33, 1994:48-51
113. Hamzaoui K, Ben Ammar AG: [Herpes simplex virus in Behcet's disease and in systemic diseases], *Tunis Med*, 70, 1992:127-129
114. Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al.: Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity, *Scand J Rheumatol*, 31, 2002:205-210
115. Hirohata S: [Central nervous system involvement in connective tissue diseases], *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*, 27, 2004:109-117
116. Houman MH, Hamzaoui-B'Chir S, Ben Ghorbel I, et al.: [Neurologic manifestations of Behcet's disease: analysis of a series of 27 patients], *Rev Med Interne*, 23, 2002:592-606
117. Huong DL, Wechsler B, Papo T, et al.: Endomyocardial fibrosis in Behcet's disease, *Ann Rheum Dis*, 56, 1997:205-208
118. Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, et al.: Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease, *Clin Exp Immunol*, 139, 2005:371-378
119. Jacyk WK: Behcet's disease in South African blacks: report of five cases, *J Am Acad Dermatol*, 30, 1994:869-873
120. Jalessi M, Shahram F, Safavi A, et al.: Tonsillectomy and Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:471-472
121. Janin J: Mémoires et observations anatomiques, physiologiques et physiques sur l'ail, et sur maladies qui affectent cet organe. Avec un précis des opérations et des remedies qu'on doit practiquer pour les guerres., Frères Périsse, Lyon - PF Didot, Paris 1772:412-414
122. Jankowski J, Crombie I, Jankowski R: Behcet's syndrome in Scotland, *Postgrad Med J*, 68, 1992:566-570
123. Jorgensen KC, Stornes I: [Vaginal stenosis: a possible finding in Behcet's syndrome], *Ugeskr Laeger*, 164, 2002:1820-1821
124. Kadayifcilar S, Gedik S, Eldem B, et al.: Cataract surgery in patients with Behcet's disease, *J Cataract Refract Surg*, 28, 2002:316-320
125. Kaklamani VG, Kaklamanis PG: Treatment of Behcet's disease--an update, *Semin Arthritis Rheum*, 30, 2001:299-312

126. Kaneko F, Oyama N, Nishibu A: Streptococcal infection in the pathogenesis of Behcet's disease and clinical effects of minocycline on the disease symptoms, *Yonsei Med J*, 38, 1997:444-454
127. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, et al.: Characterization of T cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behcet's disease (BD) in Japan, *Clin Exp Immunol*, 108, 1997:204-212
128. Karacorlu M, Mudun B, Ozdemir H, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for the treatment of cystoid macular edema secondary to Behcet disease, *Am J Ophthalmol*, 138, 2004:289-291
129. Kidd D, Steuer A, Denman AM, et al.: Neurological complications in Behcet's syndrome, *Brain*, 122 (Pt 11), 1999:2183-2194
130. Kim HA, Choi KW, Song YW: Arthropathy in Behcet's disease, *Scand J Rheumatol*, 26, 1997:125-129
131. Koc Y, Gullu I, Akpek G, et al.: Vascular involvement in Behcet's disease, *J Rheumatol*, 19, 1992:402-410
132. Kohno S, Fujikawa M, Kanda T, et al.: A case of Behcet's syndrome with rupture of a pulmonary aneurysm: autopsy findings and a literature review, *Jpn J Med*, 25, 1986:293-300
133. Kone-Paut I, Bernard JL: [Behcet disease in children], *Arch Fr Pediatr*, 50, 1993:145-154
134. Kotter I: Morbus Behcet, <http://www.medizin.uni-tuebingen.de/webim2/morbusbehcethm> 2006
135. Kotter I, Durk H, Eckstein A, et al.: Erosive arthritis and posterior uveitis in Behcet's disease: treatment with interferon alpha and interferon gamma, *Clin Exp Rheumatol*, 14, 1996:313-315
136. Kotter I, Eckstein AK, Stubiger N, et al.: Treatment of ocular symptoms of Behcet's disease with interferon alpha 2a: a pilot study, *Br J Ophthalmol*, 82, 1998:488-494
137. Kotter I, Vonthein R, Muller CA, et al.: Behcet's disease in patients of German and Turkish origin living in Germany: a comparative analysis, *J Rheumatol*, 31, 2004:133-139
138. Kotter I, Vonthein R, Zierhut M, et al.: Differential efficacy of human recombinant interferon-alpha2a on ocular and extraocular manifestations of Behcet disease: results of an open 4-center trial, *Semin Arthritis Rheum*, 33, 2004:311-319
139. Kotter I, Zierhut M, Eckstein AK, et al.: Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behcet's disease with sight threatening posterior or panuveitis, *Br J Ophthalmol*, 87, 2003:423-431
140. Kramer M, Ehrlich R, Snir M, et al.: Intravitreal injections of triamcinolone acetonide for severe vitritis in patients with incomplete Behcet's disease, *Am J Ophthalmol*, 138, 2004:666-667
141. Krause I, Molad Y, Mitrani M, et al.: Pathergy reaction in Behcet's disease: lack of correlation with mucocutaneous manifestations and systemic disease expression, *Clin Exp Rheumatol*, 18, 2000:71-74
142. Krause I, Uziel Y, Guedj D, et al.: Mode of presentation and multisystem involvement in Behcet's disease: the influence of sex and age of disease onset, *J Rheumatol*, 25, 1998:1566-1569
143. Krause L: [Adamantiades-Behcet's disease], *Ophthalmologe*, 102, 2005:329-334
144. Krause L, Hoffmann F, Zouboulis CC, et al.: Vitrectomy and trabeculectomy combined with interferon alpha treatment in Adamantiades-Behcet's disease: a case report, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 241, 2003:871-874

145. Krause L, Turnbull JR, Torun N, et al.: Interferon alfa-2a in the treatment of ocular Adamantiades-Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:511-519
146. Krist D, Schonherr U, Wenkel H: [Adamantiadis-Behcet syndrome: fluorescein angiography and choroid ischemia], *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 216, 2000:45-50
147. Kruger K, Fritz K, Daniel V, et al.: [Juvenile Adamantiades-Behcet disease in decreased stimulation with anti-CD3 monoclonal antibody], *Hautarzt*, 48, 1997:258-261
148. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, et al.: The long-term mortality and morbidity of Behcet syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center, *Medicine (Baltimore)*, 82, 2003:60-76
149. Kurauchi T, Yokota K, Matsuo T, et al.: Neutrophil and lymphocyte responses to oral *Streptococcus* in Adamantiades-Behcet's disease, *FEMS Immunol Med Microbiol*, 43, 2005:125-131
150. Lashay AR, Rahimi A, Chams H, et al.: Evaluation of the effect of acetazolamide on cystoid macular oedema in patients with Behcet's disease, *Eye*, 17, 2003:762-766
151. Lee CR, Kim WH, Cho YS, et al.: Colonoscopic findings in intestinal Behcet's disease, *Inflamm Bowel Dis*, 7, 2001:243-249
152. Lee S, Bang D, Cho YH, et al.: Polymerase chain reaction reveals herpes simplex virus DNA in saliva of patients with Behcet's disease, *Arch Dermatol Res*, 288, 1996:179-183
153. Lehner T, Barnes, C.G.: Criteria for diagnosis and classification of Behçet's syndrome, Lehner T, Barnes CG (eds) *Behcet syndrome Clinical and immunological features Proceedings of a conference sponsored by the Royal Society of Medicine February 1979* Academic Press 1979:1-12
154. Lehner T, Lavery E, Smith R, et al.: Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis*, and the corresponding antibodies in Behcet's syndrome, *Infect Immun*, 59, 1991:1434-1441
155. Lehner T, Stanford MR, Phipps PA, et al.: Immunopathogenesis and prevention of uveitis with the Behcet's disease-specific peptide linked to cholera toxin B, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:173-180
156. Lin J, Li H, Huang Y, et al.: Clinic analysis of Behcet disease, *Yan Ke Xue Bao*, 20, 2004:155-157
157. Lingenfelser T, Duerk H, Stevens A, et al.: Generalized myositis in Behcet disease: treatment with cyclosporine, *Ann Intern Med*, 116, 1992:651-653
158. Maini RN, Taylor PC: Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis, *Annu Rev Med*, 51, 2000:207-229
159. Mangelsdorf HC, White WL, Jorizzo JL: Behcet's disease. Report of twenty-five patients from the United States with prominent mucocutaneous involvement, *J Am Acad Dermatol*, 34, 1996:745-750
160. Marshall SE: Behcet's disease, *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 18, 2004:291-311
161. Mason RM, Barnes CG: Behcet's syndrome with arthritis, *Ann Rheum Dis*, 28, 1969:95-103
162. Matsuo T, Itami M: Recurrent versus non-recurrent or no eye involvement in Behcet's disease, *Ocul Immunol Inflamm*, 13, 2005:73-77
163. Melikoglu M, Fresko I, Mat C, et al.: Short-term trial of etanercept in Behcet's disease: a double blind, placebo controlled study, *J Rheumatol*, 32, 2005:98-105
164. Melikoglu MO, Y. Fresko, I. et al.: The response of treatment resistant uveitis in Behcet's syndrom (BS) to an TNF-alpha-blocker, etanercept:an open study, *Arthritis Rheum*, 46, 2002:181

165. Mochizuki M, Masuda K, Sakane T, et al.: A multicenter clinical open trial of FK 506 in refractory uveitis, including Behcet's disease. Japanese FK 506 Study Group on Refractory Uveitis, *Transplant Proc*, 23, 1991:3343-3346
166. Mochizuki M, Morita E, Yamamoto S, et al.: Characteristics of T cell lines established from skin lesions of Behcet's disease, *J Dermatol Sci*, 15, 1997:9-13
167. Molinari N, Kone Paut I, Manna R, et al.: Identification of an autosomal recessive mode of inheritance in paediatric Behcet's families by segregation analysis, *Am J Med Genet A*, 122, 2003:115-118
168. Morrissey SP, Miller DH, Hermaszewski R, et al.: Magnetic resonance imaging of the central nervous system in Behcet's disease, *Eur Neurol*, 33, 1993:287-293
169. Mudun BA, Ergen A, Ipcioglu SU, et al.: Short-term chlorambucil for refractory uveitis in Behcet's disease, *Ocul Immunol Inflamm*, 9, 2001:219-229
170. Muftuoglu AU, Yazici H, Yurdakul S, et al.: Behcet's disease: lack of correlation of clinical manifestations with HLA antigens, *Tissue Antigens*, 17, 1981:226-230
171. Nakae K, Masaki, F., Hashimoto, T., Inaba, G. Mochizuki, M., Sakane, T.: Recent epidemiological features of Behcet's disease in Japan., Wechsler, B, Godeau P (eds), *Behcet's disease International Congress Series*, 1037, 1993:145-151
172. Nichols JC, Ince A, Akduman L, et al.: Interferon-alpha 2a treatment of neuro-Behcet disease, *J Neuroophthalmol*, 21, 2001:109-111
173. Nishiyama M, Nakae K, Kuriyama T, et al.: A study among related pairs of Japanese patients with familial Behcet's disease: group comparisons by interval of disease onsets, *J Rheumatol*, 29, 2002:743-747
174. Nomura Y, Kitteringham N, Shiba K, et al.: Use of the highly sensitive PCR method to detect the Herpes simplex virus type 1 genome and its expression in samples from Behcet disease patients, *J Med Dent Sci*, 45, 1998:51-58
175. Nussenblatt RB: Uveitis in Behcet's disease, *Int Rev Immunol*, 14, 1997:67-79
176. O'Duffy JD: Vasculitis in Behcet's disease, *Rheum Dis Clin North Am*, 16, 1990:423-431
177. O'Duffy JD, Goldstein NP: Neurologic involvement in seven patients with Behcet's disease, *Am J Med*, 61, 1976:170-178
178. O'Duffy JD, Lehner T, Barnes CG: Summary of the Third International Conference on Behcet's Disease, Tokyo, Japan, October 23-24, 1981, *J Rheumatol*, 10, 1983:154-158
179. O'Duffy JD, Robertson DM, Goldstein NP: Chlorambucil in the treatment of uveitis and meningoencephalitis of Behcet's disease, *Am J Med*, 76, 1984:75-84
180. Ohno S, Nakamura S, Hori S, et al.: Efficacy, safety, and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet's disease with refractory uveoretinitis, *J Rheumatol*, 31, 2004:1362-1368
181. Okada K, Eishi K, Takamoto S, et al.: Surgical management of Behcet's aortitis: a report of eight patients, *Ann Thorac Surg*, 64, 1997:116-119
182. Onder M, Gurer MA: The multiple faces of Behcet's disease and its aetiological factors, *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 15, 2001:126-136
183. Orloff LA, Orloff MJ: Budd-Chiari syndrome caused by Behcet's disease: treatment by side-to-side portacaval shunt, *J Am Coll Surg*, 188, 1999:396-407
184. Osborne NN, Barnett NL, Herrera AJ: NADPH diaphorase localization and nitric oxide synthetase activity in the retina and anterior uvea of the rabbit eye, *Brain Res*, 610, 1993:194-198
185. Oshima Y, Shimizu T, Yokohari R, et al.: [Clinical studies on Behcet's syndrome, with special reference to 100 personal cases.], *Naika*, 9, 1962:701-714
186. Ozarmagan G, Saylan T, Azizlerli G, et al.: Re-evaluation of the pathergy test in Behcet's disease, *Acta Derm Venereol*, 71, 1991:75-76

187. Ozdal PC, Ortac S, Taskintuna I, et al.: Posterior segment involvement in ocular Behcet's disease, *Eur J Ophthalmol*, 12, 2002:424-431
188. Ozen S: Vasculopathy, Behcet's syndrome, and familial Mediterranean fever, *Curr Opin Rheumatol*, 11, 1999:393-398
189. Ozerturk Y, Bardak Y, Durmus M: Vitreoretinal surgery in Behcet's disease with severe ocular complications, *Acta Ophthalmol Scand*, 79, 2001:192-196
190. Oztas MO, Onder M, Gurer MA, et al.: Serum interleukin 18 and tumour necrosis factor-alpha levels are increased in Behcet's disease, *Clin Exp Dermatol*, 30, 2005:61-63
191. Pande I, Uppal SS, Kailash S, et al.: Behcet's disease in India: a clinical, immunological, immunogenetic and outcome study, *Br J Rheumatol*, 34, 1995:825-830
192. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, et al.: Prevalence of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and the municipality of Berlin: Results of a nationwide survey, *Clin Exp Rheumatol*, 24, 2006:S125
193. Park KD, Bang D, Lee ES, et al.: Clinical study on death in Behcet's disease, *J Korean Med Sci*, 8, 1993:241-245
194. Parks DJ, Cheung MK, Chan CC, et al.: The role of nitric oxide in uveitis, *Arch Ophthalmol*, 112, 1994:544-546
195. Picco P, Porfirio B, Gattorno M, et al.: MICA gene polymorphisms in an Italian paediatric series of juvenile Behcet disease, *Int J Mol Med*, 10, 2002:575-578
196. Pipitone NC, L. Tumiati, B. Olivieri, I. Boiardi, L. Salvarani, C.: Epidemiology and clinical course of Adamantiades Behcet's disease in the Reggio Emilia area, Italy: A population-based study, *Clin Exp Rheumatol*, 24, 2006:20
197. Pivetti Pezzi P: Behcet's disease in 1988, In: Ferraz de Oliveira LN (ed) *Ophthalmology Today Elsevier*, New York Amsterdam 1988:81-93
198. Pivetti Pezzi P, Gasparri V, De Liso P, et al.: Prognosis in Behcet's disease, *Ann Ophthalmol*, 17, 1985:20-25
199. Pivetti-Pezzi P, Accorinti M, Abdulaziz MA, et al.: Behcets disease in children, *Jpn J Ophthalmol*, 39, 1995:309-314
200. Planner H, Remenowski, F.: Beiträge zur Kenntnis der Ulcerationen am äußeren weiblichen Genitale, *Arch Dermatol Syph (Berlin)*, 140, 1922:162 - 188
201. Poon W, Verity DH, Larkin GL, et al.: Behcet's disease in patients of west African and Afro-Caribbean origin, *Br J Ophthalmol*, 87, 2003:876-878
202. Powell FCS, A.L. Su, W.P.D. Perry, H.O.: Pyoderma gangraenosum: a review of 86 patients., *Q J Med*, 217, 1985:173-186
203. Ramsay A, Lightman S: Hypopyon uveitis, *Surv Ophthalmol*, 46, 2001:1-18
204. Raziuddin S, al-Dalaan A, Bahabri S, et al.: Divergent cytokine production profile in Behcet's disease. Altered Th1/Th2 cell cytokine pattern, *J Rheumatol*, 25, 1998:329-333
205. Reis W: Augenerkrankung und Erythema nodosum, *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 44, 1906:203-206
206. Rizzo LV, Xu H, Chan CC, et al.: IL-10 has a protective role in experimental autoimmune uveoretinitis, *Int Immunol*, 10, 1998:807-814
207. Roge J: [Behcet's syndrome and the digestive tract], *J Mal Vasc*, 13, 1988:235-239
208. Saip S, Siva A, Altintas A, et al.: Headache in Behcet's syndrome, *Headache*, 45, 2005:911-919
209. Sakamoto M, Akazawa K, Nishioka Y, et al.: Prognostic factors of vision in patients with Behcet disease, *Ophthalmology*, 102, 1995:317-321
210. Sakane T, Takeno M: Novel approaches to Behcet's disease, *Expert Opin Investig Drugs*, 9, 2000:1993-2005

211. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, et al.: Behcet's disease, *N Engl J Med*, 341, 1999:1284-1291
212. Sanchez Roman J, Castillo Palma MJ, Navarrete Ortega M, et al.: [Anatomopathologic evaluation of the pathergic reaction in Andalusian patients with Behcet's disease], *Rev Clin Esp*, 193, 1993:164-167
213. Santos Lacombe M, Marcos Martin C, Gallardo Galera JM, et al.: Aqueous humor and serum tumor necrosis factor-alpha in clinical uveitis, *Ophthalmic Res*, 33, 2001:251-255
214. Sato H, Grutters JC, Pantelidis P, et al.: HLA-DQB1*0201: a marker for good prognosis in British and Dutch patients with sarcoidosis, *Am J Respir Cell Mol Biol*, 27, 2002:406-412
215. Saylan T: Life story of Dr. Hulusi Behcet, *Yonsei Med J*, 38, 1997:327-332
216. Saylan T, Ozarmagan G, Azizlerli G, et al.: [Behcet disease in Turkey], *Z Hautkr*, 61, 1986:1120-1122
217. Schirmer M, Calamia KT, O'Duffy JD: Is there a place for large vessel disease in the diagnostic criteria of Behcet's disease?, *J Rheumatol*, 26, 1999:2511-2512
218. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, et al.: Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades-Behcet disease, *Ann Intern Med*, 140, 2004:404-406
219. Shahram F, Assadi K, Davatchi F, et al.: Chronology of clinical manifestations in Behcet's disease. Analysis of 4024 cases, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:85-89
220. Shahram F, Davatchi F, Nadji A, et al.: Recent epidemiological data on Behcet's disease in Iran. The 2001 survey, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:31-36
221. Sharquie KE, Najim RA, Abu-Raghif AR: Dapsone in Behcet's disease: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study, *J Dermatol*, 29, 2002:267-279
222. Shek LP, Lim DL: Thalidomide in Behcet's disease, *Biomed Pharmacother*, 56, 2002:31-35
223. Sheu SJ, Yang CA: Macular hole in Behcet's disease, *Kaohsiung J Med Sci*, 20, 2004:558-562
224. Shigeta T: Recurrent iritis with hypopyon and its pathological finding., *Acta Soc Ophthalmol Jap*, 28, 1924:516 - 522
225. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, et al.: Behcet disease (Behcet syndrome), *Semin Arthritis Rheum*, 8, 1979:223-260
226. Shimizu T, Inaba G: [Epidemiology of Behcet's disease; status of Behcet's disease in Japan], *Ryumachi*, 16, 1976:224-233
227. Sloper CM, Powell RJ, Dua HS: Tacrolimus (FK506) in the treatment of posterior uveitis refractory to cyclosporine, *Ophthalmology*, 106, 1999:723-728
228. Sohn S: Etiopathology of Behcet's disease: herpes simplex virus infection and animal model, *Yonsei Med J*, 38, 1997:359-364
229. Soyulu M, Demircan N, Pelit A: Pars plana vitrectomy in ocular Behcet's disease, *Int Ophthalmol*, 24, 2001:219-223
230. Sullu Y, Alotaiby H, Beden U, et al.: Pars plana vitrectomy for ocular complications of Behcet's disease, *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*, 36, 2005:292-297
231. Sullu Y, Oge I, Erkan D, et al.: Cyclosporin-A therapy in severe uveitis of Behcet's disease, *Acta Ophthalmol Scand*, 76, 1998:96-99
232. Suzuki Kurokawa M, Suzuki N: Behcet's disease, *Clin Exp Med*, 4, 2004:10-20
233. Takeno M, Kariyone A, Yamashita N, et al.: Excessive function of peripheral blood neutrophils from patients with Behcet's disease and from HLA-B51 transgenic mice, *Arthritis Rheum*, 38, 1995:426-433

234. Takeuchi M, Hokama H, Tsukahara R, et al.: Risk and prognostic factors of poor visual outcome in Behcet's disease with ocular involvement, *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243, 2005:1147-1152
235. Tanaka C, Matsuda T, Hayashi E, et al.: Clinical manifestations and course of 200 Japanese patients with Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:77-79
236. Tanaka T, Suzuki J, Yamakawa N, et al.: [Molecular biological analysis of retinal and streptococcal heat-shock protein 60], *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 104, 2000:328-333
237. Tanaka T, Yamakawa N, Koike N, et al.: Behcet's disease and antibody titers to various heat-shock protein 60s, *Ocul Immunol Inflamm*, 7, 1999:69-74
238. Tanaka T, Yamakawa N, Yamaguchi H, et al.: Common antigenicity between *Yersinia enterocolitica*-derived heat-shock protein and the retina, and its role in uveitis, *Ophthalmic Res*, 28, 1996:284-288
239. Taylor PV, Chamberlain MA, Scott JS: Autoreactivity in patients with Behcet's disease, *Br J Rheumatol*, 32, 1993:908-910
240. Thureau SR, Chan CC, Suh E, et al.: Induction of oral tolerance to S-antigen induced experimental autoimmune uveitis by a uveitogenic 20mer peptide, *J Autoimmun*, 4, 1991:507-516
241. Tocci MJ, Matkovich DA, Collier KA, et al.: The immunosuppressant FK506 selectively inhibits expression of early T cell activation genes, *J Immunol*, 143, 1989:718-726
242. Tojo M, Zheng X, Yanagihori H, et al.: Detection of herpes virus genomes in skin lesions from patients with Behcet's disease and other related inflammatory diseases, *Acta Derm Venereol*, 83, 2003:124-127
243. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, et al.: Anticardiolipin antibodies in Behcet's disease: a reassessment, *Rheumatology (Oxford)*, 40, 2001:192-195
244. Toker E, Kazokoglu H, Acar N: High dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behcet's disease, *Br J Ophthalmol*, 86, 2002:521-523
245. Torres RM, Yanez B, Herreras JM, et al.: [Ocular Behcet disease. Retrospective study], *Arch Soc Esp Oftalmol*, 79, 2004:599-603
246. Touraine A: L'aphthose, *Bull Soc Fr Dermatol Syph*, 48, 1941:61-104
247. Treudler R, Orfanos CE, Zouboulis CC: Twenty-eight cases of juvenile-onset Adamantiades-Behcet disease in Germany, *Dermatology*, 199, 1999:15-19
248. Tsambaos D, Eichelberg D, Goos M: Behcet's syndrome: treatment with recombinant leukocyte alpha-interferon, *Arch Dermatol Res*, 278, 1986:335-336
249. Tugal-Tutkun I, Mudun A, Urgancioglu M, et al.: Efficacy of infliximab in the treatment of uveitis that is resistant to treatment with the combination of azathioprine, cyclosporine, and corticosteroids in Behcet's disease: an open-label trial, *Arthritis Rheum*, 52, 2005:2478-2484
250. Tugal-Tutkun I, Onal S, Altan-Yaycioglu R, et al.: Uveitis in Behcet disease: an analysis of 880 patients, *Am J Ophthalmol*, 138, 2004:373-380
251. Tugal-Tutkun I, Urgancioglu M: Childhood-onset uveitis in Behcet disease: a descriptive study of 36 cases, *Am J Ophthalmol*, 136, 2003:1114-1119
252. Tursen U, Gurler A, Boyvat A: Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease, *Int J Dermatol*, 42, 2003:346-351
253. Uzun O, Akpolat T, Erkan L: Pulmonary vasculitis in behcet disease: a cumulative analysis, *Chest*, 127, 2005:2243-2253
254. Verity DH, Marr JE, Ohno S, et al.: Behcet's disease, the Silk Road and HLA-B51: historical and geographical perspectives, *Tissue Antigens*, 54, 1999:213-220
255. Verity DH, Wallace GR, Seed PT, et al.: Soluble adhesion molecules in Behcet's disease, *Ocul Immunol Inflamm*, 6, 1998:81-92

256. Waidelich RM, Brunschweiler SM, Schmeller NT: [Urethrovaginal fistula in Behcet disease], *Urologe A*, 33, 1994:163-166
257. Wakayama Y: [Dementia due to Behcet's disease], *Nippon Rinsho*, 62 Suppl, 2004:445-448
258. Wakefield D, McCluskey P: Behcet's syndrome: ocular features in an Australian population, *Aust N Z J Ophthalmol*, 18, 1990:129-135
259. Wechsler B, Dell'Isola B, Vidailhet M, et al.: MRI in 31 patients with Behcet's disease and neurological involvement: prospective study with clinical correlation, *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 1993:793-798
260. Wechsler B, Du LT, Kieffer E: [Cardiovascular manifestations of Behcet's disease], *Ann Med Interne (Paris)*, 150, 1999:542-554
261. Wechsler B, Gerber S, Vidailhet M, et al.: [Neurologic manifestations of Behcet's disease], *Ann Med Interne (Paris)*, 150, 1999:555-561
262. Wechsler B, Le Thi Huong Du LT, de Gennes C, et al.: [Arterial manifestations of Behcet's disease. 12 cases], *Rev Med Interne*, 10, 1989:303-311
263. Wechsler B, Sbai A, Du-Boutin LT, et al.: [Neurological manifestations of Behcet's disease], *Rev Neurol (Paris)*, 158, 2002:926-933
264. Weinberger A, Klein T, Krause I: Clinical and genetic characteristics of late-onset Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:99-101
265. Wewe H: Über rezidivierende allergische Staphylokokkenuveitis, *Arch Augenheilk*, 93, 1923:14 - 18
266. Yalvac IS, Sungur G, Turhan E, et al.: Trabeculectomy with mitomycin-C in uveitic glaucoma associated with Behcet disease, *J Glaucoma*, 13, 2004:450-453
267. Yamamoto JH, Minami M, Inaba G, et al.: Cellular autoimmunity to retinal specific antigens in patients with Behcet's disease, *Br J Ophthalmol*, 77, 1993:584-589
268. Yamashita N: Hyperreactivity of neutrophils and abnormal T cell homeostasis: a new insight for pathogenesis of Behcet's disease, *Int Rev Immunol*, 14, 1997:11-19
269. Yamashita N, Kaneoka H, Kaneko S, et al.: Role of gammadelta T lymphocytes in the development of Behcet's disease, *Clin Exp Immunol*, 107, 1997:241-247
270. Yato H, Matsumoto Y: CD56+ T cells in the peripheral blood of uveitis patients, *Br J Ophthalmol*, 83, 1999:1386-1388
271. Yazici C, Kose K, Calis M, et al.: Increased advanced oxidation protein products in Behcet's disease: a new activity marker?, *Br J Dermatol*, 151, 2004:105-111
272. Yazici H: Behcet's syndrome: an update, *Curr Rheumatol Rep*, 5, 2003:195-199
273. Yazici H, Barnes CG: Practical treatment recommendations for pharmacotherapy of Behcet's syndrome, *Drugs*, 42, 1991:796-804
274. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al.: A controlled trial of azathioprine in Behcet's syndrome, *N Engl J Med*, 322, 1990:281-285
275. Yazici H, Yurdakul S, Hamuryudan V: Behcet disease, *Curr Opin Rheumatol*, 13, 2001:18-22
276. Yilmaz G, Sizmaz S, Yilmaz ED, et al.: Aqueous humor nitric oxide levels in patients with Behcet disease, *Retina*, 22, 2002:330-335
277. Yoshida A, Kawashima H, Motoyama Y, et al.: Comparison of patients with Behcet's disease in the 1980s and 1990s, *Ophthalmology*, 111, 2004:810-815
278. Yoshikawa K, Kotake S, Matsuda H: [Behcet's disease and streptococcal antigens], *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 100, 1996:173-180
279. Yu HG, Lee DS, Seo JM, et al.: The number of CD8+ T cells and NKT cells increases in the aqueous humor of patients with Behcet's uveitis, *Clin Exp Immunol*, 137, 2004:437-443

280. Yurdakul S, Gunaydin I, Tuzun Y, et al.: The prevalence of Behcet's syndrome in a rural area in northern Turkey, *J Rheumatol*, 15, 1988:820-822
281. Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazici H: Behcet syndrome, *Curr Opin Rheumatol*, 16, 2004:38-42
282. Zierhut M, Saal J, Pleyer U, et al.: Behcet's disease: epidemiology and eye manifestations in German and Mediterranean patients, *Ger J Ophthalmol*, 4, 1995:246-251
283. Zizic TM, Stevens MB: The arthropathy of Behcet's disease, *Johns Hopkins Med J*, 136, 1975:243-250
284. Zouboulis CC: Epidemiology of Adamantiades-Behcet's disease, *Ann Med Interne (Paris)*, 150, 1999:488-498
285. Zouboulis CC, Buttner P, Djawari D, et al.: [The HLA pattern in Adamantiades-Behcet's disease in Germany. Association of occurrence, clinical symptoms and follow-up in 39 patients], *Hautarzt*, 44, 1993:81-85
286. Zouboulis CC, Buttner P, Tebbe B, et al.: Anticardiolipin antibodies in Adamantiades-Behcet's disease, *Br J Dermatol*, 128, 1993:281-284
287. Zouboulis CC, Keitel W: A historical review of Adamantiades-Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:7-14
288. Zouboulis CC, Keitel W: A historical review of early descriptions of Adamantiades-Behcet's disease, *J Invest Dermatol*, 119, 2002:201-205
289. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, et al.: Epidemiological features of Adamantiades-Behcet's disease in Germany and in Europe, *Yonsei Med J*, 38, 1997:411-422
290. Zouboulis CC, May T: Pathogenesis of Adamantiades-Behcet's disease, *Med Microbiol Immunol (Berl)*, 192, 2003:149-155
291. Zouboulis CC, Turnbull JR, Muhlradt PF: High seroprevalence of anti-*Mycoplasma fermentans* antibodies in patients with malignant aphthosis, *J Invest Dermatol*, 121, 2003:211-212
292. Zouboulis Ch C: Morbus Adamantiades Behcet: Klinische und experimentelle Untersuchungen - Erhebungen an 53 Patienten aus dem Berliner Raum. Habilitationsschrift, Fachbereich Humanmedizin der Freien Universität Berlin. Berlin, 1995
293. Zouboulis Ch C, Kotter I, Djawari D, et al.: Current epidemiological data from the German Registry of Adamantiades-Behcet's disease, *Adv Exp Med Biol*, 528, 2003:43-48

10 Eigene Veröffentlichungen

Poster: Köhler AK, Altenburg A, Pleyer U, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Foerster MH, Krause L: Augenbeteiligung beim Morbus Adamantiades-Behçet, Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Berlin 2006

Vorträge: Köhler AK, Altenburg A, Pleyer U, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Foerster MH, Krause L: Eye involvement in Adamantiades Behçet's disease, 12th International Conference on Behçet's Disease Lissabon 2006

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Pleyer U, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Foerster MH: Langzeitbeobachtungen und Prognose beim MAB, Jahrestagung der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft (DOG), Berlin 2007

Krause L, Köhler AK, Bechrakis N, Foerster MH: Intraokuläre Chirurgie unter der Therapie von Interferon- α , Berlin-Brandenburgische Augenärztliche Gesellschaft, Berlin 2007

Artikel: Krause L, Altenburg A, Pleyer U, Köhler AK, et al.: Longterm visual prognosis of patients with ocular adamantiades-Behcet's disease treated with interferon-alpha-2a, J Rheumatol, 35, 2008:896-903

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH: Ocular involvement is associated with HLA-B51 in Adamantiades-Behçet's disease. Eye. 2008 Jun 23. [Epub ahead of print]

Krause L, Köhler AK, Altenburg A, Papoutsis N, Zouboulis ChC, Pleyer U, Stroux A, Foerster MH: Epidemiology of ocular involvement in Adamantiades-Behçet's disease in Berlin, Germany, im Review-Verfahren bei Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology

Köhler AK, Altenburg A, Zouboulis ChC, Foerster MH, Krause L: Severe course of infliximab-resistant Adamantiades-Behçet's disease with ocular and systemic involvement – effects and limitations of therapeutic combination regimens, in Vorbereitung zur Publikation

11 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

12 Danksagung

Zum Gelingen dieser Arbeit haben viele Menschen beigetragen. An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen, all denen zu danken, die mich in den vergangenen Jahren unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dem Leiter und Direktor der Augenklinik Prof. Dr. med. M. Foerster für das Überlassen des Dissertationsthemas.

Ganz herzlich danken möchte ich Herrn Dr. med. Lothar Krause für seine stetige Unterstützung vom Beginn der Vorbereitungen bis zum Abschluss der Arbeit. Seine geduldige Betreuung und Anleitung, seine ständige Gesprächsbereitschaft, sowie die vielen wertvollen Ratschläge, haben in großem Maße zum Entstehen der Arbeit beigetragen.

Weiterhin möchte ich mich bei Prof. Zouboulis für die Überlassung der dermatologischen Daten, basierend auf der Arbeit des „Deutschen Register Morbus Adamantiades Behçet e.V.“ bedanken. Herrn Dr. med. Andreas Altenburg danke ich für die Überlassung der dermatologischen Fotos sowie für die nette Zusammenarbeit.

Vielen Dank Herrn Prof. Pleyer für die Einsicht in die Patientenakten der Augenklinik des Rudolf Virchow Klinikums.

Mein Dank gilt ebenfalls den Ärzten und Schwestern der Augenpoliklinik, für die nette und unkomplizierte Zusammenarbeit sowie ihre Bereitschaft, Patienten mit mir gemeinsam anzuschauen. Vor allen Dingen möchte ich Frau Ulla Mierke danken, die immer auf der Suche war nach Patientenakten, und mir mit Rat und Tat in der Augenklinik zur Seite stand. Vielen Dank auch den Mitarbeitern des Archivs im Universitätsklinikum Campus Benjamin Franklin.

Frau Angelika Stroux danke ich für die geduldige Unterstützung bei den statistischen Analysen sowie für die aufmerksamen Anmerkungen.

Meiner lieben Familie danke ich für Ihre Unterstützung. Ohne Sie wäre ich nicht das, was ich bin und wahrscheinlich nicht da, wo ich bin.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Lebensgefährten Heiko Müller, der mich immer in meinem Handeln bestärkt hat. Ich freue mich auf die Zeit mit ihm, wenn unsere beiden Doktorarbeiten nicht mehr ständige Begleiter sind.

13 Eidesstattliche Erklärung

Ich, Anne-Katrin Köhler, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: „Morbus Adamantiades Behçet: Ophthalmologisch-klinische Verlaufsbeobachtungen von 140 Patienten im Zeitraum von 1982-2006“ 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.

Berlin, 25.11.2007