

Aus der  
Medizinische Universitätsklinik und Poliklinik Tübingen  
Abteilung Innere Medizin II

Schwerpunkt: Onkologie, Hämatologie, klinische Immunologie,  
Rheumatologie und Pulmonologie

**Morbus Behcet und Sexuelle Dysfunktion – Gibt es  
Unterschiede bezüglich der Herkunft von Patienten?  
Die BESD-Studie**

**Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät  
der Eberhard Karls  
Universität zu Tübingen**

**vorgelegt von**

Schmalen, Torsten

**2018**

Dekan: Professor Dr. I.B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Privatdozent DR. Henes
  2. Berichterstatter: Professor Dr. C. Reisenauer
- Tag der Disputation: 07.12.2017

<b>1</b>	<b>Einleitung und wissenschaftliche Grundlage .....</b>	<b>6</b>
1.1	Allgemeines zum Morbus Behcet .....	6
1.2	Epidemiologie.....	6
1.3	Leitsymptome und Klassifikations-Kriterien.....	7
	<b>Majorkriterium .....</b>	<b>7</b>
	<b>Minorkriterien .....</b>	<b>7</b>
1.4	Major Kriterium: Orale Aphthose .....	8
1.5	Minor Kriterium: Augenbeteiligung .....	10
1.6	Minor Kriterium: Genitale Ulzera .....	12
1.7	Minor Kriterium: Hautbeteiligung .....	12
1.8	Minor Kriterium: Pathergie Test.....	13
1.9	Vaskuläre Beteiligung und Thrombosen .....	14
1.10	Arthropathien .....	14
1.11	Gastrointestinale Manifestationen.....	15
1.12	Zentralnervöse Beteiligung des MB.....	15
1.13	Fertilität und Schwangerschaft.....	16
1.14	Beginn im Jugend- und Erwachsenenalter .....	17
1.15	Pathophysiologie und Histopathologie.....	18
1.16	Sexuelle Dysfunktion .....	20
1.17	Depressionen.....	21
1.18	Ziele der Arbeit .....	26
<b>2</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Datensammlung.....</b>	<b>28</b>
<b>2.2</b>	<b>Methoden zur Datensammlung und Auswertung.....</b>	<b>29</b>
<b>2.3</b>	<b>Analyse .....</b>	<b>31</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>33</b>
<b>3.1.1</b>	<b>Allgemeine Beschreibung der Kohorten.....</b>	<b>33</b>
<b>3.1.2</b>	<b>Auswertung SD .....</b>	<b>38</b>
<b>3.2</b>	<b>Sekundäre Ziele .....</b>	<b>41</b>
3.2.1	Auswertung Depression.....	41
<b>3.2.2</b>	<b>Auswertung des Verhältnis von SD und Depression.....</b>	<b>44</b>
3.2.3	Auswertung Schmerzdomäne Frauen.....	46

3.2.4	Auswertung Schmerzdomäne Männer .....	48
3.2.5	Auswertung der Lubrikation .....	48
3.2.6	Auswertung der Erektionsstörungen .....	49
<b>3.2.7</b>	<b>SD und Symptome des MB.....</b>	<b>49</b>
<b>3.2.8</b>	<b>Symptommhäufigkeiten und Depression.....</b>	<b>50</b>
<b>3.2.9</b>	<b>Bildungsstatus und Depression .....</b>	<b>50</b>
<b>3.2.10</b>	<b>Bildungsstatus und SD.....</b>	<b>52</b>
<b>3.2.11</b>	<b>Rauchen und SD/Depressionen.....</b>	<b>53</b>
<b>3.2.12</b>	<b>Schwangerschaft und Geburt .....</b>	<b>55</b>
<b>3.2.13</b>	<b>Auswirkungen von GV auf den Krankheitsverlauf des MB .....</b>	<b>56</b>
<b>4</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>58</b>
	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>73</b>
<b>5</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>75</b>
	<b>Appendix .....</b>	<b>87</b>
<b>I.</b>	<b>Fragebogen für Männer.....</b>	<b>87</b>
	Allgemeine Fragen .....	87
	Fragebogen für Männer bezüglich einer erektilen Dysfunktion [IIEF].....	90
<b>II.</b>	<b>Auswertung IIEF .....</b>	<b>94</b>
<b>III.</b>	<b>Fragebogen für Frauen.....</b>	<b>96</b>
	Allgemeine Fragen .....	96
	Fragebogen für Frauen bezüglich der Sexuellen Dysfunktion [FSFI].....	98
<b>IV.</b>	<b>Auswertung FSFI .....</b>	<b>103</b>
<b>V.</b>	<b>Fragen bezüglich einer Depression [BDI].....</b>	<b>103</b>
	<b>Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>107</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>Fehler! Textmarke nicht definiert.</b>

## Abkürzungen

AMH	Anti-Müller Hormon
BDI	Beck's Depression Inventory
CD4	Cluster of differentiation 4
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
DSM-IV	„Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders“
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Erektile Dysfunktion
ENLL	Erythema nodosum like lesion
FSD	Female sexual dysfunction
FSFI	Female Sexual Function Index
GI	Gastrointestinal
GWAS	genome-wide association studies
HDRS	Hamilton depression rating scale
HLA	Human leukocyte antigene
ICD-10	Internationalen statistischen Klassifikation Version 10
IgG	Immunglobulin G
IIEF	International Index of Erectile Function
IL	Interleukin
ISG	International Study Group for Behçet's Disease
MB	Morbus Behcet
MD	Major Depression
NO	Stickstoffmonoxid
PMN	Polymorphkernige Zellaggregate (polymorphonuclear cells)
PPL	Papulopustulöse Läsion
PR	Pathergy Reaction
RAS	Recurrent aphtous stomatitis
ROA	Rekurrierende Orale Aphtose
SD	Sexuelle Dysfunktion
SLE	Systemischer Lupus erythematodes

TReg	Regulatorische T-Zellen
------	-------------------------

## **1 Einleitung und wissenschaftliche Grundlage**

### **1.1 Allgemeines zum Morbus Behcet**

Der Morbus Behcet [MB] zählt zu den systemischen Vaskulitiden, welche durch Gefäßentzündungen praktisch alle Organe befallen können. Dabei liegen die Hauptmanifestationen beim MB im Mund-Rachen-Raum, den Genitalien, den Augen, der Haut sowie den Gelenken. Der MB verläuft dabei schubweise, das heißt, beschwerdefreie Phasen wechseln sich mit exazerbierenden Phasen ab. Die Krankheitsausprägung ist sehr variabel; während der MB bei einigen Patienten eine milde Form mit lediglich Haut- oder Schleimhautmanifestationen aufweist (mukokutane Form), kann die Krankheit auch mit Manifestationen an Lunge, Herz, dem Gastrointestinal-Trakt und dem ZNS, mit teils letalem Ausgang, verlaufen (1).

### **1.2 Epidemiologie**

Der MB tritt vor allem bei Patienten aus den Mittelmeeranrainerstaaten, insbesondere der Türkei mit einer Prävalenz von 80 – 370/100.000 Einwohner (2) und Südostasien mit einer Prävalenz von 2-30/100.000 pro Einwohner auf (2). Weiterhin liegt die Prävalenz bei 13.2/100.000 in Japan, 17/100.000 im Irak, 120/100.000 bei arabisch stämmigen Israelis (3-5).

Dies hat ihr auch den historischen Namen der „Silk Road disease“ eingebracht, da sie die höchste Prävalenz in Regionen der antiken Seidenstraße, zwischen dem ehemaligen Konstantinopel und dem fernen Osten, hat.

Im Vergleich dazu liegt die Prävalenz in Europa und den USA lediglich bei 0,1 bis 7,5/100.000 Einwohner (2). Die Prävalenz der in Deutschland lebenden Türken liegt hingegen bei 20/100.000 (2), was die umweltbedingte Triggerung einer genetischen Disposition suggeriert (6). Bevorzugt erkranken junge Männer in einem Verhältnis von m:w 3:1. Das männliche Geschlecht und eine frühe Entwicklung der Erkrankung ( $\leq 25$  Lj.) gelten als ungünstige prognostische Faktoren (6). Letzteres wird ebenfalls durch eine Dissertation zur Epidemiologie des Morbus Behcet in Deutschland aus dem Jahr 2007 untermauert, in der eine

Geschlechterverteilung von 1 : 0,72 festgestellt wurde. Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass das Gesamtkollektiv (n = 590) zu Teilen aus Deutschen (n= 227, m:w 0,91 : 1), zu Teilen aus Türken (n= 267; m:w 1 : 0,53) und zu Teilen aus anderen Ethnien bestand (n=59) (7).

Eine Augenbeteiligung, Aneurysma, Follikulitiden, Thrombophlebitiden und neurologische Erkrankungen finden sich häufiger bei Männern, wohingegen das Erythema nodosum häufiger bei Frauen auftritt (7, 8) . Obwohl der MB am häufigsten bei erwachsenen Patienten zu finden ist, kann er sich auch bereits im Kindesalter manifestieren (9-12).

### 1.3 Leitsymptome und Klassifikations-Kriterien

Die Krankheit manifestiert sich mit verschiedenen Symptomen, welche unter anderem in den sogenannten *International Studies Group* (ISG)-Kriterien zusammengefasst wurden. Die Diagnose wird klinisch gestellt.

ISG Kriterien der *International Studies Group for Behcet's Disease* (13):

Tabelle 1: ISG-Kriterien MB

<b>Majorkriterium</b>	Rekurrierende orale Aphten: Minor Aphten, Major Aphten oder herpetiforme Ulzerationen, die von einem Arzt oder dem Patienten beobachtet werden und mindestens 3 mal in 12 Monaten auftreten
<b>Minorkriterien</b>	Rekurrierende genitale Aphten: Aphtöse Ulzeration oder Vernarbung, die von einem Arzt oder dem Patienten beobachtet wurde.
	Augenbeteiligung: Anteriore Uveitis, posteriore Uveitis, intravitreale Zellen in der Spaltlampenuntersuchung oder eine Vaskulitis, die durch einen Ophthalmologen festgestellt wurde
	Hautbeteiligung: Erythema nodosum, das von einem Arzt oder einem Patienten beobachtet wurde, Pseudofollikulitis, papulopustulöse Läsionen oder akneiforme Knötchen, die bei Patienten nach der Pubertät ohne Kortikosteroidtherapie von einem Arzt beobachtet

	wurden
	Positiver Pathergie-Test, der nach 24 bis 48h von einem Arzt begutachtet wurde
Befunde dürfen nicht durch andere klinische Ursachen erklärbar sein	

Die Erfüllung des Majorkriteriums und zusätzlich zweier Minorkriterien macht die Diagnose MB mit einer Spezifität von 96% wahrscheinlich. Die Krankheit wird dabei mit einer Sensitivität von 91% erkannt (13). Dabei ist das Hauptmerkmal des MB, die rezidivierenden - mindestens 3-mal in 12 Monaten auftretenden - oralen Aphten, bei fast allen Patienten (92 – 100%) zu finden. Zusätzlich müssen zwei weitere Minor-Kriterien erfüllt werden. Zu diesen zählen: genitale Aphten (57 – 93% der Fälle), Hautläsionen (38 – 99% der Fälle), Augenläsionen (29-100% der Fälle) und ein positiver Pathergie-Test (6 – 71% der Fälle). Obwohl Arthropathien oft mit der Krankheit einhergehen (16 – 84% der Fälle) (2), werden sie bei den ISG-Kriterien nicht berücksichtigt (13).

Diese Arthropathien (Arthritis und Arthralgien) werden jedoch in einem anderen Kriterienkatalog neben einer oberflächlichen Thrombophlebitis als Hauptkriterium, gemeinsam mit der Epididymitis, weiteren vaskulären Symptomen und einer ZNS-Beteiligung, jeweils als Nebenkriterium, vorgeschlagen (4).

#### **1.4 Major Kriterium: Orale Aphtose**

Das sine qua non des MB ist die rekurrende orale Aphtose (ROA) und kommt als Initialsymptom bei mehr als 60% der Patienten vor und ist in 92 -100% der Patienten prävalent. 1-3% der Patienten weisen jedoch andere Manifestationen des MB auf, ohne dabei an einer oralen Aphtose zu leiden (13, 14) . Die orale Aphtose ist auch außerhalb des Krankheitsbildes MB ein häufiges Symptom und kann multiple andere Ursachen haben. Sie tritt bei 5 – 25% der Bevölkerung rekurrend auf. Die Spezifität für MB liegt daher lediglich bei 8% (15, 16). Mukokutane Läsionen stellen zusammen mit artikularen Symptomen die häufigste Erstdiagnose dar (9, 13).

Dabei entwickelten in einer türkischen Studie bis zu 3,8% der Patienten, welche an einer rekurrenden aphthösen Stomatitis [RAS] litten, im Verlauf das Krankheitsbild des MB. Die ROA und RAS könnten somit unterschiedliche Verlaufsformen der gleichen Erkrankung darstellen (17). Klinisch, morphologisch lassen sich RAS und ROA des MB nicht unterscheiden, jedoch zeigt sich beim MB eine häufigere Beteiligung von Oropharynx und weichem Gaumen, sowie eine höhere Anzahl an Ulzera pro Schub (a „crop of ulcers“) (18). Eine andere Studie berichtet, dass sich bei 52,2% der Patienten mit RAS nach durchschnittlich 7,7 Jahren nach Erstmanifestation der RAS Symptome des MB manifestieren (19).

Man unterscheidet zwischen Minor Aphten (60%), Major Aphten (37 - 50%) und herpetiformen Ulzera, die singular oder multipel auftreten können (12, 20). Dabei werden die verschiedenen Typen wie folgt unterschieden:

1. „Minor Ulzera“ werden definiert als isolierte oder multiple, flache Ulzera, zwischen 3-6mm Durchmesser (<10mm). Sie treten vor allem an den nicht keratinisierten Teilen der mobilen Mukosa der Lippen, Wangen und des Mundbodens oder der Unterseite der Zunge auf. Seltener sind sie an der Gingiva, dem harten Gaumen oder dem Zungenrücken zu finden. Es können > 6 Ulzera gleichzeitig auftreten. Sie heilen üblicherweise in 1 bis 2 Wochen ab.
2. „Major Ulzera“ sind den „Minor Ulzera“ morphologisch gleich, jedoch sind sie größer (>10mm), tiefer und schmerzhafter. Sie können in allen Regionen des Mundes lokalisiert sein und heilen in 10 bis 40 Tagen unter Narbenbildung und Gewebeverlust aus. Simultan treten weniger Ulzera gleichzeitig auf als bei den „Minor Ulzera“.
3. Herpetiforme Ulzera sind seltener, treten in großer Zahl auf ( $\leq 100$ ), sind flach und punktförmig (1-2 mm Durchmesser). Sie verschmelzen zu Clustern, können im gesamten Mundraum lokalisiert sein und heilen fakultativ unter Narbenbildung aus (21).

MB Patienten können dabei verschiedene Ulcus Typen gleichzeitig vorweisen und neigen im Gegensatz zu RAS Patienten dazu, multiple Ulzera (> 6 gleichzeitig) auszubilden (18, 19). MB Patienten zeigen im Vergleich zu RAS Patienten häufiger Major Aphten (37% vs 9%) (12) und eine häufigere Beteiligung des weichen Gaumens und des Oropharynx (18, 21).

MB Patienten mit Major Aphten haben häufiger Episoden von oraler Aphtose, die länger dauern und eine größere Zahl an Läsionen aufweisen als Episoden bei MB Patienten mit Minor Aphten. Es zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der systemischen Ausprägung der Erkrankung oder des Schweregrades. Daher scheint eine Major Aphtose lediglich ein negativer Prognosefaktor für die orale Beteiligung, nicht jedoch die systemische Schwere und Ausprägung des MB zu sein (12).

Die orale Aphtose tritt üblicherweise an der nicht keratinisierten, oralen Mukosa auf und betrifft dabei vor allem die mukösen Teile der Lippen, die bukkale Mukosa, den Mundboden, den weichen Gaumen und die Unterseite der Zunge. Die keratinisierte orale Mukosa, der harte Gaumen, das Zahnfleisch und der Zungenrücken sind seltener betroffen. Eine Beteiligung des Isthmus Faucium, der Tonsillen und des Pharynx sind möglich. Die Läsionen beginnen als erythematöse, zirkuläre, leicht erhabene Areale, die sich innerhalb von 48h zu runden Ulzera entwickeln. Die Ulzera zeigen morphologisch ausladende Grenzen mit einer erythematösen Umrandung und einer grau-gelben, nekrotischen Basis. Eine Episode dauert zwischen 1 und 4 Wochen und lokale Traumata können weiter muköse Läsionen induzieren („mucosal pathergy equivalent“). Die Aphten sind schmerzhaft und stören das Kauen, Schlucken und Sprechen (21-24). In zwei Studien zeigte sich, dass Nikotinabusus die Zahl der oralen Ulzera senkt (25, 26) .

### **1.5 Minor Kriterium: Augenbeteiligung**

Die Prävalenz der Augenbeteiligung variiert je nach Studienlage zwischen 29% und 100%, liegt jedoch wahrscheinlicher zwischen 29% und 70% (11, 13, 27-29). Das Durchschnittsalter bei Diagnose einer okulären Beteiligung liegt bei

35,3 Lebensjahren. Das Verhältnis von Männern zu Frauen mit okularer Beteiligung liegt bei m:w = 5,6:1. Eine biokuläre Beteiligung liegt zwischen 78,8% und 85% vor, wobei die Uveitis die häufigste Manifestation (93,9%) darstellt. In 95% der Fälle tritt eine Augenbeteiligung rekurrend auf (11, 30). Eine Augenbeteiligung als Erstmanifestation des MB ist eher ungewöhnlich (31).

Die Uveitis, als häufigste Form der Augenbeteiligung, kann sich als Panuveitis [generalisierte Inflammation der gesamten Retina], posteriore Uveitis [Choroidea und Retina], anteriore Uveitis [Iritis und Ziliarkörper] oder intermediäre Uveitis [periphere Retina und pars plana des Ziliarkörpers] manifestieren (31, 32). Eine Uveitis geht meistens mit einer retinalen Vaskulitis und einer Exsudation von Flüssigkeit in das umliegende Gewebe einher, da die Gefäße dilatieren und permeabler werden. Bei Beteiligung der Stelle des schärfsten Sehens kann ein Makulaödem entstehen, welches die Sehfähigkeit stark einschränkt (31, 33).

Eine weitere Komplikation besteht in der Thrombosierung von Gefäßen durch die retinale Vaskulitis [okklusive Vaskulitis], welche eine Minderdurchblutung hervorruft und in der Folge eine Neovaskularisation begünstigen kann, die den Glaskörper [Corpus vitreum] infiltrieren und diesen trüben. Des Weiteren können Blutungen in den Glaskörper oder Netzhautablösungen [Ablatio Retinae] als Folge der Neovaskularisation auftreten, da die Gefäße in ihren Eigenschaften nicht denen normaler Gefäße entsprechen (30, 34) .

Vor allem das Makulaödem und die okklusive Vaskulitis bergen ein hohes Erblindungsrisiko (30, 31).

In Regionen mit hoher MB Prävalenz ist dieser für bis zu 20% aller Uveitiden verantwortlich (11). Eine Erblindung, als schwerste Komplikation, tritt bei bis zu 25 - 33% der Patienten auf (24, 35) . Die durchschnittliche Zeit bis zur Erblindung beträgt 5 Jahre (4). Die Prognose für die Augen kann durch frühe Behandlung mit Immunsuppressiva und regelmäßigen Kontrollen verbessert werden (27).

### **1.6 Minor Kriterium: Genitale Ulzera**

Genitale Ulzera stellen das zweithäufigste Symptom dar und kommen bei 57% - 93% der MB Patienten vor. Sie sind den oralen Ulzera in ihrer Erscheinung ähnlich, jedoch tiefer und teilweise mit zarten Noduli. Sie sind fakultativ narbenbildend, häufig schmerzhaft, können aber auch asymptomatisch auftreten, letzteres vor allem bei weiblichen MB Patienten (21-24).

Der Loco typico bei betroffenen Männern ist das Skrotum (90%). Weitere Prädilektionsstellen sind der Penisschaft und die Glans Penis. Bei weiblichen MB Patienten treten die Ulzera vor allem an den Labien, der vaginalen Mukosa und selten an der Cervix auf. Ulzera der Labien haben teilweise schwere Schädigungen zur Folge. Tiefe Ulzera können vernarben und bei vaginalem Auftreten urethrale Fisteln hervorrufen. Genitale Ulzera können bei beiden Geschlechtern auch in der Leiste, der perinealen oder der perianalen Region auftreten. Differentialdiagnostisch muss beim Auftreten rekurrerender genitaler Ulzera an einen MB gedacht werden (21, 36). Genitale Ulzera können Dysurie, Dyspareunie und Probleme beim Gehen verursachen (21, 37).

Differentialdiagnostisch erscheinen die Läsionen bei einer HSV-Infektion als multiple, schmerzhaft, kleine, in Gruppen angeordnete Vesikel auf einer erythematösen Basis und treten jedes Mal an der gleichen Stelle auf (21).

### **1.7 Minor Kriterium: Hautbeteiligung**

Hautläsionen treten bei bis zu 80% der MB Patienten auf (11). Andere Quellen berichten von einer Prävalenz von 38 – 99% (2).

Zu den Hautläsionen im Rahmen des MB, die unter die ISG Kriterien fallen, zählen eine sterile Follikulitis (Pseudofollikulitis) oder akneiforme Läsionen, die als Papeln mit einem erythematösen Randsaum beginnen und sich innerhalb von 24 – 48 h zu einer Pustel entwickeln (Papulopustulöse Läsionen [PPL]) (38). Andere Autoren sprechen sich gegen die Aufnahme von PPL in den ISG Katalog auf, da sie nicht spezifisch genug sind und klinisch nicht unbedingt von der regulären Akne, unterschieden werden können (39). PPL's sind daher relativ sensitiv, aber unspezifisch für MB (21, 38). Die Spezifität kann durch eine Biopsie erhöht werden, wobei histologisch eine leukozytoklastische Vaskulitis zu erwarten ist (40).

Das Erythema nodosum wird bei 30% der MB Patienten beobachtet. Die Prädilektionsstellen liegen an den unteren Extremitäten, dem Gesicht, dem Nacken und dem Gesäß. Die extraoralen und extragenitalen Hautläsionen ulzerieren selten, heilen innerhalb von 2-3 Wochen aus und können eine postinflammatorische Hyperpigmentation hinterlassen. Im Gegensatz zum Erythema nodosum anderer Ursache, lässt sich bei MB Patienten histologisch eine Vaskulitis nachweisen. Daher spricht man auch von „Erythema nodosum like lesions“ [ENLL] (41).

Oberflächliche Thrombosen werden bei bis zu 47,3% (42) beziehungsweise 50% der MB Patienten beobachtet und können in eine ENLL übergehen (11).

### **1.8 Minor Kriterium: Pathergie Test**

Der Pathergie-Test ist ein unspezifischer Hauttest, bei dem durch eine intrakutane Injektion von 1ml 0,9%iger Kochsalzlösung oder dem bloßen Einstechen einer sterilen Kanüle innerhalb von 48h eine Hyperreaktivitätsreaktion hervorgerufen wird, welche sich durch die Bildung einer erythematöse Makula mit Papel und steriler Pustel darstellt und morphologisch den typischen Papulopusteln des MB gleichen. Ein Test wird als positiv bewertet, wenn innerhalb von 48h mindestens eine Papel oder Pustel am Ort der Einstichstelle auftritt (21, 43). Die Positivitätsrate der Pathergie Reaktion [PR] zeigt geographische Variationen (6 – 71%) und ist besonders in Japan und den Mittelmeeranrainerstaaten höher. In diesen Regionen zeigen 60 – 70% der MB Patienten ein positives Testergebnis. Aufgrund der niedrigen Positivitätsrate unter kaukasischen MB Patienten ( $\leq 5\%$  (44, 45)) ist der diagnostische Nutzen dort reduziert (2). Die PR ist bei männlichen MB Patienten häufiger positiv (46-48).

Pathogenetisch geht man von einer Hyperreaktivitätsreaktion Typ IV, also einer zellvermittelten Immunantwort, aus. Chirurgische Desinfektion der Einstichstelle vor der Injektion der Kanüle reduzierte die Test-Positivität. Dies suggeriert die Beteiligung der residenten Hautflora, als Beteiligte bei der Hautreaktion (48).

Eine positive PR gilt als spezifisch für MB und tritt typischerweise in aktiven Phasen der Erkrankung auf (49).

### **1.9 Vaskuläre Beteiligung und Thrombosen**

Bei 7,7 – 60% der MB Patienten liegt eine Gefäßbeteiligung vor und nimmt eine Sonderrolle unter den Vaskulitiden ein, da sie alle Arten und Kaliber von Gefäßen betreffen kann. Dabei kommt eine venöse Beteiligung näherungsweise 20-40% häufiger vor und tritt meist in den ersten 5 Jahren nach Erkrankungsbeginn auf (5, 50). Andere Studien belegen, dass das venöse System in bis zu 88% der Fälle betroffen ist und eine oberflächliche Thrombophlebitis mit bis zu 47,3% die häufigste venöse Manifestation darstellt. Die subkutanen Venen der Extremitäten weisen vor allem bei Männern eine erhöhte Thrombose- und Skleroseneigung auf. Diese sind als strangförmige Verhärtung unter geröteter Haut zu palpieren (42, 51).

MB Patienten besitzen eine erhöhte Thromboseneigung. Beteiligungen der Gefäße stellen sich als oberflächliche Thrombophlebitis (in 44% der Fälle (24)) oder Thrombose der tieferen Venen sowie als Verschlüsse und Aneurysmen in großen Arterien dar. Der Loco typico liegt dabei in der V. subclavia, V. femoralis, V. poplitea, V. hepatica oder den zerebralen Sinus (50, 52, 53).

### **1.10 Arthropathien**

Assoziierte Symptome sind Arthralgien sowie Arthritiden, die eine Prävalenz von 44 – 66% zeigen (24, 54) . Typisch ist eine symmetrische oder asymmetrische Oligoarthritis bzw. eine Monoarthritis, die vor allem die Knie (50%), die Sprunggelenke (11%), die Handgelenke (23%) oder das Ellbogengelenk (5%) betrifft (55-57). Eine Arthritis, als Erstsymptom der Erkrankung, tritt bei 9 – 14% der MB Patienten auf (31). Wirbelsäulen Beteiligungen oder Beteiligung des Schulter- oder Iliosakralgelenkes sind eher selten (31, 58) . Die Synovialflüssigkeit enthält fast immer inflammatorische Zellen und die oberste Schicht der Synovia ist in 50% der Fälle durch inflammatorisches Granulationsgewebe ersetzt (57).

### **1.11 Gastrointestinale Manifestationen-Manifestationen**

Gastrointestinale Manifestationen [GI-Manifestationen] kommen bei 2 – 30 % der MB Patienten vor (11, 55, 59). Typische Symptome sind abdominale Schmerzen, Diarrhoen, Darmperforationen, GI-Blutungen und Anorexie. Es liegt eine transmurale Entzündung der Darmwand vor, welche die Entstehung von Fisteln begünstigt. Der gesamte Darm kann betroffen sein, jedoch liegt die Prädilektionsstelle bei Asiaten in der ileocaecalen Region und bei Kaukasiern im Kolon. Die Differentialdiagnose zu Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [CED] kann sich als schwierig erweisen (60). Ulzera stellen sich histopathologisch wie eine Colitis Ulcerosa dar. Das Auftreten von Granulomen weist auf einen Morbus Crohn hin und wird nur selten bei MB gefunden (11).

### **1.12 Zentralnervöse Beteiligung des MB**

Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) tritt bei 5 - 20% der MB Patienten auf (11, 24, 31). Vor allem männliche Patienten mit früher Erstmanifestation sind häufiger betroffen, jedoch ist eine ZNS Beteiligung nur sehr selten das Symptom der Erstdiagnose (61). In den letzten Jahren haben sich klinisch und durch Daten aus der MRT-Bildgebung zwei Unterformen der neuronalen Beteiligung bei MB herauskristallisiert. Bei einem Großteil der betroffenen MB Patienten findet sich die erste Unterform, welche mit fokalen oder multifokalen, vaskulo-inflammatorischen, parenchymalen Läsionen einhergeht. Die seltenere Form wird wahrscheinlich durch eine isolierte Sinusvenenthrombose oder erhöhten Hirndruck verursacht (62).

Klassischerweise entwickeln MB Patienten mit parenchymaler Beteiligung, akut oder subakut, eine Meningitis beziehungsweise eine Meningoenzephalitis, fokale oder multifokale vaskulo-inflammatorische Läsionen vor allem des Hirnstamms, mit fokalen motorischen Defiziten wie Hemiparesen oder psychiatrischen Symptomen wie Persönlichkeitsveränderungen. Diese Symptome treten meist mehr als 5 Jahren nach Erstdiagnose auf (62). In der

MRT-Bildgebung sind Läsionen des Hirnstammes, der Basalganglien und der weißen Substanz typische Befunde (54).

Symptome können exazerbieren und in Remission gehen, verursachen jedoch irreversible Schäden und können in eine sekundär progressive Form übergehen (11). Im Verlauf kann es bei bis zu 30% der betroffenen MB Patienten zu einer Demenz kommen (31).

Histopathologisch zeigen sich perivaskuläre, inflammatorische T-Zellen und Monozyten in Verbindung mit neuronaler Apoptose (43). Im Liquor finden sich eine Pleozytose von PMN's [Polymorphonuclear cells] und Lymphozyten, erhöhte Proteinspiegel und erhöhte IgG-Level bei 60% der Betroffenen (63).

Kopfschmerzen sind typisch, stehen jedoch nur in 10% der Fälle mit Neuro-Behcet oder Uveitis in Verbindung. Migräne und Spannungskopfschmerzen treten bei MB signifikant häufiger auf (64). Eine klinisch relevante Beteiligung des peripheren Nervensystems findet sich selten (62).

### **1.13 Fertilität und Schwangerschaft**

In einer Studie von Uzunaslán wurden MB Patienten mit einer Kontrollgruppe bezüglich der Fertilität verglichen. Dabei zeigte sich, dass weder Männer noch Frauen gegenüber der Kontrollgruppe Einschränkungen in der Fertilität aufwiesen. Fehlgeburten, Schwangerschaftsabbrüche und ektopische Schwangerschaften waren in den Gruppen gleich häufig. Ausschließlich bei MB Patienten, die mit Cyclophosphamid behandelt wurden, trat eine vermehrte Infertilität im Vergleich zur Kontrollgruppe auf ( $p = 0.009$ ) (65). Auch Saygin konnte keine erhöhten Infertilitätsraten von MB Patienten im Vergleich zu Patienten mit familiärem Mittelmeerfieber, Ankylosierender Spondylitis oder einer gesunden Kontrollgruppe nachweisen. Auch hier scheint lediglich die Behandlung mit Cyclophosphamid die Fertilität einzuschränken (66).

In einer Arbeit aus dem Universitätsklinikum Tübingen fand sich im Median ein signifikant reduzierter Anti-Müller Hormon-Wert [AMH] ( $p = 0.007$ ) bei Patientinnen mit MB (ohne vorangegangene Cyclophosphamid-Therapie) im Vergleich zu einer gesunden, altersgematchten Kontrollgruppe. Dies ist eine

Hinweis darauf, dass MB die ovarielle Reserven und damit die Fertilität von Frauen negativ beeinflussen kann (67).

Eine Metaanalyse von Tiseo zur Einschränkung der männlichen Fertilität konnte keinen Nachweis für eine Einschränkung der Fertilität bei MB Patienten feststellen (68).

Eine Studie mit 77 Schwangerschaften zeigte, dass 40,3 % der MB Patientinnen keine Veränderung der Krankheitsaktivität während einer Schwangerschaft aufwiesen. Bei 32,4% der MB Patientinnen wurde eine Exazerbation und bei 27,3% eine Verbesserung der Symptome festgestellt. Postpartum blieb der MB bei 40,3 % stabil, bei 29,9% trat eine Verbesserung und bei 29,9% eine Verschlechterung auf. In dieser Arbeit traten 13 Fehlgeburten (16,9%), eine Frühgeburt und eine Totgeburt auf. Knapp 70 (69,3)% der Fehlgeburten lagen im ersten Trimester (69).

Bang berichtet in einer anderen Studie von 66,7% der MB Patientinnen, deren Allgemeinzustand sich während der Schwangerschaft verschlechterte und von 33,3%, deren Zustand sich verbesserte ( $p = 0,056$ ). Bei 77,8% der MB Patientinnen mit verschlechtertem Allgemeinzustand zeigte sich dieser im ersten Trimester. Dabei handelte es sich vor allem um die Zunahme mukokutaner Läsionen (70). Eine andere Studie verneint eine Verschlechterung des Krankheitszustandes und einen negativen Einfluss auf den Feten. Die Zahl der Spontanaborte, kongenitalen Malformationen und perinatalen Todesraten bei Kindern von MB Patientinnen war nicht signifikant unterschiedlich zu Frauen mit ROA (71). Keine Studie weist darauf hin, dass ein signifikant negativer Zusammenhang zwischen MB und einer Schwangerschaft besteht, weder für den Allgemeinzustand der Mutter, noch für den Zustand des Feten bei einer Lebendgeburt.

#### **1.14 Beginn im Jugend- und Erwachsenenalter**

Typischerweise tritt der MB zwischen der zweiten und der vierten Lebensdekade auf, während ein Beginn im Kindesalter eher selten ist. Der Beginn im Jugendalter (Beginn  $\leq 16$  Lebensjahr) zeigt eine familiäre Häufung im Vergleich zum Beginn im Erwachsenenalter (Beginn  $> 16$  Lebensjahr) (19%

vs 10.3%) und suggeriert damit eine Involvierung genetischer Faktoren bei einer früheren Expression der Erkrankung. Das Alter bei Beginn der Erkrankung liegt bei Kindern im Durchschnitt bei 12,3 +/-3,5 und bei Erwachsenen bei 31,7 +/-8,7 Jahren (72). Andere Studien verzeichnen den Beginn im Jugendalter bei 8,4 +/-4,5 Jahren und den Beginn im Erwachsenenalter bei 29,8 +/-7,9 Jahren. Das Alter bei Erkrankungsbeginn des MB liegt bei Männern signifikant niedriger als bei Frauen (9).

### **1.15 Pathophysiologie und Histopathologie**

Die genaue Pathophysiologie des MB ist bisher noch unbekannt. Aktuelle Ergebnisse weisen darauf hin, dass die inflammatorischen Reaktionen im Verlauf der Erkrankung aus einer Störung der Homöostase der angeborene und der adaptive Immunantwort und einer daraus resultierenden pathologischen T-Zell-Aktivierung im peripheren Blut, sowie in entzündlichem Gewebe resultieren. Dabei gilt die Assoziation mit dem Genlocus Human Leucocyte Antigene [HLA] B-51 als stärkster Faktor für eine erhöhte Anfälligkeit für die Krankheit (73-76). HLA B-51 ist bei ca. 60 - 80% aller Betroffenen zu finden ist (75, 76) . Letzteres lässt sich durch aktuelle genome-wide association Studien [GWAS] bestätigen und auf weitere Gene für bestimmte inflammatorische Zytokine, darunter IL-10 [Interleukin], IL-23R und IL-12RB2, ausweiten. Dabei ist die Frequenz von HLA-B51 Positiven signifikant höher bei MB Patienten als in der Normalbevölkerungen ( $p < 0.001$ ). Auch ein positiver Pathergie-Test (PPT) ( $p = 0.01$ ) und eine retinale Vaskulitis ( $p = 0.045$ ) kommen signifikant häufiger bei HLA-B51 positiven Patienten vor. Analog dazu zeigen HLA-B51 negative Patienten einen weniger schweren Verlauf. Anzumerken ist hier jedoch, dass die Häufigkeit arterieller Aneurysmen ( $p = 0.009$ ) und neurologischer Beteiligung speziell des neuronalen Parenchyms ( $p < 0.001$ ) bei HLA-B51 negativen Patienten höher liegt (73). HLA-B51 ist ein wichtiger genetischer Marker, sowohl für die Dysregulation des Immunsystems, als auch für den Verlauf und den Schweregrad des MB in den meisten ethnischen Gruppen (73).

Die genannte pathologische T-Zell-Aktivierung, beziehungsweise gestörte T-Zell-Homöostase, welche aus der genannten erhöhten Inzidenz von HLA-B51

und dessen Subtypen hervorzugehen scheint, zeigt sich vor allen Dingen in einer verstärkten Expansion spezifischer inflammatorischer Th1- und Th17-Zellen bei gleichzeitiger Suppression der Immunantwort von TReg. Dabei spielen wiederum Cytokine wie IL-17, IL-23 und IL-21 eine signifikante Rolle.] (77).

Des Weiteren hat sich die Annahme einer endothelialen Dysfunktion mittlerweile etabliert. Darunter fallen eine gestörte Regulation der Gefäßweite und eine herabgesetzte Ausschüttung von dilatierenden Stickstoffmonoxiden (NO). Letztere wird vor allem durch erhöhten oxidativen Stress und die MB typische Vaskulitis erklärt (77, 78).

Man vermutet eine Triggerung des MB durch exogene Faktoren, insbesondere durch Infektionen. Dabei steht bei MB vor allen Dingen Streptokokkus sanguis im Fokus der Forschung (75, 77). Des Weiteren wird vermutet, dass auch virale Infektionen, insbesondere EBV, HSV und Masern, eine Rolle für die Triggerung des MB bei genetisch anfälligen Patienten spielen (79). Untermuert wurde diese Theorie durch erhöhte Titer von antiviralen IgG-Antigenen [Immunglobulin G], die vor allen Dingen bei Neuro-Behcet Patienten erhöht waren (79).

Aktuell wird erstmals die Rolle eines spezifischen Mikrobioms, beziehungsweise die Dysbiose, also ein Ungleichgewicht der bakteriellen Darmflora durch reduzierte Zahl bestimmter Bakterienstämme und die aus ihnen entstehenden Profile kurzkettiger Fettsäuren (v.a. Butyrate), als Triggerfaktoren für die Entstehung des MB diskutiert (80).

Das inflammatorische Milieu und die endotheliale Dysfunktion, welche mit verfrühter Arteriosklerose und einer systemischen Vaskulitis, die sich vor allem im venösen System abspielt (52), einhergeht, bedingen eine verstärkte Tendenz zu Thrombosen (5, 81-84). Als Erklärung für die Thromboseneigung von MB Patienten werden vermehrte endotheliale Läsionen, erhöhte prokoagulatorische Aktivität und Hyperfibrinolyse angeführt (52).

## 1.16 Sexuelle Dysfunktion

Als sexuelle Dysfunktion bezeichnet man eine Störung der körperlichen Sexualfunktionen, der sexuellen Appetenz, des sexuellen Erlebens und der sexuellen Befriedigung.

Beim Mann besteht bei einer Störung der körperlichen Sexualfunktionen eine erektile Dysfunktion [ED], bei der eine, für den Geschlechtsverkehr ausreichende, Erektion des Penis, nicht erreicht, beziehungsweise aufrecht erhalten, werden kann. Die ED kann in vielen Fällen zu einem Rückzug aus der sexuellen Intimität einer Partnerschaft sowie psychischen Problemen führen und diese nachhaltig schädigen (85).

Die ED, beziehungsweise die SD, bei Männern wird vor allem durch Fragebögen ermittelt. Dabei hat sich der „International Index of Erectile Function“ [IIEF] für Männer am besten bewährt. Der IIEF enthält 15 Items verschiedener funktioneller Kategorien (Erektile Funktion, Orgasmusfähigkeit, sexuelles Verlangen, Befriedigung während des Geschlechtsverkehrs, allgemeine Befriedigung) (86).

Bei ED liegen meist körperliche Ursachen wie Vaskulopathien und Arteriosklerose (74.5% (arteriell 64.1%, kavernös/venös 30.4%)), sowie deren Risikofaktoren (Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Rauchen, Alter) vor (87). Auch neurogene (42%) und hormonelle Ursachen (7,7%) sowie lokale urologische Probleme (4,3%) können der ED zugrunde liegen (88, 89). Meistens findet sich bei der ED eine Überschneidung zwischen psychischen und körperlichen Ursachen (46%) (85).

Eine groß angelegte Studie zur erektilen Funktion des Mannes – „The Massachusetts Male Aging Study“ – befasste sich mit der ED von 1709 Männern zwischen dem 40. und dem 70. Lebensjahr. Hier fand sich eine vollständige ED in 9,6 % der Fälle, bei den 40 Jährigen bei 5% und bei den 70 jährigen bei 15,6% der Befragten. Dies zeigt den negativen Einfluss von Alter und Multimorbidität auf das Auftreten einer ED. Im Alter zwischen 40 und 70 Jahren liegt bei 52% eine Einschränkung der Potenz vor, die bei 17,1% mild, bei 25,2% moderat und bei 9,6% schwer ist (90).

Die körperliche Seite der SD bei Frauen definiert sich über eine Störung der Erregung, der Lubrikation, der Orgasmusfähigkeit und dem Auftreten von Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs.

Für Frauen hat sich zur Erfragung der SD der „Female Sexual Function Index“ [FSFI] durchgesetzt. Der FSFI enthält 19 Items verschiedener Kategorien (sexuelles Verlangen, sexuelle Erregung, Lubrikation, sexuelle Befriedigung, Orgasmusfähigkeit) und eine Schmerzdomäne (91).

Korda beschreibt unter Verwendung des FSFI eine durchschnittliche Prävalenz einer SD bei Frauen in Deutschland von 38%, welche ebenfalls mit dem Alter zunimmt (92). Moreira beschreibt bei 16,8 - 20,3% Lubrikationsstörungen und bei 7,6 - 11,3% Schmerzen während des GV (93).

Die Prävalenz der SD der Frau, beziehungsweise der „Hypoactive Sexual Desire Disorder“ [HSDD], liegt bei den 30 - 50 jährigen prämenopausalen Frauen bei 7,7%, bei den natürlich postmenopausalen Frauen zwischen 40 und 70 Jahren bei 6,6%. Frauen nach einer Oophrektomie haben unter 45 Jahren eine Prävalenz von 19,8% und darüber zwischen 8,5% und 15,2%. Dies zeigt, dass das Alter der Frau einen geringeren Einfluss auf das Auftreten einer SD besitzt als bei Männern.

Die SD ist ein Problem, welches in allen Altersstufen der Frau etwa gleich häufig auftritt (94). Dabei geben Frauen am häufigsten eine mangelnde Appetenz, also mangelnde Lust (20-40%), Erregungsprobleme (10-30%) oder Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs (10-20%) an. Die mangelnde Appetenz kann dabei bis hin zu einer Aversion gegen jegliche Form von Sexualität führen. Die Schmerzproblematik stellt sich als schmerzhaftes Missempfindungen (Dyspareunie) oder Vaginismus, also als eine Verkrampfung der Vaginalmuskulatur, dar (94-97). Die SD bei Frauen kann ebenfalls zu psychischen Problemen, geringerer Befriedigung durch die Partnerschaft und Einbußen der allgemeinen Gesundheit führen (97).

### **1.17 Depressionen**

Die Depression ist ein sehr verbreitetes Krankheitsbild, welches mit einer Einschränkung der Lebensqualität, sowie einer erhöhten Morbidität und

Mortalität einhergeht (98, 99). Die Weltgesundheitsorganisation [WHO] schätzt, dass Depressionen auf Platz 4 der führenden Gründe für Erwerbsunfähigkeit liegen und bis ins Jahr 2020 den zweiten Platz einnehmen werden (100-102). Im Jahr 1994 ging man von einem Arbeitszeitverlust von 1,5 Millionen „disability adjusted life-years“ [DALY], also Lebensarbeitsjahren, aus (100).

Zwischen dem Schweregrad der Depression und der Einschränkung auf die Lebensqualität, die Sozial- und Arbeitsfähigkeit besteht eine enge, positive Korrelation (103).

Man unterscheidet zwischen verschiedenen Typen der Depression. Im Kontext des MB und anderen chronischen Erkrankungen ist dabei die Major Depression [MD] (früher endogene oder typische Depression) relevant. Die Major Depression wird nach dem „Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders“ [DSM-IV] definiert:

Tabelle 2: DSM-IV Kriterien einer MD

<b>DSM-IV</b>	
<b>Kriterien für eine Episode einer Major Depression</b>	
A	Mind. 5 der folgenden Symptome bestehen über mind. 2 Wochen, ein Symptom davon muss "depressive Verstimmung" oder "deutlich vermindertes Interesse" sein
	<ul style="list-style-type: none"> <li>1) depressive Verstimmung</li> <li>2) deutlich vermindertes Interesse</li> <li>3) deutlicher Gewichts-Appetitverlust</li> <li>4) Schlaflosigkeit/vermehrter Schlaf</li> <li>5) Psychomotorische Unruhe/Verlangsamung</li> <li>6) Müdigkeit/Energieverlust</li> <li>7) Gefühle von Wertlosigkeit/Schuld</li> <li>8) Konzentrations-und Entscheidungsprobleme</li> <li>9) Tod, Suizidgedanken oder Handlungen</li> </ul>
<b>(Negativkriterien)</b>	
B	Die Kriterien erfüllen nicht die Kriterien der gemischten bipolaren Störung
C	Die Symptome verursachen in klinisch bedeutsamer Weise Leiden und Einschränkungen
D	Die Symptome gehen nicht auf die direkte körperliche Wirkung von Substanzen oder med. Faktoren zurück
E	Symptome sind nicht besser durch Trauer erklärbar

(104)

Eine weitere Einteilung der Depression in verschiedene Schweregrade besteht in der „Internationalen Klassifikation der Erkrankungen“ [ICD-10]:

Tabelle 3: ICD-10 Kriterien einer depressiven Episode

<p><b>ICD-10:</b> Die Einschlusskriterien einer depressiven Episode sind erfüllt, wenn <i>während mindestens ca. 2 Wochen</i></p>
<p><b>A:</b> mindestens 2 (bzw. für eine schwere Episode 3) der folgenden Symptome vorliegen:</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressive Verstimmung, in einem für die Betroffenen deutlich ungewöhnlichen Ausmaß über die meiste Zeit des Tages</li> <li>• Vermindertes Interesse oder Freude an Aktivitäten, die normalerweise angenehm waren</li> <li>• Verminderter Antrieb oder gesteigerte Ermüdbarkeit</li> </ul>
<p><b>B:</b> zusätzlich mindestens eines der folgenden Symptome vorliegt, wobei die Gesamtzahl der Symptome je nach Schweregrad mindestens 4-8 beträgt (siehe unten)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verlust des Selbstvertrauens oder des Selbstwertgefühls</li> <li>• Unbegründete Selbstvorwürfe oder ausgeprägte, unangemessene Schuldgefühle</li> <li>• Wiederkehrende Gedanken an den Tod oder an Suizid, suizidales Verhalten</li> <li>• Klagen über oder Nachweis eines verminderten Denk- oder Konzentrationsvermögens, Unschlüssigkeit oder Unentschlossenheit</li> <li>• Psychomotorische Agitiertheit oder Hemmung (subjektiv oder objektiv)</li> <li>• Schlafstörungen jeder Art</li> <li>• Appetitverlust oder gesteigerter Appetit mit entsprechender Gewichtsveränderung</li> </ul>

(105)

Tabelle 4: Auswertung der ICD-10 Kriterien einer depressiven Episode

<b>Abstufung der Depression in Schweregrade</b>	
Leichte Depression	2 von 3 A-Symptomen; Gesamtzahl mindestens 4
Mittelgradige Depression	2 von 3 A-Symptomen; Gesamtzahl mindestens 6
Schwere Depression	3 von 3 A-Symptomen; Gesamtzahl mindestens 4

(105)

Die Stimmung und der Affekt während einer MD persistieren unabhängig von Umgebungsfaktoren, sind im Alltagsverlauf durchgängig erniedrigt und morgens am flachsten (106). Depressive Patienten weisen eine hohe Rezidivrate auf. Die Hälfte der Patienten zeigen nach 12 Monaten eine Persistenz der Symptomatik (107). Zehn Prozent der Erkrankten gehen in eine chronische Depression über (108). Die Hälfte aller Patienten mit einer MD hat mindestens eine Folgeepisode. Nach der zweiten und dritten Episode steigt die Rückfallquote auf 70 – 90% an (109).

Die Punktprävalenz von Episoden einer MD, ohne zusätzliche Angstsymptome, im Lebensalter von 16 - 74 Jahren, liegt bei 2,6% (Männer 2,3%, Frauen 2,8%) (105). Die Prävalenz für depressive Episoden in Deutschland liegt nach einer allgemeinen Hausarztstudie bei 11,3% (110). Die Lebenszeit Prävalenz von MD rangiert interkulturell zwischen 1,5 - 19%. In Westdeutschland liegt sie bei 9,2%. Das Durchschnittsalter bei Beginn der Erkrankung liegt zwischen 24,8 und 34,8 Jahren. Frauen sind häufiger betroffen als Männer. MD gehen meist mit Abgeschlagenheit und Schlafstörungen einher. Patienten mit MD sind anfälliger für Angstsyndrome und Substanzmissbrauch (111). In einer Studie von Kessler aus dem Jahr 2013 liegt die 12-Monats-Prävalenz von Depressionen nach DSM-IV Kriterien in einem Bereich von 3% in Italien und Deutschland bis 5,9% in Frankreich. In den USA liegt die 12-Monats-Prävalenz sogar bei 8,8%. Im Durchschnitt liegt die 12 Monatsprävalenz in Ländern mit hohem Einkommen bei 5,5%. In Ländern mit niedrigen Einkommen liegt die durchschnittliche 12-Monats-Prävalenz bei 5,9% (101). Nach Kessler rangiert die Lebenszeitprävalenz für Depressionen in Europa zwischen 9,9% in Italien und Deutschland und 21% in Frankreich. In den USA liegt sie bei 19,2%. Die

durchschnittliche Lebenszeit-Prävalenz in Ländern mit hohem Einkommen liegt bei 14,6% und in Ländern mit niedrigem Einkommen bei 11,1% (101).

Als probates Mittel zur Erfassung und Einschätzung des Schweregrades von Depressionen haben sich Fragebögen bewährt, die eine Selbst- oder Fremdbeurteilung vornehmen. Besonders das Becks-Depressions-Inventar [BDI] hat sich dabei als Fragebogen zur Selbstbeurteilung etabliert. Der BDI enthält 21 Items bezüglich einer eventuell vorliegenden Depression. Die Auswertung findet über die insgesamt erzielte Punktzahl von maximal 63 Punkten statt. Dabei wird eine eventuell vorliegende Depression durch Vergleich der Punktzahl mit Cut-Off-Werten unterschiedlich klassifiziert (112).

### **1.18 Ziele der Arbeit**

Die SD und deren Prävalenz ist ein bisher noch wenig untersuchtes Problem bei MB Patienten und die Ursachen sind weitestgehend unklar. Daher ist das primäre Ziel dieser Studie Daten zur Prävalenz der sexuellen Dysfunktion im Rahmen des MB zu eruieren und diese nach den verschiedenen Domänen der sexuellen Dysfunktion zu analysieren. Die Prävalenz einer sexuellen Dysfunktion soll dann zwischen MB Patienten mit Abstammung aus den Mittelmeeranrainerstaaten und Patienten kaukasischer Abstammung verglichen werden.

Auch die Depression als Komorbidität des MB ist schlecht erforscht und es existieren nur wenige Daten zur Prävalenz von Depressionen im Rahmen des MB. Ein weiteres Ziel dieser Studie ist es daher, einerseits die Prävalenz einer Depression bei MB Patienten zu erfassen und diese andererseits mit dem Auftreten einer sexuellen Dysfunktion in Verbindung zu bringen.

Aufgrund der allgemein geringen Prävalenz des MB in Deutschland, besteht bisher nur eine sehr begrenzte Datenlage. Insbesondere die Korrelationen zwischen Depressionen, Manifestationen des MB und sexueller Dysfunktion wurden in Deutschland noch nie beleuchtet. Da jedoch aufgrund des demografischen Wandels und der damit einhergehenden Migration nach Deutschland in Zukunft mehr Patienten mit MB auch in Deutschland betroffen sein werden, ist es ein Anliegen die Datenlage zu erweitern und mit den bereits vorhandenen internationalen Daten in Relation zu setzen.

## 2 Material und Methoden

Wir führten eine prospektive, monozentrische, nicht-interventionelle Kohortenstudie mit 106 Probanden durch, welche sich über einen Zeitraum von 12 Monaten aus Patienten der Behcet-Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen rekrutierte. Dabei musste die Diagnose MB bei den Patienten anhand der ISG-Kriterien gesichert sein. Erfasst wurden Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren. Das Alter wurde nach Altersgruppen (Gruppen: 18 – 29 Jahre, 30 - 39 Jahre, 40 – 49 Jahre, 50 – 59 Jahre und 60 – 75 Jahre) geschichtet. Es wurden männliche und weibliche Patienten kaukasischer Abstammung und Patienten der Mittelmeeranrainerstaaten eingeschlossen.

Um andere Ursachen für eine sexuelle Dysfunktion auszuschließen wurden Patienten mit Prostatakarzinomen oder Ovarialkarzinomen, nach Prostatektomie oder nach Radiatio des kleinen Beckens sowie Patienten mit Verwachsungen und Narben im Genitalbereich, infolge von Operationen, ausgeschlossen. Neben dem primären Ziel der Erfassung von Prävalenzen einer SD und dem sekundären Ziel der Erfassung des Vorkommens von Depressionen bei MB Patienten, ergaben sich die folgenden weiteren sekundären Endpunkt:

- Erfassung der Altersstruktur (Erstdiagnose, Krankheitsdauer, Erkrankungsalter, Altersverteilung) der Gesamtkohorte
- Erfassung von typischen Symptomen bei MB Patienten, des HLA-B51 Status und der Ergebnisse des Pathergie Tests
- Erfassung und Vergleich von MB Patienten aus den Mittelmeeranrainerstaaten und Deutschland, die eine sexuelle Dysfunktion aufweisen.
- Erfassung und Vergleich von MB Patienten aus den Mittelmeeranrainerstaaten und Deutschland, die eine Depression aufweisen.
- Erfassung einer möglichen Korrelation zwischen sexueller Dysfunktion sowie einer Depression und der Inzidenz verschiedener typischer MB Symptome

- Einfluss des Sexualverhaltens auf den Verlauf der Krankheit
- Erfassung verschiedener Faktoren wie Bildungsabschluss, Raucherstatus, Schwangerschaft und Geburt und deren Einfluss auf das Auftreten einer SD, von Depressionen oder Symptomen des MB
- Korrelation mit HLA-B51 als genetischen Marker

## **2.1 Datensammlung**

Alle Patienten, welche die Kriterien erfüllten und im Verlauf der Studie die Behcet-Sprechstunde der Rheuma-Ambulanz besuchten, wurden, unter Hinweis auf absolute Wahrung der Diskretion bei Teilnahme an der Studie, gebeten, Fragebögen bezüglich ihrer Erkrankung, einer eventuellen Depression und ihres Sexualverhaltens auszufüllen.

Um dem Patienten eine diskrete Vermittlung der Daten und eine absolut anonyme Auswertung zu vermitteln, wurden die Fragebögen vom Arzt der Morbus Behcet Sprechstunde ausgegeben. Im Weiteren wurden die ausgefüllten Fragebögen durch den Patienten in einem Briefumschlag verpackt, welcher ausschließlich durch den Doktoranden geöffnet wurde. Die Datenauswertung wurde daraufhin nach einfacher Verblindung durch den Doktoranden geleistet. Der behandelnde Arzt erhielt keinen Zugang zu den Primärdaten. Eine Reidentifikationsliste, die die Zuordnung der nummerierten Fragebögen zu einzelnen Patienten gestattet, wurde geführt.

Die gewonnenen Daten wurden sowohl in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki im Hinblick auf ethische Grundsätze der medizinischen Forschung als auch mit der Berufsordnung für Ärzte in Baden-Württemberg erhoben und ausgewertet. Die Studie wurde vor dem Beginn der Datenerhebung von der Ethikkommission Tübingen (Projektnummer 264/2015BO2) genehmigt.

Die Patienten wurden vor Vergabe der Fragebögen sowohl mündlich als auch schriftlich über die Arbeit informiert. Die Zustimmung zur Teilnahme wurde durch eine Unterschrift auf der Patientenaufklärung doppelt bestätigt und dokumentiert.

## 2.2 Methoden zur Datensammlung und Auswertung

Zuerst wurde eine Auswertung der Prävalenz einer SD und einer Depression bei allen Patienten durchgeführt. Danach wurden die Probanden in zwei Kohorten aufgeteilt, wobei die eine Kohorte aus Patienten mit kaukasischer Herkunft und die zweite Kohorte aus Patienten mit Herkunft aus den Mittelmeeranrainerstaaten – vor allem der Türkei – bestand. Die Patienten erhielten folgende Fragebögen (siehe Anhang):

1. Selbst entworfener allgemeiner Fragebogen mit 10 Items für Frauen bzw. 11 Items für Männer über Alter, Geschlecht, Herkunft, Bildungsstand, eventuelle Schwangerschaften und vorhandene Kinder, Rauchgewohnheiten sowie Auswirkungen des Sexualverhaltens auf den Verlauf der Krankheit innerhalb der letzten 6 Monate.
2. Validierte Fragebögen (FSFI für Frauen bzw. IIEF für Männer) zur Feststellung einer sexuellen Dysfunktion bei Frauen bzw. einer erektilen Dysfunktion bei Männern. Die Fragebögen sind jeweils zur Selbstbefragung konzipiert. Da der IIEF für Männer keine Schmerzdomäne berücksichtigt, wurde diese in dem allgemeinen Fragebogen zusätzlich mit einbezogen. Der FSFI für Frauen enthält 19 Items verschiedener Kategorien. Darunter finden sich sexuelles Verlangen (Domäne A, Fragen 1 und 2), sexuelle Erregung (Domäne B, Fragen 3 - 6), Lubrikation (Domäne C, Fragen 7 - 10), sexuelle Befriedigung und das Auftreten von Orgasmen (Domäne D, Fragen 11- 16) sowie eine Schmerzdomäne (Domäne E, Fragen 17- 19). Danach wurden die Punktzahlen der jeweiligen Domänen mit ihren spezifischen Faktoren multipliziert (genaue Auswertung im Anhang). Die einzelnen Domänen konnten singulär oder im Gesamten betrachtet werden.

Eine Punktzahl von  $\leq 26,55$  wird als sexuelle Dysfunktion klassifiziert (91).

In unserer Studie wurden neben der Gesamtpunktzahl die Schmerzdomäne und die Lubrikation genauer betrachtet, um den Fokus mehr auf körperliche

Aspekte der weiblichen Sexualität zu legen. Da es im FSFI keine Grenzwerte für die Punktzahlen zur Standardauswertung der einzelnen Domänen gibt, wurden die Häufigkeiten der Antwortmöglichkeiten der jeweiligen Domänen bestimmt.

Der IIEF für Männer enthält 15 Items. Darunter finden sich die funktionellen Domänen der erektilen Funktion (Domäne A, Fragen 1 - 5, 15), des Auftretens von Orgasmen (Domäne B, Fragen 9, 10), des sexuellen Verlangens (Domäne C, Fragen 11, 12), Befriedigung während des Geschlechtsverkehrs (Domäne D, Fragen 6 - 8) und allgemeine Befriedigung (Domäne E, Fragen 13, 14).

Dabei erhält jedes der vorliegenden Items zwischen 0 und 5 bzw. zwischen 1 und 5 Punkte (Punktzahl neben den Fragen angegeben).

Die Auswertung fand wie folgt statt (für die genaue Auswertung siehe Anhang): (86)

- a. Patienten mit einem niedrigen Score in Domäne A, leiden wahrscheinlich unter einer erektilen Dysfunktion.
- b. Patienten mit einer niedrigen Score in der Domäne B demonstrieren eine orgasmus- oder ejakulationsbezogene Dysfunktion.
- c. Patienten mit einer niedrigen Score in Domäne C suggerierten niedrige Testosteron- und/oder hohe Prolaktin-Spiegel im Blut.
- d. Patienten mit einem niedrigen Score in den Domänen D und Domäne E weisen auf ein psychosexuelles Problem hin.

In unserer Studie wurde neben der Gesamtpunktzahl die erektile Funktion genauer betrachtet und standardmäßig wie folgt ausgewertet:

0	= keine sexuelle Aktivität
25 – 30	= keine erektile Dysfunktion
13 – 24	= leichte erektile Dysfunktion
7 – 12	= moderate erektile Dysfunktion
1 – 6	= schwere erektile Dysfunktion

Eine Schmerzdomäne wurde im allgemeinen Fragebogen abgefragt, da diese im IIEF nicht vorkommt.

3. Der BDI mit 21 Items als validierter Fragebogen bezüglich einer eventuell vorliegenden Depression. Die Auswertung fand über die insgesamt erzielte Punktzahl von 0 bis maximal 63 Punkten statt. Dabei wurde eine eventuell vorliegende Depression durch Vergleich der Punktzahl mit Cut-Off-Werten unterschiedlich klassifiziert (112):

0 – 13 Punkte	keine Depression bzw. klinisch unauffällig
14 – 19 Punkte	leichte Depression
20 – 28 Punkte	mittlere Depression
29 – 63 Punkte	schwere Depression

4. Des Weiteren wurden folgende klinische Daten anhand von Patientenakten erhoben:

- Krankheitsbeginn, -dauer und -verlauf
- Diagnose des Morbus Behcet nach den ISG-Kriterien
- HLA-B51 Status (positiv/negativ)
- Status des Pathergie Testes (positiv/negativ)

### 2.3 Analyse

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Zuerst wurden die Variablen deskriptiv ausgewertet und Häufigkeiten von sexueller Dysfunktion, dem Auftreten von Depressionen oder klinischer Symptomatik bestimmt. Durch die Verwendung von Kreuztabellen wurden p-Werte ermittelt, die sich aus dem T-Test für unabhängige Variablen ableiten. Dabei dienten die Kohorten, die Geschlechter, SD negativ/positiv und Depression ja/nein als die jeweilige unabhängige Variable. Diese wurden genutzt, um die Signifikanz von Unterschieden zwischen den Kohorten aus Kaukasiern und Mittelmeeranrainern festzustellen. Weiterhin wurde der Chi-Quadrat-Test bzw. der exakte Fisher-

Test verwendet, um nominale Variablen auf signifikante Unterschiede hin vergleichen zu können. Dabei galt für die jeweilige Stichprobe, dass der verwendete Signifikanzwert von der Anzahl der Fälle der Stichprobe abhängt. Wenn die Stichprobe  $\leq 20$  Fälle beinhaltet wurde der exakte Fisher-Test verwendet. Lag die Anzahl der Stichproben zwischen 21 und 60 Fällen wurde der Chi-Quadrat Test mit oder ohne Kontinuitätskorrektur nach Yates verwendet. Die Yates Korrektur wurde dabei jedoch nur verwendet, wenn die erwartete Häufigkeit der Zelle einer Kreuztabelle kleiner als 5 ist bzw. wenn mehr als 20% der erwarteten Häufigkeiten kleiner 5 waren. Lag die Anzahl der Stichproben bei  $>60$  Fällen wurde der Chi-Quadrat Test nach Pearson verwendet. Dabei galt bei den Signifikanzniveaus  $p \leq 0.05$  als signifikant.

Des Weiteren wurden Korrelationsanalysen zwischen metrischen Variablen durchgeführt, um einen positiven oder negativen Zusammenhang zu finden. Dabei wurden sowohl die Spearman-Korrelation (Rangkorrelation) für nicht normalverteilte Variablen, die einen monotonen Zusammenhang beschreiben, und die Pearson-Korrelation für normalverteilte Variablen, die einen linearen Zusammenhang beschreiben, verwendet. Die Signifikanz leitete sich aus dem p-Wert der jeweiligen Korrelationsanalyse her. Dabei galt  $p \leq 0.05$  als signifikant.

### **3 Ergebnisse**

#### **3.1.1 Allgemeine Beschreibung der Kohorten**

Die gesamte Kohorte rekrutierte sich aus 232 potentiellen MB Patienten, welche innerhalb von 12 Monaten die MB Sprechstunde der Medizinischen Klinik Tübingen besucht haben und umfasste 106 Teilnehmer (45,7%). Ein Teil der potentiellen Patienten erfüllten nicht alle Einschlusskriterien (insbesondere ISG Kriterien) oder verweigerten die Teilnahme. Bei 7,5% (n = 8) war der Fragebogen zur SD (FSFI, IIEF) gar nicht oder nicht ausreichend ausgefüllt und konnte daher nicht ausgewertet werden.

Jeweils 50% (n = 53) der Patienten stammten aus Mittelmeeranrainerstaaten oder waren Kaukasier. Insgesamt waren 56,6% (n = 60) der Studienteilnehmer männlich und 43,4% (n = 46) weiblich. Von den Studienteilnehmer gaben 83% an, sich in einer festen Partnerschaft zu befinden (n = 88). Es befanden sich nicht-signifikant mehr Mittelmeeranrainer als Kaukasier in einer festen Partnerschaft (86,8% vs. 79,2%, p = 0.131)

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 40,5 Lebensjahren (Standardabweichung = 9,95), wobei das minimale Alter bei 18 Jahren und das maximale Alter bei 64 Jahren lag.

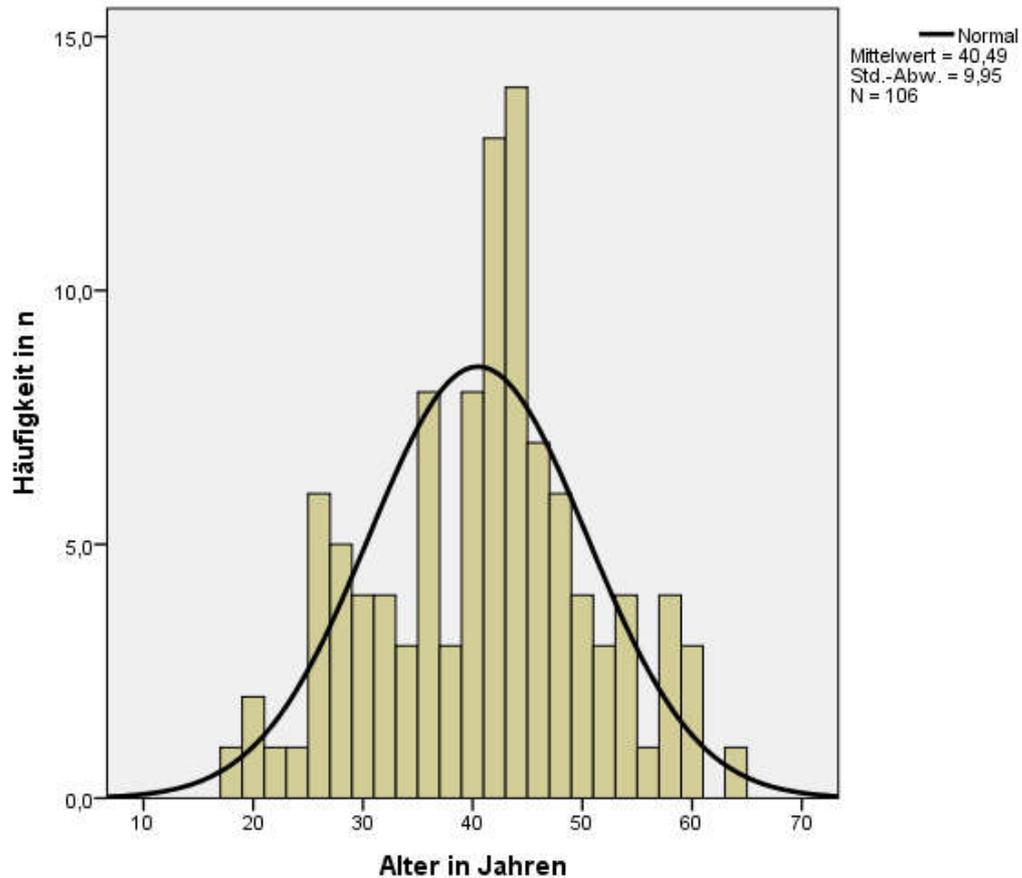


Abbildung 1: Altersverteilung in Lebensjahren der Gesamtkohorte

Die Altersklassen stellten sich folgendermaßen dar:

Tabelle 5: Altersverteilung absolut und in Prozent der Gesamtkohorte

Altersklassen in Jahren	Anzahl	Anzahl in %
18-29	18	17,0
30-39	24	22,6
40-49	46	43,4
50-59	15	14,2
>=60	3	2,8
Gesamt	106	100

Das Durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose lag in der gesamten Kohorte bei 29,3 Lebensjahren (Standardabweichung = 10,08 Jahre; Range: 9 – 57 Jahre).

Die durchschnittliche Erkrankungsdauer der gesamten Kohorte lag bei 11,41 Jahren (Standardabweichung = 6,74), wobei das Maximum bei einer Dauer von 31 Jahren und das Minimum bei einer Dauer von 0 Jahren – also einer Erstdiagnose während des Studienzeitraumes - lag.

Unter den Studienteilnehmer hatten 7,84% keinen Schulabschluss (n = 8), 49,0% einen Haupt-, Realschulabschluss oder eine abgeschlossene Berufsausbildung (n = 50), 14,7% mit Abitur oder Fachabitur (n = 15), 13,7% mit Techniker-, Meister- oder Fachhochschulabschluss (n = 14) und 14,7% mit Hochschulabschluss (n = 15). Vier Teilnehmer (3,8%) machten keine Angaben zu ihrem Ausbildungsgrad.

### **Klinische Manifestationen**

Die Patienten wiesen zu 100% (n = 106) eine orale Aphtose im Verlauf ihrer Krankheit auf. Insgesamt fand sich bei 73,6% (n = 78) der Patienten eine genitale Aphtose. Eine genitale Aphtose trat signifikant häufiger bei weiblichen als bei männlichen Patienten auf (89,1% vs. 61,7%; p = 0.001).

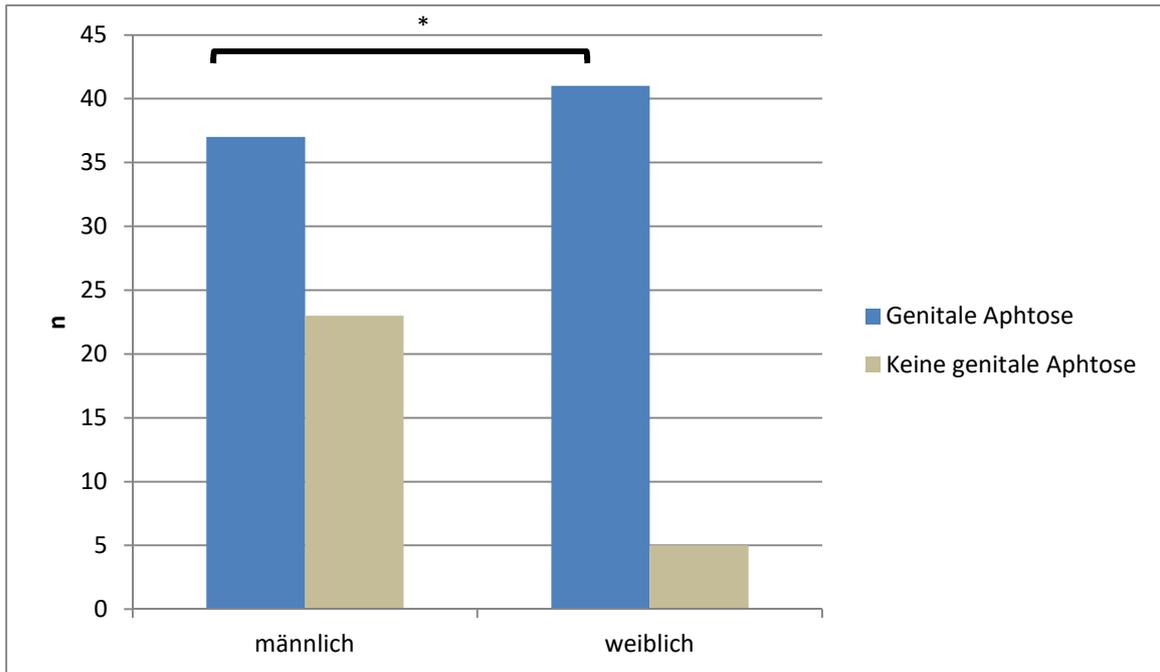


Abbildung 2: Geschlechtsspezifisches Auftreten von genitalen Aphtosen in absoluten Zahlen

Eine Hautbeteiligung trat nicht signifikant häufiger bei Frauen oder Männern auf (82,6% vs. 85%;  $p = 0.739$ ). An Manifestationen fanden sich:

Tabelle 6: Prävalenz von Hautsymptomen absolut und in Prozent der Gesamtkohorte

Hautsymptom	Anzahl	Häufigkeit (%)
Keine Hautbeteiligung	17	16,0%
Papulopustulen	48	45,3%
Erythema nodosum	9	8,5%
Papulopusteln und Erythema nodosum	30	28,3%
Andere	2	1,9%

In der gesamten Kohorte hatten 56,7% ( $n = 60$ ) eine Gelenkbeteiligung. Davon litten 66,6% an Arthralgien und 28,3% zeigten Arthritiden. Gelenkbeschwerden traten signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern mit MB auf (71,7% vs. 45%;  $p = 0.006$ )

In der gesamten Kohorte hatten 50,9% ( $n = 54$ ) keine Augenbeteiligung und 25,5% ( $n = 27$ ) litten an einer Uveitis.

Tabelle 7: Augenbeteiligung absolut und in Prozent der Gesamtkohorte

<b>Augenbeteiligung</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Häufigkeit in %</b>
Keine Augenbeteiligung	54	50,9
Uveitis	27	25,5
Retinale Vaskulitis	8	7,5
Iritis und Iridozyklitis	7	6,6
(Epi-)Skleritis	4	3,8
Andere	6	5,7

Männliche MB Patienten zeigten signifikant häufiger eine Augenbeteiligung als weibliche MB Patienten (63,3% vs. 30,4%;  $p = 0.001$ ).

Der Pathergie Test fiel bei 29,2% ( $n = 31$ ) aller MB Patienten positiv aus. Bei 6,6% ( $n = 7$ ) war das Testergebnis nicht bekannt. Zwischen Männern und Frauen ließ sich hierbei kein signifikanter Unterschied feststellen.

Innerhalb der gesamten Kohorte waren 55,7% ( $n = 59$ ) HLA-B51 positiv. Bei 5,7% ( $n = 6$ ) lag das Ergebnis nicht vor. Männer waren signifikant häufiger HLA-B51 positiv als Frauen (70,2% vs. 44,2%,  $p = 0.009$ ).

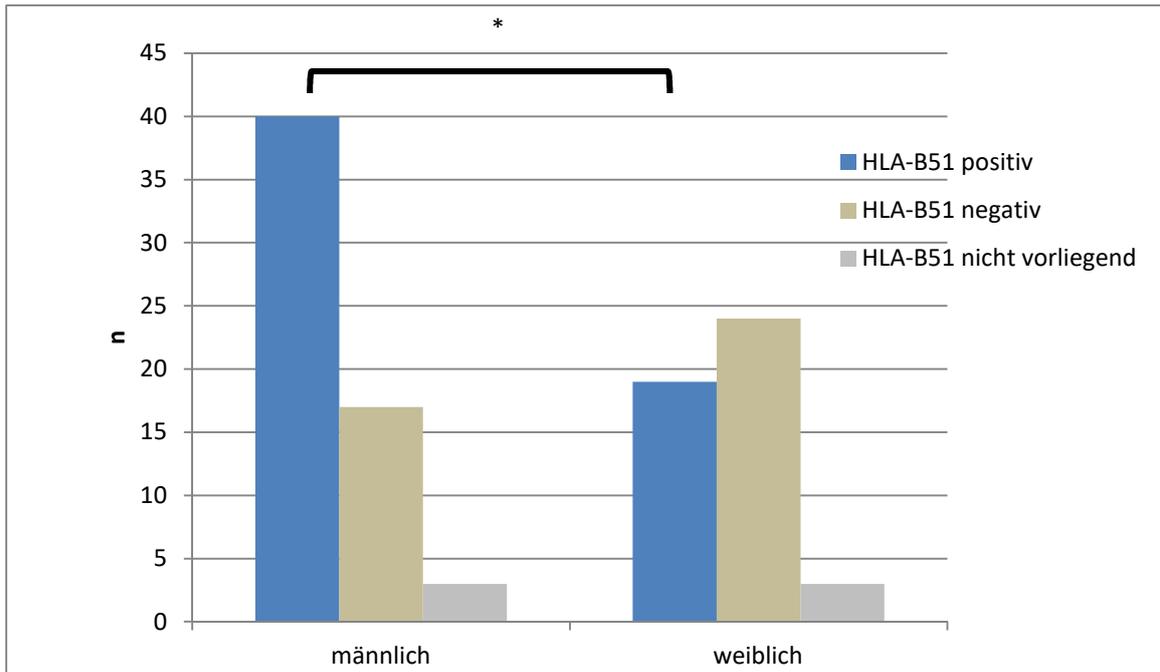


Abbildung 3: Geschlechtsspezifische Häufigkeiten des HLA-Status in absoluten Zahlen

### 3.1.2 Auswertung SD

Bei 7,5% (n = 8) waren die vorhandenen Fragebögen für eine Auswertung nicht ausreichend ausgefüllt. Unter den Patienten mit verwendbaren Fragebögen (n = 98) zeigten sich insgesamt bei 24,5% (n = 24) eine SD, während 75,5% (n = 74) keine Zeichen einer SD aufwiesen.

Unter den männlichen Patienten ergaben die verwertbaren Fragebögen (n = 58) bei 6,9% (n = 4) einer SD, während 93,1% (n = 54) keine SD hatten.

Bei den Frauen war der FSFI in 13% (n = 6) der Fälle nicht ausreichend auswertbar. Es zeigte sich bei genau der Hälfte der Frauen eine SD (n = 20).

Die durchschnittliche Punktzahl lag bei 24,09 Punkten.

Der Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Probanden bezüglich der sexuellen Dysfunktion war damit hochsignifikant (n = 98, p < 0.001).

Tabelle 8: Prävalenz einer SD bei Männern und Frauen absolut und in Prozent des jeweiligen Geschlechtes

	SD vorhanden		SD nicht vorhanden	
	Anzahl	%	Anzahl	%
<b>Männer</b>	4	6,9	54	93,1
<b>Frauen</b>	20	50	20	50

Abhängig von den Altersklassen konnten wir die höchste Prävalenz einer SD, mit 45,5%, unter den 50 – 59 jährigen nachweisen. Danach nahm die Prävalenz in den jeweiligen Altersklassen von 27,8% (18 -29 Jahre), über 23,3% (40 – 49 Jahre) bis hin zu 17, 4% (30 – 39 Jahre) ab.

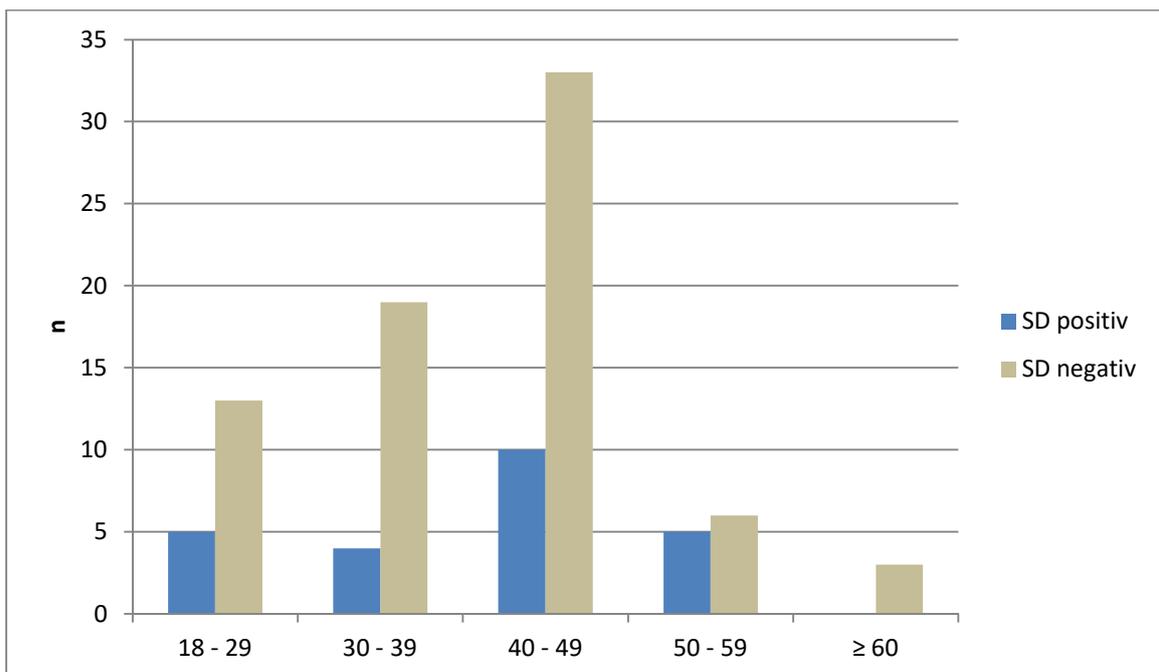


Abbildung 4: Prävalenz einer SD anhand der Altersklassen in absoluten Zahlen

Mittelmeeranrainer und Kaukasier zeigten insgesamt keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Auftretens einer SD (Mittelmeeranrainer 30,4 % vs. Kaukasier 19,2 %;  $p = 0.198$ ). Unter den weiblichen Mittelmeeranrainerinnen hatten allerdings 75% ( $n = 12$ ) eine SD, während sich diese Zahl bei den weiblichen Kaukasierinnen auf 33,3% ( $n = 8$ ) belief. Der Unterschied zwischen

weiblichen Mittelmeeranrainern und Kaukasiern bezüglich des Auftretens einer SD war damit signifikant. (n = 40, p = 0.024).

Tabelle 9: Prävalenz einer SD bei Mittelmeeranrainern und Kaukasiern absolut und in Prozent der Gesamtkohorte

	Mittelmeeranrainern		Kaukasier	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
<b>SD vorhanden</b>	14	30,4	10	19,2
<b>SD nicht vorhanden</b>	32	69,6	42	80,8

In der Gesamtpunktzahl des FSFI zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen Mittelmeeranrainerinnen (19,4±9,03 Punkte) und Kaukasierinnen (27,2±5,14 Punkte) (p = 0.005). Des Weiteren lag der Mittelwert der weiblichen Mittelmeeranrainer unter dem Grenzwert für SD des FSFI (<26,55 Punkte entspricht SD).

Bezieht man das Auftreten einer FSD [Female sexual dysfunction] auf verschiedene Altersklassen, dann trat diese unter den 40 – 49 jährigen mit 52,6% (n = 10) und unter den 50 bis 59 jährigen mit 100% (n = 2) am häufigsten auf.

Tabelle 10: Altersverteilung FSD absolut und in Prozent der weiblichen MB Patientinnen

Altersklassen in Jahren	FSD negativ		FSD positiv	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
<b>18-29</b>	7	63,6%	4	36,4%
<b>30-39</b>	4	50,0%	4	50,0%
<b>40-49</b>	9	47,4%	10	52,6%
<b>50-59</b>	0	0,0%	2	100,0%

## 3.2 Sekundäre Ziele

### 3.2.1 Auswertung Depression

Der Fragebogen BDI wurde von 7,5% der Probanden nicht ausreichend ausgefüllt und konnte dementsprechend nicht ausgewertet werden.

Aus den verwertbaren Fragebögen des BDI (n = 98) zum Thema Depressionen zeigten sich bei den Patienten zu 36,7% (n = 36) Zeichen einer leichten, mittleren oder schweren Depression auf. Darunter 10,2% (n = 10) mit einer leichten, 13,3 % (n = 13) mit einer mittleren und 13,3% (n = 13) mit einer schweren Depression. Keinerlei Zeichen für eine Depression waren bei 63,3% (n = 62) zu finden.

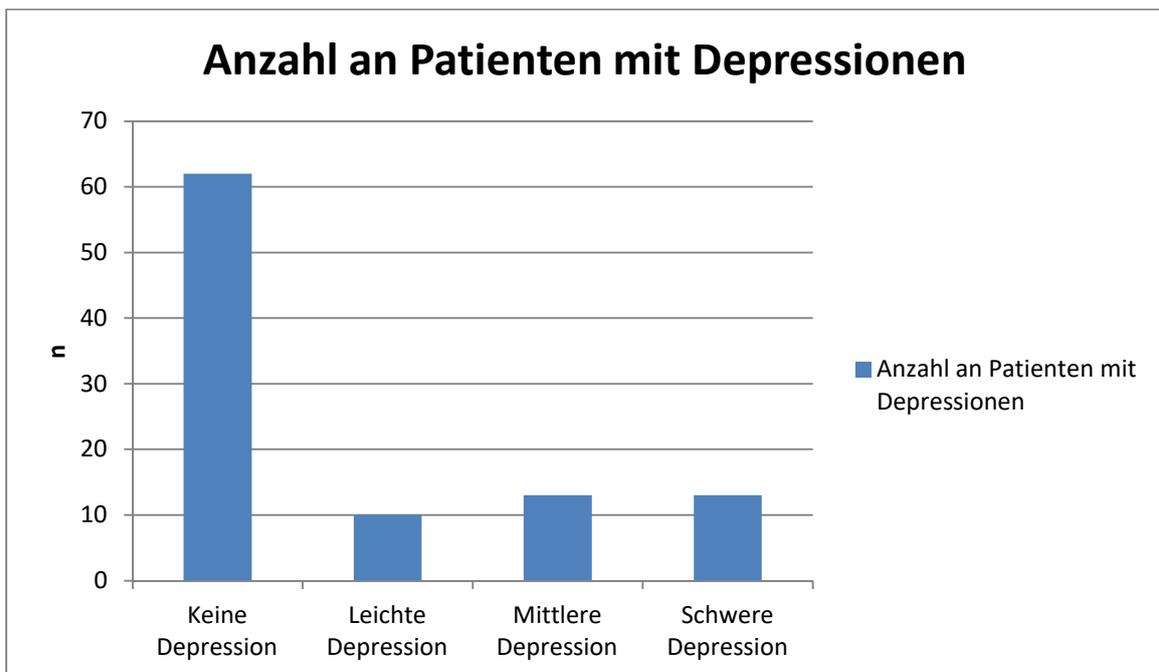


Abbildung 5: Prävalenz von verschiedenen Schweregraden einer Depression in absoluten Zahlen

Zwischen Männern und Frauen zeigte sich ein nicht-signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer Depression (Männer 34,5% vs. Frauen 39,5%;  $p = 0.611$ ).

Tabelle 11: Prävalenz von Depressionen bei Männern und Frauen absolut und in Prozent des jeweiligen Geschlechtes

	Männer		Frauen	
	Anzahl	Zeilen(%)	Anzahl	Zeilen(%)
<b>Keine Depression</b>	36	65,5	26	60,5
<b>Depression</b>	19	34,5	17	39,5

Vergleicht man Männer und Frauen bezüglich der Punktzahl des BDI zeigte sich bei den Männern ein Mittelwert von  $11,47 \pm 11,37$  und bei den Frauen ein Mittelwert von  $15,88 \pm 14,57$  Punkten und damit nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0.095$ ).

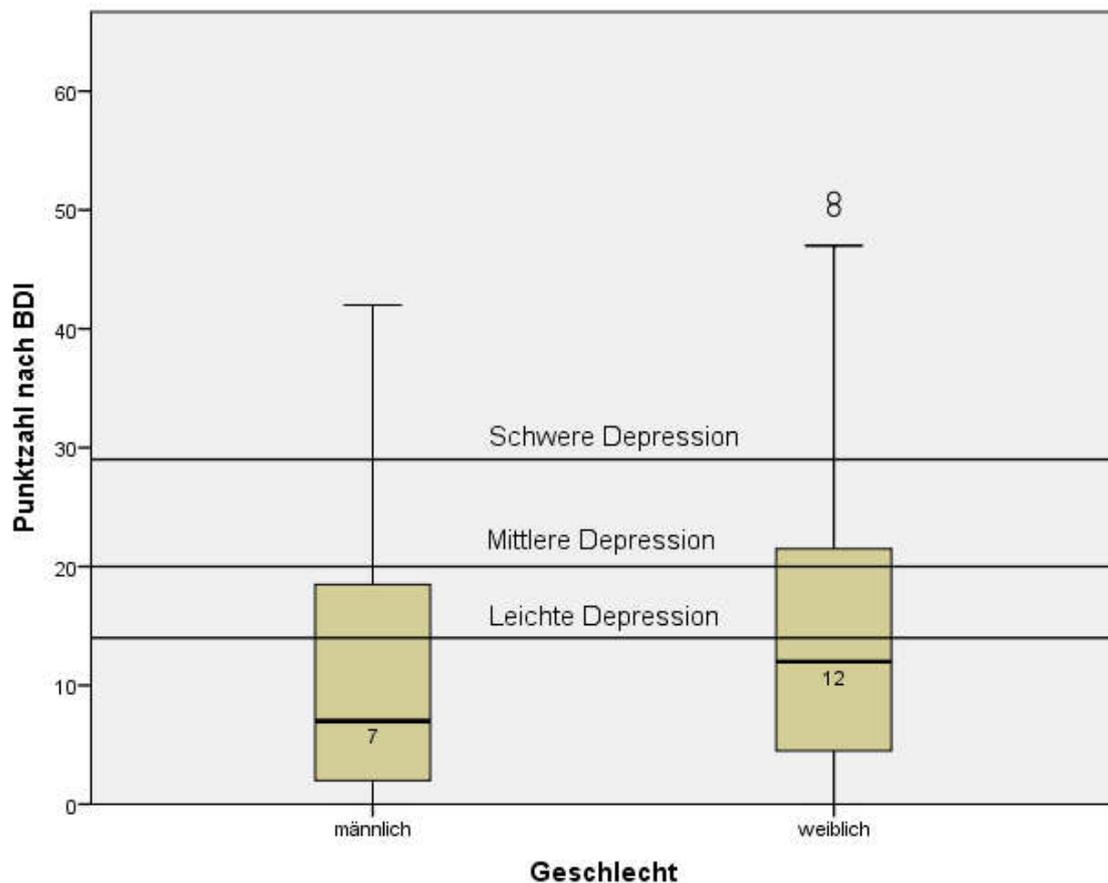


Abbildung 6: Boxplot zu geschlechtsspezifischen Punktzahlen im BDI mit Grenzwerten für eine leichte, mittlere und schwere Depression

Unter den Mittelmeeranrainern zeigten 50% ( $n = 24$ ) Zeichen einer Depression. Die Kaukasier wiesen zu 24% ( $n = 12$ ) Zeichen einer Depression auf, was einen

signifikanten Unterschied darstellte ( $p = 0.034$ ). Unter den Probanden, welche eine Depression aufwiesen, lag der Anteil der Mittelmeerrainer bei 66,7% ( $n = 24$ ) und der der Kaukasier bei 33,7% ( $n = 12$ ). Damit traten Depressionen bei Mittelmeerrainern signifikant häufiger auf ( $p = 0.008$ ).

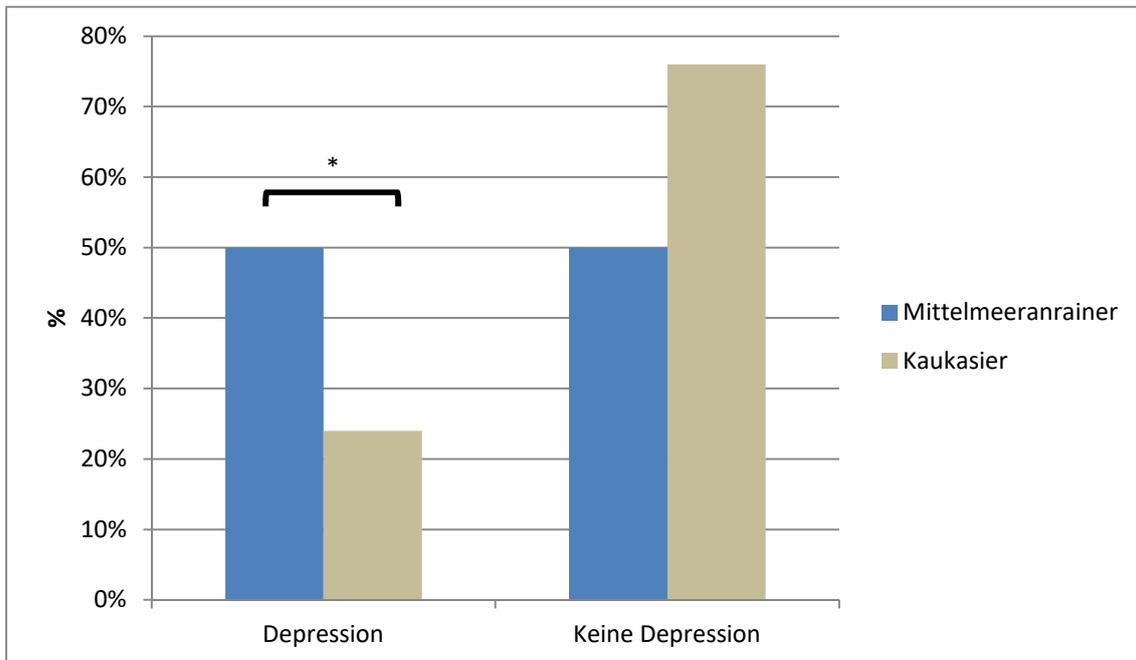


Abbildung 7: Ethnospezifisches Auftreten von Depressionen in absoluten Zahlen

Beim Vergleich zwischen den ethnischen Gruppen zeigte sich bei den Mittelmeerrainern ( $n = 48$ ) ein Mittelwert von  $16,23 \pm 13,23$  Punkten. Bei den Kaukasier lag der Mittelwert bei  $10,7 \pm 12,28$  Punkten. Damit lag der Median unterhalb des Cut-offs des BDI für eine Depression, aber dennoch bei Mittelmeerrainern signifikant höher als bei Kaukasier ( $p = 0.034$ ).

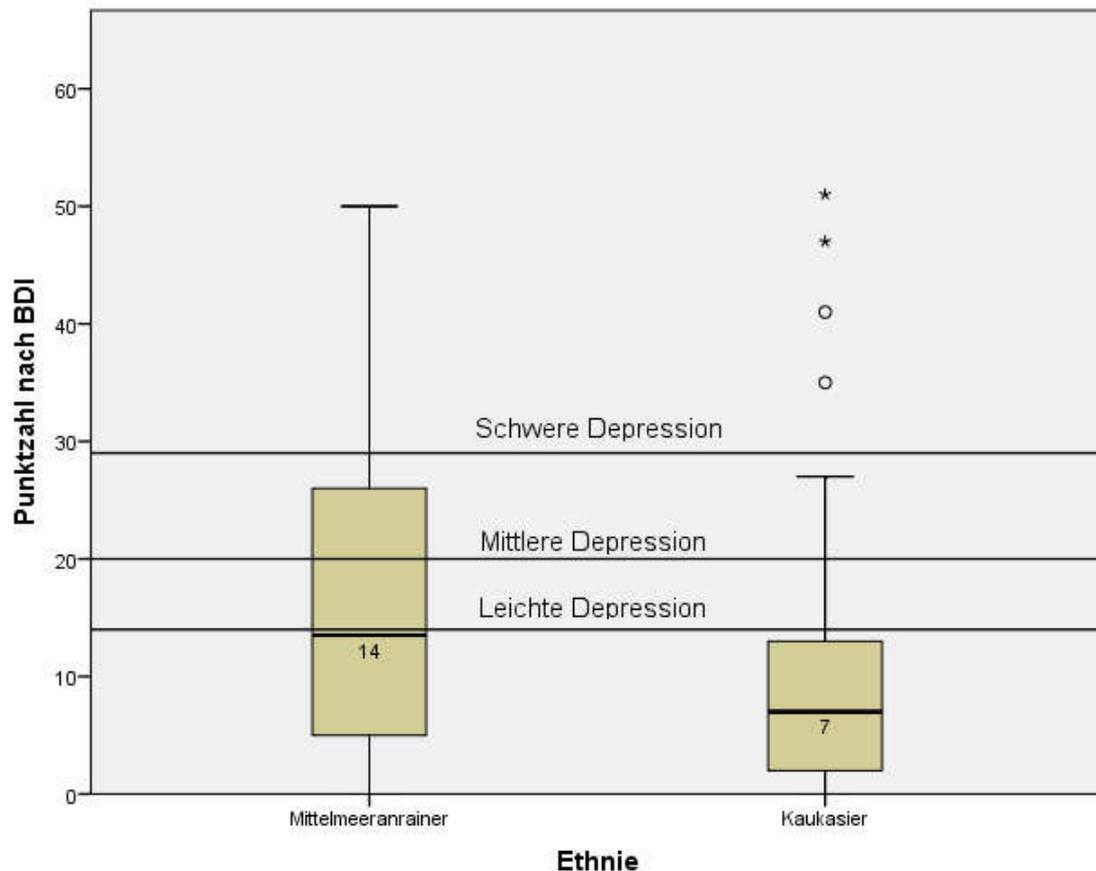


Abbildung 8: Boxplot zu ethnospezifischen Punktzahlen im BDI mit Grenzwerten für eine leichte, mittlere und schwere Depression

### 3.2.2 Auswertung des Verhältnis von SD und Depression

Unter den MB Patienten mit einer Depression (n = 32) zeigten 34,4% (n = 11) Anzeichen einer SD. Bei den MB Patienten ohne eine Depression (n = 60) zeigten 20% (n = 12) Zeichen einer SD. In der Gesamt-Kohorte war der Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Depressionen bezüglich des Auftretens einer SD nicht signifikant (n = 92, p = 0.129).

Tabelle 12: Korrelation der Häufigkeiten von Depressionen und SD absolut und in Zeilenprozent

	SD negativ		SD positiv	
	Anzahl	Häufigkeit (%)	Anzahl	Häufigkeit (%)
<b>Keine Depression</b>	48	80,0%	12	20,0%
<b>Depression</b>	21	65,6%	11	34,4%

Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen BDI und FSFI, beziehungsweise BDI und IIEF, durchgeführt. Die metrisch skalierten Variablen IIEF, FSFI und BDI waren alle nicht normalverteilt. Daher wurde die nicht parametrische Korrelation nach Spearman verwendet.

Im Scatter Plot der männlichen Patienten zeigte sich eine signifikant negative Korrelation, das heißt je höher die Punktzahl im BDI, desto niedriger war die Punktzahl im IIEF (Spearman-Rho = -0,327,  $p = 0.017$ ). Damit treten Depression und SD gehäuft zusammen auf.

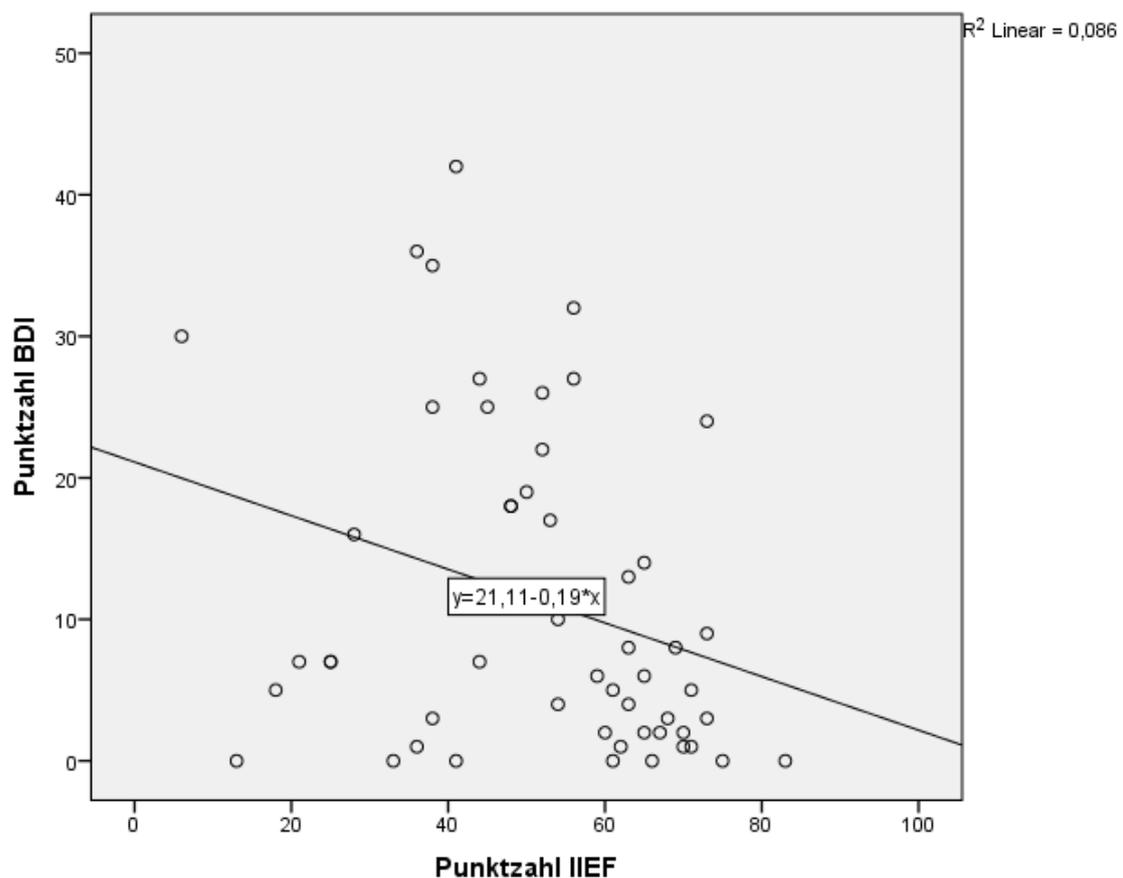


Abbildung 9: Scatterplot mit Korrelation von Punktzahlen im BDI und im IIEF von männlichen MB Patienten

Im Scatter Plot der weiblichen Patienten zeigte sich ebenfalls eine negative Korrelation, je höher die Punktzahl im BDI, desto niedriger war die Punktzahl im

FSFI. Auch diese Korrelation war signifikant (Spearman-Rho = -0,395,  $p = 0.013$ ). Damit verstärkten sich die SD und die Depression gegenseitig.

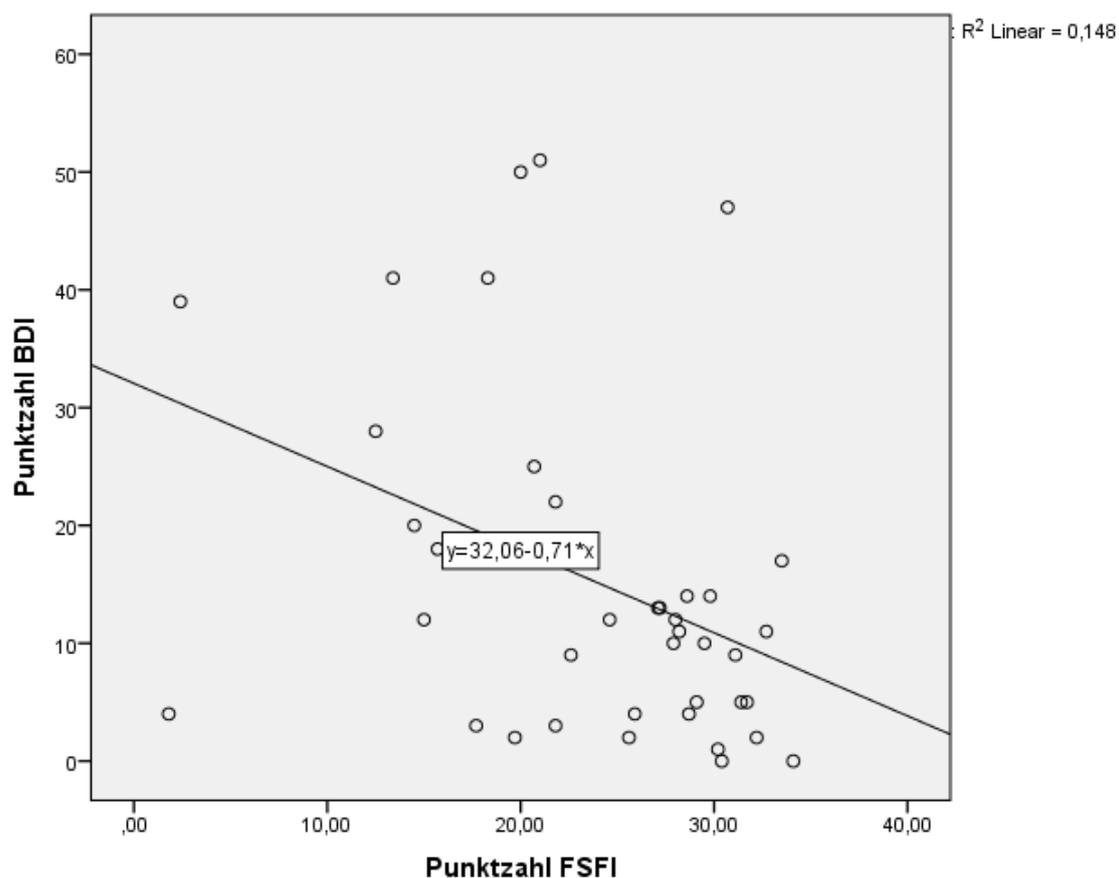


Abbildung 10: Scatterplot mit Korrelation von Punktzahlen im BDI und im FSFI von weiblichen MB Patientinnen

Unter den Frauen ohne Anzeichen einer Depression wiesen 36% ( $n = 9$ ) eine SD auf. Unter den Frauen mit Anzeichen einer Depression wiesen 71,4% ( $n = 10$ ) eine SD auf. Der Unterschied bei den weiblichen MB Patientinnen mit und ohne Zeichen einer Depression bezüglich des Auftretens einer SD war signifikant ( $n = 39$ ,  $p = 0.074$ ). Damit korrelierten bei weiblichen MB Patienten die Häufigkeit von Depressionen und einer SD.

### 3.2.3 Auswertung Schmerzdomäne Frauen

Unter den weiblichen MB Patientinnen gaben 43,9% an, in etwa der Hälfte der Fälle oder häufiger, während der vaginalen Penetration Schmerzen zu haben.

Knapp ein Viertel (24,4%) der Frauen hatten keine Schmerzen während der Penetration.

Außerdem gaben 36,5% an, in etwa der Hälfte der Fälle oder häufiger, nach der vaginalen Penetration Schmerzen zu haben. Lediglich ein Drittel der Frauen (34,1%) hatten nie oder fast nie Schmerzen nach der vaginalen Penetration.

Die Frauen gaben in 17,1% der Fälle den Schmerzgrad während oder nach der vaginalen Penetration mit hoch oder sehr hoch an, 19,5% hingegen gaben einen mittelmäßigen Schmerz an.

Tabelle 13: Schmerzen während und nach der vaginalen Penetration anhand der Häufigkeiten der sexuellen Aktivität absolut und in Spaltenprozent aller Frauen

	Schmerzen während der vaginalen Penetration		Schmerzen nach der vaginalen Penetration	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
<b>Keine sexuelle Aktivität</b>	3	7,3	4	9,8
<b>immer oder fast immer</b>	5	12,2	3	7,3
<b>meistens (mehr als die Hälfte)</b>	3	7,3	4	9,8
<b>manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)</b>	10	24,4	8	19,5
<b>selten (weniger als die Hälfte)</b>	10	24,4	8	19,5
<b>nie oder fast nie</b>	10	24,4	14	34,1

Tabelle 14: Schmerzgrad während und nach der vaginalen Penetration absolut und in Prozent aller Frauen

	Schmerzgrad während oder nach der Penetration	
	Anzahl	Anzahl in %
keine sexuelle Aktivität	2	4,9
sehr hoch	4	9,8
hoch	3	7,3
mittelmäßig	8	19,5
niedrig	8	19,5
sehr niedrig	16	39,0

### 3.2.4 Auswertung Schmerzdomäne Männer

Bei den Männern hatten mehr als die Hälfte der Patienten gar keine Schmerzen während (55,9%) beziehungsweise nach (57,6%) dem GV.

Tabelle 15: Schmerzen während und nach dem GV anhand der Häufigkeit der sexuellen Aktivität absolut und in Spaltenprozent aller Männer

	Schmerzen während des GV		Schmerzen nach dem GV	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
Keine sexuelle Aktivität	14	23,7	14	23,7
immer oder fast immer	2	3,4	2	3,4
meistens (mehr als die Hälfte)	2	3,4	2	3,4
manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)	4	6,8	4	6,8
selten (weniger als die Hälfte)	4	6,8	3	5,1
nie oder fast nie	33	55,9	34	57,6

### 3.2.5 Auswertung der Lubrikation

Unter den Frauen gaben 38,1% an, in der Hälfte der Fälle oder häufiger, keine ausreichende Lubrikation während des GV zu erreichen. Weitere 26,2% der Frauen fanden es schwierig eine Lubrikation zu erreichen und 35,7% konnten

eine Lubrikation in der Hälfte der Fälle oder häufiger nicht aufrecht erhalten. Insgesamt fanden 30,9% es schwierig eine Lubrikation aufrecht zu erhalten.

Tabelle 16: Häufigkeit eine Lubrikation zu erreichen und aufrecht zu erhalten anhand der sexuellen Aktivität absolut und in Spaltenprozent aller Frauen

	Häufigkeit eine Lubrikation zu erreichen		Häufigkeit eine Lubrikation aufrecht zu erhalten	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
<b>Keine sexuelle Aktivität</b>	2	4,8	2	7,1
<b>nie oder fast nie</b>	1	2,4	1	9,5
<b>selten (weniger als die Hälfte)</b>	10	23,8	8	7,1
<b>manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)</b>	5	11,9	6	14,3
<b>meistens (mehr als die Hälfte)</b>	5	11,9	11	16,7
<b>immer oder fast immer</b>	19	45,2	14	45,2

### 3.2.6 Auswertung der Erektionsstörungen

Bezüglich der Domäne der ED des IIEF zeigten 45% (n = 27) keine Zeichen einer ED. 36,7% (n = 22) zeigten eine leichte ED, 3,3% (n = 2) eine moderate ED und 11,7% (n = 11) eine schwere ED.

Die Zahl der MB Patienten mit eingeschränkter Fähigkeit eine Erektion zu bekommen oder diese Aufrecht zu erhalten, lag bei den 18 – 29 jährigen bei 71,5% (n = 5), den 30 - 39 jährigen bei 40,1 % (n = 6), den 40 - 49 jährigen bei 50% (n = 12) und den 50 – 59 jährigen bei 66,6% (n = 6).

### 3.2.7 SD und Symptome des MB

Alle Patienten wiesen eine orale Aphtose auf, weshalb sich hierzu keine statistischen Ergebnisse auswerten ließen.

Patienten mit einer SD litten in 87,5% (n = 21) unter einer genitalen Aphtose. Patienten ohne SD wiesen zu 66,2% (n = 49) eine genitale Aphtose auf. Der

Unterschied zwischen Patienten mit und ohne SD bezüglich des Auftretens genitaler Aphten war damit signifikant ( $n = 98$ ,  $p = 0.045$ ). Damit zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten einer SD und einer genitalen Aphtose.

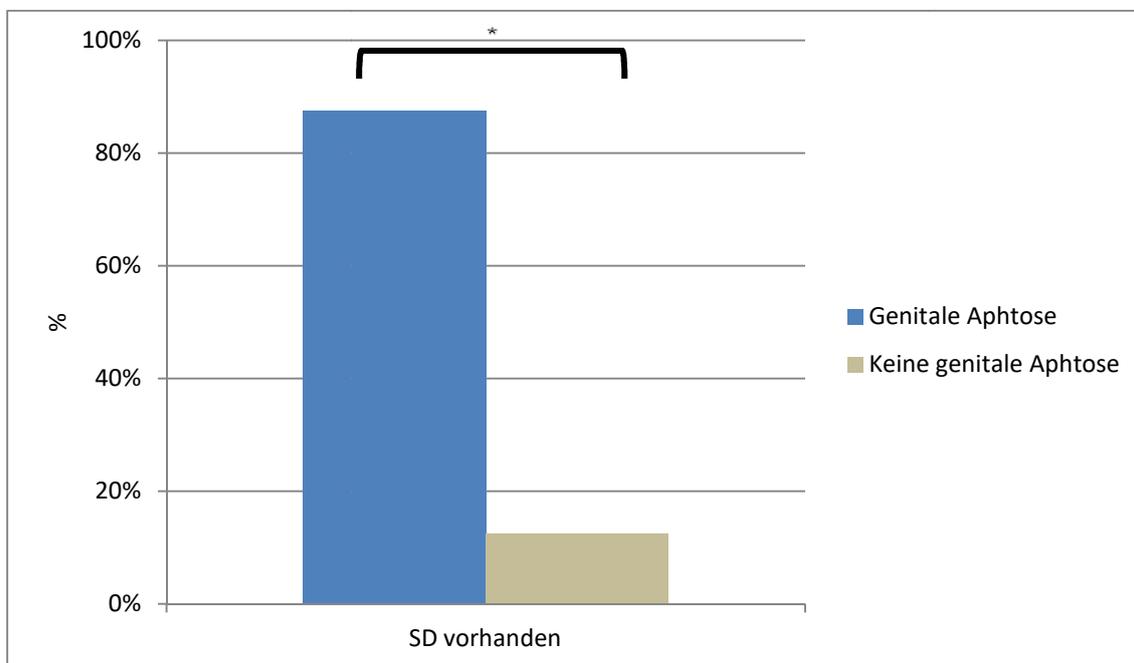


Abbildung 11: Prävalenz von genitalen Aphtosen bei MB Patienten mit vorhandener SD in Prozent

Verglich man Patienten mit und ohne eine SD, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weder bezüglich des HLA-Status noch des Pathergie-Tests.

### 3.2.8 Symptommhäufigkeiten und Depression

Zwischen Patienten mit und ohne Depression ließ sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens einer genitalen Aphtose, des HLA Status oder des P-Testes feststellen (71% vs. 77,8%;  $p = 0.462$ ). (62,9% vs. 44,4%,  $p = 0.194$ ) (27,8% vs. 29%;  $p = 0.984$ )

### 3.2.9 Bildungsstatus und Depression

Von den Teilnehmern ohne Abschluss zeigten 57,1% ( $n = 4$ ), mit Haupt-, Realschule oder Lehre 41,3% ( $n = 19$ ), mit Abitur oder Fachabitur 42,9 ( $n = 6$ ),

mit Techniker, Meister oder Fachhochschulabschluss 38,5% (n = 5) und mit Hochschulabschluss 7,1% (n = 1) Zeichen einer Depression.

Tabelle 17: Prävalenz von Depressionen anhand des Bildungsabschlusses absolut und in Zeilenprozent des jeweiligen Bildungsabschlusses

Abschluss	Keine Depression		Depression	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
kein Abschluss	3	42,9%	4	57,1%
Haupt-, Realschule, Lehre	27	58,7%	19	41,3%
Abitur, Fachhochabitur	8	57,1%	6	42,9%
Techniker, Meister, Fachhochschulabschluss	8	61,5%	5	38,5%
Hochschulabschluss	13	92,9%	1	7,1%

Die Mittelwerte im BDI nahmen von den MB Patienten ohne Abschluss mit 18 Punkten bis zu den MB Patienten mit Hochschulabschluss auf 6 Punkte kontinuierlich ab. Die Mittelwerte im BDI und der Abschluss korrelierten dahingehend negativ, dass der Mittelwert im BDI umso geringer wurde, je höher der Abschluss wurde. Statistisch war der Zusammenhang nur schwach und nicht signifikant (Spearman-Rho = - 0.192, p = 0.064).

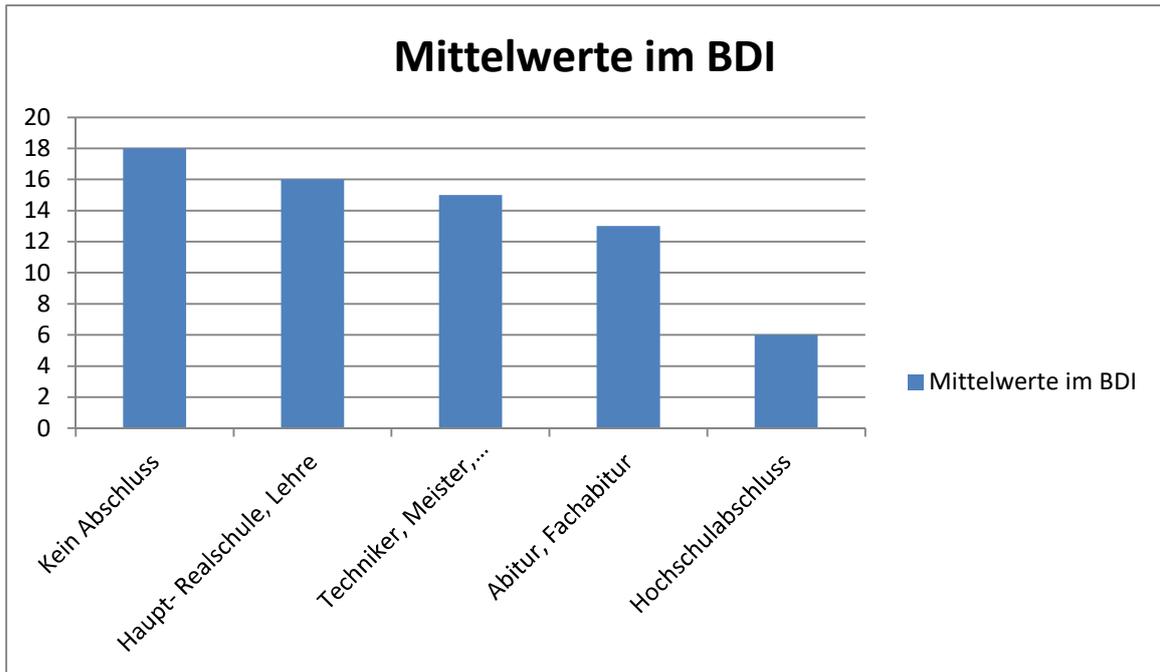


Abbildung 12: Mittelwerte der Punktzahlen im BDI anhand des Bildungsabschlusses der Gesamtkohorte

### 3.2.10 Bildungsstatus und SD

Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Bildungsgrad und dem Auftreten einer SD. Bei den Teilnehmern ohne Abschluss zeigten 33,3% ( $n = 2$ ) bei abgeschlossener Haupt-, Realschule oder Berufsausbildung, zeigten 31,8% ( $n = 14$ ) und mit Abitur oder Fachabitur zeigten 26,7% ( $n = 4$ ) eine SD. Bei den Techniker-, Meister- oder Fachhochschulabsolventen zeigte niemand eine SD. Bei den Hochschulabsolventen lag die Rate an Teilnehmern mit SD bei 26,7% ( $n = 4$ ).

Tabelle 18: Prävalenz einer SD anhand des Bildungsabschlusses absolut und in Zeilenprozent des jeweiligen Bildungsabschlusses

Abschluss	SD negativ		SD positiv	
	Anzahl	Anzahl in %	Anzahl	Anzahl in %
kein Abschluss	4	66,7%	2	33,3%
Haupt-, Realschule, Lehre	30	68,2%	14	31,8%
Abitur, Fachhochabitur	11	73,3%	4	26,7%
Techniker, Meister, Fachhochschulabschluss	14	100,0%	0	0,0%
Hochschulabschluss	11	73,3%	4	26,7%

### 3.2.11 Rauchen und SD/Depressionen

Nichtraucher waren 70,8% der Probanden (n = 75), während 15,1% 0 – 10 Zigaretten am Tag (n = 16), 10,4% 11 – 20 Zigaretten am Tag (n = 11) und 3,8% 21 – 40 Zigaretten am Tag (n = 4) rauchten.

Zwischen Männern und Frauen fand sich kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Raucher (Männer 28,3% vs. Frauen 30%;  $p = 0.845$ )

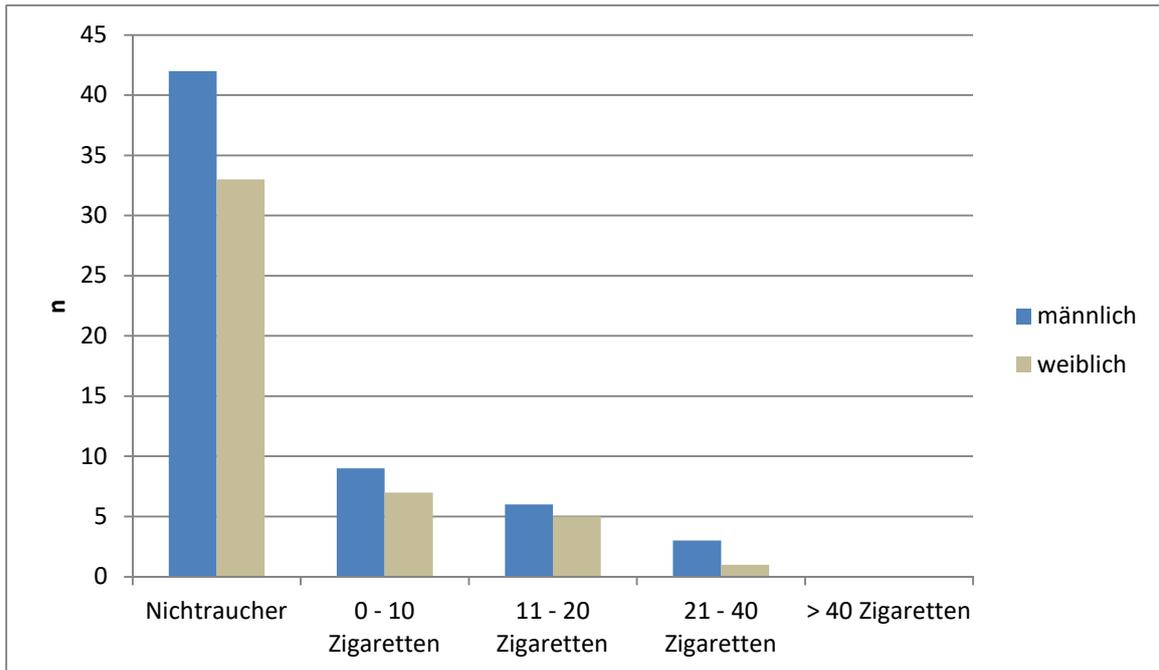


Abbildung 13: Geschlechtsspezifische Anzahl an Nichtrauchern und Rauchern in absoluten Zahlen

Es fanden sich mehr Raucher unter den Mittelmeerrainern (37,7%) als unter den Kaukasiern (20,8%) ( $p = 0,077$ ).

Bei den Nichtrauchern zeigten 20,3% ( $n = 14$ ) Zeichen einer SD und bei den Rauchern zeigten 65,5% ( $n = 19$ ) Zeichen einer SD. Der Unterschied zwischen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich einer sexuellen Dysfunktion war dennoch nicht signifikant ( $p = 0.136$ ).

Bei den weiblichen Nichtrauchern zeigten 39,3% ( $n = 11$ ) Zeichen einer SD, während bei den weiblichen Rauchern 75% ( $n = 9$ ) Zeichen einer SD aufwiesen. Der Unterschied zwischen weiblichen Rauchern und Nichtrauchern bezüglich des Auftretens einer SD war damit signifikant ( $p = 0.038$ ). Der Unterschied zwischen Raucherinnen und Nichtraucherinnen bezüglich der Punktzahl im FSFI war ebenfalls signifikant (19 vs. 25 Punkte;  $p = 0.02$ ).

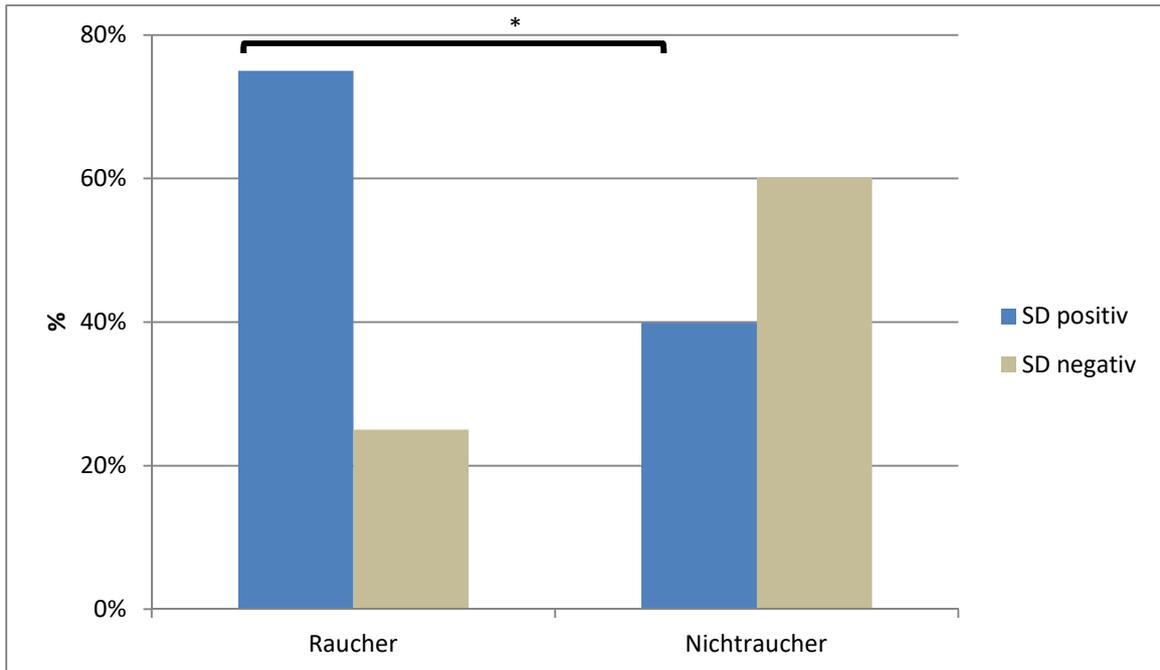


Abbildung 14: Prävalenz einer SD von weiblichen Rauchern und Nichtrauchern in Prozent

### 3.2.12 Schwangerschaft und Geburt

Von den insgesamt 46 Frauen waren 41,3% (n = 19) noch nie und 58,7% (n = 27) mindestens einmal schwanger. Insgesamt hatten 43,5 % (n =20) noch keine Lebendgeburt. Von insgesamt 73 Schwangerschaften wurden lediglich 59 ausgetragen.

Die Zahl der Schwangerschaften lag im Mittelwert bei 1,59 Schwangerschaften pro Frau und die Zahl der Geburten im Mittelwert bei 1,28 Geburten pro Frau.

Bei den weiblichen MB Patientinnen, die schon einmal schwanger waren, zeigten 52,2% (n = 12) eine SD.

Auch zwischen weiblichen Teilnehmerinnen, die noch nie schwanger waren (Mittelwert FSFI = 24,68±7,81) und denen, die bereits mindestens einmal schwanger waren (Mittelwert FSFI = 23,64±8,07), ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der sexuellen Dysfunktion (p =0.686). Die Mittelwerte beider Gruppen lagen unterhalb des Grenzwertes für SD ( $\leq 26,55$  Punkte).

Bei den weiblichen MB Patientinnen, die noch keine Lebendgeburt hatten, zeigten 44,4% (n = 8) eine SD. Bei denen die bereits mindestens eine Lebendgeburt hatten, fand sich bei 54,4% (n = 12) eine SD. Trotz der Differenz

von 10,1% war der Unterschied aufgrund der geringen Zahl der Teilnehmerinnen nicht signifikant.

Frauen mit Nulliparität (n = 19) litten zu 78,9% (n = 15) an einer genitalen Apathose. Frauen die bereits mindestens einmal schwanger waren, hatten zu 96,3% (n = 26) eine genitale Apathose. Der Unterschied in der Häufigkeit einer genitalen Apathose zwischen Frauen mit mindestens einer Schwangerschaft und Frauen mit Nulliparität war nicht signifikant (n = 46, Yates Korrektur = 1,095, df = 1, p = 0.167).

### 3.2.13 Auswirkungen von GV auf den Krankheitsverlauf des MB

Insgesamt gaben 30,5% aller Studienteilnehmer (n = 32) an, innerhalb der letzten 4 Wochen gar keinen GV gehabt zu haben, während 50,5% (n = 53) 1-2-mal pro Woche GV, 17,1% (n = 18) 3-4-mal pro Woche GV und 1,9% (n = 2) öfters als 4-mal pro Woche GV hatten. 1 Teilnehmer machte keine Angaben zur Häufigkeit seines GV.

Tabelle 19: Häufigkeit von GV innerhalb der letzten 4 Wochen absolut und in Prozent der Gesamtkohorte

Häufigkeit innerhalb der letzten 4 Wochen	GV	Anzahl	Anzahl in %
Nie		32	30,5
1 – 2 mal pro Woche		53	50,5
3 – 4 mal pro Woche		18	17,1
> 4 mal pro Woche		2	1,9

Als Grund für fehlenden GV gaben 36,4% der Teilnehmer (n = 20) Beschwerden im Rahmen des MB an. 63,6% (n = 35) gaben andere Gründe für fehlenden Geschlechtsverkehr an. Insgesamt machten von 106 Patienten nur 55 (51,9%) eine Aussage zu dieser Frage.

Tabelle 20: Verteilung der Gründe für fehlenden GV absolut und in Prozent der Gesamtkohorte

Gründe für fehlenden Geschlechtsverkehr	Anzahl	Anzahl in %
Beschwerden im Rahmen des MB	20	36,4%
Kein Partner	13	23,6%
Kein Interesse	12	21,8%
Andere Gesundheitsprobleme	5	9,1%
Gesundheitszustand des Partners	5	9,1%

Unter den MB Patienten gaben 35,5% (n = 33) (Männer 35% vs. Frauen 26,1%) an, dass regelmäßiger GV sich positiv auf das Auftreten der genitalen Apathie auswirke, wohingegen 7,5% (n = 7) (Männer 5% vs. Frauen 8,7%) angaben, dass regelmäßiger GV sich eher negativ auf die Häufigkeit des Auftretens einer genitalen Apathie auswirke. Regelmäßiger GV wirkte sich häufiger bei Männern als bei Frauen positiv auf das Auftreten der genitalen Apathie aus.

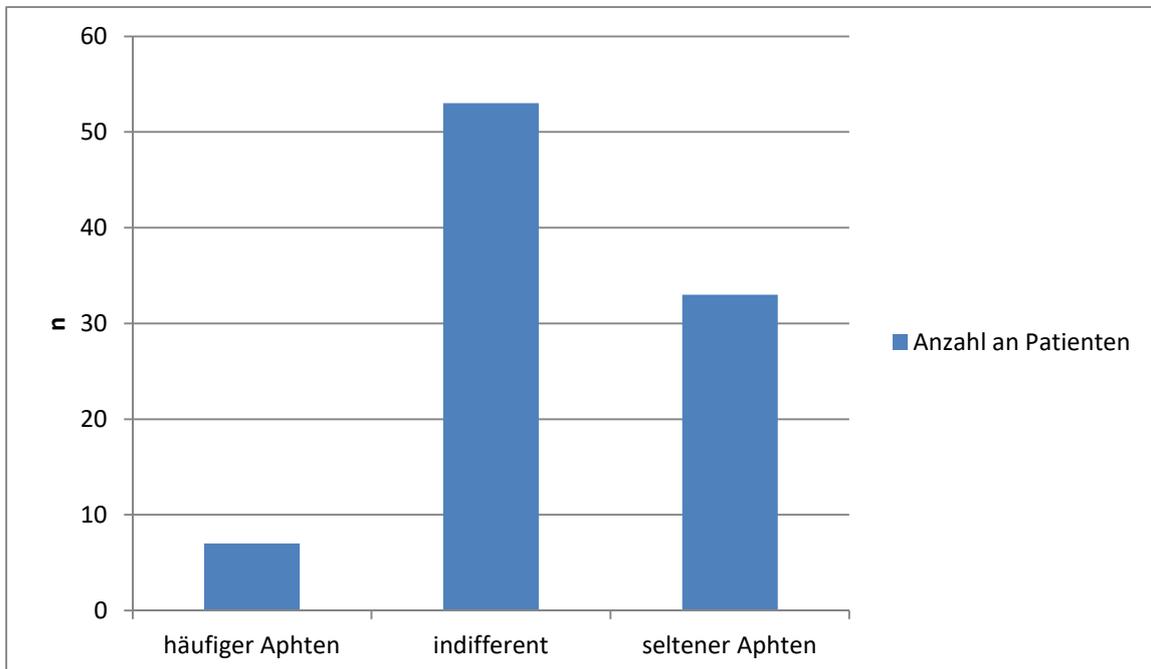


Abbildung 15: Häufigkeit von genitalen Apathie in absoluten Patientenzahlen als Auswirkung von regelmäßigem GV

Desweiteren gaben 39,6% (n = 33) an, dass regelmäßiger GV sich positiv auf das Auftreten von Schmerzen auswirke, dass also seltener Schmerzen

aufträten, wohingegen 13,2% (n = 12) konstatierten, dass regelmäßiger GV sich negativ auf das Auftreten von Schmerzen auswirke.

Annähernd 40% (n = 33) gaben an, dass regelmäßiger GV sich positiv auf das allgemeine Wohlbefinden auswirke.

#### **4 Diskussion**

Das Fundament dieser Arbeit bildeten Fragebögen, sowie klinische Daten aus einem Patientenkollektiv, welches eine Gesamtzahl von 106 MB Patienten umfasste. Diese rekrutierten sich aus der Tübinger Behcet Kohorte mit 232 MB Patienten, darunter 107 Frauen und 125 Männer (46,1% vs. 53,9%), welche die größte ihrer Art in Deutschlands darstellt. Weiterhin findet sich in dieser eine große Zahl an kaukasischen Patienten, die durch einen spezialisierten Arzt für Morbus Behcet betreut und behandelt wurden. Dabei setzte sich die Kohorte aus 95 Kaukasiern (40,9%) und 137 Mittelmeeranrainer (59,1%) zusammen.

Daten zur Prävalenz der SD lagen in der Literatur bisher nur geschlechtsspezifisch vor, weswegen im Folgenden die Diskussion auch geschlechtsspezifisch geführt wird.

Bei Männern in der Normalbevölkerung rangierte die Prävalenz einer milden SD bei Europäern zwischen 15% und 29% und die für eine moderate bis schwere SD zwischen 5% und 19%, wobei das Alter zwischen 18 und 80 Lebensjahren rangierte (113, 114).

In unserer Arbeit zeigte sich bei 6,9% der Männer eine SD. Wir verglichen unsere Studie mit einer Studie von Hiz, deren Ziel es ebenfalls war den Effekt von MB auf die Sexualfunktion des Mannes und den Einfluss von MB auf Depressionen festzustellen. Genau wie in unserer Studie wurden dafür der IIEF und der BDI verwendet, was unsere Ergebnisse in hohem Maße vergleichbar macht. Im Unterschied zu unserer Studie wurde jedoch eine Kontrollgruppe von gesunden Probanden ohne MB eingeschlossen. Dort lagen die Punktzahlen des IIEF signifikant niedriger bei den MB Patienten als in der Vergleichsgruppe ( $p < 0,001$ ). Hiz konnte weiterhin ausschließlich eine negative Korrelation zwischen Arthritis und der Punktzahl im IIEF finden, also einen negativen Einfluss der Arthritis auf die Sexualfunktion nachweisen. Bei allen anderen

körperlichen Symptomen des MB (Hautbefunde, orale und genitale Ulzera, Augenbeteiligung) konnten dort keine Zusammenhänge mit der Sexualfunktion nachgewiesen werden. Es wurde außerdem ein negativer Einfluss des MB auf das Auftreten von Depressionen nachgewiesen (115). In unserer Studie konnten bei den Männern keine Zusammenhänge zwischen Sexualfunktion und der Häufigkeit körperlicher Symptome des MB festgestellt werden. Genau wie Hiz konnten wir ebenfalls eine signifikante, negative Korrelation zwischen SD und Depressionen ( $p = 0.017$ ) in dem Sinne nachweisen, dass männliche MB Patienten mit zunehmend schwererer Depression auch eine zunehmend stärkere SD aufwiesen und umgekehrt.

Verglichen mit anderen chronischen Erkrankungen lag die Prävalenz einer SD bei männlichen MB Patienten in unserer Studie (6,9%) unterhalb des Niveaus anderer chronischer Erkrankungen. Eine Studie aus Massachusetts zeigte, dass sich bei Männern der Normalbevölkerung die durchschnittliche Prävalenz einer SD (9,6%) um ein vielfaches steigerte, wenn sie an einer chronischen Erkrankung litten. Männer mit einer behandelten Herzerkrankung zeigten eine Prävalenz von 39%, mit Diabetes von 28%, mit einer arteriellen Hypertonie von 15% und mit einer unbehandelten rheumatoiden Arthritis von ebenfalls 15% (90). De Berardis berichtete in einer groß angelegten, multizentrischen Studie mit 1460 Patienten, die unter Diabetes mellitus litten, dass eine ED bei 34% der Probanden regelmäßig auftrat (116). In einer Studie von Gordon lag die Prävalenz einer SD bei Männern mit Rheumatoider Arthritis bei 33% (117).

Insgesamt hatte unser Patientenkollektiv jedoch ein Alter von maximal 64 Lebensjahren und das Durchschnittsalter der Männer lag bei 42,25 Jahren. Die Prävalenz der Normalbevölkerung für eine ED liegt in einem Alter zwischen 40 und 49 Lebensjahren bei 6% bis 11%, wohingegen die Prävalenz in einem Alter 70 bis 79 Jahren schon auf 53 bis 59% ansteigt (113, 118-121). Nahm man die Prävalenz Raten der 40 bis 49 jährigen zum Vergleich, erschien die von uns beobachtete Prävalenz für SD von 6,9% im Vergleich zu Männern der Normalbevölkerung plausibel.

Die Prävalenz einer SD bei Frauen lag in unserer Studie bei 43,5% und damit höher als die Prävalenz unter deutschen Frauen, die nach Korda bei 38% anzusiedeln ist (92). Weiterhin liegt die von uns festgestellte Prävalenz wesentlich höher als bei Frauen der Normalbevölkerung. In einer Studie von West hatten 7,7% der prämenopausale Frauen zwischen 30 und 50 Jahren und 6,6% der postmenopausalen Frauen zwischen 40 und 70 Jahren eine SD. Genau wie in unserer Arbeit konnte kein negativer Einfluss des Alters auf das Auftreten einer SD gefunden werden. Vielmehr war die SD bei Frauen sowohl bei West als auch bei uns ein Problem aller Altersstufen (94). Eine weitere Studie von Leiblum mit Frauen der Normalbevölkerung bestätigte diese Ergebnisse. Dort rangierte das Auftreten einer SD zwischen 9% bei postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 70 Jahren und 26% bei jungen Frauen von 20 bis 49 Jahren nach chirurgisch herbeigeführter Menopause. Auch hier wurde festgestellt, dass eine SD ein gleichhäufiges Problem aller Altersstufen der Frau ist (97).

Eine jordanische Studie zeigte unter Verwendung des FSFI, dass die Prävalenz einer SD bei Frauen mit Diabetes im Alter von 50 Jahren und älter bei 59,6% lag (122). Bei Doruk hatten 71% der Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 1 und 42% der Patientinnen mit Diabetes mellitus Typ 2 nach Verwendung des FSFI eine SD (123). Damit schien die von uns gezeigt Prävalenz für SD bei weiblichen MB Patientinnen (50%) ähnlich hoch zu sein wie bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 2, jedoch geringer als bei Frauen mit Diabetes insgesamt und sehr viel geringer als bei Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1.

Eine Metaanalyse zum Auftreten einer SD bei Frauen mit Krebserkrankungen von Maiorino zeigte eine Prävalenz von 60% bis 78,4% bei allen untersuchten Krebsarten. Dabei lagen die gepoolten Mittelwerte der Punktzahlen im FSFI bei 16,25 für kolorektale Karzinome, 18,11 für gynäkologische Krebsarten und 19,58 bei Brustkrebs. Verschiedene Studien zeigen, dass eine SD häufiger bei Frauen mit Krebserkrankungen auftrat als bei Frauen mit MB. Bestätigt wurde dies dadurch, dass auch der Mittelwert des FSFI bei Krebspatientinnen niedriger lag als bei unseren MB Patientinnen mit durchschnittlich 24,09 Punkten und einer Prävalenz einer SD von 50% (124).

El Miedany berichtete von einer Prävalenz von 45,7% einer SD bei Frauen mit Rheumatoider Arthritis (125). Khnaba beschrieb die Prävalenz einer SD unter Verwendung des FSFI mit 71,9% (126). Dies zeigte uns, dass die SD bei MB Patienten unserer Studie, je nach Vergleichsstudie, ähnlich häufig oder eher seltener als bei Patientinnen mit Rheumatoider Arthritis auftrat.

Schouffoer zeigte in einer Gruppe von Frauen mit Systemischer Sklerose, dass hier 70% unter einer SD litten (127). Eine brasilianische Studie der Universität Brasilia, welche Patientinnen mit Systemischem Lupus erythematoses, rheumatoider Arthritis, systemischer Sklerose, Antiphospholipid Syndrom und Fibromyalgie einschloss, konnte unter Verwendung des FSFI lediglich eine Prävalenz von insgesamt 18,4% für eine SD feststellen. Einschränkend muss hierzu jedoch angemerkt werden, dass 24,2% der Patientinnen in den letzten 4 Wochen keinerlei sexuelle Aktivität hatten, was der SD aber auch der Grunderkrankung oder fehlendem Partner geschuldet sein könnte. Die Prävalenz bei Patientinnen mit Fibromyalgie und Systemischer Sklerose lag mit 33% am höchsten (128).

Insgesamt scheint die SD damit bei MB Patientinnen häufiger vorzukommen als bei Frauen der Normalbevölkerung, jedoch ähnlich häufig oder seltener als bei Patientinnen mit Krebs oder Diabetes. Im Vergleich zu anderen chronischen rheumatologischen Erkrankungen trat eine SD jedoch, je nach Krankheitsbild, ähnlich häufig (Fibromyalgie, Systemische Sklerose, Rheumatoide Arthritis) oder sehr viel häufiger (Lupus erythematoses, Antiphospholipid Syndrom) auf.

Unsere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Frauen aus den Mittelmeeraanrainerstaaten häufiger an einer SD leiden als Kaukasierinnen (27% vs. 19%). Betrachtet man Kaukasierinnen der Normalbevölkerung liegt die von uns gefundene Prävalenz von 33,3% einer SD im Bereich der Literaturwerte von 19% bis 43% (120, 129-131).

Eine Studie von Cayan berichtete über die Prävalenz der SD bei türkischen Frauen. In dieser Studie wurden Frauen im Alter zwischen 18 und 66 Jahren mithilfe des FSFI befragt und in Altersklassen unterteilt. Dabei zeigte sich insgesamt eine Prävalenz von 46,9% (BESD = 75% bei

Mittelmeeranrainerinnen) und nahm weiterhin altersabhängig zu. Sie lag bei den 18 bis 27 jährigen bei 21,7% (BESD = 50%), bei den 28 bis 37 jährigen bei 25,5% (BESD = 25%), bei den 38 bis 47 jährigen bei 53,5% (BESD = 70%), bei den 48 bis 57 bei 65,9% (BESD = 100 %) und bei den 58 bis 67 jährigen bei 92,9% (BESD ohne Vergleichsgruppe) (132). Damit konnten wir in unserer Studie, bezogen auf die Mittelmeeranrainerinnen, ebenfalls einen altersabhängigen Anstieg der Häufigkeit der SD feststellen. Die Prävalenz der SD bei MB Patientinnen liegt in unserer Studie sowohl insgesamt als auch in fast allen Altersklassen höher als in der Normalbevölkerung türkischer Frauen. Dieses Ergebnis wurde in einer Studie von Kocak bestätigt, in der in einer türkische Gruppe von 71 MB Patientinnen und 63 gesunden Frauen im Alter zwischen 18 und 44 Jahren mithilfe des FSFI bei 47,9% eine SD nachgewiesen wurde, während in der Kontrollgruppe nur 17,5% eine SD aufwiesen. Damit waren auch dort signifikant mehr Frauen mit MB von einer SD betroffen (133).

In einer repräsentativen Studie über sexuelle Dysfunktion von Laumann gaben bei den Frauen je nach Altersklasse zwischen 8% und 21% der Probandinnen an, beim GV Schmerzen zu fühlen (120).

In der bereits erwähnten Studie von Kocak wurde die Prävalenz von Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs mit 35,2% unter türkischen MB Patientinnen angegeben. Jedoch ist hier nicht klar dokumentiert, wie Kocak die Grenzwerte in der Einzeldomäne Schmerz festgelegt hat, da standardmäßig keine Auswertung der Einzeldomänen im FSFI vorliegt. Er siedelte diesen Grenzwert bei  $< 4$  an. Verwenden wir diesen Grenzwert auf unsere Daten waren Schmerzen bei 73,7% der MB Patientinnen feststellbar (133). Damit kommen Schmerzen während des GV bei MB Patientinnen unserer Studie sehr viel häufiger als bei Frauen der Normalbevölkerung und bei MB Patientinnen aus der Studie von Kocak vor.

In Anbetracht der Ergebnisse zeigte sich jedoch in jedem Fall bei MB Patientinnen sehr viel häufiger eine schmerzhaft vaginale Penetration als bei Frauen der Normalbevölkerung. In derselben Studie von Laumann gaben, je nach Altersklasse, zwischen 19% und 27% der Frauen an, während des

Geschlechtsverkehrs Probleme bei der Lubrikation zu haben. In der Altersgruppe der 30 bis 39 jährigen lag die Rate bei 18% und bei den 40 bis 49 jährigen lag die Rate bei 21% (120).

MB Patientinnen unserer Studie gaben zu 38,1% an, eine Lubrikationsstörung zu haben. Damit hatten MB Patientinnen in der gesamten Lubrikationsdomäne des FSFI häufiger Lubrikationsstörungen als die Normalbevölkerung. Auch hier beschrieb Kocak eine ähnlich hohe Rate von 50,7% bei türkischen Frauen mit MB. Hier war jedoch ebenfalls fraglich wie die Grenzwerte festgelegt wurden. Der Grenzwert für eine Lubrikationsstörung wurde bei  $< 3,6$  Punkten festgelegt. Legen wir diesen Grenzwert so in unsere Studie fest, zeigten 75,7% der MB Patientinnen unserer Studie Lubrikationsstörungen, was eine sehr deutliche Erhöhung, sowohl gegenüber der Normalbevölkerung, als auch der Studie von Kocak, bedeuten würde (133).

Insgesamt liegt die Zahl der Frauen mit Lubrikationsstörungen bei MB Patientinnen deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Dies suggeriert einen negativen Einfluss des MB auf die Lubrikationsfähigkeit.

Unter den Männern unserer Studie gaben jeweils 13,6% an, während und nach dem GV Schmerzen in mittlerer bis starker Intensität zu haben. Die Schmerzdomäne, welche in unserer Studie neu eingefügt wurde, besaß keine Referenzwerte, scheint jedoch auch bei der geringen Anzahl der Betroffenen statistisch keine Rolle zu spielen.

Insgesamt hatten 51,7% der Teilnehmer unserer Studie eine eingeschränkte Fähigkeit eine Erektion zu bekommen oder Aufrecht zu erhalten. In der repräsentativen Studie über sexuelle Dysfunktion bei Laumann hatten, abhängig vom Alter, zwischen 7% und 18% der Teilnehmer eine ED (120). Das Durchschnittsalter der Männer unseres Patientenkollektivs lag bei 42 Jahren. In dieser Altersklasse lag die Rate der MB Patienten mit Erektionsstörungen in unserer Studie bei 50% und in der Studie nach Laumann bei 11% (120). Damit ist der Anteil der Männer mit bei den MB Patienten deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Dies deutet daraufhin, dass der MB auch einen negativen

Einfluss auf die Erektionsfähigkeit und damit die körperliche Seite der Sexualfunktion hat.

Die Prävalenz von Depressionen liegt weltweit in sehr unterschiedlichen Bereichen und ist abhängig von kulturellen und sozioökonomischen Faktoren, sowie dem jeweilig verwendeten Studiendesign.

Der MB zeigt in einer Studie von de Oliveira Ribeiro eine Inzidenz von 86% für Depressionen bei Auftreten erster Symptome und Störungen im Rahmen des MB. Auch die allgemeine Inzidenz von Depressionen im Verlauf der Erkrankung, im Vergleich zu anderen chronischen Erkrankungen, wie Psoriasis oder Rheumatoider Arthritis, war erhöht (134). Die von uns gefundene Prävalenz für Depressionen von 34,5% bei MB Patienten lag deutlich oberhalb der jeweiligen Lebenszeit-Prävalenzen (9,9% -21%), 12-Monats-Prävalenzen (2,2 – 8,8%) und der durchschnittlichen Punktprävalenz (8,56%), wie sie bei Kessler und Ayuso in der Normalbevölkerung beschrieben wurden (101, 135, 136) . Andere Studien zeigten diesbezüglich eine Punktprävalenz zwischen 2,6% und 11,3% in der Normalbevölkerung (105, 110) .

Taner zeigte in einer Studie der Gazi Universität Ankara mit 112 MB Patienten eine Prävalenz von nahezu 50% für Depressionen bei MB Patienten. Die Studie verwendete dafür ebenfalls den BDI. Weiterhin wurde gezeigt, dass MB das Risiko für eine Depression vervierfachte und eine Erkrankungsdauer des MB von mehr als 3 Jahren das Risiko für eine Depression verzwölfachte. Daraus schlossen die Autoren, dass die Erkrankungsdauer des MB einen Hauptrisikofaktor für die Entstehung einer Depression darstellt (137). Nach Ishchenko liegt die Prävalenz von Depressionen in einem Kollektiv aus 60 MB Patienten des psychiatrischen Institutes Moskau bei 28,3% (138).

Eine türkische Studie von Calikoglu zeigte eine durchschnittliche Punktzahl von  $11,69 \pm 6,93$  Punkten im BDI bei MB Patienten (139). Eine weitere Studie des dermatologischen Institutes der Kirrikale Universität stellte unter 30 türkischen MB Patienten eine durchschnittliche Punktzahl von  $14,5 \pm 10,1$  Punkten im BDI fest (140). Karlidag stellte unter Verwendung des Hamilton

Depression Rating Scale [HDRS] eine Prävalenz von Depression bei MB Patienten von 32,2% fest. Die Prävalenz lag auch hier signifikant höher als in der Kontrollgruppe ohne MB ( $p < 0,001$ ) (141).

In unserer Studie liegt die Punktzahl durchschnittlich bei  $13,42 \pm 12,99$  Punkten und damit ähnlich hoch wie in den Vergleichsstudien. Die Ergebnisse dieser Studien stimmen mit der erhöhten Prävalenz von Depressionen bei MB Patienten unserer Studie gegenüber der Normalbevölkerung überein. Weiterhin finden wir unter Verwendung des BDI ähnliche Häufigkeiten und durchschnittlich ähnliche Schweregrade von Depressionen bei MB Patienten wie in der Primärliteratur.

Tabelle 21: Vergleich der Prävalenz von Depressionen nach BDI bei MB Patienten in verschiedenen Studien

<b>Prävalenz einer Depression bei MB Patienten</b>	<b>Prävalenz in %</b>
Punktprävalenz nach Taner (137)	50%
Punktprävalenz nach Karlidag (141)	32,3%
Punktprävalenz bei weiblichen Mittelmeeranrainer mit MB nach Yetkin (142)	32%
Punktprävalenz von MB Patienten nach Ishchenko (138)	28,3%
Punktprävalenz nach BESD	34,5%

In unserer Studie zeigte sich ein nicht-signifikanter Unterschied bezüglich der Häufigkeit von Depressionen zwischen Männern und Frauen. In einer Studie von Yetkin lag die Punktprävalenz von weiblichen MB Patientinnen mit Zeichen einer Depression bei 32% (142). Nach Ayuso lag in der Normalbevölkerung die Prävalenz für Depressionen von Frauen bei 10.05% (95% CI 7.80-12.85) und von Männern 6.61% (95% CI 4.92-8.83) (136). Auch Kessler beschrieb in einer Studie von 2003 ein Risiko von 2:1 für Frauen im Vergleich zu Männern der Normalbevölkerung eine Depression zu erleiden (143). Bei Busch lag die Punktprävalenz einer Depression in der Normalbevölkerung bei 10,2% der Frauen und 6,1% der Männer (144). Der Unterschied zwischen Männern und

Frauen, bezüglich des Auftretens von Depressionen, war in unserer Studie zwar nicht signifikant, jedoch hatten Frauen immer noch einen 5% höheren Anteil an Depressionen als Männer. Die nicht gegebene Signifikanz entspringt von daher wahrscheinlich der zu geringen Stichprobenzahl. Demzufolge kann man, in Einklang mit Ergebnissen der Literatur bezüglich der Normalbevölkerung, von einem klinisch relevanten Unterschied des Auftretens von Depressionen bei männlichen und weiblichen MB Patienten zu Ungunsten der Frauen ausgehen.

In unserer Studie litten Mittelmeeranrainer signifikant häufiger unter Depressionen als Kaukasier (50% vs. 24%;  $p = 0.034$ ). Bei Yetkin lag die Punktprävalenz bei weiblichen Mittelmeeranrainern bei 32% (142). Dies ist zwar geringer als der Anteil an Mittelmeeranrainern mit Depressionen, den wir in unserer Studie feststellen konnten, jedoch im Vergleich zu Normalbevölkerung immer noch deutlich erhöht. Die Prävalenz einer Depression in der Normalbevölkerung liegt bei Mittelmeeranrainern und vergleichbaren ethnischen Gruppen zwischen 4,1% und 8,2% (145, 146). Die Prävalenz einer Depression in der Normalbevölkerung in Deutschland liegt zwischen 3,0% und 9,9%, je nachdem, ob man von der Punktprävalenz, der 12-Monatsprävalenz oder der Lebenszeitprävalenz ausgeht (101, 144, 147).

Eine Studie von Krysiak, mit einem ähnlichen Studiendesign wie unsere, erläutert den Einfluss von Metformin auf Sexualfunktion und Depression bei Diabetes Mellitus Patientinnen. Genau wie bei uns wurde dafür der FSFI für Frauen zur Feststellung einer SD und der BDI für Depressionen verwendet. Die Prävalenz für Depressionen lag bei Frauen mit Diabetes bei 12%, mit Prädiabetes bei 10% und in der Kontrollgruppe bei 2%. Die Prävalenz für SD lag bei Frauen mit Diabetes bei 55%, mit Prädiabetes bei 38% und in der Kontrollgruppe bei 10% (148). Damit liegt die von uns gefundene Rate an Depressionen bei MB Patienten deutlich oberhalb der Häufigkeit von Depressionen bei Diabetes Patienten. Weiterhin liegt die Punktzahl im BDI bei MB Patienten auf einem ähnlichen Level wie bei Diabetes Patienten. Wir konnten ebenfalls nachweisen, dass Depressionen, sowohl bei MB als auch bei Diabetes Patienten, häufiger bei Frauen auftreten. Im Vergleich mit der Studie

von Krysiak lag die Prävalenz einer SD bei Frauen mit MB (43,5%) niedriger als bei Frauen mit Diabetes, jedoch höher als bei Frauen mit Prädiabetes oder in der Kontrollgruppe.

Die von uns gezeigte Prävalenz von Depressionen bei MB Patienten liegt auch über der Prävalenz von Depressionen bei Krebserkrankungen im Allgemeinen. Genauer betrachtet zeigten MB Patienten sogar ähnlich häufig Depressionen wie metastasierte Krebspatienten in den letzten drei Monaten vor dem Lebensende (149-155).

Van Exel zeigte in einer Studie Prävalenz von Depressionen bei Patienten mit SLE im Vergleich zur Normalbevölkerung. Dazu wurden 102 Patienten mithilfe des BDI befragt. Dabei hatten Patienten mit SLE signifikant höhere Punktzahlen im BDI (10,1 vs. 5,6 Punkte;  $p = < 0.001$ ). Auch die Prävalenz lag bei SLE Patienten höher als in der Normalbevölkerung (16,6% vs 6,7%;  $p < 0,1$ ) (156).

Bezüglich der Häufigkeit von Depressionen bei 102 Patienten mit RA zeigte Imran unter Verwendung des BDI eine Prävalenz von 75%. Von allen Patienten zeigten 41,1% eine moderate bis schwere Depression (157). Cabrera-Marroquin fand eine Prävalenz von 41% Depressionen bei Patienten mit RA (158).

In einer Metaanalyse von Thombs wurden 8 Studien zur Häufigkeit von Depressionen im Rahmen der Systemischen Sklerodermie abgebildet. Dabei verwendeten 4 Studien den BDI und 4 weitere Studien andere Tests für Depressionen. Es zeigte sich eine Prävalenz für Depressionen von 46% bis 65% bei den Patienten, die mit dem BDI befragt wurden (159).

Die Ergebnisse unserer Studie ergaben sowohl bei MB Patienten aus den Mittelmeeraanrainerstaaten als auch aus Deutschland eine stark erhöhte Prävalenz für Depressionen im Vergleich zur jeweiligen Normalbevölkerung. Des Weiteren legt unsere Studie dar, dass die Prävalenz für Depressionen bei Mittelmeeraanrainern signifikant höher ist als bei Kaukasiern und dass weibliche MB Patientinnen häufiger von Depressionen betroffen sind als Männer. Im Vergleich mit anderen chronischen Erkrankungen zeigen sich bei MB häufiger Depressionen als bei Diabetes Patienten. Außerdem konnten wir feststellen,

dass Depressionen bei MB Patienten sogar sehr viel häufiger vorkamen als bei Krebspatienten insgesamt und eine ähnliche Prävalenz aufwiesen wie bei metastasierten Krebspatienten in den letzten 3 Monaten vor dem Lebensende. Verglichen mit anderen rheumatologischen Erkrankung kommen Depressionen bei MB häufiger vor als bei SLE, jedoch seltener als bei Systemischer Sklerodermie und viel seltener als bei Rheumatoider Arthritis. Damit scheint der MB einen eindeutig negativen Einfluss auf den psychischen Status der Betroffenen zu haben.

Zwischen dem Auftreten von Depression und SD bestand eine signifikante negative Korrelation die besagt, dass je höher die Punktzahl im BDI war, desto niedriger war die Punktzahl im IIEF. Diese signifikante negative Korrelation ( $p = 0.013$ ) bestand auch bei den Frauen. Dieses Ergebnis konnte in einer Studie von Kocak bestätigt werden. Dort zeigte sich ebenfalls eine signifikante negative Korrelation zwischen BDI und FSFI (133).

Auch diese Beobachtung stützt die These, dass weibliche MB Patientinnen mit zunehmender Stärke einer Depression eine zunehmend stärkere SD aufweisen oder dass MB Patientinnen mit zunehmend schwererer SD eine zunehmend stärkere Depression aufweisen. Beide Korrelationen suggerierten einen Zusammenhang, deuteten jedoch nicht daraufhin, welche Variable die andere mehr beeinflusst oder ob sich beide Variablen sogar gegenseitig beeinflussen. Insgesamt schienen sich Depressionen und die SD bei MB Patienten gegenseitig in Häufigkeit und Schweregrad zu verstärken.

Die in unserer Studie beobachteten klinischen Symptome und deren Häufigkeit stimmten mit denen in der Literatur und in diversen Einzel- sowie Metastudien nachgewiesenen Ergebnissen überein. (2, 160, 161)

Unseren Ergebnissen zufolge treten genitale Aphtosen signifikant häufiger bei Frauen als bei Männern auf. Das erhöhte Risiko einer genitalen Aphtose für Frauen konnte auch in einer Metaanalyse von Bonitsis festgestellt werden. Dort wurden klinische Daten von 747 MB Patienten verwendet (162). Bei Tursen traten genitale Aphten ebenfalls häufiger bei Frauen als bei Männern auf (91%

vs. 85,6%). In dieser Studie wurden retrospektiv die Häufigkeiten klinischer Symptome des MB der Universität Ankara ausgewertet (163). In unserer Studie litten Patienten, die eine SD hatten, signifikant häufiger an einer genitalen Aphtose (87,5% vs. 66,2%). Vergleichsstudien zur Korrelationen zwischen SD und genitaler Aphtose gibt es bisher nicht. Hier erscheint jedoch ein Zusammenhang durchaus logisch und nachvollziehbar.

Die gehäufte Augenbeteiligung bei Männern gegenüber Frauen, die in unserer Studie gefunden wurde, wird durch mehrere Quellen der Literatur bestätigt. Pipitone (164) beschrieb in einer Studie aus 2004 ein häufigeres Auftreten von Uveitiden bei männlichen MB Patienten, ebenso Zeidan 2016 (160). In einer chinesischen Studie von 2008 fand sich ein erhöhtes Risiko für einen Visusverlust bei männlichen MB Patienten (165). Weiterhin wies Tursen in einer geschlechterspezifischen Studie aus der Türkei auf eine erhöhte Augenbeteiligung bei Männern hin (163). Eine Metanalyse aus Deutschland von 2015 konnte diesen Zusammenhang ebenfalls nachweisen (162).

Männer waren in unserer Arbeit signifikant häufiger HLA-B51 positiv als Frauen (70,2% vs. 44,2%,  $p = 0.009$ ). Diese Beobachtung konnte bisher in der Literatur nicht bestätigt werden (162).

Die Ergebnisse unserer Studie belegen, im Einklang mit Beobachtungen anderer Einzelstudien und Metanalysen, die geschlechtsspezifischen Variationen der Häufigkeiten von Symptomen.

Raucher zeigten in unserer Studie häufiger eine SD als Nichtraucher. Eine geringere Prävalenz von oralen oder genitalen Aphtosen bei Rauchern, wie sie in der Literatur beschrieben ist, konnten wir in unserer Studie nicht nachweisen. Kaklamani berichtete, dass Raucher eine geringere Prävalenz für eine rekurrende orale Aphtose aufwiesen als Nichtraucher (166). Soy zeigte in einer Studie mit 50 asymptomatischen Rauchern und 60 asymptomatischen Nichtrauchern, dass in der Gruppe der Raucher eine Woche nachdem sie das Rauchen eingestellt hatten bei 65,9% eine orale Aphtose auftrat. In der Gruppe der Nichtraucher traten innerhalb dieser Woche nur bei 25% eine orale Aphtose auf ( $p = 0.0002$ ). Man geht davon aus, dass das Einstellen des Rauchens bei

MB Patienten das Auftreten mukokutaner Läsionen und im besonderen Maße der oralen Aphthose begünstigt (167). Andere Studien bestätigen ebenfalls, dass eine orale Aphthose, auch unabhängig vom MB, bei Rauchern seltener auftritt. Daher wird ein suppressiver Effekt des Rauchens auf die orale Aphthose vermutet (168, 169). Dies lässt den Schluss zu, dass mukokutane Läsionen und speziell die orale Aphthose bei Rauchern mit MB seltener auftreten.

Ein negativer Effekt des Rauchens auf die Sexualfunktion schien hier jedoch zu überwiegen, da Raucherinnen mit MB in unserer Studie häufiger an einer SD litten als Nichtraucherinnen. Dieser Zusammenhang zwischen regelmäßigem Nikotinabusus und erhöhten Raten sexueller Dysfunktion bei weiblichen MB Patienten wurde in unserer Studie erstmals beschrieben. Raucherinnen zeigten dabei signifikant häufiger Zeichen einer SD als Nichtraucherinnen (75% vs 39,3%;  $p = 0.038$ ). Eine Studie von Cayan hingegen konnte keinen Zusammenhang zwischen regelmäßigem Nikotinabusus und der SD feststellen (132). Lewis berichtet zwar von Rauchen als unabhängigem Risikofaktor für erektile Dysfunktion bei Männern, konnte aber in seiner Studie von 2004 keinen Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und SD in der Normalbevölkerung nachweisen (170). Von Phillips wird ein negativer Effekt des Rauchens auf die Erregungsfähigkeit der Frau vermutet (171).

Unsere Ergebnisse deuten daraufhin, dass regelmäßiger GV einen positiven Einfluss auf die Häufigkeit der genitalen Aphthose, das Auftreten von Schmerzen während des GV selbst und auf das allgemeine Wohlbefinden haben und damit zumindest subjektiv den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

Nach statistischer Auswertung unserer Daten und dem Vergleich dieser mit Ergebnissen der Literatur, speziell zum Thema MB im Zusammenhang mit SD und Depressionen, konnten wir eruieren, dass die beiden Letzteren sich einerseits gegenseitig in ihrer Ausprägung verstärken. Dabei scheint die Depression einen stärkeren Einfluss auf die Schwere der SD zu haben als umgekehrt.

Limitiert wird unsere Arbeit durch die relativ kleine Fallzahl von 106 und die Beteiligung von nur ca. 45,7% der möglichen Teilnehmer der Behcet-Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen. Ferner konnten nicht alle Patientendaten ausgewertet werden, da jeweils 7,5% der Fragebögen zur SD und zur Depression nicht ausreichend ausgefüllt wurden. Auch können Fragebögen lediglich einen Hinweis auf eine Erkrankung wie SD oder Depressionen geben und niemals eine ausführliche Anamnese und Diagnostik ersetzen. Hinzu kommt, dass der MB in Deutschland eine relativ seltene Erkrankung darstellt und Symptomkomplexe wie SD und Depression neben MB viele weitere Einflussfaktoren besitzen. Dennoch stellt unsere Arbeit erstmals prospektiv Daten zu SD und Depression bei einem gut untersuchten und definierten Kollektiv an Behcet Patienten aus Deutschland zur Verfügung. Erstmals wurden hierbei auch Unterschiede zwischen kaukasischen Patienten und Mittelmeerrainern untersucht.

Da die SD und die Depression ein allgemeines Problem sowohl für MB Patienten selbst, als auch für deren behandelnde Ärzte ist, ziehen wir den Schluss, dass beiden Symptomkomplexen während der Behandlung von MB Patienten zu einem möglichst frühen Zeitpunkt entsprechende Aufmerksamkeit zugetragen werden sollte. Im Sinne dessen sollten Patienten von ärztlicher Seite aktiv auf Probleme der sexuellen Funktion angesprochen werden. Weiterhin sollte das Thema SD im Rahmen chronischer Erkrankungen, speziell des MB, von vorneherein aufgeklärt und vom behandelten Arzt enttabuisiert werden, um einer Aggravation schon vorhandener Störungen der Sexualität beziehungsweise der Manifestation einer solchen vorzubeugen. Um diese Aufgaben zu erleichtern liefert unsere Arbeit, in Einklang mit Daten der Literatur, ein wissenschaftliches Fundament, auf dem etwaige sexuelle Störungen diskutiert werden können. Weiterhin war ein sekundäres Ziel der Arbeit Daten zum Thema Depressionen im Zusammenhang mit MB zu erheben, auf deren Grundlage sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten eine erhöhte Sensibilität und Offenheit für eben diese geschaffen werden sollte. Dies soll MB Patienten dazu verhelfen, möglichst früh eine weitere Abklärung etwaiger

Depressionen zu erhalten. Außerdem leistet unsere Studie einen Beitrag dazu die Themen SD und Depression, besonders im Rahmen chronischer Erkrankungen, etwas mehr in den Fokus der Öffentlichkeit zu rücken, um eine verstärkt wissenschaftliche Diskussion beider Probleme unter Forschern, Ärzten und in der Gesellschaft zu ermöglichen.

Für die praktische Arbeit in unserer Behcet Ambulanz könnte dies bedeuten MB Patienten bei Erstdiagnose und dann in regelmäßigen Abständen orientierend in Richtung einer Depression zu anamnestizieren. Ein zeitökonomisches adäquates Verfahren für diesen Zweck könnte der Zwei-Fragen-Test für unipolare Depressionen darstellen (Sensitivität = 96%, Spezifität = 57%) (172). Sollte dieser sich als positiv ausfallen ggf. eine Überweisung an einen Spezialisten erfolgen Weiterhin sollte vom Arzt aktiv erfragt werden, ob Probleme einer sexuellen Dysfunktion bestehen. Sollte dies der Fall sein, könnten im weiteren Verlauf der IIEF für Männer und der FSFI für Frauen an den jeweiligen Patienten ausgegeben werden. Falls sich eine SD erhärten würde, sollte auch hier mit dem Patienten eine interdisziplinäre Behandlung mit den Fachbereichen Urologie, respektive Gynäkologie erörtert werden, um eine Therapieentscheidung zu treffen.

## Zusammenfassung

Unsere Studie diente primär zur Bestimmung der Prävalenz der SD und sekundär zur Erfassung epidemiologischer Daten zu Depressionen und klinischen Symptomen des MB aus einem Patientenkollektiv von 106 MB Patienten. Jeweils 50% der Patienten stammten aus den Mittelmeeranrainerstaaten oder waren kaukasischer Herkunft und hatten ein Durchschnittsalter von 40,5 Lebensjahren. Das Verhältnis von Frauen zu Männern lag bei 56,6% vs. 43,4%.

Die Patienten wurden mithilfe der standardisierten Fragebögen FSFI und IIEF zur SD und mit Hilfe des BDI zu Depressionen befragt. Des Weiteren wurde mit einem selbstentworfenen Fragebogen Items über Alter, Geschlecht, Herkunft, Bildungsstand, eventuelle Schwangerschaften und vorhandene Kinder, Rauchgewohnheiten sowie Auswirkungen des Sexualverhaltens auf den Verlauf der Krankheit innerhalb der letzten 6 Monate erfragt. Da der IIEF für Männer keine Schmerzdomäne berücksichtigt, wurde diese in diesem Fragebogen zusätzlich mit einbezogen.

Eine SD fand sich bei 24,5% der MB Patienten unserer Studie. Als Grund für fehlenden GV gaben 36,4% der Teilnehmer (n = 20) Beschwerden im Rahmen des MB an. Männer litten in unserer Studie zu 6,9% an einer SD, wobei hier 51,7% eine isolierte Erektionsstörung aufwiesen. Frauen zeigten insgesamt mit 50% signifikant häufiger eine SD als Männer ( $p < 0.001$ ), wobei Mittelmeeranrainerinnen signifikant häufiger an einer SD litten als Kaukasierinnen (75% vs. 33,3%;  $p = 0.024$ ).

Aus unseren Daten konnten wir schließen, dass Depressionen mit 34,5% Prävalenz bei MB Patienten häufiger als in der Normalbevölkerung vorkommen. Unsere Beobachtungen zeigen außerdem, dass Mittelmeeranrainer mit 50% signifikant häufiger Zeichen einer Depression aufweisen, sowohl als Kaukasier in der Vergleichsgruppe, als auch Mittelmeeranrainer der Normalbevölkerung.

Die Prävalenz einer SD bei Männern unserer Studie (6,9%) war im Vergleich zur Literatur plausibel, jedoch im Gegensatz zu anderen chronischen Erkrankungen bei MB Patienten nicht erhöht. Der Anteil der Männer, die eine eingeschränkte Fähigkeit haben eine Erektion zu bekommen oder Aufrecht zu erhalten, lag bei den MB Patienten jedoch deutlich höher als in der Normalbevölkerung. Dies deutete daraufhin, dass der MB auch einen negativen Einfluss auf die Erektionsfähigkeit und damit die körperliche Seite der Sexualfunktion hat.

Insgesamt schien die SD bei MB Patientinnen häufiger vorzukommen als bei Frauen der Normalbevölkerung, jedoch ähnlich häufig oder seltener als bei Patientinnen mit anderen chronischen Erkrankungen (Krebs, Diabetes). Im Vergleich zu anderen rheumatologischen Erkrankungen wie Lupus erythematodes oder Antiphospholipid-Syndrom war eine SD bei MB Patientinnen insgesamt jedoch sehr viel häufiger.

Die von uns gefundene Prävalenz der Depression bei MB Patienten (34,5%) lag deutlich über der Lebenszeitprävalenz, der 12-Monats-Prävalenz und der Punktprävalenz der Normalbevölkerung. Damit scheint der MB einen negativen Einfluss auf den psychischen Status der Betroffenen zu haben.

Zusammengenommen weisen unsere Ergebnisse bezüglich Depressionen und der SD bei MB darauf hin, dass sich beide Symptomkomplexe in ihrer Schwere gegenseitig verstärken und synergistisch einen negativen Einfluss auf den Verlauf des MB ausüben.

Sowohl Depressionen als auch sexuelle Dysfunktion stellen ein allgegenwärtiges Problem bei MB Patienten dar. Diesen Problemen sollte im Zuge der ärztlichen Behandlung frühestmöglich Sorge getragen werden, um eine adäquate Behandlung zu ermöglichen. Weiterhin soll diese Arbeit einen Beitrag zu einer erhöhten Sensibilität und Offenheit für die Themen Depression und Sexuelle Dysfunktion im Zuge chronischer Erkrankungen bei Patienten, Ärzten und in der öffentlichen Diskussion leisten. In diesem Sinne wäre weitere Forschungsarbeit notwendig und wünschenswert.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Zouboulis CC KK, Bratzke B, Orfanos CE. [Adamantiades-Behçet disease: necrotizing systemic vasculitis with a fatal outcome]. *Hautarzt*. 1991 Jul;42(7)::451-4. German.
2. Zouboulis. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Ann Med Interne (Paris)*. 1999;150(6):488-98.
3. Ando K, Fujino Y, Hijikata K, Izawa Y, Masuda K. Epidemiological features and visual prognosis of Behçet's disease. *Japanese journal of ophthalmology*. 1999;43(4):312-7.
4. Shimizu T, Ehrlich GE, Inaba G, Hayashi K. Behçet disease (Behçet syndrome). *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1979;8(4):223-60.
5. Seyahi E, Yurdakul S. Behçet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*. 2011;3(1):e2011026.
6. Zouboulis CC, Kotter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, et al. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):411-22.
7. Papoutsis NG, Abdel-Naser MB, Altenburg A, Orawa H, Kotter I, Krause L, et al. Prevalence of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and the municipality of Berlin: results of a nationwide survey. *Clinical and experimental rheumatology*. 2006;24(5 Suppl 42):S125.
8. O'Neill T, Rigby, AS, McHugh, S et al. Regional differences in clinical manifestations of Behçet's Disease. Wechsler B, Godeau P (Eds) *Behçet's Disease, Excerpta Medica International Congress Series 1037*, Elsevier Science, Amsterdam. 1993:159–63.
9. Krause I, Uziel Y, Guedj D, Mukamel M, Molad Y, Amit M, et al. Mode of presentation and multisystem involvement in Behçet's disease: the influence of sex and age of disease onset. *The Journal of rheumatology*. 1998;25(8):1566-9.
10. Yesilot N GO, Baykan B, Eraksoy M, Serdaroglu P, Akman-Demir G. Spinal cord involvement in neuro-Behçet's disease. *Book of Abstracts 10th International Congress on Behçet's disease, Berlin 2002*:Abs no: 108.
11. Keogan MT. *Clinical Immunology Review Series: an approach to the patient with recurrent orogenital ulceration, including Behçet's syndrome*. *Clinical and experimental immunology*. 2009;156(1):1-11.
12. Krause I, Rosen Y, Kaplan I, Milo G, Guedj D, Molad Y, et al. Recurrent aphthous stomatitis in Behçet's disease: clinical features and correlation with systemic disease expression and severity. *Journal of oral pathology & medicine : official publication of the International Association of Oral Pathologists and the American Academy of Oral Pathology*. 1999;28(5):193-6.
13. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*. 1990;335(8697):1078-80.
14. Ammann AJ, Johnson A, Fyfe GA, Leonards R, Wara DW, Cowan MJ. Behçet syndrome. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(1):41-3.
15. Belenguer-Guallar I, Jimenez-Soriano Y, Claramunt-Lozano A. Treatment of recurrent aphthous stomatitis. A literature review. *Journal of clinical and experimental dentistry*. 2014;6(2):e168-74.

16. Liang MW, Neoh CY. Oral aphthosis: management gaps and recent advances. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*. 2012;41(10):463-70.
17. Ekmekci P, Boyvat A, Ozdemir E, Gurler A, Gurgey E. Is long term observation of patients with recurrent aphthous stomatitis necessary? *Clinical follow-up of 1238 cases. Advances in experimental medicine and biology*. 2003;528:127-30.
18. Main DM, Chamberlain MA. Clinical differentiation of oral ulceration in Behcet's disease. *British journal of rheumatology*. 1992;31(11):767-70.
19. Bang D, Hur W, Lee ES, Lee S. Prognosis and clinical relevance of recurrent oral ulceration in Behcet's disease. *The Journal of dermatology*. 1995;22(12):926-9.
20. Gurler A, Boyvat A, Tursen U. Clinical manifestations of Behcet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):423-7.
21. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei medical journal*. 2007;48(4):573-85.
22. Ghate JV, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999;40(1):1-18; quiz 9-20.
23. Schreiner DT, Jorizzo JL. Behcet's disease and complex aphthosis. *Dermatologic clinics*. 1987;5(4):769-78.
24. Chajek T, Fainaru M. Behcet's disease. Report of 41 cases and a review of the literature. *Medicine*. 1975;54(3):179-96.
25. Kaklamani VG TA, Markomichelakis N, Papazoglou S, Kaklamanis PH. The effect of nicotine on the clinical features of Adamantiades-Behçet's disease. *Book of Abstracts 10th International Congress on Behçet's disease, Berlin*. 2002:Abs no: 15.
26. Ayata EM CA, Melikoglu M, Hamuryudan V, Yazici H. The effect of smoking on oral ulcers (OU) of Behçet's syndrome (BS). *Book of Abstracts 10th International Congress on Behçet's disease, Berlin*. 2002:Abs no: 73.
27. Ajili F, Bellakhal S, Ben Abdelhafidh N, Mrabet A, Zouari B, Maalej A, et al. [Characteristics of ocular involvement in Behcet disease in Tunisia: Monocentric study and review of literature]. *Pathologie-biologie*. 2015;63(2):85-90.
28. al-Aboosi MM, al Salem M, Saadeh A, al-Jamal M, Hijawi M, Khammash M, et al. Behcet's disease: clinical study of Jordanian patients. *International journal of dermatology*. 1996;35(9):623-5.
29. Hamdan A, Mansour W, Uthman I, Masri AF, Nasr F, Arayssi T. Behcet's disease in Lebanon: clinical profile, severity and two-decade comparison. *Clin Rheumatol*. 2006;25(3):364-7.
30. Accorinti M, Pirraglia MP, Paroli MP, Priori R, Conti F, Pivetti-Pezzi P. Infliximab treatment for ocular and extraocular manifestations of Behcet's disease. *Japanese journal of ophthalmology*. 2007;51(3):191-6.
31. Virginia G, Kaklamania GV, Phaeton G, Kaklamanisc et al. Behçet's Disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998;27(4):197-217.
32. Block-Michael E NR. International Uveitis Study Group recommendations for the evaluation of intraocular inflammatory disease. *American journal of ophthalmology*. 1987;103:234-5. .

33. Ozdemir H, Atilla H, Atilla S, Isik S, Zilelioglu G. Diagnosis of ocular involvement in Behcet's disease: value of spectral and color Doppler sonography. *AJR American journal of roentgenology*. 1995;164(5):1223-7.
34. Serdaroglu P, Yazici H, Ozdemir C, Yurdakul S, Bahar S, Aktin E. Neurologic involvement in Behcet's syndrome. A prospective study. *Archives of neurology*. 1989;46(3):265-9.
35. Hazleman BL. Rheumatic disorders of the eye and the various structures involved. *British journal of rheumatology*. 1996;35(3):258-68.
36. Arbesfeld SJ, Kurban AK. Behcet's disease. New perspectives on an enigmatic syndrome. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1988;19(5 Pt 1):767-79.
37. Kontogiannis V, Powell RJ. Behcet's disease. *Postgraduate medical journal*. 2000;76(900):629-37.
38. Alpsoy E, Aktekin M, Er H, Durusoy C, Yilmaz E. A randomized, controlled and blinded study of papulopustular lesions in Turkish Behcet's patients. *International journal of dermatology*. 1998;37(11):839-42.
39. Jorizzo JL, Abernethy JL, White WL, Mangelsdorf HC, Zouboulis CC, Sarica R, et al. Mucocutaneous criteria for the diagnosis of Behcet's disease: an analysis of clinicopathologic data from multiple international centers. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(6):968-76.
40. Alpsoy E, Uzun S, Akman A, Acar MA, Memisoglu HR, Basaran E. Histological and immunofluorescence findings of non-follicular papulopustular lesions in patients with Behcet's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003;17(5):521-4.
41. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum--like lesions in Behcet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *The American Journal of dermatopathology*. 2000;22(5):379-90.
42. Demircioglu FF, Boke E, Demircin M, Dagsali S, Kucukali T. Abdominal aortic aneurysm with inferior vena cava obstruction: case report. *Angiology*. 1989;40(3):227-32.
43. Altac M, Tuzun Y, Yurdakul S, Binyildiz P, Yazici H. The validity of the pathergy test (non-specific skin hyperreactivity) in Behcet's disease: a double-blind study by independent observers. *Acta dermato-venereologica*. 1982;62(2):158-9.
44. Davies PG, Fordham JN, Kirwan JR, Barnes CG, Dinning WJ. The pathergy test and Behcet's syndrome in Britain. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(1):70-3.
45. Yazici H, Chamberlain MA, Tuzun Y, Yurdakul S, Muftuoglu A. A comparative study of the pathergy reaction among Turkish and British patients with Behcet's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 1984;43(1):74-5.
46. Ergun T, Gurbuz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behcet's disease. *International journal of dermatology*. 1998;37(12):929-33.
47. Jorizzo JL, Solomon AR, Cavallo T. Behcet's syndrome. Immunopathologic and histopathologic assessment of pathergy lesions is useful in diagnosis and follow-up. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 1985;109(8):747-51.

48. Fresko I, Yazici H, Bayramicli M, Yurdakul S, Mat C. Effect of surgical cleaning of the skin on the pathergy phenomenon in Behcet's syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 1993;52(8):619-20.
49. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *Journal of Korean medical science*. 2002;17(3):371-4.
50. Koc Y, Gullu I, Akpek G, Akpolat T, Kansu E, Kiraz S, et al. Vascular involvement in Behcet's disease. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(3):402-10.
51. Kansu E, Ozer FL, Akalin E, Guler Y, Zileli T, Tanman E, et al. Behcet's syndrome with obstruction of the venae cavae. A report of seven cases. *The Quarterly journal of medicine*. 1972;41(162):151-68.
52. Harman E, Sayarlioglu M, Harman M, Sayarlioglu H. The evaluation of coagulation parameters and vessel involvement in Behcet' s disease. A clinical experience of Behcet' s disease: study of 152 cases. *Acta medica Iranica*. 2013;51(4):215-23.
53. Lie JT. Vascular involvement in Behcet's disease: arterial and venous and vessels of all sizes. *The Journal of rheumatology*. 1992;19(3):341-3.
54. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behcet's disease. *The New England journal of medicine*. 1999;341(17):1284-91.
55. Zouboulis CC, Vaiopoulos G, Marcomichelakis N, Palimeris G, Markidou I, Thouas B, et al. Onset signs, clinical course, prognosis, treatment and outcome of adult patients with Adamantiades-Behcet's disease in Greece. *Clinical and experimental rheumatology*. 2003;21(4 Suppl 30):S19-26.
56. Calguneri M, Kiraz S, Ertenli I, Benekli M, Karaarslan Y, Celik I. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behcet's disease. A randomized clinical trial. *Arthritis and rheumatism*. 1996;39(12):2062-5.
57. Yurdakul S, Yazici H, Tuzun Y, Pazarli H, Yalcin B, Altac M, et al. The arthritis of Behcet's disease: a prospective study. *Annals of the rheumatic diseases*. 1983;42(5):505-15.
58. Mason RM, Barnes CG. Behcet's syndrome with arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1969;28(2):95-103.
59. Alpsoy E, Donmez L, Onder M, Gunasti S, Usta A, Karıncaoglu Y, et al. Clinical features and natural course of Behcet's disease in 661 cases: a multicentre study. *The British journal of dermatology*. 2007;157(5):901-6.
60. Sands BE. From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1518-32.
61. Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, 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*. 2003;82(1):60-76.
62. Siva A, Altintas A, Saip S. Behcet's syndrome and the nervous system. *Current opinion in neurology*. 2004;17(3):347-57.
63. Akbulut L, Gur G, Bodur H, Alli N, Borman P. Peripheral neuropathy in Behcet disease: an electroneurophysiological study. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1240-4.

64. Borhani Haghighi A, Aflaki E, Ketabchi L. The prevalence and characteristics of different types of headache in patients with Behcet's disease, a case-control study. *Headache*. 2008;48(3):424-9.
65. Uzunaslán D, Saygin C, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. No appreciable decrease in fertility in Behcet's syndrome. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2014;53(5):828-33.
66. Saygin C, Uzunaslán D, Hatemi G, Tascilar K, Yazici H. FRI0364 Fertility in behçet's syndrome: structured interview in a multidisciplinary center. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(Suppl 3):A496.
67. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, et al. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behcet's disease and spondyloarthritis on anti-Mullerian hormone levels. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(9):1709-12.
68. Tiseo BC, Cocuzza M, Bonfa E, Srougi M, Silva CA. Male fertility potential alteration in rheumatic diseases: a systematic review. *International braz j urol : official journal of the Brazilian Society of Urology*. 2016;42(1):11-21.
69. A. Nadji FS, A.R. Jamshidi and F. Davatchi, Department of Rheumatology, Shariati Hospital, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran Behcet's disease and Pregnancy. *International Conference on Behçet's Disease Revue du Rhumatisme, English Edition*. 1996;63:536.
70. Bang D, Chun YS, Haam IB, Lee ES, Lee S. The influence of pregnancy on Behcet's disease. *Yonsei medical journal*. 1997;38(6):437-43.
71. Marsal S, Falga C, Simeon CP, Vilardell M, Bosch JA. Behcet's disease and pregnancy relationship study. *British journal of rheumatology*. 1997;36(2):234-8.
72. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunasti S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behcet's disease: A controlled multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(4):579-84.
73. Hamzaoui A, Houman MH, Massouadia M, Ben Salem T, Khanfir MS, Ben Ghorbel I, et al. Contribution of Hla-B51 in the susceptibility and specific clinical features of Behcet's disease in Tunisian patients. *European journal of internal medicine*. 2012;23(4):347-9.
74. Ohno S, Ohguchi M, Hirose S, Matsuda H, Wakisaka A, Aizawa M. Close association of HLA-Bw51 with Behcet's disease. *Archives of ophthalmology (Chicago, Ill : 1960)*. 1982;100(9):1455-8.
75. Kaneko F, Togashi A, Saito S, Sakuma H, Oyama N, Nakamura K, et al. Behcet's disease (Adamantiades-Behcet's disease). *Clinical & developmental immunology*. 2011;2011:681956.
76. Mizuki N, Meguro A, Tohnai I, Gul A, Ohno S, Mizuki N. Association of Major Histocompatibility Complex Class I Chain-Related Gene A and HLA-B Alleles with Behcet's Disease in Turkey. *Japanese journal of ophthalmology*. 2007;51(6):431-6.
77. Houman MH, Bel Feki N. [Pathophysiology of Behcet's disease]. *La Revue de medecine interne / fondee par la Societe nationale francaise de medecine interne*. 2014;35(2):90-6.

78. Acikgoz N, Ermis N, Yagmur J, Cansel M, Karıncaoglu Y, Atas H, et al. Elevated oxidative stress markers and its relationship with endothelial dysfunction in Behcet disease. *Angiology*. 2011;62(4):296-300.
79. Marta M SE, Coutinho E, Silva AM, Correia J, Vasconcelos C, Giovannoni G. The role of infections in Behçet disease and neuro-Behçet syndrome. *Autoimmun Rev*. 2015 Jul;14(7):609-15.
80. Consolandi C, Turrone S, Emmi G, Severgnini M, Fiori J, Peano C, et al. Behcet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmunity reviews*. 2015;14(4):269-76.
81. Gul A, Ozbek U, Ozturk C, Inanc M, Konice M, Ozcelik T. Coagulation factor V gene mutation increases the risk of venous thrombosis in behcet's disease. *British journal of rheumatology*. 1996;35(11):1178-80.
82. Espinosa G, Font J, Tassies D, Vidaller A, Deulofeu R, Lopez-Soto A, et al. Vascular involvement in Behcet's disease: relation with thrombophilic factors, coagulation activation, and thrombomodulin. *The American journal of medicine*. 2002;112(1):37-43.
83. Toydemir PB, Elhan AH, Tukun A, Toydemir R, Gurler A, Tuzuner A, et al. Effects of factor V gene G1691A, methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T, and prothombin gene G20210A mutations on deep venous thrombogenesis in Behcet's disease. *The Journal of rheumatology*. 2000;27(12):2849-54.
84. Silingardi M, Salvarani C, Boiardi L, Accardo P, Iorio A, Olivieri I, et al. Factor V Leiden and prothrombin gene G20210A mutations in Italian patients with Behcet's disease and deep vein thrombosis. *Arthritis and rheumatism*. 2004;51(2):177-83.
85. Wagner G, Saenz de Tejada I. Update on male erectile dysfunction. *BMJ (Clinical research ed)*. 1998;316(7132):678-82.
86. al. Re. The international index of erectile function (IIEF):a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49(6):822-30.
87. Cantieni C, Gasser T. [Urological Diseases in Men and their Prevention]. *Praxis*. 2016;105(1):23-31.
88. Gross O, Sulser T, Eberli D. [Erectile and Ejaculatory Dysfunction]. *Praxis*. 2015;104(24):1337-41.
89. Gall H, Bahren W, Holzki G, Scherb W, Sparwasser C, Ziegler U. [Results of multidisciplinary assessment of patients with erectile dysfunction]. *Der Hautarzt; Zeitschrift fur Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 1990;41(7):353-9.
90. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, McKinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *The Journal of urology*. 1994;151(1):54-61.
91. Rosen. The Female Sexual Function Index (FSFI):A Multidimensional Self-Report Instrument for the Assessment of Female Sexual Function. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(2):191-208.
92. Korda JB. [Female sexual dysfunction]. *Der Urologe Ausg A*. 2008;47(1):77-89; quiz 90-1.

93. Moreira ED, Glasser DB, Nicolosi A, Duarte FG, Gingell C. Sexual problems and help-seeking behaviour in adults in the United Kingdom and continental Europe. *BJU international*. 2008;101(8):1005-11.
94. West SL, D'Aloisio AA, Agans RP, Kalsbeek WD, Borisov NN, Thorp JM. Prevalence of low sexual desire and hypoactive sexual desire disorder in a nationally representative sample of US women. *Archives of internal medicine*. 2008;168(13):1441-9.
95. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med*. 2006;3(2):212-22.
96. McCabe MP, Sharlip ID, Atalla E, Balon R, Fisher AD, Laumann E, et al. Definitions of Sexual Dysfunctions in Women and Men: A Consensus Statement From the Fourth International Consultation on Sexual Medicine 2015. *J Sex Med*. 2016;13(2):135-43.
97. Leiblum SR, Koochaki PE, Rodenberg CA, Barton IP, Rosen RC. Hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women: US results from the Women's International Study of Health and Sexuality (WISHeS). *Menopause (New York, NY)*. 2006;13(1):46-56.
98. Spijker J, Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA. Functional disability and depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2004;110(3):208-14.
99. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2004;184:386-92.
100. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science (New York, NY)*. 1996;274(5288):740-3.
101. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*. 2013;34:119-38.
102. Bank W. *World Development Report: Investing in Health Research Development*. Geneva, Switzerland: World Bank. 1993.
103. Ormel J, CeSjÜT, Sartorius N. The impact of psychopathology on disability and health perceptions, *Mental Illness in General Health Care: an International Study*. Chichester: Wiley. 1995:335-46.
104. APA. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington, DC: APA  
2000;(4th edn Text Revision) (DSM-IV-TR).
105. WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines*. Geneva, Switzerland: WHO. 1992.
106. Andrews G JR. *Management of Mental Disorders (UK edn, vol. 1)* Sydney. WHO Collaborating Centre for Mental Health and Substance Misuse. 1999.
107. Simon GE, Goldberg DP, Von Korff M, Ustun TB. Understanding cross-national differences in depression prevalence. *Psychological medicine*. 2002;32(4):585-94.

108. Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Jama*. 2003;289(23):3095-105.
109. Kupfer DJ. Long-term treatment of depression. *The Journal of clinical psychiatry*. 1991;52 Suppl:28-34.
110. Jacobi F, Höfler M, Meister W, Wittchen UH. Prävalenz, Erkennens- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen Eine bundesdeutsche Hausarztstudie. *Der Nervenarzt*. 2014;73(7):651-8.
111. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, Faravelli C, Greenwald S, Hwu HG, et al. Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *Jama*. 1996;276(4):293-9.
112. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
113. Kubin M, Wagner G, Fugl-Meyer AR. Epidemiology of erectile dysfunction. *Int J Impot Res*. 2003;15(1):63-71.
114. Ventegodt S. Sex and the quality of life in Denmark. *Archives of sexual behavior*. 1998;27(3):295-307.
115. Hiz O, Ediz L, Gulcu E, Tekeoglu I. Effects of Behcet's disease on sexual function and psychological status of male patients. *J Sex Med*. 2011;8(5):1426-33.
116. De Berardis G, Franciosi M, Belfiglio M, Di Nardo B, Greenfield S, Kaplan SH, et al. Erectile Dysfunction and Quality of Life in Type 2 Diabetic Patients. A serious problem too often overlooked. 2002;25(2):284-91.
117. Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *The Quarterly journal of medicine*. 1986;60(231):671-9.
118. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the 'Cologne Male Survey'. *Int J Impot Res*. 2000;12(6):305-11.
119. Meuleman EJ, Donkers LH, Robertson C, Keech M, Boyle P, Kiemeneij LA. [Erectile dysfunction: prevalence and effect on the quality of life; Boxmeer study]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2001;145(12):576-81.
120. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama*. 1999;281(6):537-44.
121. Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study. *The Medical journal of Australia*. 1999;171(7):353-7.
122. Abu Ali RM, Al Hajeri RM, Khader YS, Shegem NS, Ajlouni KM. Sexual Dysfunction in Jordanian Diabetic Women. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1580-1.
123. Doruk H, Akbay E, Çayan S, Akbay E, Bozlu M, Acar D. Effect of Diabetes Mellitus on Female Sexual Function and Risk Factors. *Archives of Andrology*. 2005;51(1):1-6.
124. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Giugliano D, Esposito K. Sexual dysfunction in women with cancer: a systematic review with meta-analysis of studies using the Female Sexual Function Index. *Endocrine*. 2016;54(2):329-41.
125. El Miedany Y, El Gaafary M, El Aroussy N, Youssef S, Ahmed I. Sexual dysfunction in rheumatoid arthritis patients: arthritis and beyond. *Clinical Rheumatology*. 2012;31(4):601-6.

126. Khnaba D, Rostom S, Lahlou R, Bahiri R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Sexual dysfunction and its determinants in Moroccan women with rheumatoid arthritis. *The Pan African Medical Journal*. 2016;24:16.
127. Schouffoer AA, van der Marel J, ter Kuile MM, Weijenborg PTM, Voskuyl A, Vliet Vlieland CW, et al. Impaired sexual function in women with systemic sclerosis: A cross-sectional study. *Arthritis Care & Research*. 2009;61(11):1601-8.
128. Ferreira CdC, Mota LMHd, Oliveira ACV, Carvalho JFd, Lima RAC, Simaan CK, et al. Frequência de disfunção sexual em mulheres com doenças reumáticas. *Revista Brasileira de Reumatologia*. 2013;53:41-6.
129. Bachmann GA, Leiblum SR, Grill J. Brief sexual inquiry in gynecologic practice. *Obstetrics and gynecology*. 1989;73(3 Pt 1):425-7.
130. Angst J. Sexual problems in healthy and depressed persons. *International clinical psychopharmacology*. 1998;13 Suppl 6:S1-4.
131. Read S, King M, Watson J. Sexual dysfunction in primary medical care: prevalence, characteristics and detection by the general practitioner. *Journal of public health medicine*. 1997;19(4):387-91.
132. Cayan S, Akbay E, Bozlu M, Canpolat B, Acar D, Ulusoy E. The prevalence of female sexual dysfunction and potential risk factors that may impair sexual function in Turkish women. *Urologia internationalis*. 2004;72(1):52-7.
133. Kocak M, Basar MM, Vahapoglu G, Mert HC, Gungor S. The effect of Behcet's disease on sexual function and psychiatric status of premenopausal women. *J Sex Med*. 2009;6(5):1341-8.
134. de Oliveira Ribeiro NP, de Mello Schier AR, Pessoa TM, Pereira VM, Machado S, Arias-Carrion O, et al. Depression as a comorbidity in Behcet's syndrome. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2014;13(6):1041-8.
135. Kessler RC, Birnbaum HG, Shahly V, Bromet E, Hwang I, McLaughlin KA, et al. Age differences in the prevalence and co-morbidity of DSM-IV major depressive episodes: results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. *Depression and anxiety*. 2010;27(4):351-64.
136. Ayuso-Mateos JL, Vazquez-Barquero JL, Dowrick C, Lehtinen V, Dalgard OS, Casey P, et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2001;179:308-16.
137. Taner E, Cosar B, Burhanoglu S, Calikoglu E, Onder M, Arikan Z. Depression and anxiety in patients with Behcet's disease compared with that in patients with psoriasis. *International journal of dermatology*. 2007;46(11):1118-24.
138. Ishchenko DA, Veltishchev DY, Alekberova ZS, Lisitsyna TA, Kovalevskaya OB, Seravina OF, et al. [Psychotraumatic factors and anxiety-depressive spectrum disorders in Behcet's disease: the interdisciplinary study]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni SS Korsakova / Ministerstvo zdravookhraneniia i meditsinskoi promyshlennosti Rossiiskoi Federatsii, Vserossiiskoe obshchestvo nevrologov [i] Vserossiiskoe obshchestvo psikihiat*. 2014;114(11):14-9.

139. Calikoglu E, Onder M, Cosar B, Candansayar S. Depression, Anxiety Levels and General Psychological Profile in Behçet's Disease. *Dermatology*. 2001;203(3):238-40.
140. Erberk-Ozen N, Birol AHU, Boratav C, Kocak M. Executive dysfunctions and depression in Behçet's disease without explicit neurological involvement. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2006;60(4):465-72.
141. Karlidag R, Unal S, Evereklioglu C, Sipahi B, Er H, Yologlu S. Stressful life events, anxiety, depression and coping mechanisms in patients with Behçet's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2003;17(6):670-5.
142. Yetkin DO, Celik O, Hatemi G, Kadioglu P. Sexual dysfunction and depression in premenopausal women with mucocutaneous Behçet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(4):463-8.
143. Kessler RC. Epidemiology of women and depression. *Journal of affective disorders*. 2003;74(1):5-13.
144. Busch MA, Maske UE, Ryl L, Schlack R, Hapke U. Prevalence of depressive symptoms and diagnosed depression among adults in Germany. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2013;56(5):733-9.
145. Topuzoglu A, Binbay T, Ulas H, Elbi H, Tanik FA, Zagli N, et al. The epidemiology of major depressive disorder and subthreshold depression in Izmir, Turkey: Prevalence, socioeconomic differences, impairment and help-seeking. *Journal of affective disorders*. 2015;181:78-86.
146. Sadeghirad B, Haghdoost AA, Amin-Esmaeili M, Ananloo ES, Ghaeli P, Rahimi-Movaghar A, et al. Epidemiology of major depressive disorder in iran: a systematic review and meta-analysis. *International journal of preventive medicine*. 2010;1(2):81-91.
147. Maske UE, Buttery AK, Beesdo-Baum K, Riedel-Heller S, Hapke U, Busch MA. Prevalence and correlates of DSM-IV-TR major depressive disorder, self-reported diagnosed depression and current depressive symptoms among adults in Germany. *Journal of affective disorders*. 2016;190:167-77.
148. Krysiak R, Drosdzol-Cop A, Skrzypulec-Plinta V, Okopien B. Sexual Functioning and Depressive Symptoms in Women with Diabetes and Prediabetes Receiving Metformin Therapy: A Pilot Study. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes : official journal, German Society of Endocrinology [and] German Diabetes Association*. 2016.
149. Berard RM, Boormeester F, Viljoen G. Depressive disorders in an outpatient oncology setting: prevalence, assessment, and management. *Psycho-oncology*. 1998;7(2):112-20.
150. Alacacioglu A, Binicier O, Gungor O, Oztop I, Dirioz M, Yilmaz U. Quality of life, anxiety, and depression in Turkish colorectal cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2010;18(4):417-21.
151. Loberiza FR, Jr., Rizzo JD, Bredeson CN, Antin JH, Horowitz MM, Weeks JC, et al. Association of depressive syndrome and early deaths among patients after stem-cell transplantation for malignant diseases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(8):2118-26.

152. Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient. *The Journal of clinical psychiatry*. 1990;51(Suppl):12-9.
153. Wilson KG, Chochinov HM, Skirko MG, Allard P, Chary S, Gagnon PR, et al. Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *Journal of pain and symptom management*. 2007;33(2):118-29.
154. Schäfer M. Depressionen bei Tumorpatienten. *best practice onkologie*. 2007;2(6):50-9.
155. Krähenbühl, Zwahlen, Knuth, Schnyder, Jenewein, Kuhn, et al. Prävalenz von Angst und Depression bei ambulanten Krebspatienten und deren Angehörigen. *Praxis*. 2007;96(24):973-9.
156. van Exel E, Jacobs J, Korswagen LA, Voskuyl AE, Stek M, Dekker J, et al. Depression in systemic lupus erythematosus, dependent on or independent of severity of disease. *Lupus*. 2013;22(14):1462-9.
157. Imran MY, Saira Khan EA, Ahmad NM, Farman Raja S, Saeed MA, Ijaz Haider I. Depression in Rheumatoid Arthritis and its relation to disease activity. *Pakistan journal of medical sciences*. 2015;31(2):393-7.
158. Cabrera-Marroquin R, Contreras-Yanez I, Alcocer-Castillejos N, Pascual-Ramos V. Major depressive episodes are associated with poor concordance with therapy in rheumatoid arthritis patients: the impact on disease outcomes. *Clinical and experimental rheumatology*. 2014;32(6):904-13.
159. Thombs BD, Taillefer SS, Hudson M, Baron M. Depression in patients with systemic sclerosis: A systematic review of the evidence. *Arthritis Care & Research*. 2007;57(6):1089-97.
160. Zeidan MJ, Saadoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behcet's disease physiopathology: a contemporary review. *Auto-immunity highlights*. 2016;7(1):4.
161. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behcet's Disease. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998;27(4):197-217.
162. Bonitsis NG, Luong Nguyen LB, LaValley MP, Papoutsis N, Altenburg A, Kotter I, et al. Gender-specific differences in Adamantiades-Behcet's disease manifestations: an analysis of the German registry and meta-analysis of data from the literature. *Rheumatology (Oxford, England)*. 2015;54(1):121-33.
163. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *International journal of dermatology*. 2003;42(5):346-51.
164. Pipitone N, Boiardi L, Olivieri I, Cantini F, Salvi F, Malatesta R, et al. Clinical manifestations of Behcet's disease in 137 Italian patients: results of a multicenter study. *Clinical and experimental rheumatology*. 2004;22(6 Suppl 36):S46-51.
165. Yang P, Fang W, Meng Q, Ren Y, Xing L, Kijlstra A. Clinical features of chinese patients with Behcet's disease. *Ophthalmology*. 2008;115(2):312-8.e4.
166. Kaklamani VG, Tzonou A, Markomichelakis N, Papazoglou S, Kaklamanis PG. The Effect of Smoking on the Clinical Features of Adamantiades-Behçet's Disease. In: Zouboulis CC, editor. *Adamantiades-Behçet's Disease*. Boston, MA: Springer US; 2003. p. 323-7.
167. Soy M, Erken E, Konca K, Ozbek S. Smoking and Behcet's disease. *Clin Rheumatol*. 2000;19(6):508-9.

168. Shapiro S, Olson DL, Chellemi SJ. The association between smoking and aphthous ulcers. *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology*. 1970;30(5):624-30.
169. Axell T, Henricsson V. Association between recurrent aphthous ulcers and tobacco habits. *Scandinavian journal of dental research*. 1985;93(3):239-42.
170. Lewis RW, Fugl-Meyer KS, Bosch R, Fugl-Meyer AR, Laumann EO, Lizza E, et al. Epidemiology/Risk Factors of Sexual Dysfunction. *The Journal of Sexual Medicine*. 2004;1(1):35-9.
171. Phillips NA. Female sexual dysfunction: evaluation and treatment. *American family physician*. 2000;62(1):127-36, 41-2.
172. S3-Leitlinie/NVL Unipolare Depression. 2015;2. Auflage.

## Appendix

### I. Fragebogen für Männer

Diese Fragen beziehen sich auf allgemeine Informationen zu Ihrer Person, Ihren Gewohnheiten sowie Ihrer Erkrankung. Bitte beantworten sie diese Fragen so wahrheitsgemäß wie möglich. Ihre Antworten werden mit höchster Diskretion behandelt.

#### Allgemeine Fragen

1. Wie alt sind Sie? \_\_
2. Aus welchem Land stammen Sie ursprünglich? \_\_\_\_\_
3. Was entspricht am ehesten Ihrem höchsten Bildungsabschluss?
  - Ich habe die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen
  - Hauptschule, Realschule oder abgeschlossene Lehre
  - Allgemeine Hochschulreife/ Abitur oder Fachhochschulreife
  - Abschluss einer Fachhochschule, Techniker- oder Meisterschule
  - Hochschulabschluss (Magister, Diplom, Staatsexamen) oder höher
4. Rauchen Sie?  Ja  Nein
5. Wenn ja, wie viel rauchen Sie? [Eine Packung entspricht 20 Zigaretten]
  - 0 bis 10 Zigarette pro Tag
  - 11 bis 20 Zigaretten pro Tag
  - 21 bis 40 Zigaretten pro Tag
  - mehr als 40 Zigaretten pro Tag
6. Befinden sie sich in einer festen Partnerschaft?  Ja  Nein
7. Wie häufig haben Sie pro Woche Geschlechtsverkehr?
  - gar kein Geschlechtsverkehr
  - 1-2
  - 3-4
  - öfters als 4-mal pro Woche

8. Gründe für fehlenden Geschlechtsverkehr:

- kein Partner
- kein Interesse an sexueller Aktivität
- andere Gesundheitsprobleme
- Gesundheitszustand des Partners
- Beschwerden im Rahmen des Behcet

9. In welchem Maße wirkt sich die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs positiv oder negativ auf den Verlauf Ihrer Erkrankung innerhalb der letzten 6 Monate aus?

1.1 Auf das Auftreten von oralen oder genitalen Aphten?

- positiv: selteneres Auftreten von Aphten
- indifferent: gleich häufiges Auftreten von Aphten
- negativ: häufigeres Auftreten von Aphten

1.2 Auf das Auftreten von Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs?

- positiv: selteneres Auftreten von Schmerzen
- indifferent: gleich häufiges Auftreten von Schmerzen
- negativ: häufigeres Auftreten von Schmerzen

1.3 Auf ihr allgemeines Wohlbefinden?

- positiv: verbessert sich durch häufigen Geschlechtsverkehr
- indifferent: keine Änderung des Wohlbefindens
- negativ: verschlechtert sich durch häufigen Geschlechtsverkehr

Folgende Fragen betreffen das Schmerzempfinden und Unbehagen während des Geschlechtsverkehrs.

1. Wie oft haben Sie innerhalb der letzten 4 Wochen Unbehagen oder Schmerz **während** des Geschlechtsverkehrs empfunden?

- (0)  Keine sexuelle Aktivität
- (1)  Fast immer oder immer
- (2)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (4)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (5)  Fast nie oder nie

2. Wie oft haben Sie innerhalb der letzten 4 Wochen Unbehagen oder Schmerz **nach** dem Geschlechtsverkehr empfunden?

- (0)  Keine sexuelle Aktivität
- (1)  Fast immer oder immer
- (2)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (4)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (5)  Fast nie oder nie

3. Wie hoch würden Sie den Grad an Unbehagen oder Schmerz **während oder nach** dem Geschlechtsverkehr innerhalb der letzten 4 Wochen einschätzen?

- (0)  Keine sexuelle Aktivität
- (1)  sehr hoch
- (2)  hoch
- (3)  mittelmäßig
- (4)  niedrig
- (5)  sehr niedrig

## Fragebogen für Männer bezüglich einer erektilen Dysfunktion [IIEF]

Diese Fragen beziehen sich auf die Auswirkungen, die Ihre Erektionsprobleme auf Ihr Sexualleben während der letzten 4 Wochen hatten. Bitte beantworten Sie diese Fragen so offen und eindeutig wie möglich. Wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Sie antworten sollen, geben Sie bitte die bestmögliche Antwort. Bei der Beantwortung dieser Fragen gelten folgende Definitionen:

**\* Geschlechtsverkehr**

Ist definiert als vaginale Penetration der Partnerin (Eindringen in die Partnerin)

**\*\* Sexuelle Aktivität**

Beinhaltet Geschlechtsverkehr, Zärtlichkeiten, Vorspiel und Masturbation (Selbstbefriedigung)

**\*\*\* Samenerguss**

Ist definiert als der Ausstoß von Samen aus dem Penis (oder die Empfindung dessen)

**\*\*\*\* Sexuelle Stimulation**

Beinhaltet Situationen wie Liebesspiele mit der Partnerin, Betrachten erotischer Bilder usw.

1. Wie oft waren Sie während der letzten 4 Wochen in der Lage, während sexueller Aktivität\*\* eine Erektion zu bekommen?

- (0)  Keine sexuelle Aktivität
- (5)  Fast immer oder immer
- (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (1)  Fast nie oder nie

2. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen bei sexueller Stimulation\*\*\*\* Erektionen hatten, wie oft waren Ihre Erektionen hart genug für eine Penetration (um einzudringen)?

- (0)  Keine sexuelle Stimulation
- (5)  Fast immer oder immer
- (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (1)  Fast nie oder nie

Die nächsten 3 Fragen beziehen sich auf die Erektionen, die Sie möglicherweise während des Geschlechtsverkehrs\* gehabt haben.

3. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen versuchten, Geschlechtsverkehr\* zu haben, wie oft waren Sie in der Lage, ihre Partnerin zu penetrieren (in sie einzudringen)?

- (0)  Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
- (5)  Fast immer oder immer
- (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (1)  Fast nie oder nie

4. Wie oft waren Sie während der letzten 4 Wochen beim Geschlechtsverkehr\* in der Lage, Ihre Erektion aufrecht zu erhalten, nachdem Sie Ihre Partnerin penetriert hatten (in sie eingedrungen waren)?

- (0)  Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
- (5)  Fast immer oder immer
- (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (1)  Fast nie oder nie

5. Wie schwierig war es während der letzten 4 Wochen beim Geschlechtsverkehr\* Ihre Erektion bis zur Vollendung des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?

- (0)  Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
- (1)  Äußerst schwierig
- (2)  Sehr schwierig
- (3)  Schwierig
- (4)  Ein bisschen schwierig
- (5)  Nicht schwierig

6. Wie oft haben Sie während der letzten 4 Wochen versucht Geschlechtsverkehr zu haben?

- (0)  Keine Versuche
- (1)  1 – 2 Versuche
- (2)  3 – 4 Versuche
- (3)  5 – 7 Versuche
- (4)  7 – 10 Versuche
- (5)  11 oder mehr Versuche

7. Wenn Sie während der letzten 4 Wochen versuchten, Geschlechtsverkehr\* zu haben, wie oft war er befriedigend für Sie?
- (0)  Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie
8. Wie sehr haben Sie während der letzten 4 Wochen den Geschlechtsverkehr\* genossen?
- (0)  Kein Geschlechtsverkehr
  - (5)  Außerordentlich
  - (4)  Sehr
  - (3)  Ziemlich
  - (2)  Nicht sehr
  - (1)  Überhaupt nicht
9. Wenn Sie während der letzten 4 Wochensexuell stimuliert\*\*\*\* wurden oder Geschlechtsverkehr\* hatten, wie oft hatten Sie einen Samenerguss\*\*\*?
- (0)  Keine sexuelle Stimulation oder kein Geschlechtsverkehr
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie
10. Wenn Sie während der letzten 4 Wochensexuell stimuliert\*\*\*\* wurden oder Geschlechtsverkehr\* hatten, wie oft hatten Sie das Gefühl eines Orgasmus mit oder ohne Samenerguss?
- (0)  Keine sexuelle Stimulation oder kein Geschlechtsverkehr
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie

Die nächsten 2 Fragen beziehen sich auf sexuelles Verlangen. Sexuelles Verlangen soll als Gefühl definiert werden, das den Wunsch nach einem sexuellen Erlebnis (z.B. Masturbation oder Geschlechtsverkehr\*), den Gedanken an Sex oder die Frustration über den Mangel an Sex beinhalten kann

11. Wie oft haben Sie während der letzten 4 Wochen sexuelles Verlangen verspürt?

- (5)  Fast immer oder immer
- (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (1)  Fast nie oder nie

12. Wie würden Sie den Grad Ihres sexuellen Verlangens während der letzten 4 Wochen einschätzen?

- (5)  Sehr hoch
- (4)  Hoch
- (3)  Mittelmäßig
- (2)  Niedrig
- (1)  Sehr niedrig oder nicht vorhanden

13. Wie zufrieden waren Sie während der letzten 4 Wochen mit Ihrem Sexualleben insgesamt?

- (5)  Sehr zufrieden
- (4)  In Maßen zufrieden
- (3)  Etwa gleich zufrieden wie unzufrieden
- (2)  In Maßen unzufrieden
- (1)  Sehr unzufrieden

14. Wie zufrieden waren Sie während der letzten 4 Wochen mit der sexuellen Beziehung zu Ihrer Partnerin?

- (5)  Sehr zufrieden
- (4)  In Maßen zufrieden
- (3)  Etwa gleich zufrieden wie unzufrieden
- (2)  In Maßen unzufrieden
- (1)  Sehr unzufrieden

15. Wie würden Sie während der letzten 4 Wochen Ihre Zuversicht einschätzen, eine Erektion zu bekommen und zu halten?

- (5)  Sehr hoch
- (4)  Hoch
- (3)  Mittelmäßig
- (2)  Niedrig
- (1)  Sehr niedrig oder nicht vorhanden

## II. Auswertung IIEF

### (1) IIEF: Gesamt

- 0 = keine sexuelle Aktivität
- 1 - 21 = Verdacht auf sexuelle Dysfunktion
- 22 – 75 = keine sexuelle Dysfunktion

### (2) IIEF: Erektile Funktion

- 0 = keine
- 25 – 30 = keine erektile Dysfunktion
- 13 – 24 = leichte erektile Dysfunktion
- 7 – 12 = moderate erektile Dysfunktion
- 1 – 6 = schwere erektile Dysfunktion

### (3) IIEF: Orgasmus Funktion

- 0 – 2 = schwere Dysfunktion
- 3 – 4 = moderate Dysfunktion
- 5 – 6 = moderate bis milde Dysfunktion
- 7 – 8 = milde Dysfunktion
- 9 – 10 = keine Dysfunktion

### (4) Sexuelles Verlangen

- 0 – 2 = schwere Dysfunktion
- 3 – 4 = moderate Dysfunktion
- 5 – 6 = moderate bis milde Dysfunktion
- 7 – 8 = milde Dysfunktion
- 9 – 10 = keine Dysfunktion

(5) Befriedigung während des GV

- 0 – 3 = schwere Dysfunktion
- 4 – 6 = moderate Dysfunktion
- 7 – 9 = milde bis moderate Dysfunktion
- 10 – 12 = milde Dysfunktion
- 13 – 15 = keine Dysfunktion

(6) Allgemeine Befriedigung

- 0 – 2 = schwere Dysfunktion
- 3 – 4 = moderate Dysfunktion
- 5 – 6 = moderate bis milde Dysfunktion
- 7 – 8 = milde Dysfunktion
- 9 – 10 = keine Dysfunktion

Tabelle 22: Auswertung IIEF

Domäne	Fragen	Score Range	Maximaler Score
Erektile Funktion	1 – 5, 15	0 – 5	30
Orgasmus Funktion	9, 10	0 – 5	10
Sexuelles Verlangen	11, 12, 13	1 – 5	10
Befriedigung während des GV	6, 7, 8	0 – 5	15
Allgemeine Befriedigung	13, 14	1 - 5	10

Total Score: \_\_\_\_\_ (< 22 = Sexuelle Dysfunktion)

### III. Fragebogen für Frauen

Diese Fragen beziehen sich auf allgemeine Informationen zu Ihrer Person, Ihren Gewohnheiten sowie Ihrer Erkrankung. Bitte beantworten sie diese Fragen so wahrheitsgemäß wie möglich. Ihre Antworten werden mit höchster Diskretion behandelt.

#### Allgemeine Fragen

1. Wie alt sind Sie? \_\_
2. Aus welchem Land stammen Sie ursprünglich? \_\_\_\_\_
3. Was entspricht am ehesten Ihrem höchsten Bildungsabschluss?
  - Ich habe die Schule nie besucht oder ohne Abschluss verlassen
  - Hauptschule, Realschule oder abgeschlossene Lehre
  - Allgemeine Hochschulreife/ Abitur oder Fachhochschulreife
  - Abschluss einer Fachhochschule, Techniker- oder Meisterschule
  - Hochschulabschluss (Magister, Diplom, Staatsexamen) oder höher
4. Rauchen Sie?  Ja  Nein
5. Wenn ja, wie viel rauchen Sie? [Eine Packung entspricht 20 Zigaretten]
  - 0 bis 10 Zigarette pro Tag
  - 11 bis 20 Zigaretten pro Tag
  - 21 bis 40 Zigaretten pro Tag
  - mehr als 40 Zigaretten pro Tag
6. Wie viele Kinder haben Sie? \_\_\_\_\_
7. Wie oft waren Sie Schwanger? \_\_\_\_\_
8. Befinden Sie sich in einer festen Partnerschaft?  Ja  Nein
9. Wie häufig haben Sie pro Woche Geschlechtsverkehr?
  - gar kein Geschlechtsverkehr
  - 1-2
  - 3-4
  - öfters als 4-mal pro Woche

10. Gründe für fehlenden Geschlechtsverkehr:

- kein Partner
- kein Interesse an sexueller Aktivität
- andere Gesundheitsprobleme
- Gesundheitszustand des Partners
- Beschwerden im Rahmen des Behcet

11. In welchem Maße wirkt sich die Häufigkeit des Geschlechtsverkehrs positiv oder negativ auf den Verlauf Ihrer Erkrankung innerhalb der letzten 6 Monate aus?

1.1 Auf das Auftreten von oralen oder genitalen Aphten?

- positiv: selteneres Auftreten von Aphten
- indifferent: gleich häufiges Auftreten von Aphten
- negativ: häufigeres Auftreten von Aphten

1.2 Auf das Auftreten von Schmerzen während des Geschlechtsverkehrs?

- positiv: selteneres Auftreten von Schmerzen
- indifferent: gleich häufiges Auftreten von Schmerzen
- negativ: häufigeres Auftreten von Schmerzen

1.3 Auf ihr allgemeines Wohlbefinden?

- positiv: verbessert sich durch häufigen Geschlechtsverkehr
- indifferent: keine Änderung des Wohlbefindens
- negativ: verschlechtert sich durch häufigen Geschlechtsverkehr

## Fragebogen für Frauen bezüglich der Sexuellen Dysfunktion [FSFI]

Diese Fragen beziehen sich auf ihr Sexualverhalten sowie ihren sexuellen Reaktionszyklus. Bei der Beantwortung dieser Fragen gelten folgende Definitionen:

### **Geschlechtsverkehr**

Ist definiert als vaginale Penetration durch den Partner (Eindringen des Partners)

### **Sexuelle Aktivität**

Beinhaltet Geschlechtsverkehr, Zärtlichkeiten, Vorspiel und Masturbation (Selbstbefriedigung)

### **Sexuelle Stimulation**

Beinhaltet Situationen wie Liebesspiele mit dem Partner, Betrachten erotischer Bilder oder Sexualfantasien

**Sexuelles Verlangen oder Interesse** ist ein Gefühl, welches das Verlangen nach sexuellen Erfahrungen, Offensein für das sexuelle Angebot eines Partners und das Nachdenken bzw. Fantasieren über Sex mit einschließt.

Die Fragen beziehen sich auf den Zeitraum **innerhalb der letzten 4 Wochen**

1. Wie oft haben Sie sexuelles Verlangen oder Interesse verspürt?
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie
  
2. Wie hoch würden Sie den Grad Ihres sexuellen Verlangens bzw. Interesses einschätzen?
  - (5)  sehr hoch
  - (4)  hoch
  - (3)  mittelmäßig
  - (2)  niedrig
  - (1)  sehr niedrig
  
3. Wie oft haben Sie sich während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs sexuell erregt gefühlt?
  - (0)  Keine sexuelle Aktivität
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie

4. Wie hoch würden Sie den Grad Ihrer sexuellen Erregung während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs beurteilen?
- (0)  Keine sexuelle Aktivität
  - (5)  sehr hoch
  - (4)  hoch
  - (3)  mittelmäßig
  - (2)  niedrig
  - (1)  sehr niedrig
5. Wie zuversichtlich waren Sie während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs erregt zu werden?
- (0)  keine sexuelle Aktivität
  - (5)  Außerordentlich
  - (4)  sehr
  - (3)  mittelmäßig
  - (2)  wenig
  - (1)  sehr wenig bis gar nicht
6. Wie oft wurde Ihre sexuelle Erregung während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs befriedigt?
- (0)  Keine sexuelle Aktivität
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie
7. Wie oft wurden Sie während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs lubriziert („feucht“)?
- (0)  Keine sexuelle Aktivität
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie

8. Wie schwierig war es für Sie während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs lubriziert („feucht“) zu werden?
- (0)  Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
  - (1)  Äußerst schwierig
  - (2)  Sehr schwierig
  - (3)  Schwierig
  - (4)  Ein bisschen schwierig
  - (5)  Nicht schwierig
9. Wie oft konnten Sie ihre Lubrikation („feucht sein“) während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs aufrecht erhalten?
- (0)  Keine sexuelle Aktivität
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie
10. Wie schwierig war es für Sie Ihre Lubrikation („feucht sein“) während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs aufrecht zu erhalten?
- (0)  Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
  - (1)  Äußerst schwierig
  - (2)  Sehr schwierig
  - (3)  Schwierig
  - (4)  Ein bisschen schwierig
  - (5)  Nicht schwierig
11. Wie oft hat eine sexuelle Aktivität oder Geschlechtsverkehr zum Orgasmus geführt?
- (0)  Keine sexuelle Aktivität
  - (5)  Fast immer oder immer
  - (4)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
  - (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
  - (2)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
  - (1)  Fast nie oder nie

12. Wie schwierig war es für Sie während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs einen Orgasmus zu erreichen?

- (0)  Ich habe keinen Geschlechtsverkehr versucht
- (1)  Äußerst schwierig
- (2)  Sehr schwierig
- (3)  Schwierig
- (4)  Ein bisschen schwierig
- (5)  Nicht schwierig

13. Wie zufrieden waren Sie mit Ihrer Fähigkeit während einer sexuellen Aktivität oder des Geschlechtsverkehrs einen Orgasmus zu erreichen?

- (0)  keine sexuelle Aktivität
- (5)  Außerordentlich
- (4)  sehr
- (3)  mittelmäßig
- (2)  wenig
- (1)  sehr wenig bis gar nicht

14. Wie zufrieden waren Sie mit dem Maß an emotionaler Nähe zu Ihrem Partner während einer sexuellen Aktivität?

- (0)  keine sexuelle Aktivität
- (5)  Außerordentlich
- (4)  sehr
- (3)  mittelmäßig
- (2)  wenig
- (1)  sehr wenig bis gar nicht

15. Wie zufrieden waren Sie mit der sexuellen Beziehung zu Ihrem Partner?

- (0)  keine sexuelle Aktivität
- (5)  Außerordentlich
- (4)  sehr
- (3)  mittelmäßig
- (2)  wenig
- (1)  sehr wenig bis gar nicht

16. Wie zufrieden waren Sie mit Ihrem Sexualleben allgemein?

- (0)  keine sexuelle Aktivität
- (5)  Außerordentlich
- (4)  sehr
- (3)  mittelmäßig
- (2)  wenig
- (1)  sehr wenig bis gar nicht

17. Wie oft haben Sie Unbehagen oder Schmerz **während** der vaginalen Penetration empfunden?

- (0)  Keine sexuelle Aktivität
- (1)  Fast immer oder immer
- (2)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (4)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (5)  Fast nie oder nie

18. Wie oft haben Sie Unbehagen oder Schmerz **nach** der vaginalen Penetration empfunden?

- (0)  Keine sexuelle Aktivität
- (1)  Fast immer oder immer
- (2)  Meistens (viel öfter als die Hälfte der Zeit)
- (3)  Manchmal (etwa die Hälfte der Zeit)
- (4)  Selten (viel weniger als die Hälfte der Zeit)
- (5)  Fast nie oder nie

19. Wie hoch würden Sie den Grad an Unbehagen oder Schmerz **während oder nach** der vaginalen Penetration einschätzen?

- (0)  Keine sexuelle Aktivität
- (1)  sehr hoch
- (2)  hoch
- (3)  mittelmäßig
- (4)  niedrig
- (5)  sehr niedrig

#### IV. Auswertung FSFI

Tabelle 23: Auswertung FSFI

Domäne	Fragen	Score Range	Faktor	Minimum Score	Maximum Score
Verlangen	1, 2	1 – 5	0,6	1,2	6,0
Erregung	3, 4, 5, 6	0 – 5	0,3	0	6,0
Lubrikation	7, 8, 9, 10	0 – 5	0,3	0	6,0
Orgasmusfähigkeit	11, 12, 13	0 – 5	0,4	0	6,0
Befriedigung	14, 15, 16	0 (oder 1) – 5	0,4	0,8	6,0
Schmerzen	17, 18, 19	0 – 5	0,4	0	6,0
<b>Full Scale Score Range</b>				2,0	36,0

**Total Score:** \_\_\_\_\_ (**< 26,55 = sexuelle Dysfunktion**)

#### V. Fragen bezüglich einer Depression [BDI]

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe (von A bis U) sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

- (0)  Ich bin nicht traurig
- (1)  Ich bin traurig
- (2)  Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los
- (3)  Ich bin so traurig oder unglücklich, dass ich es kaum noch ertrage

- 
- (0)  Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft
  - (1)  Ich sehe mutlos in die Zukunft
  - (2)  Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann
  - (3)  Ich habe das Gefühl, dass die Zukunft hoffnungslos ist und dass die Situation nicht besser werden kann
-

- (0)  Ich fühle mich nicht als Versager
  - (1)  Ich habe das Gefühl öfters versagt zu haben als der Durchschnitt
  - (2)  Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge
  - (3)  Ich habe das Gefühl als einziger Mensch ein völliger Versager zu sein
- 

- (0)  Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher
  - (1)  Ich kann die Dinge nichtmehr so genießen wie früher
  - (2)  Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen
  - (3)  Ich bin mit allem unzufrieden oder davon genervt
- 

- (0)  Ich habe keine Schuldgefühle
  - (1)  Ich habe häufig Schuldgefühle
  - (2)  Ich habe fast immer Schuldgefühle
  - (3)  Ich habe immer Schuldgefühle
- 

- (0)  Ich habe nicht das Gefühl gestraft zu sein
  - (1)  Ich habe das Gefühl vielleicht gestraft zu sein
  - (2)  Ich erwarte bestraft zu werden
  - (3)  Ich habe das Gefühl bestraft zu sein
- 

- (0)  Ich bin nicht von mir enttäuscht
  - (1)  Ich bin von mir enttäuscht
  - (2)  Ich finde mich fürchterlich
  - (3)  Ich hasse mich
- 

- (0)  Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als andere
  - (1)  Ich kritisiere mich wegen kleiner Fehler und Schwächen
  - (2)  Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel
  - (3)  Ich gebe mir für alles Schuld, was schiefgeht
- 

- (0)  Ich denke nicht daran mir etwas anzutun
  - (1)  Ich denke manchmal an Selbstmord, würde es aber nie tun
  - (2)  Ich möchte mich am liebsten umbringen
  - (3)  Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit dazu hätte
-

- (0)  Ich weine nicht öfters als früher
  - (1)  Ich weine jetzt mehr als früher
  - (2)  Ich weine jetzt die ganze Zeit
  - (3)  Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nichtmehr, obwohl ich es möchte
- 

- (0)  Ich bin nicht reizbarer als sonst
  - (1)  Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher
  - (2)  Ich fühle mich andauernd gereizt
  - (3)  Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich jetzt nicht mehr
- 

- (0)  Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren
  - (1)  Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher
  - (2)  Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren
  - (3)  Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren
- 

- (0)  Ich bin so entschlossen wie immer
  - (1)  Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfters auf als früher
  - (2)  Es fällt mir jetzt schwerer als früher Entscheidungen zu treffen
  - (3)  Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen
- 

- (0)  Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszusehen als früher
  - (1)  Ich mache mir Sorgen, dass ich alt und unattraktiv aussehe
  - (2)  Ich habe das Gefühl, dass Veränderungen an meinem Aussehen auftreten, die mich hässlich machen
  - (3)  Ich finde mich hässlich
- 

- (0)  Ich kann so gut arbeiten wie früher
  - (1)  Ich muss mir einen Ruck geben, bevor ich Tätigkeiten in Angriff nehme
  - (2)  Ich muss mich zu jeder Tätigkeit zwingen
  - (3)  Ich bin unfähig zu arbeiten
-

- (0)  Ich schlafe so gut wie sonst
  - (1)  Ich schlafe nichtmehr so gut wie früher
  - (2)  Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst und es fällt mir schwer wieder einzuschlafen
  - (3)  Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nichtmehr einschlafen
- 

- (0)  Ich ermüde nicht stärker als sonst
  - (1)  Ich ermüde schneller als früher
  - (2)  Fast alles ermüdet mich
  - (3)  Ich bin zu müde, um etwas zu tun
- 

- (0)  Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst
  - (1)  Mein Appetit ist nichtmehr so gut wie früher
  - (2)  Mein Appetit hat stark nachgelassen
  - (3)  Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr
- 

- (0)  Ich habe in der letzten Zeit kaum an Gewicht verloren
- (1)  Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen
- (2)  Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen
- (3)  Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen

Ich esse absichtlich weniger um abzunehmen: Ja       Nein

---

- (0)  Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst
  - (1)  Ich mache mir Sorgen um körperliche Probleme wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfungen
  - (2)  Ich mache mir so große Sorgen um körperliche Probleme, dass es mir schwerfällt an etwas anderes zu denken
  - (3)  Ich mache mir so große Sorgen um gesundheitliche Probleme, dass ich an nichts anderes mehr denken kann
- 

- (0)  Ich habe in der letzten Zeit keine Änderung meines Interesses an Sex bemerkt
- (1)  Ich interessiere mich weniger für Sex als früher
- (2)  Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex
- (3)  Ich hab das Interesse an Sex völlig verloren

## **Erklärung zum Eigenanteil**

Diese Dissertationsschrift wurde von Torsten Schmalen verfasst. Die Arbeit wurde in der Medizinischen Klinik Tübingen, Abteilung Innere Medizin II (Fachbereich: Rheumatologie) unter Betreuung von PD Dr. Jörg Henes durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Torsten Schmalen in Zusammenarbeit mit PD Dr. Jörg Henes, Leitender Oberarzt Innere Medizin, Rheumatologie.

Die Erhebung der Daten wurde nach Verteilung der Fragebögen in der Behcet Ambulanz der Medizinischen Klinik Tübingen und Einholung der Patienteneinverständniserklärung durch Dr. Theodoros Xenitides, stellvertretender leitender Oberarzt Innere Medizin (Fachbereich: Rheumatologie) eigenständig von mir durchgeführt. Die statistische Auswertung der einfach verblindeten Daten erfolgte nach Beratung durch das Institut für klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Eberhard Karls Universität Tübingen durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig nach Anleitung durch PD Dr. Jörg Henes verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 04.07.2017

## **Lebenslauf**

### **Persönliche Daten**

Name	Torsten Schmalen
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Geburtsdaten	02.02.1992 in Bitburg

### **Schulische Ausbildung und bisheriges Studium**

Hochschulreife erworben am 18.03.2011 am Staatlichen Eifelgymnasium Neuerburg

Absolvierung des Krankenpflegepraktikums für den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung zwischen 18.04. und 18.07.2011 am Marienhausklinikum Bitburg

Immatrikulation an der Eberhard Karls Universität Tübingen zum Sommersemester 2012 am 12.03.2012

Absolvierung des ersten Abschnitts der ärztlichen Prüfung am 28. März 2014

Famulatur in der Unfall- und Wiederherstellungschirurgie im Brüderkrankenhaus Trier vom 11.08.2014 bis zum 05.09.2014

Famulatur in der Inneren Medizin Fachbereich Kardiologie im Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien vom 02.03.2015 bis zum 27.03.2015

Famulatur im Gesundheitszentrum Südeifel bzw. der Fachärztlichen Gemeinschaftspraxis Germeshausen/Berg vom 04.08.2015 bis zum 03.09.2015

Famulatur in der Klinik und Poliklinik für Urologie des UKT vom 22.02.2016 bis zum 07.03.2016

Famulatur vom in der Urologischen Gemeinschaftspraxis Müller/ Zender Bitburg 08.06.2017 bis zum 07.09.2017

Doktorand im Bereich Innere Medizin II der Medizinischen Klinik Tübingen in der Fachabteilung Rheumatologie seit dem Winter 2014

Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 06. April 2017

Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung am 17. Mai 2018