

Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und
Allergologie

des Universitätsklinikums Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. Matthias Goebeler

Komorbiditäten bei Patienten mit Bullösem Pemphigoid



Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Eva Dorothea Martin, geb. Ziegler

aus Volkach

Würzburg, März 2021

Referent/ Referentin: Prof. Dr. Matthias Goebeler

Korreferent/ Korreferentin: Prof. Dr. Martina Prelog

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2021

Die Promovendin ist Ärztin.

Meinen Eltern gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
	1.1 Epidemiologie	1
	1.2 Klinik	1
	1.3 Pathogenese	2
	1.4 Diagnostik	5
	1.5 Therapie	7
	1.6 Provokationsfaktoren des Bullösen Pemphigoids	8
	1.7 Fragestellung der Arbeit	11
2	PROBANDEN UND METHODEN	13
	2.1 Fallpatienten	13
	2.2 Kontrollpatienten	14
	2.3 Datenerfassung	15
	2.4 Statistische Analyse	24
3	ERGEBNISSE	27
	3.1 Epidemiologie	27
	3.1.1 Patienten	27
	3.2.2 Kontrollen	31
	3.2 Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression	32
	3.2.1 Laborparameter	33
	3.2.2 Weitere quantifizierbare Parameter	40
	3.2.3 Komorbiditäten	41
	3.3 Ergebnisse der multiplen bedingten logistischen Regression	45
	3.4 Ergebnisse der komplexeren Modelle der bedingten logistischen Regression unter Einbeziehung mehrerer potentieller <i>Confounder</i>	49

Inhaltsverzeichnis

4	DISKUSSION	53
	4.1 Epidemiologie	53
	4.2 Laborparameter	54
	4.2.1 Eosinophile und Leukozyten	54
	4.2.2 Hämoglobin	54
	4.2.3 Thrombozyten	55
	4.2.4 Kreatinin	56
	4.2.5 BSG	57
	4.3 Komorbiditäten	57
	4.3.1 Neurologische Erkrankungen	57
	4.3.2 Psychiatrische Erkrankungen	58
	4.3.3 Diabetes mellitus	59
	4.3.4 Malignome	60
	4.3.5 Arterielle Hypertonie	60
	4.3.6 Psoriasis	61
	4.4 Limitationen der Studie	61
	4.5 Fazit und klinische Implikationen der Studie für die Diagnostik, Therapie und Versorgung der BP-Patienten	61
5	ZUSAMMENFASSUNG	63
6	LITERATURVERZEICHNIS	65
	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	I
	TABELLENVERZEICHNIS	III
	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V

Inhaltsverzeichnis

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

1 EINLEITUNG

1.1 Epidemiologie

Das Bullöse Pemphigoid (BP) ist eine hauptsächlich ältere Menschen betreffende, blasenbildende Autoimmunerkrankung der Haut [1]. Die Inzidenz variiert je nach Land. Für Unterfranken wird diese mit 13,4, für die Schweiz mit 12,1 und für Frankreich sogar mit 21,7 Neuerkrankungen pro Jahr, bezogen auf eine Million Einwohner, angegeben [2-4]. Insgesamt erkranken Frauen 1,2 bis 2,7 mal häufiger an BP als Männer [2, 3, 5, 6], bei den über 80-Jährigen kehrt sich dies allerdings um [2, 3]. Mit zunehmendem Lebensalter steigt das Risiko, an einem BP zu erkranken, wobei das Alter bei Ausbruch der Erkrankung im Durchschnitt bei 75 bis 83 Jahren liegt [2-4, 7]. Männer erkranken laut *Joly et al.* durchschnittlich etwas früher als Frauen [4]. Kinder sind mit einer Inzidenz von 2,36 pro Jahr bezogen auf 100000 Kinder seltener als Erwachsene betroffen [8]. Zwischen 13% und 38% der an BP erkrankten Patienten versterben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung [4, 7, 9-13]. *Rzany et al.* machen hierfür ein erhöhtes Lebensalter, die Behandlung mit hohen Dosen von systemischen Glukokortikosteroiden und einen erniedrigten Serumalbuminspiegel verantwortlich [14]. In anderen Studienergebnissen gehen unter anderem auch das weibliche Geschlecht, ein niedriger Karnofsky-Index, Bettlägerigkeit, die Krankheitsausprägung oder das Vorliegen einer Herz- oder neurologischen Erkrankung mit einer erhöhten Ein-Jahres Mortalität einher [4, 9, 12, 15, 16].

1.2 Klinik

Meist beginnt das BP mit einem sogenannten prämonitorischen Stadium, das sich über Wochen bis Monate erstreckt. Es treten Erytheme, Papeln und Plaques, die zum Teil urtikariell sein können, zusammen mit Juckreiz auf. In Einzelfällen ist Juckreiz das einzige Symptom. Im weiteren Verlauf bilden sich in der Regel pralle Blasen [17], die sehr stabil sind, da ihr Dach von der gesamten

Epidermis gebildet wird [18]. Sie sind mit seröser oder, seltener, blutiger Flüssigkeit gefüllt und können einen Durchmesser von mehreren Zentimetern erreichen [17]. Klassischerweise entwickeln sich die Blasen beim BP vorwiegend am Rumpf, an den proximalen Extremitäten und am Abdomen [19]. Nur bei ca. 10-30% der Patienten findet sich zusätzlich auch eine Schleimhautbeteiligung [19-22]. Fast alle Patienten leiden an starkem Juckreiz [20, 23]. Nach einigen Tagen platzen die Blasen und es bilden sich Erosionen und Krusten. Die Abheilung erfolgt narbenlos, allerdings kann es zu Hyper- und Hypopigmentierungen kommen [19].

Zudem wurden atypische Verlaufsformen ohne Blasenbildung beschrieben. Diese können unter dem klinischen Bild einer Prurigo simplex subacuta [20, 24], eines Ecthyma gangraenosum [25] oder eines Pemphigoid nodularis [26] verlaufen. Daneben werden das vesikulöse (herpetiforme) [27, 28] und das pigmentierte Pemphigoid [29] beschrieben. Es existieren noch weitere Formen des lokalisierten Pemphigoids; diese treten zum Beispiel palmoplantar (dyshidrosiformes Pemphigoid) [30, 31], prätibial [32], umbilical [33], in der Umgebung eines Stomas [34] oder an der Vulva [35] auf.

1.3 Pathogenese

Das BP gehört zur Gruppe der Pemphigoiderkrankungen, die durch subepidermale Blasenbildung und Autoantikörper (AK) gegen Strukturproteine der Basalmembran gekennzeichnet ist [36]. *Jordan et al.* gelang es im Jahre 1967 zum ersten Mal, diese AK in der Haut und im Serum von BP-Patienten nachzuweisen [37]. Als Zielantigene der AK wurden beim BP zwei hemidesmosomale Proteine, BP180, auch Bullöses Pemphigoid Antigen 2 (BPAG2) oder Kollagen Typ XVII genannt, und BP230, das auch als Bullöses Pemphigoid Antigen 1 (BPAG1) bezeichnet wird, identifiziert [38, 39]. Sowohl BP180 als auch BP230 verankern als Komponenten der dermoepidermalen Junctionszone die basalen Keratinozyten an der Basalmembran [40].

Einleitung

Bei BP180 handelt es sich um ein 180 kD schweres transmembranöses Glykoprotein mit einer Typ-II-Orientierung [41]. Sein Aminoterminus befindet sich intrazellulär, während sein Carboxylende extrazellulär liegt [42]. N-terminal ist BP180 mit der hemidesmosomalen Plaque vereinigt, C-terminal ragt es in die Lamina densa hinein und zentral erstreckt es sich über die Lamina lucida [41, 43, 44]. Über den intrazellulären Teil steht es mit β 4-Integrin, Keratin 18 und BP230 in Kontakt [40, 45], über die Ektodomäne besteht eine Interaktion mit Laminin 5 [1] und über die NC16A-Domäne eine Verbindung zu α 6-Integrin [41]. Der extrazelluläre Anteil des BP180 enthält ca. 1000 Aminosäuren und umfasst 15 Kollagen-Domänen, die untereinander durch Nichtkollagen-Domänen getrennt werden [46, 47]. Die 16. nicht-kollagene Domäne (NC16A), die extrazellulär direkt der Zytoplasmamembran anliegt, wurde als ein immundominanter Abschnitt identifiziert, mit dem die Mehrheit der AK aus BP-Patientenseren reagiert [48, 49]. Sie besteht aus genau 76 Aminosäuren. AK interagieren mit vier bekannten Epitopen, MCW₀, MCW₁, MCW₂ und MCW₃, die in den N-terminalen 45 Aminosäuren von NC16A liegen [49]. Darüber hinaus wurden noch weitere immunologisch relevante Regionen außerhalb der NC16A-Domäne des BP180, unter anderem die Epitope E-809, P-1080, E-1352, P-1331, entdeckt [21]. Die gegen NC16A gerichteten AK gehören hauptsächlich der IgG4-Subklasse und der IgE-Klasse an [50]. In verschiedenen Arbeiten konnte eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität und den Serumspiegeln der IgG-AK gegen BP180 NC16A gezeigt werden [21, 50-52].

BP230 ist ein 230 kD schweres Protein, das zur Familie der Plakine gehört [53]. Es ist intrazellulär gelegen und Bestandteil der hemidesmosomalen Plaque [54]. Während sein C-Terminus an die zytoplasmatischen Keratinfilamente bindet [55], steht sein N-Terminus sowohl mit BP180 [56] als auch mit der β 4-Kette des α 6 β 4-Integrins in Kontakt [40]. AK sind gegen verschiedene BP230-Fragmente gerichtet, insbesondere aber gegen Epitope im C-terminalen Bereich des Moleküls. Als relevante AK stellten sich die der IgG1- und IgG4-Subklassen [57, 58] sowie der IgE-Klasse heraus [59].

Einleitung

Mit Hilfe zahlreicher in-vitro-Experimente und anhand verschiedener Mausmodelle konnte die Entstehung subepidermaler Blasen beim BP erklärt werden [60-64]. Im in-vitro-Experiment konnten *Gammon et al.* zeigen, dass eine durch Leukozyten getriggerte Entzündung an der Blasenentstehung beteiligt ist [63]. *Liu et al.* gelang es 1993 durch Impfung von Mäusen mit Hasen-AK, die gegen die extrazelluläre nichtkollagenen Domäne von BP180 gerichtet sind, nachzuweisen, dass sowohl AK, Komplementfaktoren als auch Entzündungsmediatoren an der Blasenbildung teilhaben [60].

Mit der Bindung der AK an BP180 kommt es durch die IgG-Fc-Fragmente zur Aktivierung von Komplementfaktoren an der dermoepidermalen Junctionszone [65]. Die Komplementfaktoren ihrerseits bewirken eine Degranulation von Mastzellen, wodurch sowohl neutrophile [66] als auch eosinophile Granulozyten [67] rekrutiert werden. Diese Entzündungszellen setzen wiederum verschiedene Proteasen frei, u.a. die Matrix-Metalloproteinase-9 (MMP-9), auch 92-kD-Gelatinase genannt, und die neutrophile Elastase (NE). Durch proteolytische Spaltung wird die extrazelluläre Domäne von BP180 abgebaut und so die Funktion der Hemidesmosomen beeinträchtigt [68-70]. Im Experiment konnte nachgewiesen werden, dass MMP-9 sowohl durch Plasmin, das von Plasminogen durch den Gewebstyp-Plasminogenaktivator (tPA) oder den Urokinasetyp-Plasminogenaktivator (uPA) abgespalten wird [71], als auch durch die Mastzell-spezifische-Serin-Protease MCP-4, auch Chymase genannt, aktiviert werden kann [72]. Daneben konnte auch bewiesen werden, dass humane Keratinozyten vermehrt tPA sezernieren und exprimieren, sobald AK an BP180 gebunden haben [73]. Nach ihrer Aktivierung kann die MMP-9 den α 1-Proteinaseinhibitor deaktivieren, was dazu führt, dass die neutrophile Elastase ungehemmt aktiviert wird [74]. Anhand dieser Erkenntnisse sind Proteasen an der subepidermalen Blasenbildung nachweislich beteiligt.

Neben dem erläuterten Mechanismus der Blasenbildung gibt es noch mögliche weitere Entstehungswege. *Mihai et al.* konnten zeigen, dass IgG-AK gegen BP180 eigenständig Leukozyten an die Basalmembran locken und letztendlich zur Trennung der dermoepidermalen Junctionszone beitragen können [75]. Nach *Schmidt et al.* bewirkt die Bindung von AK an BP180 die Freisetzung von

Zytokinen, insbesondere Interleukin-6 und Interleukin-8, aus den Keratinozyten, die möglicherweise die inflammatorische Kaskade in Gang setzen und neutrophile Granulozyten mobilisieren können [76]. Eine weitere Hypothese besagt, dass Th17-Zellen eine wichtige Rolle in der Entstehung der Blasen spielen könnten. Th17-Zellen können Interleukin-17 freisetzen, das unter anderem an der Produktion von proinflammatorischen Zytokinen, Proteasen und neutrophilen und eosinophilen Granulozyten beteiligt ist, die alle in der Pathogenese des BP entscheidend sind [77].

Inwieweit AK gegen BP230 eine relevante Rolle in der Blasenentstehung spielen, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. In Tiermodellen wurde die Bedeutung der Autoantikörper gegen BP230 untersucht, allerdings konnte entweder keine oder zumindest keine regelmäßige Blasenbildung beobachtet werden [78, 79].

1.4 Diagnostik

Die Diagnose des BP stützt sich auf die typischen klinischen Symptome in Kombination mit den Ergebnissen der direkten und indirekten Immunfluoreszenz sowie der histologischen Untersuchung.

Die direkte Immunfluoreszenz (DIF) gilt derzeit als Goldstandard in der Diagnostik blasenbildender Autoimmundermatosen. Hierfür wird aus periläsionaler Haut eine ca. vier Millimeter große Biopsie, ca. ein Zentimeter von einer frischen Blase entfernt, entnommen [80]. Das Material wird anschließend in isotoner NaCl-Lösung oder Michel's-Transportmedium bis zur Untersuchung gelagert [81-83]. Alternativ kann es auch zügig in flüssigem Stickstoff eingefroren werden [84]. Typischerweise zeigt sich bei der DIF eine lineare Ablagerung von IgG (23-63%) und/ oder C3 (36-89%) entlang der dermo-epidermalen Junctionszone [20, 22, 85, 86], manchmal auch in Kombination mit Ablagerungen von IgA (2-6%) und IgM (0,1-12%) [22, 85, 87]. Beim BP zeigt sich ein n-förmiges Muster im Gegensatz zum u-förmigen Muster, das für die Epidermolysis bullosa acquisita typisch ist [88].

Einleitung

Neben der DIF sollte eine indirekte Immunfluoreszenz (IIF) erfolgen. Diese dient als Suchtest nach zirkulierenden AK im Serum des Patienten und wird vorzugsweise auf humaner, mit Hilfe von NaCl separierter Spalthaut durchgeführt. Durch die Inkubation mit NaCl-Lösung wird die Dermis von der Epidermis getrennt und es entsteht ein artifizierter Spalt im Bereich der Lamina lucida der Basalmembranzzone [89-91]. Charakteristischerweise binden die AK von BP-Patienten, die hauptsächlich zur IgG-Klasse gehören, an die epidermale Seite, die das Dach des artifizierten Spaltes bildet [89, 92]. Die Sensitivität der IIF auf humaner Spalthaut beträgt 73 bis 96% [93, 94]. Die IIF kann auch auf Affenösophagus durchgeführt werden, allerdings ist hier die Sensitivität mit 60-73% geringer [20, 93].

Bei Verdacht auf ein BP sollte zur Identifizierung zirkulierender AK gegen die NC16-A-Domäne von BP180 ein Enzyme-linked Immunosorbent Assay (ELISA) durchgeführt werden [84]. Die Sensitivität beträgt laut *Tampoia et al* 87% [95]. Die Ermittlung der Höhe des Antikörpertiters zu Beginn der Erkrankung ist wichtig, da eine Korrelation zwischen der Krankheitsaktivität der BP-Patienten und den Serumspiegeln der IgG-Autoantikörper gegen BP180 NC16A besteht [21, 51]. Daneben sind auch ELISA für die Identifizierung von Autoantikörpern gegen BP230 vorhanden. Diese sollten allerdings laut Empfehlung der Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie des Bullösen Pemphigoids“ nur eingesetzt werden, falls der Anti-BP180 NC16A ELISA negativ ist [84].

In der histopathologischen Untersuchung kann das BP nicht sicher von anderen bullösen Hauterkrankungen unterschieden werden [96, 97]. Diese Untersuchung dient der Identifizierung der Spaltebene und dem Nachweis von Entzündungsmediatoren. Idealerweise sollte eine Probebiopsie einer unversehrten Blase erfolgen. Es zeigen sich typischerweise eine subepidermale Spaltbildung [20, 22] und Infiltrate aus neutrophilen und eosinophilen Granulozyten sowie Lymphozyten [84, 98].

1.5 Therapie

Das BP ist häufig eine chronische Erkrankung, in deren Verlauf es immer wieder zu Rezidiven kommen kann. In den meisten Fällen tritt allerdings innerhalb von fünf Jahren eine Remission ein [99].

Zunächst sollten bei allen Patienten große Blasen steril punktiert und das Sekret aspiriert werden. Die Blasendecke sollte als Schutz belassen werden [84]. Anschließend sollten eröffnete Blasen und Erosionen mit lokal angewendeten Antiseptika wie Eosin- 2% oder Chlorhexidinlösung 0,5% betupft werden, um das Risiko von Sekundärinfektionen zu vermindern [87, 100].

Bei milden (< 10% betroffene Körperoberfläche) und mittelschweren Verlaufsformen (10-30% betroffene Körperoberfläche) des BP stellen topisch angewandte Steroide die Therapie der Wahl dar [84]. Unter allen topischen Steroiden wird das hochpotente Clobetasolpropionat besonders empfohlen [101-103]. Bei der Behandlung des mittelschweren BP stellte sich in einer Studie von *Joly et al.* Clobetasolpropionatcreme 0,05% in einer Eingangsdosis von 40g/d mit einer schrittweisen Reduktion über 12 Monate im Vergleich mit systemischem Prednisolon 0,5 mg/kg/d als gleich wirksam und zuverlässig heraus [104]. Später konnte nachgewiesen werden, dass 10-30g Clobetasolpropionat 0,05% pro Tag, das über vier Monate immer weiter reduziert wurde, denselben Effekt in der Behandlung des BP erzielt wie die höhere Dosis mit 40g/d. Vorteil der niedrigeren Dosis sind geringere Nebenwirkungen [105]. Beim mittelschweren BP wird gegebenenfalls die ergänzende systemische Therapie empfohlen [84]. Zur Therapie der schweren Form des BPs (> 30% betroffene Körperoberfläche [84]) wird eine Kombinationstherapie aus topisch angewandtem Clobetasolpropionat und systemisch verabreichten Medikamenten angeraten [84, 104]. *Joly et al.* konnten zeigen, dass auch die schwere Form des BP durch Auftragen von 40g 0,05%-iger Clobetasolpropionat-Salbe am gesamten Integument behandelbar ist. Eine derartige Therapie ist allerdings im Alltag selten adäquat durchführbar [104, 106, 107]. Aus diesem Grund sollte zur Remissionsinduktion zusätzlich zum topisch angewandten Steroid 0,5 mg/kg/d Prednisolon oral verabreicht werden [84, 107]. Höhere Dosen werden nicht empfohlen, da hieraus einerseits

kein Nutzen gewonnen wird und andererseits die Mortalität und Nebenwirkungsrate steigt [106, 108, 109]. Um letztere möglichst gering zu halten, sollte die Dosis des systemisch verabreichten Steroids je nach Krankheitsaktivität stetig, aber langsam reduziert werden. Sollte die Anwendung der Kortikosteroide langfristig nötig sein, sollte unterhalb der Cushing-Schwelle von 7,5 mg/d Prednisolonäquivalent dosiert werden. Daneben werden zur Remissionseinleitung entweder antiinflammatorische oder immunsuppressive Medikamente als Monotherapeutika oder in Kombination mit den Kortikosteroiden, um deren Dosis einzusparen, empfohlen [84]. Hierfür eignen sich Azathioprin [84, 110-112], Dapson [84, 113-115], Doxycyclin [84, 108, 116], Methotrexat [84, 117-121] oder Mycophenolat-Mofetil [84, 122-125]. Gelingt die Remissionsinduktion durch die verschiedenen Erstlinientherapien nicht, gibt es folgende Behandlungsmöglichkeiten: hochdosierte intravenöse Immunglobuline [84], Rituximab [84, 126], Immunadsorption/ Plasmapherese [36, 84], Cyclophosphamid oder Anti-IgE monoklonaler Antikörper [84].

1.6 Provokationsfaktoren des BP

In den meisten Fällen tritt das BP ohne auslösendes Ereignis auf, in einigen Fällen spielen jedoch Triggerfaktoren eine wichtige Rolle.

Die Induktion des BP durch verschiedene Medikamente wurde bereits in zahlreichen Fallberichten und Studien beschrieben. Zu den Medikamenten mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines BP zählen: Aldosteronantagonisten (Spironolakton [127-129]), Neuroleptika (Phenothiazine [128, 129]), NSAR (Aspirin [130], Ibuprofen [131, 132]), Antihypertensiva (Nifedipin [133, 134], Enalapril [135]), Schleifendiuretika (Furosemid [136-138]), TNF- α -Blocker (Etanercept [139, 140], Adalimumab [141]) und verschiedene Impfungen (u.a. gegen Schweinegrippe [142] und Influenza [143]). Neuere Studien konnten eine Assoziation zwischen BP und Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren nachweisen [144-146]. Daneben werden auch eine Strahlentherapie [147-149], eine Behandlung mit UV-Licht [150] bzw. PUVA [151, 152], ein Trauma [153, 154] oder Verbrennungen [155, 156] als auslösende Ereignisse für das BP vermutet.

Einleitung

Bei diversen Erkrankungen konnte mittlerweile die Assoziation mit dem BP bewiesen werden. Vor allem bei bestimmten neurologischen Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Demenz, Epilepsie und Schlaganfall [6, 129, 157-168] sowie psychiatrischen Erkrankungen wie Schizophrenie und Depression [162, 164] kommt es im Verlauf gehäuft zum Auftreten des BP. Des Weiteren kann ein BP gehäuft im Zusammenhang mit verschiedenen Autoimmunerkrankungen wie z.B. Hashimoto-Thyreoiditis, Rheumatoide Arthritis oder Systemischem Lupus erythematodes beobachtet werden [169-171]. Ein durch Psoriasis [172-175] oder Diabetes mellitus [176, 177] induziertes BP wurde ebenfalls beschrieben. Die Assoziation zwischen Tumorerkrankungen und BP wird dagegen kontrovers diskutiert. In zahlreichen Studien wurde die Co-Existenz aufgezeigt, allerdings konnten keine signifikanten Ergebnisse dargelegt werden. Die Beziehung könnte rein im hohen Alter der betroffenen Patienten begründet liegen [178-182].

Die häufige Co-Inzidenz von BP mit neurologischen Erkrankungen veranlasste zahlreiche Studien, den Grund dafür näher zu untersuchen, wobei dieser bis heute nicht komplett verstanden ist. *Seppänen et al.* konnten als erste Forschungsgruppe nachweisen, dass BP180 in menschlichen Neuronen des Zentralnervensystems (ZNS) exprimiert wird [183]. *Claudepierre et al.* konnten zeigen, dass sowohl BP180 als auch BP230 im ZNS zu finden sind [184]. Es wird vermutet, dass sich durch immunologische Reaktionen bei Patienten, die an neurologischen Erkrankungen leiden, die Antikörper zunächst gegen Isoformen des BP230 im ZNS und dann gegen Isoformen der Haut richten. Dies könnte erklären, warum das BP zeitlich nach der neurologischen Erkrankung auftritt [185-189]. Die Schädigung der Blut-Hirn-Schranke durch Neuroinflammation erleichtert zudem die Kreuzreaktion der Antikörper [160]. Das höchste Risiko an BP zu erkranken, haben laut der Studie von *Försti et al.* Patienten, die an Multipler Sklerose leiden [164]. Andere Theorien halten es für möglich, dass die Einnahme von Medikamenten oder Immobilität im Rahmen von neurologischen Erkrankungen den Beginn von BP triggern könnten [6, 176]. Auch kardiovaskuläre Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie und Diabetes

Einleitung

mellitus können zu neurologischen Erkrankungen wie Schlaganfall und vaskulärer Demenz beitragen [196, 197].

Neuroinflammation mit daraus bedingter Kreuzreaktion könnte auch die Ursache für das Auftreten von BP bei psychiatrischen Erkrankungen sein [190].

Bei der Alzheimer-Demenz konnte BP180 in der Hirnrinde und im Hippocampus nachgewiesen werden. Beides sind Prädilektionsstellen für die typischen Läsionen bei Alzheimer-Patienten [164, 183].

1.7 Fragestellung der Arbeit

Die Intention der vorliegenden Arbeit ist es, Patienten mit der Diagnose BP, die zwischen Juni 2002 und Mai 2013 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg neu diagnostiziert wurden, retrospektiv zu erfassen und die Daten dieser Patienten im Hinblick auf mit dem BP assoziierte Komorbiditäten zu untersuchen. Die gewonnenen Ergebnisse werden zum einen mit der Literatur, zum anderen mit einer eigens dafür etablierten Kontrollgruppe aus Patienten mit der Diagnose Basalzellkarzinom (BCC) verglichen. Das Ziel liegt darin, in der Literatur bereits identifizierte und bekannte Assoziationen zwischen dem BP und verschiedenen Erkrankungen zu bestätigen und gegebenenfalls neue Assoziationen, eventuell auch in Bezug auf Laborwerte, aufzudecken.

Folgende Fragestellungen sollen in dieser Fall-Kontroll-Studie besonders berücksichtigt werden:

1. Welche Assoziationen zwischen dem BP und anderen Komorbiditäten bzw. Laborparametern liegen vor?
2. Welche aus anderen Studien bekannte Assoziationen können bestätigt werden?
3. Können neue Assoziationen mit noch nicht in anderen Studien näher untersuchten Erkrankungen nachgewiesen werden?
4. Stimmen die Ergebnisse dieser Fall-Kontroll-Studie mit den Ergebnissen anderer Studien überein?
5. Unterscheiden sich die Ergebnisse der Fall- von denen der Kontrollgruppe?

2 PROBANDEN UND METHODEN

2.1 Fallpatienten

Die Grundlage dieser retrospektiven Studie bilden die Daten aller Patienten, die zwischen dem 01.06.2002 und dem 31.05.2013 unter der ICD-Diagnose L12.0 für BP verschlüsselt und/ oder im Autoimmunologischen Labor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg als BP erfasst wurden. Die Patienten mussten ein Mindestalter von 18 Jahren aufweisen und in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg ambulant, stationär oder ambulant und stationär aufgrund eines BP behandelt worden sein.

Patienten wurden nur dann in die Studie eingeschlossen, wenn die Diagnose BP aufgrund des Vorliegens folgender Kriterien gesichert war:

1. Typisches klinisches Bild mit Blasenbildung der Haut (nicht Schleimhaut)

und

2. Direkte Immunfluoreszenz (DIF)

In der DIF aus periläsionaler Haut mussten lineare Ablagerungen von IgG und/ oder C3 entlang der Basalmembran vorhanden sein.

und/ oder

3. Nachweis von anti-BP180 NC16A-AK im ELISA

Lag in der DIF keine, eine granuläre oder bandförmige Ablagerung von IgG und/ oder C3 an der dermoepidermalen Junktionszone vor, mussten anti-BP180 NC16A-AK im ELISA in einer Konzentration von ≥ 9 U/ml (Referenzbereich eines positiven Anti-BP180 ELISA des Autoimmunologischen Labors der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg) vorliegen. Anti-BP180 NC16A-AK im ELISA musste ebenfalls

nachgewiesen werden, sofern überhaupt keine DIF durchgeführt worden war.

Im angegebenen Zeitraum konnten insgesamt 300 BP-Patienten identifiziert werden.

2.2 Kontrollpatienten

In die Kontrollgruppe wurden Patienten mit Basalzellkarzinom (BCC) eingeschlossen. Für das BCC gibt es bisher in keiner veröffentlichten Studie Hinweise auf eine Assoziation mit dem BP, weshalb dieses Patientengut als passend für das Kontrollkollektiv erschien. BCC-Patienten weisen zudem ein ähnliches Erkrankungsalter auf wie BP-Patienten. In Anlehnung an die Einschlusskriterien für die Fallpatientengruppe wurden Patienten ausgewählt, die im selben Zeitraum wie diese unter der ICD C44 für BCC kodiert und stationär in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg mittels Exzision behandelt wurden. Ausgeschlossen wurden Patienten mit Gorlin-Goltz-Syndrom und Patienten, die gleichzeitig an BP erkrankt waren. Das Verhältnis von Fall- zu Kontrollgruppe beträgt 1:2. Die Auswahl dieser Patienten erfolgte anhand eines individuellen *matching*. Folgende Kriterien wurden hierbei in angegebener Reihenfolge berücksichtigt:

1. Geschlecht
2. Alter bei Behandlung

Kontrollpatienten (im Folgenden als Kontrollen bezeichnet) identischen Alters wurden bevorzugt. Falls keine entsprechenden Patienten identifiziert werden konnten, wurden Kontrollen +/- 1 Jahr, +/- 2 Jahre, +/- 3 Jahre bzw. max. +/- 4 Jahre ausgewählt. Konnte auch hier kein passender Patient identifiziert werden, wurde die Recherche nach korrespondierenden BCC-Patienten bezüglich des Alters auf bis +/- 4 Jahre abweichend vom Jahr der Erstdiagnose des BP-Patienten ausgeweitet.

3. Jahr der Erstdiagnose der BP- bzw. Jahr der Behandlung der BCC-Patienten

Auch hier wurde zunächst das identische Jahr der Erstdiagnose bevorzugt, bei Erfolglosigkeit konnte auf bis +/- 4 Jahre ausgewichen werden.

Auf diese Weise konnten 583 Kontrollen bestimmt werden. Zehn BP-Patienten konnten keine entsprechenden BCC-Partner zugeordnet werden. Bei drei dieser zehn BP-Patienten fehlte jeweils ein passender Kontrollpatient. Für sieben BP-Patienten konnte überhaupt kein entsprechender BCC-Patient gefunden werden.

2.3 Datenerfassung

Nach den unter 2.1 und 2.2 definierten Einschlusskriterien wurden zunächst entsprechende BP- und Kontrollpatienten identifiziert. Um sowohl die ethisch korrekte Vorgehensweise als auch den Datenschutz des Forschungsvorhabens zu gewährleisten, wurde Folgendes beachtet:

1. Einholung des Ethikvotums Nummer 05/2014 durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg, Antrag vom 21.04.2014
2. Pseudonymisierung der Patientendaten
Jeder Versuchsperson wurde eine Identifikationsnummer, die sich aus dem Jahr der Erstdiagnose bzw. Behandlung und einer fortlaufenden Nummer zusammensetzt, zugeordnet, damit die Versuchsperson nur noch für den Projektleiter identifizierbar war.

Zur Auswertung wurden alle vorhandenen Befunde und Aufzeichnungen der ambulanten und stationären Krankenakten gesichtet und in einer Datenbank (Microsoft Office Excel 2010) erfasst. Berücksichtigt wurden Laborparameter, Messwerte sowie datenanamnestische Angaben zu Komorbiditäten und Medikation. Die Datenerhebung erfolgte zum Zeitpunkt der Erstvorstellung in

Probanden und Methoden

der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg bzw. bei ausschließlich ambulant behandelten Patienten im Zeitfenster von bis zu acht Wochen nach Erstvorstellung. Alle Daten wurden wiederholt mit den Originaldaten verglichen und auf Vollständigkeit und Korrektheit überprüft.

Eine Übersicht über die erhobenen Parameter zeigt Tabelle 1.

Datengruppe	Parameter
<u>Allgemeine Daten</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identifikationsnummer 2. Alter bei Erstdiagnose des BP bzw. Behandlung des BCC 3. Datum der Erstdiagnose des BP bzw. Behandlung des BCC 4. Geschlecht
<u>Laborparameter</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Blutbestandteile: Leukozyten, Eosinophile, Thrombozyten, Hämoglobin, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) 2. Leberwerte: Glutamat-Oxalat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT) 3. Nierenwerte: Kreatinin, Harnstoff, Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) 4. weitere Laborparameter: Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL), High-Density-Lipoprotein (HDL), Triglyceride, Glucose (nüchtern), HbA1c, Harnsäure, C-reaktives Protein (CRP), Gesamt-IgE, Hepatitis B-Serologie (Hbs-Antigen, HBs-AK, HBc-AK), Hepatitis C-Serologie (HCV-AK)
<u>weitere quantifizierbare Parameter</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. bekannte arterielle Hypertonie und Blutdruckmesswerte 2. Body-Mass-Index (BMI) 3. Hämo-cult-Test
<u>Komorbiditäten</u>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Neurologische Erkrankungen¹ 2. Psychiatrische Erkrankungen² 3. Malignome³ 4. weitere Erkrankungen: Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Psoriasis

Tab. 1: Erhobene Parameter

¹**Neurologische Erkrankungen:** Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Myasthenia gravis, Chorea Huntington, Charles-Bonnet-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, nicht näher bezeichnete Dystonie, nicht näher bezeichnete extrapyramidale Bewegungsstörung, Neuropathia vestibularis, progressive subkortikale vaskuläre Enzephalopathie, Karotisstenose, nicht näher bezeichnete zerebrovaskuläre Krankheit, chronisches Subduralhämatom, zerebrales Aneurysma, Spinalkanalstenose, zervikozepales Syndrom, Torticollis spasticus, nicht näher bezeichnete Polyneuropathie

²**Psychiatrische Erkrankungen:** Schizophrenie, Depression, hirnormales Psychosyndrom (HOPS), nicht näher bezeichnetes Delir, organische affektive Störung, Anpassungsstörung, Panikstörung

³**Malignome:** Hauttumoren (außer BCC): Melanom, Plattenepithelkarzinom, Merkelzellkarzinom
solide Tumoren (außer Hauttumoren): Rektumkarzinom, Kolonkarzinom, Magenkarzinom, Ösophaguskarzinom, Leberzellkarzinom, Nierenzellkarzinom, Urothelkarzinom, Mundbodenkarzinom, Nasennebenhöhlenkarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Bronchialkarzinom, Mammakarzinom, Endometriumkarzinom, Prostatakarzinom, Knochensarkom

Allgemeine Daten

1. Identifikationsnummer
2. Alter bei Erstdiagnose des BP bzw. Behandlung des BCC
3. Datum der Erstdiagnose des BP bzw. Behandlung des BCC
4. Geschlecht

Laborparameter

1. Blutbestandteile

In nachfolgender Tabelle sind die Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der einzelnen zu den Blutbestandteilen gehörenden Parameter aufgelistet.

Parameter	Referenzbereich		Gültigkeitszeitraum (Jahr)
	Männer	Frauen	
Leukozyten	5-10 n*1000/ μ l	5-10 n*1000/ μ l	2002-2013
Eosinophile	5-10 n*1000/ μ l	5-10 n*1000/ μ l	2002-2013
Thrombozyten	150-450 n*1000/ μ l	150-450 n*1000/ μ l	2002-2013
Hämoglobin	14-18 g/dl	12-16 g/dl	2002-2013
Blutkörperchen-senkungs-geschwindigkeit (BSG)	bis 20	bis 30	2002-2013

Tab. 2: Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Parameter der Blutbestandteile

Die Referenzbereiche der zu den Blutbestandteilen gehörenden Parameter (ausschließlich der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG)) wurden vom Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie/ Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg festgelegt.

Die Bestimmung der BSG erfolgte durch Gesundheits- und Krankenpfleger/-innen mit Hilfe des Gerätes SediPlus S100. Der abgelesene Wert richtete sich nach den Referenzbereichen laut *Herold et al.* Bei der BSG ist vor allem der Wert nach einer Stunde von Bedeutung [191].

2. Leberwerte

Tabelle 3 zeigt die Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Leberwerte auf.

Parameter	Referenzbereich		Gültigkeitszeitraum (Jahr)
	Männer	Frauen	
Glutamat-Oxalat- Transaminase (GOT)	≤ 50 U/l	≤ 35 U/l	2006-2013
	10-55 U/l	10-35 U/l	2003-2005
	0-18 U/l	0-15 U/l	2002-2003
Glutamat- Pyruvat- Transaminase (GPT)	≤ 50 U/l	≤ 35 U/l	2006-2013
	10-55 U/l	10-35 U/l	2003-2006
	0-22 U/l	0-17 U/l	2002-2003
Gamat- Glutaryl- Transferase (GGT)	≤ 60 U/l	≤ 40 U/l	2006-2013
	0-66 U/l	0-39 U/l	2003-2005
	0-28 U/l	0-18 U/l	2002-2003

Tab. 3: Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Leberwerte

Die Referenzbereiche der Leberwerte wurden vom Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie/ Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg festgelegt.

3. Nierenwerte

Die nachfolgende Tabelle 4 liefert einen Überblick über die Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Nierenwerte.

Probanden und Methoden

Parameter	Kategorie	Referenzbereich		Gültigkeitszeitraum (Jahr)
		Männer	Frauen	
Kreatinin		0-1,17 mg/dl	0-0,95 mg/dl	2002-2013
Harnstoff		10-50 mg/dl	10-50 mg/dl	2002-2013
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)				
	Stadium 1	>89	>89	2002-2013
	Stadium 2	60-89	60-89	2002-2013
	Stadium 3	30-59	30-59	2002-2013
	Stadium 4	15-29	15-29	2002-2013
	Stadium 5	<15	<15	2002-2013

Tab. 4: Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Nierenwerte.
Die Einteilung der Niereninsuffizienzstadien erfolgte anhand der GFR mit Hilfe der Leitlinie der *National Kidney Foundation* [192].

Die Referenzbereiche aller Nierenwerte wurden vom Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie/ Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg festgesetzt.

Die Einteilung der Niereninsuffizienzstadien erfolgte anhand der GFR mit Hilfe der Leitlinie der *National Kidney Foundation* [192]. Sowohl für Fall- als auch für Kontrollpatienten wurde für einzelne Jahre keine GFR vom Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie/ Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg berechnet, weshalb die GFR mit Hilfe der vereinfachten MDRD-Formel [192, 193] aus der Leitlinie der *National Kidney Foundation* selbständig errechnet wurde. Die vereinfachte MDRD-Formel lautet:

$$\mathbf{eGFR \text{ (ml/min)} = 186 \times (S_{Cr})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,210 \text{ falls schwarze Hautfarbe})}$$

In der Fallgruppe betraf dies alle Patienten in den Jahren 2002 und 2003, in der Kontrollgruppe alle Patienten der Jahre 2002 und 2003 sowie vier Patienten des Jahres 2004 und einen Patienten aus dem Jahre 2005. Zu einzelnen wenigen Patienten konnte keine GFR berechnet werden, da der Laborparameter „Kreatinin“ nicht erhoben wurde.

4. Weitere Laborparameter

Tabelle 5 veranschaulicht die Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum weiterer Laborparameter.

Parameter	Kategorie	Referenzbereich		Gültigkeitszeitraum (Jahr)
		Männer	Frauen	
Gesamtcholesterin		130-220 mg/dl	130-220 mg/dl	2002-2013
High-Density-Lipoprotein (HDL)		> 35 mg/dl	> 35 mg/dl	2002-2013
Low-Density-Lipoprotein (LDL)		0-150 mg/dl	0-150 mg/dl	2002-2013
Triglyceride		74-172 mg/dl	74-172 mg/dl	2002-2013
Glucose (nüchtern)¹	normaler Glucosewert	< 100 mg/dl	< 100 mg/dl	2002-2013
	abnormaler Glucosewert	100-125 mg/dl	100-125 mg/dl	2002-2013
	diabetischer Glucosewert	≥ 126 mg/dl	≥ 126 mg/dl	2002-2013
HbA1c		4,3-6,1 %	4,3-6,1 %	2002-2013
Harnsäure		2,4-5,7 mg/dl	2,4-5,7 mg/dl	2002-2007, 2009-2013
		3,4-7,0 mg/dl	3,4-7,0 mg/dl	2002-2006, 2008
C-reaktives Protein (CRP)		0-0,5 mg/dl	0-0,5 mg/dl	2002-2013
Gesamt-IgE		< 100 kU/l	< 100 kU/l	2002-2013

Tab. 5: Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum weiterer Laborparameter.

¹Die Glucose (nüchtern) wurde im Rahmen eines BZTP ermittelt, es wurde ein Mittelwert aus min. zwei Nüchtern-glucosewerten bestimmt und anschließend anhand der Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft in die Kategorien „normaler, abnormaler und diabetischer Glucosewert“ eingeteilt [194].

Die Referenzbereiche der Blutfette, HbA1c, Harnsäure und CRP richteten sich nach dem Institut für Klinische Biochemie und Pathobiochemie/ Zentrallabor des Universitätsklinikums Würzburg. Der Referenzbereich des Gesamt-IgE wurde vom Labor für Allergiediagnostik der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie des Universitätsklinikums Würzburg festgelegt.

Die Bestimmung der Glucose (nüchtern) erfolgte im Rahmen eines Blutzuckertagesprofils (BZTP), beginnend ab dem Folgetag der stationären Aufnahme des Patienten, an drei aufeinander folgenden

Tagen durch die Gesundheits- und Krankenpfleger/-innen mit Hilfe eines digitalen Blutzuckermessgerätes. Aus den gewonnenen Werten wurde ein Mittelwert gebildet, der aus mindestens zwei Nüchtern-glucosewerten errechnet wurde. Die Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft unterteilt diesen in „normal, abnormal und diabetisch“ [194].

Die Ergebnisse der Hepatitis-Serologie wurden vom Institut für Virologie und Immunbiologie des Universitätsklinikums Würzburg bestimmt. Die Hepatitis-Serologie wird in Hepatitis B und C unterteilt, die folgende Antigene und Antikörper umfassen:

Hepatitis B-Serologie:

- HBs-Antigen
- HBs-Antikörper
- HBc-Antikörper

Hepatitis C-Serologie:

- HCV-Antikörper

Weitere quantifizierbare Parameter

1. Arterielle Hypertonie und Blutdruckmesswerte

Bei den Berechnungen zur arteriellen Hypertonie wurden sowohl die datenanamnestisch erhobene arterielle Hypertonie als auch die arterielle Hypertonie Grad I – III aus den Blutdruckmittelwerten berücksichtigt.

Der Blutdruck wurde von den Gesundheits- und Krankenpfleger/-innen bis zu drei Mal täglich mit Hilfe eines manuellen oder elektrischen Blutdruckmessgerätes erhoben. Aus mindestens zwei Blutdruckwerten an drei aufeinander folgenden Tagen ab stationärer Aufnahme wurde ein Mittelwert gebildet und anhand der Leitlinie der *European Society of Hypertension* [195] in folgende Kategorien (Tab. 6) eingeteilt. Die Referenzbereiche gelten jeweils für Männer und Frauen.

Kategorie	Referenzbereich (mmHg)	Gültigkeitszeitraum (Jahr)
normaler Wert	<120-129/ 80-84	2002-2013
abnormaler Wert	130-139/ 85-89	2002-2013
arterielle Hypertonie		
Grad I	140-159/ 90-99	2002-2013
Grad II	160-179/ 100-109	2002-2013
Grad III	>180/110	2002-2013

Tab. 6: Einteilung der Blutdruckmittelwerte anhand der Leitlinie der *European Society of Hypertension* in normaler und abnormaler Wert sowie arterielle Hypertonie. Die arterielle Hypertonie wird in Grad I-III unterteilt [195]. Die Blutdruckwerte werden in mmHg (systolisch/ diastolisch) angegeben.

2. Body-Mass-Index (BMI)

Aus dem Aufnahmegewicht und der Größe des Patienten wurde anhand folgender Formel der BMI berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Gewicht in kg} / (\text{Größe in m})^2$$

Anschließend erfolgte die Einteilung des BMI nach den Leitlinien der Deutschen Adipositasgesellschaft und der WHO in verschiedene Gewichtsklassifikationen (Tab. 7) [196, 197]. Die Referenzbereiche sind sowohl für Frauen als auch für Männer gültig.

Gewichtsklassifikation	Referenzbereich (kg/m ²)	Gültigkeitszeitraum (Jahr)
Untergewicht	< 18,5	2002-2013
Normalgewicht	18,5 - 24,9	2002-2013
Präadipositas	25,0 – 29,9	2002-2013
Adipositas Grad I	30,0 – 34,9	2002-2013
Adipositas Grad II	35,0 – 39,9	2002-2013
Adipositas Grad III	>40	2002-2013

Tab. 7: Einteilung des Körpergewichts nach Body-Mass-Index anhand der Leitlinien der Deutschen Adipositasgesellschaft und der WHO [196, 197]

3. Hämoccult-Test

Der Hämoccult-Test wurde mittels Stuhlproben an drei aufeinander folgenden Tagen durchgeführt und die Ergebnisse durch das Serologische Labor des Universitätsklinikums Würzburg bestimmt.

Komorbiditäten

1. Neurologische Erkrankungen

Alle neurologischen Erkrankungen wurden datenanamnestisch erfasst. Der Morbus Parkinson wurde zudem auch anhand der Medikation ermittelt.

2. Psychiatrische Erkrankungen

Innerhalb der Gruppe der psychiatrischen Erkrankungen wurde nur die Depression sowohl aktenanamnestisch als auch mittels typischer Medikation bestimmt. Alle weiteren Erkrankungen wurden rein datenanamnestisch erfasst.

3. Malignome

Sowohl solide Tumoren als auch Hauttumoren wurden anhand von datenanamnestischen Angaben berücksichtigt.

4. Weitere Erkrankungen

Zum Nachweis eines Diabetes mellitus wurden ein bereits bekannter Diabetes mellitus Typ 2, ein erhöhter HbA1c-Wert und/ oder ein in der Kategorie „diabetisch“ der Deutschen Diabetesgesellschaft liegender Mittelwert des BZTP einbezogen.

Die Hypercholesterinämie und Psoriasis wurden ausschließlich anhand datenanamnestischer Angaben ermittelt.

2.4 Statistische Analyse

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg wurden alle mittels Microsoft Excel 2010 erhobenen Daten der Fall- und Kontrollgruppatienten mittels IBM SPSS Statistics 21, 22, 23 und 24 ausgewertet. Grafiken wurden mit IBM SPSS Statistics 21, 22, 23 und 24 sowie Microsoft Excel 2010 angefertigt.

Mit Hilfe eines rein explorativen Mehrschritt-Verfahrens wurde versucht, Merkmale, insbesondere in der Vergangenheit aufgetretene andere Erkrankungen sowie Level für ausgesuchte Laborparameter, zu identifizieren, welche geeignet sein könnten, zwischen BP-Patienten und Kontrollen zu unterscheiden.

Mittels deskriptiver Analysen wurden zunächst Häufigkeitsberechnungen durchgeführt. Anschließend erfolgte die Berechnung der einfachen bedingten logistischen Regression innerhalb einer explorativen Analyse für alle Parameter, die zu mehr als 50% erfasst wurden. Innerhalb der Gruppe der Komorbiditäten mussten zudem mindestens fünf Fallpatienten an der Erkrankung leiden und prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen betroffen sein. Letzteres galt auch für die Laborparameter. Die Zielstellung war, mögliche Assoziationen zwischen dem Status BP-Patient versus Kontrollpatient und diesen Merkmalen (Laborparameter sowie in der Vergangenheit aufgetretene Erkrankungen) aufzudecken. Hierbei wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen. Der Grund für die Verwendung der einfachen bedingten logistischen Regression lag darin, dass die Fall- und Kontrollgruppe aufgrund des *matchings* keine unabhängigen Gruppen bildeten. Die Studienpopulation bestand zu jeder Zeit aus Patienten mit BP und Patienten mit BCC. Alle Ergebnisse und Aussagen beziehen sich auf diese betrachtete Population von Patienten. Zeigte sich ein signifikanter p-Wert für ausgewählte Erkrankungen (im Folgenden auch als „interessierender möglicher prognostischer Faktor“ bezeichnet) in den Berechnungen zur bedingten logistischen Regression, wurde für diese eine Kreuztabellenanalyse bezüglich Drittvariablen (andere Laborparameter oder andere in der Vergangenheit

aufgetretene Erkrankungen mit signifikanten p-Werten in der bedingten logistischen Regression) durchgeführt und der Fishers-Exakt-Test berechnet, um mögliche Assoziationen zwischen dem jeweils „interessierenden möglichen prognostischen Faktor“ und den anderen Erkrankungen bzw. Laborwerten (auch „Merkmal“ genannt) zu untersuchen. Der Ausdruck „prognostischer Faktor“ bezieht sich darauf, dass die Wahrscheinlichkeit dafür, dass in der oben definierten Population ein Patient ein BP-Patient und kein Kontrollpatient ist, durch den angenommenen Wert für dieses Merkmal beeinflusst wird. Diese Analysen wurden durchgeführt, um potentielle *Confounder* zu identifizieren, die eine signifikante Assoziation sowohl mit dem BP als auch mit dem „interessierenden möglichen prognostischen Faktor“ (Erkrankung oder Laborwert) aufweisen. Alle Erkrankungen und Laborparameter, die mittels Fisher's-Exakt-Test bei der Kreuztabellenanalyse eine signifikante Assoziation ($p\text{-Wert} < 0,05$) mit dem jeweils „interessierenden möglichen prognostischen Faktor“ aufwiesen, wurden als potentielle *Confounder* in das Modell für die multiple bedingte logistische Regression mit aufgenommen, um die Analyse auf diese Merkmale zu adjustieren.

Ergab sich auch nach Adjustierung ein $p\text{-Wert} < 0,05$ für den Test zum Regressionskoeffizienten für den „interessierenden möglichen prognostischen Einflussfaktor“, so deutet dies auf einen tatsächlich bestehenden direkten Einfluss dieses hauptsächlich interessierenden Faktors auf die Wahrscheinlichkeit, ein BP-Patient und kein Kontrollpatient zu sein, hin. Basierend auf den Ergebnissen zu den Modellen der bedingten logistischen Regression mit jeweils ein oder zwei erklärenden Variablen wurden zum Schluss umfassendere multivariable Modelle betrachtet, um so unabhängige Einflussfaktoren auf die Wahrscheinlichkeit dafür, ein BP-Patient und kein Kontrollpatient zu sein, zu identifizieren.

3 ERGEBNISSE

3.1 Epidemiologie

3.1.1 Patienten

Wie bereits unter 2.1 genauer erläutert, bilden die Grundlage dieser Arbeit die Daten aller Patienten, die zwischen dem 01.06.2002 und dem 31.05.2013 unter der ICD-Diagnose L12.0 für BP verschlüsselt und/ oder im Autoimmunologischen Labor der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg als BP erfasst wurden. Die nachfolgende Flowchart gibt einen Überblick über die Auswahl der Studienpatienten.

Ergebnisse

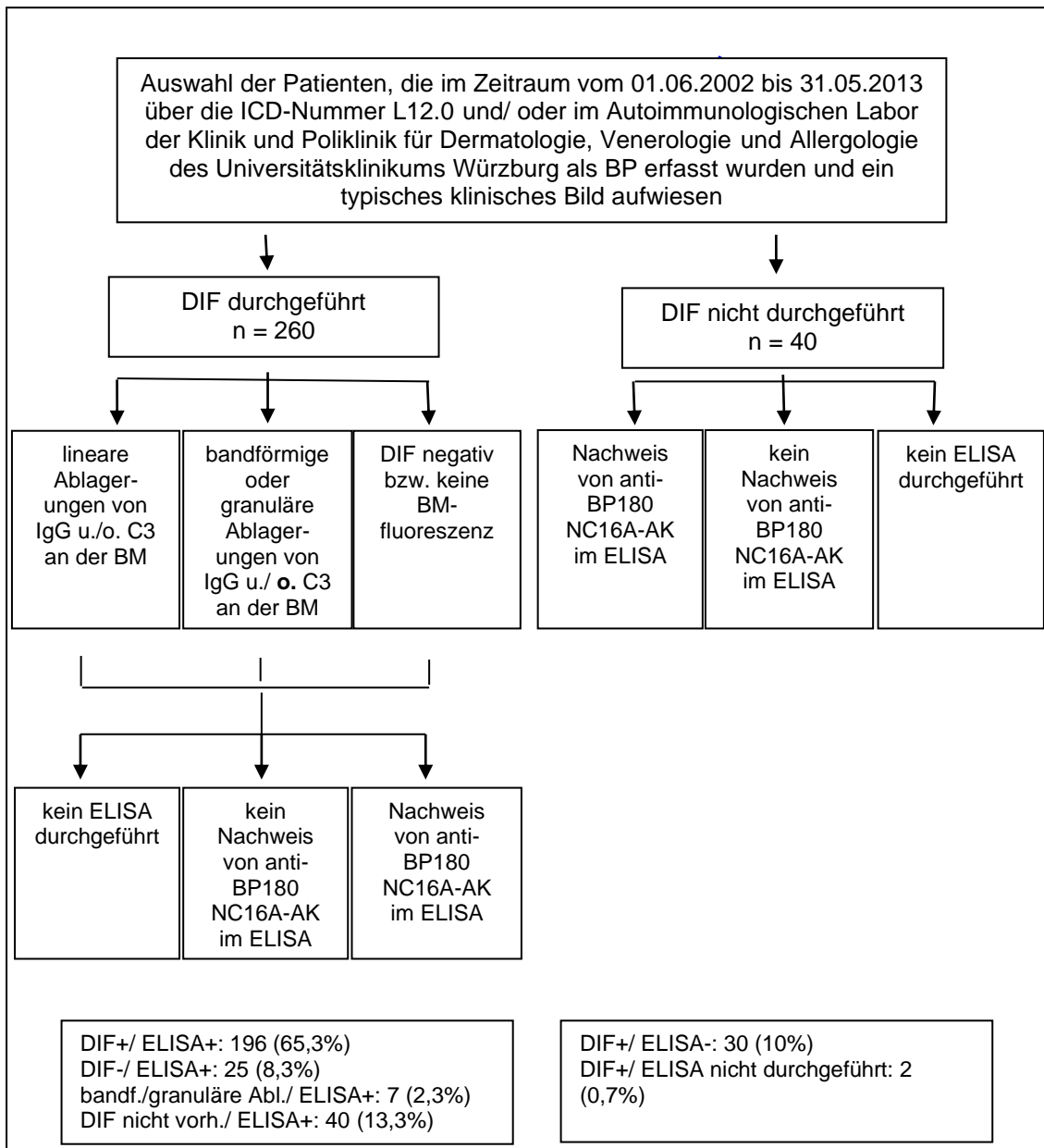


Abb. 1: Auswahl der Studienpatienten.

In die Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum vom 01.06.2002 bis 31.05.2013 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg aufgrund eines BP behandelt wurden. Die Diagnose des BP wurde anhand folgender Kriterien gestellt: 1. typisches klinisches Bild mit Blasenbildung der Haut, 2. lineare Ablagerungen von IgG u./o. C3 an der BM u./o. 3. Nachweis von anti-BP180 NC16A-AK im ELISA. Insgesamt konnten auf diese Weise 300 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Die Abbildung liefert auch einen Überblick über die Verteilung von DIF und ELISA bezogen auf die Gesamtzahl von 300 Studienpatienten.

Ergebnisse

Die Verteilung der Ergebnisse der DIF und des Nachweises von anti-BP180 NC16A-Antikörpern im ELISA jeweils bezogen auf die Gesamtanzahl von 300 BP-Patienten werden in Tabelle 8 noch einmal genauer veranschaulicht.

DIF	Anzahl an Patienten (n(%))
lineare Ablagerungen von IgG u./o. C3 an der BM	228 (76%)
bandförmige oder granuläre Ablagerungen von IgG u./ o. C3 an der BM	7 (2,3%)
DIF negativ bzw. keine Basalmembranfluoreszenz	25 (8,3%)
keine DIF durchgeführt	40 (13,3%)
Nachweis von anti-BP180 NC16A-AK (ELISA)	Anzahl an Patienten (n(%))
positiv (≥ 9 U/ml)	268 (89,3%)
negativ (< 9 U/ml)	30 (10%)
kein ELISA durchgeführt	2 (0,7%)

Tab. 8: Verteilung der Ergebnisse der DIF und des Nachweises von anti-BP180 NC16A-Antikörpern im ELISA bezogen auf die Gesamtpatientenzahl von n=300

Im Zeitraum vom 01.06.2002 bis 31.05.2013 wurden in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg 300 Patienten mit der Diagnose eines BP behandelt, die die oben genannten Einschlusskriterien (Abb.: 1) erfüllten. Bei 76% der Patienten (n = 228) zeigte sich ein typisches Fluoreszenzmuster in der direkten Immunfluoreszenz mit linearer Ablagerung von IgG und/ oder C3 an der BM. Bei 2,3% der Patienten (n = 7) wurde ein untypisches Fluoreszenzmuster an der BM (bandförmige oder granuläre Ablagerungen von IgG und/ oder C3) festgestellt. In 8,3% der Fälle (n = 25) war die DIF negativ bzw. keine spezifische Fluoreszenz an der BM vorhanden. In 13,3% (n = 40) war keine DIF durchgeführt worden. Bei 196 Patienten (65,3%) konnten in der DIF lineare Ablagerungen von IgG und/ oder C3 an der BM und im Serum zirkulierende AK gegen BP180 im ELISA nachgewiesen werden.

In Abbildung 2 ist die Verteilung der BP-Patienten auf die einzelnen Behandlungsjahre graphisch abgebildet. Beachtet werden muss, dass der Beobachtungszeitraum im Jahr 2002 erst am 1. Juni beginnt und im Jahr 2013 bereits am 31. Mai endet und deshalb in diesen Jahren kein vollständiges Jahr bei der Verteilung berücksichtigt wurde. Aus der Abbildung ist zudem ersichtlich, wie viele Patienten in den einzelnen Jahren jeweils ausschließlich ambulant oder ambulant und stationär behandelt wurden.

Ergebnisse

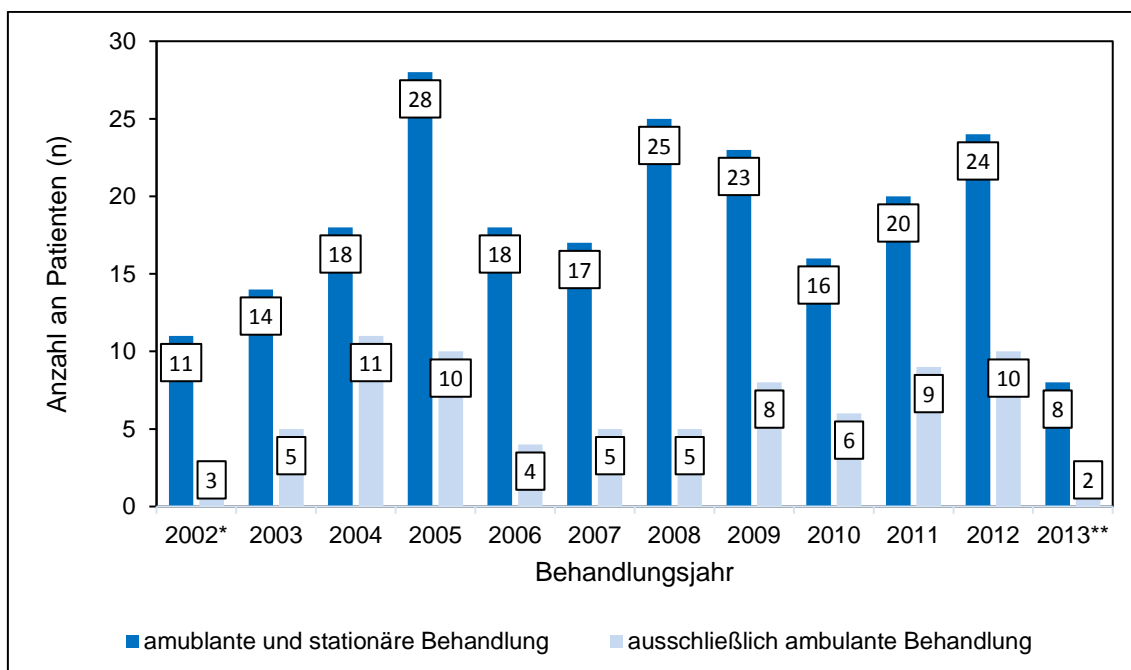


Abb. 2: Verteilung der BP-Patienten nach dem Behandlungsjahr und der ambulanten und stationären oder ausschließlich ambulanten Behandlung.

*2002 beginnt der Beobachtungszeitraum erst am 01.06.2002, **2013 endet dieser bereits am 31.05.2013.

Die Geschlechter- und Altersverteilung der BP-Patienten ist in Abbildung 3 dargestellt. Von den 300 BP-Patienten waren 54,7 % (n = 164) weiblich und 45,3 % (n = 136) männlich. Dies entspricht einem Verhältnis von weiblich:männlich von 1,2:1. Bei Erstdiagnose des BP waren die Patienten im Durchschnitt 78,6 Jahre alt bei einer Standardabweichung von 11,2 Jahren und einem Median [25%; 75% Quartil] von 81 [72; 86] Jahren. Es gab keinen Unterschied in der Altersverteilung zwischen Männern (78,6 Jahre +/- 9,7 Jahre) und Frauen (78,7 Jahre +/- 12,4 Jahre). Der jüngste Patient war 34 Jahre, der älteste 100 Jahre alt. Insgesamt waren zwei Patienten (0,7%) bei Diagnosestellung unter 40 Jahre, sechs Patienten (2%) zwischen 40-49 Jahre, neun Patienten (3%) 50-59 Jahre, 33 Patienten (11%) 60-69 Jahre, 83 Patienten (27,7%) 70-79 Jahre, 130 Patienten (43,3%) 80-89 Jahre und 36 Patienten (12%) 90-99 Jahre alt. Eine Patientin (0,3%) hatte bei Erstdiagnose ein Alter von 100 Jahren.

Ergebnisse

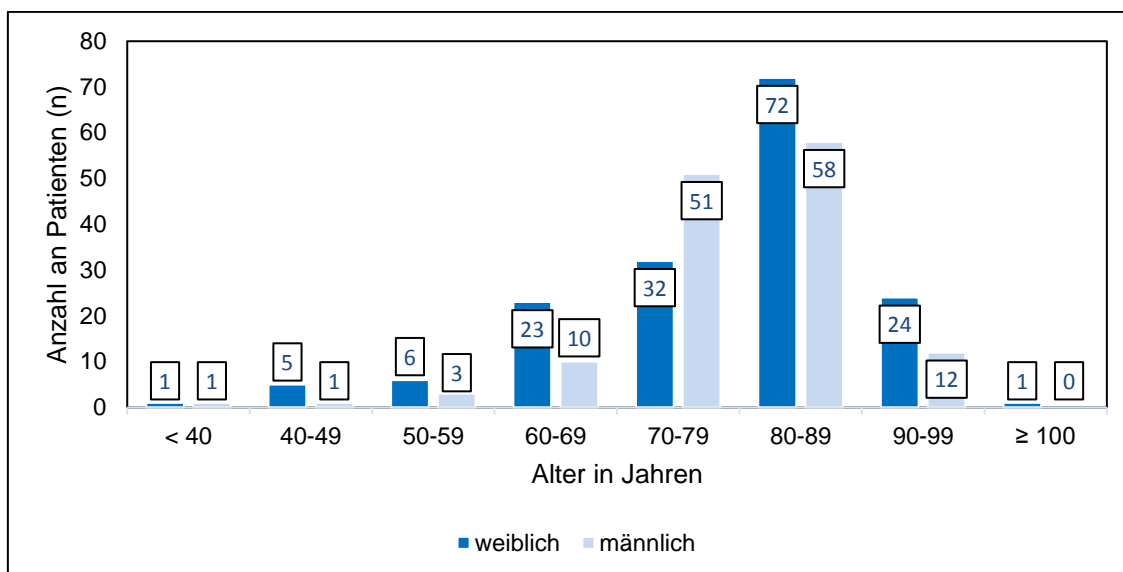


Abb. 3: Alters- und Geschlechterverteilung der BP-Patienten

3.1.2 Kontrollen

Unter Berücksichtigung der *matching*-Kriterien konnten 583 Kontrollen identifiziert werden. Wie unter 2.2 genauer erläutert, wurden die Kontrollen anhand eines individuellen *matching*, das (in angegebener Reihenfolge) das Geschlecht, das Alter bei Behandlung und das Jahr der Erstdiagnose des BP- bzw. das Jahr der Behandlung des BCC-Patienten berücksichtigt, ausgewählt. Zehn BP-Patienten konnten keine entsprechenden Kontrollen zugeordnet werden. Bei drei dieser zehn BP-Patienten fehlte jeweils ein passender Kontrollpatient, bei sieben BP-Patienten konnte überhaupt kein entsprechender Kontrollpatient gefunden werden.

Bei den 583 Kontrollen handelte es sich um Patienten mit BCC. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 312 Frauen (53,5 %) und 271 Männern (46,5 %) zusammen. Das Verhältnis von weiblich: männlich lag hier bei 1,1:1. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei Diagnose der Erkrankung bei 77,9 Jahren bei einer Standardabweichung von 11,0 Jahren und einem Median [25%; 75% Quartil] von 80 [72; 86] Jahren. Damit war der Kontrollgruppenpatient bei Diagnosestellung im Durchschnitt um 0,7 Jahre jünger als der Fallgruppenpatient. Der jüngste Patient war 33 Jahre, der älteste Patient 98 Jahre alt. Die Verteilung der Kontrollen in den einzelnen

Ergebnisse

Altersgruppen entsprach aufgrund des individuellen *matching* annähernd der Verteilung der BP-Patienten und ist in Abbildung 4 dargestellt.

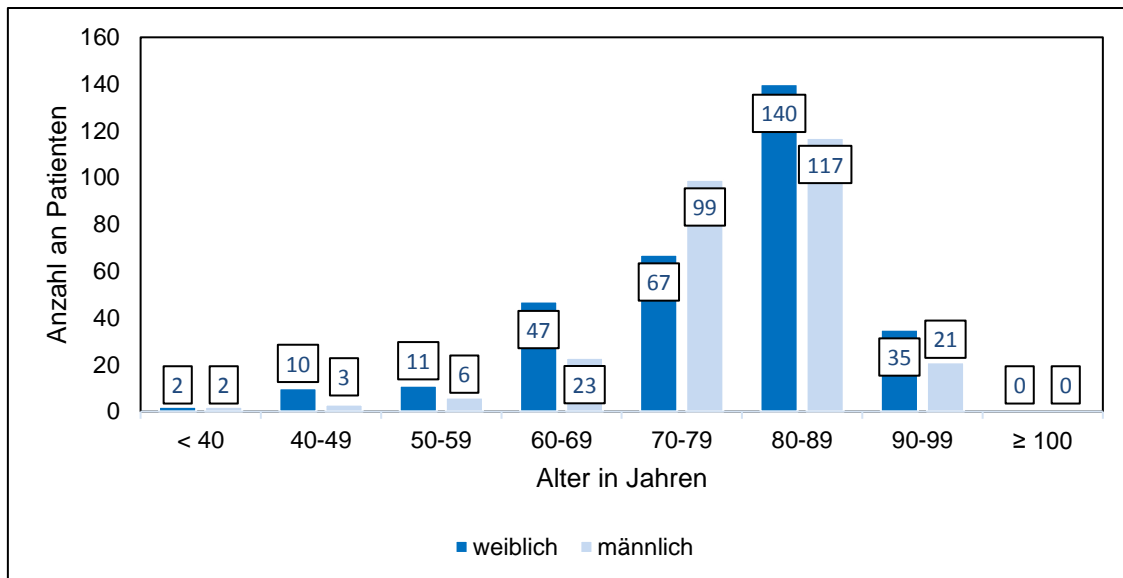


Abb. 4: Alters- und Geschlechterverteilung der Kontrollen

3.2 Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression für die einzelnen Parameter der verschiedenen Datengruppen vorgestellt. Bei den Häufigkeitsanalysen werden jeweils Fall- und Kontrollgruppe gegenübergestellt.

Mögliche Assoziationen zwischen dem Status, ein BP-Patient und kein Kontrollpatient zu sein, und den anderen erfassten Parametern wurden mittels bedingter logistischer Regression nur für Parameter untersucht, für die mehr als 50% der Werte sowohl in der Fall- als auch in der Kontrollgruppe vorlagen. Zudem mussten innerhalb der Gruppe der Komorbiditäten mindestens fünf Fallpatienten an der Erkrankung leiden und prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen betroffen sein. Letzteres galt auch für die Laborparameter. Bei einigen Parametern handelte es sich um dichotome (d.h. es liegen nur erhöhte oder erniedrigte Werte vor, die mit dem Referenzbereich verglichen werden),

bei anderen um kategoriale Parameter (d.h. es liegen sowohl erhöhte, erniedrigte als auch im Referenzbereich liegende Werte vor).

3.2.1 Laborparameter

In den folgenden Tabellen beziehen sich die Prozentangaben zu den erhöhten, erniedrigten und im Referenzbereich liegenden Werten für die Laborparameter auf die jeweilige tatsächliche Gesamtanzahl der erhobenen Werte. Zusätzlich erfolgen Prozentangaben für die nicht erhobenen Werte bezogen auf die Gesamtzahl der 300 Fall- bzw. 583 Kontrollpatienten.

Die Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression weisen teilweise sehr breite 95% Konfidenzintervalle auf. Ursächlich hierfür sind die zum Teil nur schwach besetzten Kategorien (erhöhter und erniedrigter Wert).

Ergebnisse

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse der Blutbestandteile auf.

Laborwert		Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse			Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
			BP -Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
Leukozyten	erhoben	normwertig	161 (55,9%)	454 (80,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
		Leukozytose	120 (41,7%)	73 (12,9%)	< 0,0005	4,371	3,034 bis 6,296
		Leukopenie	7(2,4%)	38 (6,7%)	n.d.	n.d.	n.d.
	nicht erhoben		12 (4,0%)	18 (3,1%)	n.d.	n.d.	n.d.
Eosinophile	erhoben	normwertig	68 (26,8%)	292 (74,9%)	n.d.	n.d.	n.d.
		Eosinophilie	170 (66,9%)	23 (5,9%)	< 0,0005	64,78 3	20,477 bis 204,959
		erniedrigt	16 (6,3%)	75 (19,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
	nicht erhoben		46 (15,3%)	193 (33,1%)	n.d.	n.d.	n.d.
Thrombozyten	erhoben	normwertig	266 (92,3%)	520 (92,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
		Thrombozytose	14 (4,9%)	6 (1,1%)	0,005	4,446	1,572 bis 12,579
		Thrombopenie	8(2,8%)	37 (6,6%)	n.d.	n.d.	n.d.
	nicht erhoben		12 (4,0%)	20 (3,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
Hämoglobin	erhoben	normwertig	171 (59,2%)	420 (74,5%)	n.d.	n.d.	n.d.
		erhöht	3(1,0%)	3 (0,5%)	0,349	2,154	0,432 bis 10,735
		Anämie (Hb erniedrigt)	115 (39,8%)	141 (25,0%)	< 0,0005	2,127	1,532 bis 2,953
	nicht erhoben		11 (3,7%)	19 (3,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
BSG	erhoben	normwertig	90 (57,7%)	224 (72,5%)	n.d.	n.d.	n.d.
		erhöht	66 (42,3%)	85 (27,5%)	0,018	1,838	1,109 bis 3,044
	nicht erhoben		144 (48,0%)	274 (47,0%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 9: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Blutbestandteile und BSG.

Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben. Die bedingte logistische Regression wurde nur berechnet, wenn prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen betroffen waren.

Die Merkmale Leukozytose ($p < 0,0005$), Thrombozytose ($p = 0,005$), Anämie ($p < 0,0005$) und Eosinophile ($p < 0,0005$) sind hochsignifikant mit dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, assoziiert. Eine signifikante Assoziation weist das Merkmal „BSG erhöht“ ($p = 0,018$) auf. Keine Assoziation besteht zwischen dem Merkmal „Hämoglobin erhöht“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein.

Ergebnisse

Abbildung 5 veranschaulicht die Häufigkeitsverhältnisse für die Eosinophilen.

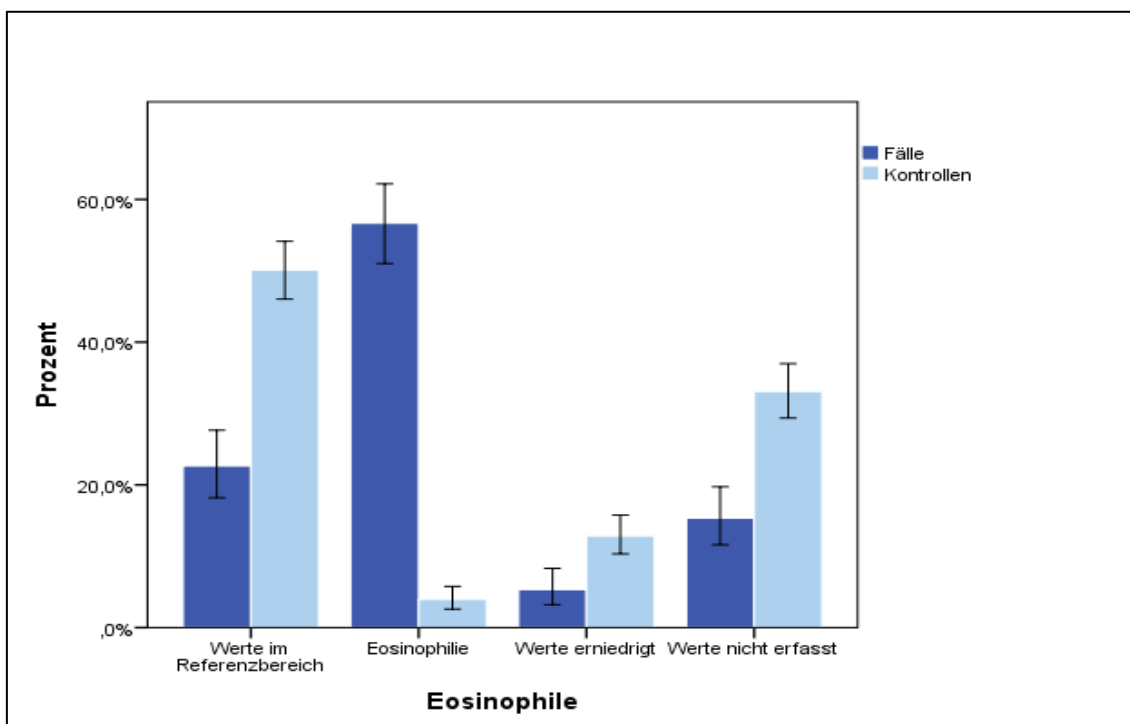


Abb. 5: Grafische Darstellung der Häufigkeitsanalyse der Eosinophilen

In Tabelle 10 werden die Ergebnisse der Leberwerte dargestellt.

Laborwert			Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse		Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
			BP -Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
GOT	erhoben	normwertig	271 (95,8%)	461 (93,7%)	n.d.	n.d.	n.d.
		erhöht	12 (4,2%)	31 (6,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
	nicht erhoben		17 (5,7%)	91 (15,6%)	n.d.	n.d.	n.d.
GPT	erhoben	normwertig	253 (90,4%)	485 (90,7%)	n.d.	n.d.	n.d.
		erhöht	15 (5,3%)	40 (7,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
	nicht erhoben		20 (6,7%)	48 (8,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
GGT	erhoben	normwertig	202 (75,7%)	430 (78,5%)	n.d.	n.d.	n.d.
		erhöht	65 (24,3%)	118 (21,5%)	0,447	1,147	0,805 bis 1,633
	nicht erhoben		33 (11,0%)	35 (6,0%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 10: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Leberwerte.

Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen. Die bedingte logistische Regression wurde nur berechnet, wenn prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen betroffen waren.

Ergebnisse

Unter den Leberwerten wurde nur für das Merkmal „GGT erhöht“ die bedingte logistische Regression berechnet, die keine signifikante Assoziation zwischen dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein und dem Merkmal „GGT erhöht“ zeigte.

Ergebnisse

Nachfolgender Tabelle 11 sind die Ergebnisse der Nierenwerte zu entnehmen.

Laborwert		Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse			Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
			BP -Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
Kreatinin	erhoben	normwertig	138 (48,3%)	385 (68,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
		erhöht	146 (51,0%)	177 (31,4%)	< 0,0005	2,218	1,643 bis 2,993
		erniedrigt	2 (0,7%)	1 (0,2%)	0,246	4,153	0,375 bis 45,935
	nicht erhoben		14 (4,7%)	20 (3,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
Harnstoff	erhoben	normwertig	148 (64,1%)	265 (72,6%)	n.d.	n.d.	n.d.
		erhöht	83 (35,9%)	100 (27,4%)	0,177	1,399	0,920 bis 2,129
	nicht erhoben		69 (23,0%)	218 (37,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
GFR	erhoben	keine Niereninsuffizienz	33 (11,0%)	55 (9,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
		Stadium I (> 89)	31 (10,3%)	79 (13,6%)	n.d.	n.d.	n.d.
		Stadium II (60-89)	104 (34,7%)	268 (46,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
		Stadium III (30-59)	81 (27,0%)	148 (25,4%)	0,584	0,855	0,489 bis 1,496
		Stadium IV (15-29)	22 (7,3%)	10 (1,7%)	0,008	3,445	1,384 bis 8,574
		Stadium V (< 15)	5 (1,7%)	3 (0,5%)	0,201	3,049	0,552 bis 16,843
		Stadium I-IV (Niereninsuffizienz allgemein)	243	508	0,276	0,457	1,250
	nicht erhoben		24 (8,0%)	20 (3,4%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 11: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Nierenwerte.

Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben. Die bedingte logistische Regression wurde nur berechnet, wenn prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen betroffen waren.

Zwischen dem Merkmal „Kreatinin erhöht“ ($p < 0,0005$) und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, zeigt sich eine hochsignifikante Assoziation. Zwischen den Merkmalen „Kreatinin erniedrigt“ und „Harnstoff erhöht“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Ergebnisse

Die Einteilung der Niereninsuffizienzstadien erfolgte anhand der glomerulären Filtrationsrate (GFR) nach der Leitlinie der *National Kidney Foundation*. Zwischen dem Merkmal „Niereninsuffizienzstadium 4“ ($p = 0,008$) und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, kann ein hochsignifikanter Zusammenhang aufgezeigt werden. Für die Niereninsuffizienzstadien 3 und 5 können keine signifikanten Zusammenhänge hergestellt werden. Das Merkmal „Niereninsuffizienz Stadium I-IV“ kann ebenfalls nicht mit dem Merkmal, ein BP-Patientin zu sein, assoziiert werden.

Die folgende Tabelle 12 zeigt eine Übersicht der Ergebnisse der Häufigkeitsanalysen der Laborparameter, für die weniger als 50% der Werte (in der Fall- oder der Kontrollgruppe oder in beiden Gruppen) erhoben wurden und deshalb keine Berechnung der einfachen bedingten logistischen Regression erfolgte.

Ergebnisse

Laborwert			BP-Patienten (n (%))	Kontrollen (n (%))
Gesamtcholesterin	erhoben	normwertig	45 (66,2%)	62 (49,2%)
		erhöht	18 (26,5%)	62 (49,2%)
		erniedrigt	5 (7,3%)	2 (1,6%)
	nicht erhoben		232 (77,3%)	457 (78,4%)
Low-Density-Lipoprotein (LDL)	erhoben	normwertig	39 (86,7%)	70 (70,0%)
		erhöht	6 (13,3%)	30 (30,0%)
		erniedrigt	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	nicht erhoben		255 (85,0%)	483 (82,8%)
High-Density-Lipoprotein (HDL)	erhoben	normwertig	41 (89,1%)	96 (98,0%)
		erhöht	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		erniedrigt	5 (10,9)	2 (2,0%)
	nicht erhoben		254 (84,7%)	485 (83,2%)
Triglyceride	erhoben	normwertig	46 (67,7%)	75 (61,5%)
		erhöht	13 (19,1%)	35 (28,7%)
		erniedrigt	9 (13,2%)	12 (9,8%)
	nicht erhoben		232 (77,3%)	461 (79,1%)
Glucose (nüchtern)	erhoben	normaler Glucosewert (<100 mg/dl)	90 (53,9%)	54 (49,1%)
		abnormaler Glucosewert (100-125 mg/dl)	41 (24,6%)	29 (26,4%)
		diabetischer Glucosewert (≥ 126 mg/dl)	36 (21,5%)	27 (24,5%)
	nicht erhoben		133 (44,3%)	473 (81,1%)
HbA1c	erhoben	normwertig	44 (51,2%)	10 (30,3%)
		erhöht	42 (48,8%)	23 (69,7%)
		erniedrigt	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	nicht erhoben		214 (71,3%)	550 (94,3%)
Harnsäure	erhoben	normwertig	64 (53,4%)	167 (64,7%)
		erhöht	52 (43,3%)	91 (35,3%)
		erniedrigt	4 (3,3%)	0 (0,0%)
	nicht erhoben		180 (60,0%)	325 (55,7%)
C-reaktives-Protein (CRP)	erhoben	normwertig	58 (25,6%)	182 (70,5%)
		erhöht	169 (74,4%)	76 (29,5%)
	nicht erhoben		73 (24,3%)	325 (55,7%)
Gesamt-IgE	erhoben	normwertig	16 (20,5%)	3 (75,0%)
		erhöht	62 (79,5%)	1 (25,0%)
	nicht erhoben		222 (74,0%)	579 (99,3%)
Hepatitis B-Serologie				
Hbs-Antigen	erhoben	negativ	59 (96,7%)	8 (100%)
		positiv	2 (3,3%)	0 (0%)
HBs-Antikörper	nicht erhoben		239 (79,7%)	575 (98,6%)
	erhoben	negativ	25 (78,1%)	1 (100%)
		positiv	7 (21,9%)	0 (0%)
	nicht erhoben		268 (89,3%)	582 (99,8%)
HBc-Antikörper	erhoben	negativ	24 (77,4%)	4 (80,0%)
		positiv	7 (22,6%)	1 (20,0%)
	nicht erhoben		269 (89,7%)	578 (99,1%)
Hepatitis C-Serologie				
HCV-Antikörper	erhoben	negativ	61 (100%)	8 (88,9%)
		positiv	0 (0%)	1 (11,1%)
	nicht erhoben		239 (79,7%)	574 (98,5%)

Tab. 12: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse der zu weniger als 50% erhobenen Laborwerte.

Ergebnisse

3.2.2 Weitere quantifizierbare Parameter

Parameter	Kategorie		Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse		Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
			BP –Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
Arterielle Hypertonie¹			222 (74,0%)	423 (72,6%)	0,540	1,109	0,797 bis 1,542
Blutdruckmesswerte²	normaler Wert ² (120-129/ 80-84 mmHg)		82 (38,3%)	114 (23,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
	abnormaler Wert ² (130-139/ 85-89 mmHg)		50 (23,4%)	152 (30,7%)	n.d.	n.d.	n.d.
	arterielle Hypertonie Grad I-III ² (>140/ 90 mmHg)		82 (38,3%)	229 (46,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Grad I (140-159/ 90-99 mmHg)		68 (82,9%)	163 (71,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Grad II (160-179/ 100-109 mmHg)		12 (14,6%)	65 (28,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Grad III (>180/ 110 mmHg)		2 (2,4%)	1 (0,4%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Blutdruck nicht gemessen		86 (28,7%)	88 (15,1%)	n.d.	n.d.	n.d.
Body-Mass-Index (BMI)³	Untergewicht (<18,5 kg/m ²)		2 (1,9%)	2 (0,5%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Normalgewicht (18,5-24,9 kg/m ²)		33 (32,0%)	138 (32,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Präadipositas (25,0-29,9 kg/m ²)		43 (41,7%)	180 (41,8%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Adipositas Grad I (30,0-34,9 kg/m ²)		17 (16,5%)	86 (19,9%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Adipositas Grad II (35,0-39,9 kg/m ²)		6 (5,8%)	20 (4,6%)	n.d.	n.d.	n.d.
	Adipositas Grad III (>40 kg/m ²)		2 (1,9%)	5 (1,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
	BMI nicht erfasst		197 (65,7%)	152 (26,1%)	n.d.	n.d.	n.d.
Hämocult-Test	erhoben	negativ	119 (91,5%)	8 (88,9%)	n.d.	n.d.	n.d.
		positiv	11 (8,5%)	1 (11,1%)	n.d.	n.d.	n.d.
	nicht erhoben		170 (56,7%)	574 (98,5%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 13: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression weiterer quantifizierbarer Parameter.

Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben. ¹Der Parameter „Arterielle Hypertonie“ umfasst die datenanamnestisch erhobene sowie die durch Blutdruckmesswerte ermittelte arterielle Hypertonie. ²Die Blutdruckmesswerte wurden anhand der Leitlinie der *European Society of Hypertension* in die Kategorien „normaler und abnormaler Wert“ sowie „arterielle Hypertonie“ inkl. Unterteilung in Grad I-III eingeteilt. ³Die Einteilung der Gewichtsklassifikationen erfolgte anhand der Leitlinie der Deutschen Adipositasgesellschaft und der WHO.

3.2.3 Komorbiditäten

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Komorbiditäten, die ausschließlich datenanamnestisch und/oder anhand der Medikation erhoben wurden, aufgezeigt. Bei den Ergebnissen der Häufigkeitsanalyse sind jeweils die absoluten Häufigkeiten (bezogen auf die 300 BP-Patienten bzw. 583 Kontrollen) und in Klammern die entsprechenden Prozentwerte der Patienten, bei denen die jeweilige Komorbidität festgestellt wurde, dargestellt.

Tabelle 14 zeigt eine Zusammenfassung der Ergebnisse für die neurologischen Erkrankungen auf.

Ergebnisse

Neurologische Erkrankung	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse		Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
	BP –Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
Neurologische Erkrankungen gesamt¹	147 (49,0%)	134 (23,0%)	< 0,0005	3,591	2,564 bis 5,029
Schlaganfall (I64)	67 (22,3%)	64 (11,0%)	< 0,0005	2,355	1,605 bis 3,456
Demenz (F03)	83 (27,7%)	34 (5,8%)	< 0,0005	7,475	4,456 bis 12,540
Morbus Parkinson (G20)	22 (7,3%)	15 (2,6%)	0,002	3,033	1,510 bis 6,089
Multiple Sklerose (G35)	5 (1,7%)	1 (0,2%)	0,036	10,000	1,168 bis 85,594
Epilepsie (G40)	15 (5,0%)	13 (2,2%)	0,025	2,397	1,117 bis 5,142
Myasthenia gravis (G70)	1 (0,3%)	3 (0,5%)	n.d.	n.d.	n.d.
Chorea Huntington (G10)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Charles-Bonnet-Syndrom (F06.0)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Guillain-Barré-Syndrom (G61.0)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
nicht näher bezeichnete Dystonie (G24.9)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
nicht näher bezeichnete extrapyramidale Bewegungsstörung (G25.9)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Neuropathia vestibularis (H81.2)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
progressive subkortikale vaskuläre Enzephalopathie (I67.3)	1 (0,3%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
Karotisstenose (I65.2)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
nicht näher bezeichnete zerebrovaskuläre Krankheit (I67.9)	1 (0,3%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
chronisches Subduralhämatom (I62.02)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
zerebrales Aneurysma (I67.1)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
Spinalkanalstenose (M48.0)	0 (0,0%)	10 (1,7%)	n.d.	n.d.	n.d.
zervikozepales Syndrom (M53.0)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
Torticollis spasticus (G24.3)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
nicht näher bezeichnete Polyneuropathie (G62.9)	0 (0,0%)	3 (0,5%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 14: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der neurologischen Erkrankungen.

Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben. Die einfache bedingte logistische Regression wurde nur berechnet, wenn mindestens 5 BP-Patienten und prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen von der Erkrankung betroffen waren. ¹Sowohl BP-Patienten als auch Kontrollen können mehrere neurologische Erkrankungen gleichzeitig aufweisen.

Ergebnisse

Für die neurologischen Merkmale „Schlaganfall“ ($p < 0,0005$), „Demenz“ ($p < 0,0005$), „Morbus Parkinson“ ($p = 0,002$) sowie für das Merkmal „Neurologische Erkrankungen gesamt“ ($p < 0,0005$) konnten in der univariaten Analyse hochsignifikante Assoziationen mit dem BP nachgewiesen werden. Ein signifikanter Zusammenhang stellte sich für die Merkmale „Multiple Sklerose“ ($p = 0,036$) und „Epilepsie“ ($p = 0,025$) dar.

Die Ergebnisse der psychiatrischen Erkrankungen sind in Tabelle 15 dargestellt.

Psychiatrische Erkrankung	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse		Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
	BP –Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
Psychiatrische Erkrankungen gesamt¹	61 (20,3%)	54 (9,3%)	< 0,0005	2,441	1,647 bis 3,619
Schizophrenie (F20)	7 (2,3%)	0 (0,0%)	0,143	128,161	0,193 bis 84972,070
Depression (F32)	42 (14,0%)	48 (8,2%)	0,009	1,799	1,155 bis 2,803
Hirnorganisches Psychosyndrom (HOPS) (F06.9)	12 (4,0%)	4 (0,7%)	0,004	5,500	1,751 bis 17,273
nicht näher bezeichnetes Delir (F05.9)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
organische affektive Störung (F06.3)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Anpassungsstörung (F43.2)	2 (3,5%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Panikstörung (F41.0)	1 (0,0%)	4 (0,7%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 15: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der psychiatrischen Erkrankungen.

Hierbei wurde ein p -Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben. Die einfache bedingte logistische Regression wurde nur berechnet, wenn mindestens 5 BP-Patienten und prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen von der Erkrankung betroffen waren. ¹Sowohl BP-Patienten als auch Kontrollen können mehrere psychiatrische Erkrankungen gleichzeitig aufweisen.

Zwischen dem Merkmal „Psychiatrische Erkrankungen gesamt“ ($p < 0,005$) und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, zeigte sich eine hochsignifikante Assoziation. Die Merkmale „Depression“ ($p = 0,009$) und „HOPS“ ($p = 0,004$) wiesen signifikante Assoziationen auf. Keine Assoziation konnte für das Merkmal „Schizophrenie“ nachgewiesen werden.

Ergebnisse

In Tabelle 16 sind die Ergebnisse der Malignome tabellarisch veranschaulicht.

Malignome	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse		Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
	BP –Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
Tumoren gesamt¹ (solide Tumoren einschließlich Hauttumoren (ohne BCC))	54 (18,0%)	192 (32,9%)	n.d.	n.d.	n.d.
Hauttumoren gesamt (ohne BCC)²	8 (2,7%)	136 (23,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
Melanom (C43)	2 (0,7%)	50 (8,6%)	n.d.	n.d.	n.d.
Plattenepithelkarzinom (C44)	7 (2,3%)	95 (16,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
Merkelzellkarzinom (C44)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
Solide Tumoren gesamt³ (ausschließlich Hauttumoren)	47 (15,7%)	75 (12,9%)	0,228	1,286	0,854 bis 1,935
Rektumkarzinom (C20)	4 (1,3%)	4 (0,7%)	n.d.	n.d.	n.d.
Kolonkarzinom (C18)	7 (2,3%)	16 (2,7%)	n.d.	n.d.	n.d.
Magenkarzinom (C16)	3 (1,0%)	3 (0,5%)	n.d.	n.d.	n.d.
Ösophaguskarzinom (C15)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Leberzellkarzinom (C22)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
Nierenzellkarzinom (C64)	5 (1,7%)	5 (0,9%)	0,273	2,000	0,579 bis 6,908
Urothelkarzinom (C68)	4 (1,3%)	7 (1,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
Mundbodenkarzinom (C04)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Nasennebenhöhlen-Karzinom (C31)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
Schilddrüsenkarzinom (C73)	1 (0,3%)	2 (0,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
Bronchialkarzinom (C34)	1 (0,3%)	0 (0,0%)	n.d.	n.d.	n.d.
Mammakarzinom (C50)	7 (2,3%)	21 (3,6%)	n.d.	n.d.	n.d.
Endometriumkarzinom (C54)	0 (0,0%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.
Prostatakarzinom (C61)	14 (4,7%)	22 (3,8%)	0,468	1,292	0,647 bis 2,580
Knochensarkom (C41)	1 (0,3%)	1 (0,2%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 16: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Malignome.

Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben. Die einfache bedingte logistische Regression wurde nur berechnet, wenn mindestens 5 BP-Patienten und prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen von der Erkrankung betroffen waren. ¹Teilweise sind sowohl BP-Patienten als auch Kontrollen gleichzeitig an mehreren Haut- und/ oder soliden Tumoren erkrankt. ²Zu den Hauttumoren wurden die Plattenepithelkarzinome, Melanome und Merkelzellkarzinome gezählt. ³Als solide Tumoren werden alle Tumoren ausschließlich der Hauttumoren gewertet.

Ergebnisse

Für die Merkmale „Solide Tumoren gesamt“, „Nierenzellkarzinom“ und „Prostatakarzinom“ konnten keine Assoziationen mit dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, dargestellt werden.

Nachfolgend sind in Tabelle 17 die Ergebnisse weiterer Erkrankungen aufgelistet, die bisher keiner Tabelle zugeordnet werden konnten.

Erkrankung	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse		Ergebnisse der einfachen bedingten logistischen Regression		
	BP –Pat. (n(%))	Kontrollen (n(%))	p-Wert	Odds-Ratio	CI
Diabetes mellitus (E11)	90 (30,0%)	135 (23,2%)	0,029	1,418	1,037 bis 1,939
Hypercholesterinämie (E78.0)	52 (17,3%)	130 (22,3%)	n.d.	n.d.	n.d.
Psoriasis (L40)	1 (0,3%)	9 (1,5%)	n.d.	n.d.	n.d.

Tab. 17: Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression weiterer Erkrankungen.

Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben. Die einfache bedingte logistische Regression wurde nur berechnet, wenn mindestens 5 BP-Patienten und prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen von der Erkrankung betroffen waren.

Für das Merkmal „Diabetes mellitus“ ($p = 0,029$) stellt sich in der univariaten Analyse ein signifikanter Zusammenhang mit dem BP dar.

3.3 Ergebnisse der multiplen bedingten logistischen Regression

In die Analyse zur multiplen bedingten logistischen Regression (multivariate Analyse) wurden, wie bereits unter 2.4 ausführlich erläutert, nur ausgewählte Komorbiditäten eingeschlossen, die in den Berechnungen zur einfachen bedingten logistischen Regression signifikante Ergebnisse ($p < 0,05$) erzielt haben. Ausgewählt wurden die folgenden Erkrankungen: Anämie (entspricht laborchemisch Hämoglobin erniedrigt), Depression (datenanamnestisch und anhand typischer Medikation erfasst), Diabetes mellitus (berücksichtigt wurde hier ein bekannter Diabetes mellitus Typ 2, ein erhöhter HbA1c-Wert und/ oder ein in der Kategorie „diabetisch“ der Deutschen Diabetesgesellschaft liegender

Ergebnisse

Mittelwert des BZTP), Neurologische und Psychiatrische Erkrankungen gesamt (beide Kategorien wurden ausschließlich datenanamnestisch bestimmt) sowie der Laborparameter „Kreatinin erhöht“ (laborchemische Bestimmung). Für diese Komorbiditäten und den Laborparameter liegen bisher keine oder nur einzelne Publikationen mit signifikanten Ergebnissen vor. Für die Komorbiditäten und den Laborparameter wurden zunächst Kreuztabellenanalysen bezüglich Drittvariablen (andere Laborparameter oder andere in der Vergangenheit aufgetretene Erkrankungen) durchgeführt und der Fisher's-Exakt-Test berechnet. Alle Erkrankungen und Laborparameter, die im Fisher's-Exakt-Test ein signifikantes Ergebnis erzielten, wurden in das Modell der multiplen bedingten logistischen Regression eingeschleust. Das Ziel dieser Analyse lag darin, mögliche *Confounder* aufzudecken, die eine potentielle Assoziation sowohl mit dem Status (BP-Patient versus Kontrolle) als auch mit der jeweiligen Komorbidität aufweisen. Für das Merkmal „HOPS“ wurde, obwohl dieses bisher in keiner Publikation signifikante Ergebnisse erzielt hat, keine multivariate Analyse durchgeführt, da die Anzahl der Patienten mit dieser Erkrankung zu gering war und dadurch das Risiko für falsch positive Ergebnisse zu hoch ist. Für die Merkmale Alter und Geschlecht konnte der *Confounding-Effekt* durch das *matching* bereits ausgeschlossen werden.

In der nachfolgenden Tabelle 18 sind zunächst alle Ergebnisse zu den Berechnungen der multiplen bedingten logistischen Regression (bedingte logistische Regression mit jeweils zwei erklärenden Variablen) zusammengefasst. Inhaltlich fungiert hierbei jeweils eine Variable als hauptsächlich interessierender Einflussfaktor (entspricht der Komorbidität), und die jeweils andere Variable (jeweils hinter dem Schrägstrich aufgeführt) als adjustierender Faktor, um mögliche *Confounding-Effekte* zu adressieren.

Ergebnisse

Komorbidität adjustiert auf potentiellen Störfaktor	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall
Anämie/ Neurologische Erkrankungen gesamt	< 0,0005	1,997	1,409 bis 2,830
Anämie/ Schlaganfall	< 0,0005	2,053	1,472 bis 2,865
Anämie/ Demenz	< 0,0005	2,179	1,527 bis 3,110
Anämie/ Morbus Parkinson	< 0,0005	2,038	1,462 bis 2,840
Anämie/ Leukozyten	< 0,0005	2,096	1,464 bis 3,002
Anämie/ Eosinophile	< 0,0005	2,504	1,551 bis 4,043
Anämie/ Thrombozyten	< 0,0005	2,054	1,467 bis 2,875
Anämie/ BSG	< 0,0005	1,956	1,389 bis 2,753
Anämie/ Kreatinin erhöht	0,002	1,741	1,236 bis 2,453
Diabetes mellitus/ Neurologische Erkrankungen gesamt	0,156	1,273	0,912 bis 1,778
Diabetes mellitus/ Demenz	0,181	1,258	0,899 bis 1,762
Diabetes mellitus/ Morbus Parkinson	0,054	1,366	0,995 bis 1,875
Diabetes mellitus/ Schlaganfall	0,064	1,353	0,983 bis 1,864
Diabetes mellitus/ Kreatinin erhöht	0,129	1,296	0,927 bis 1,811
Diabetes mellitus/ Leukozyten	0,344	1,180	0,837 bis 1,664
Neurologische Erkrankungen gesamt/ Psychiatrische Erkrankungen gesamt	< 0,0005	3,385	2,405 bis 4,765
Neurologische Erkrankungen gesamt/ Depression	< 0,0005	3,510	2,502 bis 4,924
Neurologische Erkrankungen gesamt/ Diabetes mellitus	< 0,0005	3,519	2,509 bis 4,935
Neurologische Erkrankungen gesamt/ Anämie	< 0,0005	3,431	2,413 bis 4,878
Neurologische Erkrankungen gesamt/ BSG	< 0,0005	3,567	2,541 bis 5,007
Neurologische Erkrankungen gesamt/ Eosinophile	< 0,0005	2,936	1,868 bis 4,615
Neurologische Erkrankungen gesamt/ Kreatinin erhöht	< 0,0005	3,382	2,374 bis 4,817
Neurologische Erkrankungen gesamt/ Leukozyten	< 0,0005	3,082	2,153 bis 4,412
Psychiatrische Erkrankungen gesamt/ Neurologische Erkrankungen gesamt	0,001	2,092	1,376 bis 3,180
Psychiatrische Erkrankungen gesamt/ Demenz	0,002	1,983	1,287 bis 3,057
Psychiatrische Erkrankungen gesamt/ Morbus Parkinson	< 0,0005	2,377	1,595 bis 3,542
Psychiatrische Erkrankungen gesamt/ Eosinophile	< 0,0005	3,501	1,915 bis 6,400
Depression/ Demenz	0,072	1,562	0,961 bis 2,541
Depression/ Morbus Parkinson	0,014	1,755	1,118 bis 2,755
Kreatinin erhöht/ Neurologische Erkrankungen gesamt	< 0,0005	2,076	1,516 bis 2,843
Kreatinin erhöht/ Schlaganfall	< 0,0005	2,212	1,564 bis 2,878
Kreatinin erhöht/ Morbus Parkinson	< 0,0005	2,215	1,635 bis 3,001
Kreatinin erhöht/ Demenz	< 0,0005	2,281	1,650 bis 3,152
Kreatinin erhöht/ Diabetes mellitus	< 0,0005	2,137	1,578 bis 2,894
Kreatinin erhöht/ Anämie	< 0,0005	2,005	1,468 bis 2,738
Kreatinin erhöht/ Leukozyten	< 0,0005	2,063	1,492 bis 2,853
Kreatinin erhöht/ Eosinophile	0,005	1,857	1,208 bis 2,856
Kreatinin erhöht/ BSG	< 0,0005	2,086	1,535 bis 2,835

Tab. 18: Ergebnisse der multivariaten Analyse der Komorbiditäten. Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben.

Nach Adjustierung auf die möglichen *Confounder* Neurologische Erkrankungen gesamt, Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson, Kreatinin erhöht,

Ergebnisse

Leukozyten, Thrombozyten, Eosinophile und BSG besteht die in den Berechnungen zur univariaten Analyse ermittelte signifikante Assoziation zwischen dem Merkmal „Anämie“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, jeweils weiterhin.

Nach der Adjustierung auf mögliche *Confounder* kann der im Modell der bedingten logistischen Regression ermittelte Zusammenhang zwischen dem Merkmal „Diabetes mellitus“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, nicht mehr als signifikant gezeigt werden.

In den Berechnungen zur bedingten logistischen Regression zeigte sich eine hochsignifikante Assoziation zwischen dem Merkmal „Neurologische Erkrankungen gesamt“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein. Diese Assoziation konnte nach Adjustierung auf die *Confounder* Psychiatrische Erkrankungen gesamt, Depression, Diabetes mellitus, Anämie, BSG, Eosinophile, Kreatinin erhöht und Leukozyten jeweils weiterhin aufrechterhalten werden.

Für das Merkmal „Psychiatrische Erkrankungen gesamt“ kann der in den Berechnungen zur bedingten logistischen Regression nachgewiesene signifikante Zusammenhang auch nach Adjustierung des Merkmals auf die *Confounder* Neurologische Erkrankungen gesamt, Demenz, Morbus Parkinson und Eosinophile jeweils weiterhin aufgezeigt werden.

Die in der univariaten Analyse nachgewiesene signifikante Assoziation zwischen dem Merkmal „Depression“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, zeigt sich in der multivariaten Analyse nur noch nach Adjustierung von Depression auf den *Confounder* Morbus Parkinson.

Der in der univariaten Analyse gezeigte signifikante Zusammenhang zwischen dem Merkmal „Kreatinin erhöht“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, kann auch nach Adjustierung auf die potentiellen *Confounder* weiterhin dargestellt werden.

3.4 Ergebnisse der komplexeren Modelle der bedingten logistischen Regression unter Einbeziehung mehrerer potentieller *Confounder*

Abschließend wurden noch umfassendere Modelle der multivariablen bedingten logistischen Regression betrachtet. Hierbei wurde jeweils eine mögliche Assoziation zwischen einer vorausgegangenen Grunderkrankung oder dem Laborparameter Kreatinin und dem Status, ein BP-Patient und kein Kontrollpatient zu sein, näher untersucht. Bei der Analyse wurden mehrere Drittvariablen als adjustierende Faktoren einbezogen.

Die folgende Tabelle 19 liefert eine Übersicht über die Ergebnisse der multivariaten Analyse adjustiert auf ausgewählte *Confounder*.

Ergebnisse

Interessierender Faktor	Störfaktoren	p-Wert	Odds-Ratio	95% Konfidenzintervall
Anämie	Neurologische Erkrankungen gesamt Schlaganfall Demenz Morbus Parkinson Leukozyten Thrombozyten Eosinophile BSG Kreatinin erhöht	0,044	1,503	1,011 bis 2,236
Diabetes mellitus	Neurologische Erkrankungen gesamt Demenz Morbus Parkinson Schlaganfall Leukozyten Kreatinin erhöht	0,877	1,030	0,709 bis 1,497
Neurologische Erkrankungen gesamt	Psychiatrische Erkrankungen gesamt Depression Diabetes mellitus Anämie BSG Eosinophile Kreatinin erhöht Leukozyten	< 0,0005	2,913	2,002 bis 4,237
Psychiatrische Erkrankungen gesamt	Neurologische Erkrankungen gesamt Demenz Morbus Parkinson Eosinophile	0,007	1,837	1,177 bis 2,870
Depression	Demenz Morbus Parkinson	0,089	1,530	0,937 bis 2,498
Kreatinin erhöht	Neurologische Erkrankung gesamt Schlaganfall Demenz Morbus Parkinson Diabetes mellitus Anämie Leukozyten Eosinophile BSG	< 0,0005	1,927	1,345 bis 2,761

Tab. 19: Ergebnisse der komplexeren Modelle der bedingten logistischen Regression unter Einbeziehung mehrerer potentieller *Confounder*. Hierbei wurde ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant angenommen und optisch hervorgehoben.

Die in der multiplen bedingten logistischen Regression ermittelte Assoziation zwischen dem Merkmal „Anämie“ und dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, konnte nach gleichzeitiger Adjustierung des Merkmals „Anämie“ auf alle *Confounder* (Neurologische Erkrankungen gesamt, Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson, Leukozyten, Thrombozyten, Eosinophile, Kreatinin erhöht und BSG) weiterhin aufgezeigt werden.

Ergebnisse

In den komplexeren Modellen der bedingten logistischen Regression zeigt das Merkmal „Diabetes mellitus“ keine signifikante Assoziation nach Adjustierung auf die potentiellen Confounder (Neurologische Erkrankungen gesamt, Demenz, Morbus Parkinson, Schlaganfall, Leukozyten, Kreatinin erhöht).

Für das Merkmal „Neurologische Erkrankungen gesamt“ konnte in den Berechnungen der komplexeren Modelle der bedingten logistischen Regression weiterhin ein hochsignifikanter Zusammenhang mit dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, nachgewiesen werden.

Für das Merkmal „Psychiatrische Erkrankungen gesamt“ liegt auch nach gleichzeitiger Adjustierung auf potentielle *Confounder* (Neurologische Erkrankungen gesamt, Demenz, Morbus Parkinson und Eosinophile) weiterhin eine signifikante Assoziation mit dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, vor.

Das Merkmal „Depression“ weist nach gleichzeitiger Adjustierung auf seine beiden potentiellen *Confounder* Morbus Parkinson und Demenz keinen signifikanten Zusammenhang mehr mit dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein, auf.

Nach Adjustierung vom Merkmal „Kreatinin erhöht“ auf die möglichen *Confounder* Neurologische Erkrankung gesamt, Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson, Diabetes mellitus, Anämie, Leukozyten, Eosinophile und BSG besteht weiterhin ein hochsignifikanter Zusammenhang mit dem Merkmal, ein BP-Patient zu sein.

4 DISKUSSION

In zahlreichen Publikationen wurde bereits die Assoziation zwischen dem BP und verschiedenen Komorbiditäten untersucht. In dieser retrospektiven Fall-Kontroll-Studie gelang es, neben den bereits bekannten Assoziationen noch weitere, bisher nicht veröffentlichte Assoziationen nachzuweisen.

4.1 Epidemiologie

Von den 300 BP-Patienten waren 54,7 % (n = 164) weiblich und 45,3 % (n = 136) männlich. Die Geschlechter- (Verhältnis Frauen / Männer 1,2:1) und Altersverteilung (Durchschnittsalter: 78,6 ± 11,2 Jahre, Median: 81 Jahre) dieser Arbeit ähnelt anderen Veröffentlichungen. Das Verhältnis zwischen Frauen und Männern wird mit 1,2 - 2,7:1 [2, 3, 5, 7] und das durchschnittliche Alter mit 75 bis 83 Jahren beschrieben [2, 4, 16]. Der jüngste Patient dieser Studie war 34 Jahre, die älteste Patientin 100 Jahre alt. Die größte Gruppe an BP-Patienten lag in der Altersgruppe der 80 - 89-jährigen Patienten mit 43,3% vor. Eine Ursache dafür, dass Frauen häufiger an BP erkranken als Männer, dürfte die allgemein höhere Lebenserwartung von Frauen gegenüber Männern sein und das damit verbundene höhere Risiko an BP zu erkranken [5], da die Inzidenz für BP mit steigendem Lebensalter zunimmt [2, 4, 7]. Dies erklärt auch die typische Altersverteilung des BP.

Von insgesamt 300 BP-Patienten wiesen 76% (n = 228) ein typisches Fluoreszenzmuster in der direkten Immunfluoreszenz mit linearer Ablagerung von IgG und/ oder C3 an der BM auf. In anderen Studien variierte die lineare Ablagerung an der dermoepidermalen Junktionszone von IgG zwischen 26-63% und die von C3 zwischen 36-89% [20, 22, 85, 86]. Der Nachweis von anti-BP180 NC16A-AK gelang bei 89,3 % der Patienten (n = 268), was in etwa den Ergebnissen anderer Studien entsprach [198-200]. In 65,3% (n = 196) waren sowohl die DIF als auch der ELISA positiv.

4.2 Laborparameter

4.2.1 Eosinophile und Leukozyten

Eine bedeutende Rolle in der Pathogenese des BP spielen die eosinophilen Granulozyten. Neben anderen Entzündungsfaktoren werden diese im Rahmen einer Kaskade aktiviert und fördern die Freisetzung von Proteasen, die eine Störung der Hemidesmosomenfunktion bewirken, was letztendlich die Blasenbildung beim BP auslöst [67-70]. Eine Bluteosinophilie ist beim BP typischerweise nachweisbar [201-203]. Die Assoziation zwischen dem BP und der Eosinophilie ($p < 0,0005$) konnte in dieser Studie bestätigt werden. Darüber hinaus wiesen mehr BP-Patienten als Kontrollen eine Leukozytose auf. Es konnte ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen dem BP und der Leukozytose ($p < 0,0005$) nachgewiesen werden. Ursächlich hierfür könnte einerseits die Eosinophilie sein, andererseits auch die Behandlung mit topischen und/ oder systemischen Glukokortikoiden vor Diagnose des BP [106].

4.2.2 Hämoglobin

In dieser Studie wiesen mehr Fall- als Kontrollpatienten einen erniedrigten Hb-Wert und damit eine Anämie auf. Es konnte eine hochsignifikante Assoziation ($p < 0,0005$) zwischen dem BP und einem erniedrigten Hb-Wert nachgewiesen werden. Dieser signifikante Zusammenhang konnte auch in der multivariaten Analyse und den komplexeren Modellen zur bedingten logistischen Regression ($p = 0,044$) bestätigt werden. Diese Assoziation wurde nach den vorliegenden Erkenntnissen zuvor noch nicht untersucht.

Als mögliche Ursachen einer Anämie kommt z.B. eine Tumorerkrankung, ein Vitamin-B12- oder Eisenmangel, eine chronische Erkrankung oder Nierenerkrankung und die Einnahme bestimmter Medikamente in Frage. Die Anämie kann in der vorliegenden Arbeit nicht durch eine Tumorerkrankung begründet werden, da keine Assoziation zwischen dem BP und Malignomen nachgewiesen werden konnte. Zudem kann in dieser Studie nicht unterschieden werden, um welche Anämieform es sich handelt, da weder die

mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC) noch das mittlere korpuskuläre Volumen (MCV) bei der Datenauswertung berücksichtigt wurden. Durch Aktivierung verschiedener Entzündungsmediatoren wird beim BP eine chronische Entzündung ausgelöst [66, 67, 204, 205], was eine mögliche Erklärung für die Anämie darstellen könnte. Nachweislich zeigten BP-Patienten häufiger eine Erhöhung des Kreatininwertes als Kontrollen, was ein Hinweis auf eine bestehende Nierenerkrankung sein könnte. Es konnte eine hochsignifikante Assoziation zwischen BP und „Kreatinin erhöht“ ($p < 0,0005$) ermittelt werden, die auch in der multivariaten Analyse und in den komplexeren Modellen der bedingten logistischen Regression ($p < 0,0005$) bestehen blieb. Zudem wiesen auch prozentual mehr BP-Patientin als Kontrollen ein Niereninsuffizienzstadium Grad III, IV und V (Einteilung mittels GFR) auf. Es konnte auch eine hochsignifikante Assoziation zwischen dem BP und einer Niereninsuffizienz Stadium IV ($p = 0,008$) nachgewiesen werden. Beides trägt zur Theorie einer fortgeschrittenen Nierenerkrankung als Ursache der Anämie bei. Die Niereninsuffizienz allgemein (Stadium I-V zusammengefasst) zeigt allerdings keine signifikante Assoziation mit dem BP. Zur Remissionsinduktion bei der schweren Verlaufsform des BP wird häufig zur Einsparung von Steroiden u.a. der Immunmodulator Dapson eingesetzt [84, 113-115]. Dosisabhängig kann die Gabe von Dapson eine Hämolyse bewirken, woraus eine Anämie resultieren kann [18].

4.2.3 Thrombozyten

Daneben zeigte sich bei der Auswertung der Daten eine signifikante Assoziation zwischen dem BP und einer Thrombozytose ($p = 0,005$). Die Fallzahl war allerdings nur sehr gering, weshalb ein breites Konfidenzintervall vorliegt. Eine reaktive Thrombozytose kann unter anderem durch eine chronische Entzündung, eine Tumorerkrankung oder einen Eisenmangel hervorgerufen werden. Eine chronische Entzündung liegt beim BP, wie bereits erwähnt, vor [66, 67, 204, 205]. Ebenso wie die Anämie kann auch die Thrombozytose in dieser Studie nicht durch eine Tumorerkrankung begründet

werden. Nachweislich leiden BP-Patienten häufiger an einer Anämie als Kontrollen, allerdings kann, wie bereits erwähnt, in dieser Studie nicht genauer unterschieden werden, um welche Anämieform es sich handelt.

4.2.4 Kreatinin

Neben den häufiger erhöhten Kreatininwerten unter den BP-Patienten als unter den Kontrollen, konnte zudem eine hochsignifikante Assoziation zwischen dem BP und einem erhöhten Kreatininwert ($p < 0,0005$) dargestellt werden. In der multivariaten Analyse blieb diese Assoziation auch nach Adjustierung auf die potentiellen *Confounder* weiterhin bestehen, ebenso in den Berechnungen zu den komplexeren Modellen der bedingten logistischen Regression ($p < 0,0005$). Entzündungen der Haut sowie Nierenfunktionsstörungen können mögliche Gründe für eine Erhöhung des Kreatininwertes darstellen. Beim BP entstehen Blasen unter anderem auf entzündlich geröteter Haut [17], was eine Erklärung für die Kreatininwerterhöhung liefern könnte. Die Nierenfunktion wird in dieser Arbeit mittels Kreatinin und der GFR zu einem definierten Zeitpunkt abgeschätzt, was keine Unterscheidung zwischen einem akuten oder chronischen Geschehen erlaubt. Eine Niereninsuffizienz Grad III, IV und V (Einteilung mittels GFR) liegt bei den BP-Patienten prozentual häufiger als bei den Kontrollen vor und es konnte eine signifikante Assoziation zwischen dem BP und dem Niereninsuffizienzstadium IV ($p = 0,008$) gezeigt werden. Allerdings muss bei der Interpretation der Ergebnisse der bedingten logistischen Regression der Niereninsuffizienzstadien berücksichtigt werden, dass vor allem Stadium IV und V sehr wenige Patienten enthalten, was zu falsch positiven bzw. negativen Ergebnissen führen kann. Für die Niereninsuffizienz allgemein (Stadium I-V zusammengefasst) konnte kein signifikanter Zusammenhang mit BP nachgewiesen werden. Zudem leiden prozentual mehr BP-Patienten als Kontrollen an einer arteriellen Hypertonie und/ oder einem Diabetes mellitus. Beide Erkrankungen setzen unbehandelt oder schlecht eingestellt auf Dauer die Nierenfunktion herab.

4.2.5 BSG

Bei Entzündungen im Körper ist häufig unter anderem die BSG erhöht. Als möglicher Hinweis auf die chronische Entzündung beim BP [66, 67, 204, 205] konnte in dieser Studie eine signifikante Assoziation zwischen dem BP und einer erhöhten BSG ($p = 0,018$) aufgezeigt werden. Allerdings konnte bei fast der Hälfte der BP-Patientin keine BSG erhoben werden und zudem wiesen mehr BP-Patienten eine normwertige BSG als eine erhöhte BSG auf.

4.3 Komorbiditäten

4.3.1 Neurologische Erkrankungen

Über die Assoziation zwischen BP und neurologischen Erkrankungen wurde bereits häufig berichtet [5, 6, 129, 157, 158, 160, 162, 163, 165-168, 176, 206]. In dieser retrospektiven Studie konnte eine hochsignifikante Assoziation zwischen BP und neurologischen Erkrankungen gesamt ($p < 0,0005$) gezeigt werden. In der multivariaten Analyse (jeweils $p < 0,0005$) und den Berechnungen zu den komplexeren Modellen der bedingten logistischen Regression ($p < 0,0005$) konnte dieser Zusammenhang weiterhin aufrechterhalten werden.

Langan et al. gelang in einer großen Fall-Kontroll-Studie der signifikante Nachweis der Assoziation zwischen BP und Schlaganfall ($p < 0,001$), Demenz ($p < 0,001$), Multipler Sklerose ($p < 0,001$), Morbus Parkinson ($p < 0,001$) und Epilepsie ($p = 0,05$) [6]. Kleinere, neuere Studien von *Brick et al.* und *Kwan et al.* konnten die Assoziation von BP mit nur einzelnen neurologischen Erkrankungen (Demenz bzw. Morbus Parkinson) aufzeigen [157, 206]. In dieser Fall-Kontroll-Studie konnte eine hochsignifikante Assoziation zwischen BP und Schlaganfall ($p < 0,0005$) sowie Demenz ($p < 0,0005$) und Morbus Parkinson ($p = 0,002$) nachgewiesen werden. Beim Schlaganfall wurde nicht zwischen ischämisch und hämorrhagisch bedingtem Schlagfall unterschieden. Ebenso wurde bei der Demenz keine Einteilung in Unterformen vorgenommen. Für

genauere Untersuchungen wäre hier eine prospektive Studie sinnvoll. Des Weiteren zeigten sich signifikante Assoziationen zwischen BP und Multipler Sklerose ($p = 0,036$) und BP und Epilepsie ($p = 0,025$). Die beiden letztgenannten Assoziationen konnten bisher nur wenige Studiengruppen belegen [6, 157, 164]. Bemerkenswert muss allerdings die geringe Fallzahl von BP-Patienten mit Multipler Sklerose in dieser Studie.

Aufgrund der häufigen Assoziation des BP mit neurologischen Erkrankungen wurde umfangreich nach der Ursache geforscht. Nachdem der Nachweis von Isoformen des BP230 und dem Vorkommen von BP180 und BP230 im ZNS gelang, wird eine immunologische Reaktion als Grund vermutet. Bei Patienten mit neurologischen Erkrankungen richten sich Antikörper wahrscheinlich zunächst gegen die Isoform des BP230 im ZNS und anschließend gegen diejenigen in der Haut des Patienten, weshalb das BP auch zeitlich nach der neurologischen Erkrankung auftritt [183-188]. Es besteht auch die Vermutung, dass bei manchen neurologischen Erkrankungen die Blut-Hirnschranke geschädigt wird, was wiederum die immunologische Reaktion erleichtert [160]. Daneben könnten auch altersbedingte Risikofaktoren, Immobilität und die Einnahme von Medikamenten im Rahmen von neurologischen Erkrankungen ursächlich für die gefundenen Assoziationen sein [6, 176]. Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie können ebenfalls zur Entstehung eines Schlaganfalls und einer vaskulären Demenz beitragen [207, 208]. In der vorliegenden Studie wiesen mehr BP-Patienten als Kontrollen sowohl einen Diabetes mellitus als auch eine arterielle Hypertonie auf.

4.3.2 Psychiatrische Erkrankungen

Die Assoziation von BP mit psychiatrischen Erkrankungen wurde bereits mehrfach diskutiert [129, 158, 162, 164, 209, 210]. *Casa-de-la-Asunción et al.* untersuchten zwar die Assoziation von BP mit der Gesamtheit der psychiatrischen Erkrankungen in ihrer Studie, konnten diese aber nicht nachweisen [158]. Im Gegensatz hierzu gelang dieser Studie der signifikante Nachweis ($p < 0,0005$), der auch in der multivariaten Testung und in den

komplexeren Modellen der bedingten logistischen Regression ($p = 0,007$) bestehen blieb.

Einige Studien beschreiben ein erhöhtes Risiko für Depression unter den BP-Patienten, konnten aber keine Assoziation zwischen BP und Depression aufzeigen [129, 162, 209, 210]. In der vorliegenden Studie konnte sogar eine hochsignifikante Assoziation ($p = 0,009$) beobachtet werden. Diese konnte nach multivariater Analyse nur teilweise (nur nach Adjustierung auf Morbus Parkinson ($p = 0,014$)) und nach Adjustierung auf mehrere potentielle *Confounder* nicht mehr aufrechterhalten werden.

Zusätzlich konnte diese Studie als erste die hochsignifikante Assoziation zwischen BP und HOPS ($p = 0,004$) nachweisen. Zu erwähnen ist allerdings, dass HOPS rein aktenanamnestisch ermittelt wurde und daher die Diagnosestellung hinterfragt werden muss. Zudem liegt nur eine geringe Fallzahl vor. Genauere Untersuchungen können auch hier nur im Rahmen einer prospektiven Studie erfolgen.

Chen et al. und *Forsti et al.* zeigten die signifikante Assoziation zwischen BP und Schizophrenie [162, 164]. Im Rahmen dieser Studie konnte deren Ergebnis nicht repliziert werden.

Entzündungen des ZNS und immunologische Kreuzreaktionen könnten auch die Ursache für das Auftreten von BP bei psychiatrischen Erkrankungen sein [190]. Bei der Alzheimer-Demenz konnte BP180 in der Hirnrinde und im Hippocampus nachgewiesen werden. Beide Regionen sind Prädilektionsstellen für die typischen Läsionen bei Alzheimer-Patienten [164, 183].

4.3.3 Diabetes mellitus

Nur wenige Studien konnten bisher Diabetes mellitus signifikant häufiger in BP-Patienten als in Kontrollen beobachten [211-214]. Von Untersuchungen ohne Nachweis einer Assoziation wurden dagegen wiederholt berichtet [129, 158, 176, 177, 206, 209, 215, 216]. In dieser Studie lag eine signifikante Assoziation zwischen BP und Diabetes mellitus vor ($p = 0,029$). Nach multivariater Analyse und Adjustierung auf mehrere potentielle *Confounder* blieb diese allerdings

nicht bestehen. Neuere Studien konnten eine Assoziation zwischen BP und Dipeptidylpeptidase-4-Inhibitoren zeigen [144-146]. In dieser Studie wurde die Medikation bei Diabetes mellitus Typ II nicht berücksichtigt.

4.3.4 Malignome

Die Assoziation zwischen BP und Malignomen wurde vielfach diskutiert, die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich und eine Assoziation konnte nur in wenigen Studien belegt werden [6, 158, 176, 177, 179, 180, 182, 206, 209, 212, 216, 217]. *Li et al.* berichten über ein signifikant erhöhtes Risiko für Malignome unter BP-Patienten [176]. *Schulze et al.* beschrieben die Assoziation mit hämatologischen Malignomen [217], *Ong et al.* mit lymphatischer Leukämie [179]. Die vorliegende Studie unterschied Hauttumoren von soliden Tumoren. Es konnte für beide keine Assoziation mit dem BP aufgezeigt werden. Zu beachten ist in dieser Studie, dass Patienten mit BCC als Kontrollen verwendet wurden, weshalb dieser Hauttumor bei der Analyse nicht berücksichtigt wurde. Genauere Untersuchungen wurden in dieser Studie zum Prostata- und Nierenzellkarzinom durchgeführt, da beide Tumoren prozentual häufiger vorlagen als die anderen soliden Tumoren. In der univariaten Analyse zeigte sich allerdings keine Assoziation mit dem BP.

4.3.5 Arterielle Hypertonie

Für die arterielle Hypertonie konnte bisher noch kein Zusammenhang mit BP gezeigt werden [158, 176, 177, 206, 209, 211, 216]. In der vorliegenden Studie litten geringfügig mehr BP-Patienten als Kontrollen unter einer arteriellen Hypertonie, eine signifikante Assoziation konnte aber ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

4.3.6 Psoriasis

In einigen Studien wurde eine Assoziation zwischen BP und Psoriasis vermerkt [162, 172-175]. In dieser Studie gab es hierfür keine Hinweise. Prozentual waren weniger BP-Patienten als Kontrollen an Psoriasis erkrankt.

4.4 Limitationen der Studie

Diese Studie umfasst mehr Patienten als andere bislang publizierte Studien, zudem wurde eine Kontrollgruppe etabliert. Das Verhältnis von Fällen zu Kontrollen wurde mit 1:2 gewählt. Das Risiko für eine Über- oder Unterschätzung von Assoziationen aufgrund zu niedriger Fallzahlen der einzelnen Erkrankungen und Laborparameter wurde dadurch vermindert.

Limitiert ist diese Studie unter anderem durch ihr retrospektives Design, wodurch zum Beispiel bei Erkrankungen wie Demenz und Schlaganfall keine Klassifikation in die einzelnen Unterformen möglich war. Zudem wurde die Fallgruppe aus der Datenbank eines einzigen Krankenhauses, des Universitätsklinikums Würzburg, bezogen, weshalb die Mehrheit der Patienten aus dem Einzugsgebiet Unterfranken stammte. Die Kontrollgruppe wurde anhand verschiedener *matching-Kriterien* (Geschlecht, Alter bei Behandlung, Jahr der Erstdiagnose bzw. Behandlung) genau auf die Fallgruppe abgestimmt. Idealerweise sollten sowohl Fall- als auch Kontrollgruppe aus einer populationsbasierten Datenbank gewonnen werden und völlig unabhängig voneinander sein.

4.5 Fazit und klinische Implikationen der Studie für die Diagnostik, Therapie und Versorgung der BP-Patienten

Die in dieser Studie gewonnen Erkenntnisse über die Assoziation zwischen BP und verschiedenen Laborparametern sowie Erkrankungen zeigen, dass zunächst die Diagnostik des BP entscheidend ist und gleichzeitig auch auf

Diskussion

Assoziationen geachtet bzw. die Patienten im Hinblick auf diese untersucht werden sollten.

Bei Vorstellung eines Patienten mit Verdacht auf BP sollte eine ausführliche Anamnese bezüglich Vorerkrankungen sowie eine sorgfältige Medikamentenanamnese erfolgen. Zur Diagnosesicherung des BP werden die typischen klinischen Symptome in Zusammenschau mit den Ergebnissen der direkten und indirekten Immunfluoreszenz sowie der histologischen Untersuchung betrachtet. Hat sich die Diagnose BP bestätigt, sollten vor Beginn einer Therapie sowie auch im Verlauf Laborkontrollen (kleines Blutbild mit Differentialblutbild und Nierenretentionsparametern) durchgeführt werden, um primär auffällige Laborparameter, unter anderem auch im Hinblick auf Assoziationen, aufzudecken und diese im Verlauf kontrollieren zu können und Veränderungen z.B. durch die Therapie abzubilden. Zudem sollte der Patient über mögliche Assoziationen des BP mit anderen Erkrankungen und Laborparametern aufgeklärt werden und weitere Untersuchungen bezüglich möglicher Assoziationen durchgeführt werden.

Folgende Übersicht (Abbildung 6) zeigt ein Untersuchungsschema für BP-Patienten hinsichtlich Assoziationen zu Laborparametern und Erkrankungen:

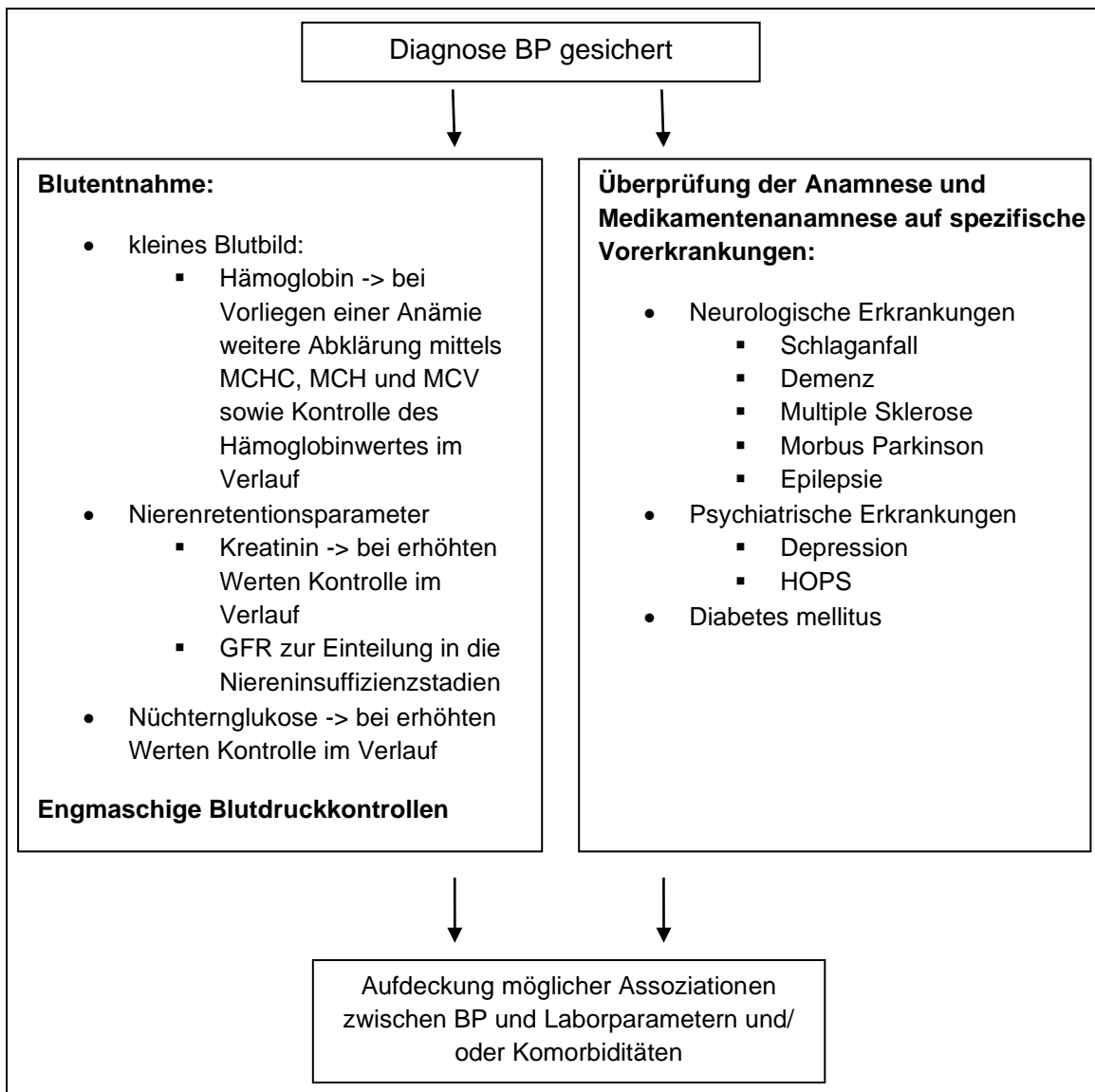


Abb. 6: Untersuchungsschema für BP-Patienten hinsichtlich Assoziationen zu Laborparametern und Erkrankungen

Zeigt der BP-Patient im Aufnahmelaor eine Anämie, sollte eine weitere Abklärung zur Einteilung in die spezifische Anämieform mittels MCHC, MCH und MCV durchgeführt werden. Bei erhöhtem Kreatininwert sollte die Einteilung in die Niereninsuffizienzstadien nach WHO anhand der GFR erfolgen. Weist die Anamnese keinen Diabetes mellitus auf, wird die Bestimmung der Nüchternglucose empfohlen. Zudem sollte regelmäßig der Blutdruck kontrolliert werden, da erhöhte Blutdruckwerte ein Risikofaktor für bestimmt neurologische Erkrankungen z.B. Schlaganfall darstellen. Bei der Anamnese und

Diskussion

Medikamentenanamnese sollte im Hinblick auf mögliche Assoziationen insbesondere auf bestimmte neurologische (Schlaganfall, Demenz, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson und Epilepsie) und psychiatrische (Depression und HOPS) Vorerkrankungen sowie Diabetes mellitus geachtet werden.

Für den Verlauf des BP kann sich eine zeitnahe Diagnose des BP mit rascher Therapieinduktion günstig auswirken, da bei milden Verlaufsformen bzw. BP im Anfangsstadium zur Remissionsinduktion eine topische Therapie ausreichen und eine Systemtherapie vermieden werden kann. Die gewählte Therapie sollte sich insbesondere auch am Alter und den Komorbiditäten des Patienten orientieren, um Komplikationen und eine erhöhte Morbidität und Mortalität zu vermeiden. Zur optimalen Versorgung von BP-Patienten ist im Hinblick auf eine rasche Diagnosesicherung und Therapieeinleitung sowie zum Verlaufsmonitoring eine Betreuung an einem auf blasenbildende Autoimmunerkrankungen spezialisiertem Zentrum angeraten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Das Bullöse Pemphigoid (BP) ist eine blasenbildende Autoimmunerkrankung der Haut, die durch subepidermale Spaltbildung und Antikörper (AK) gegen bestimmte Strukturproteine der Basalmembran (BM) charakterisiert ist. Zielantigene der AK sind BP180 und BP230. Die Erkrankten sind meist ältere, über 70-jährige Personen. Als Provokationsfaktoren des BP konnten unter anderem verschiedene Erkrankungen wie Diabetes mellitus, Psoriasis, neurologische (z.B. Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson) und psychiatrische (z.B. Schizophrenie, Depression) Erkrankungen nachgewiesen werden.

Im Fokus dieser Arbeit stand die retrospektive Identifikation und Datenerhebung von Patienten mit BP, die zwischen Juni 2002 und Mai 2013 in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie des Universitätsklinikums Würzburg ambulant und/ oder stationär aufgrund eines BP behandelt worden sind. Es konnten insgesamt 300 BP-Patienten ermittelt werden. Das Ziel lag darin, in der Literatur bereits identifizierte und bekannte Assoziationen zwischen dem BP und verschiedenen Erkrankungen zu bestätigen und gegebenenfalls neue Assoziationen, eventuell auch in Bezug auf Laborwerte, aufzudecken. Zudem wurden die gewonnenen Ergebnisse mit einer eigens dafür etablierten Kontrollgruppe aus Patienten mit Basalzellkarzinom (BCC) verglichen. Das Verhältnis von Fall- zu Kontrollgruppe betrug 1:2.

Die Auswertungen der Laborwerte konnten hochsignifikante Assoziationen zwischen BP und Eosinophilie ($p < 0,0005$), Leukozytose ($p < 0,0005$), Anämie (Hämoglobin erniedrigt ($p < 0,0005$)), Kreatinin erhöht ($p < 0,0005$) und Thrombozytose ($p = 0,005$) sowie eine signifikante Assoziation zwischen BP und einer erhöhten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) ($p < 0,018$) nachweisen. In den Berechnungen zur multivariaten Analyse sowie zu den komplexeren Modellen der bedingten logistischen Regression blieben die signifikanten Assoziationen zwischen BP und Anämie und BP und einem erhöhten Kreatininwert weiterhin bestehen. Bisher wurde der Zusammenhang

Zusammenfassung

zwischen BP und Laborwerten in keiner uns bekannten Studie genauer untersucht, weshalb diese Studie Untersuchungen hierzu durchführte. Es lagen hier teilweise (hoch-) signifikante Assoziationen vor.

In der vorliegenden Arbeit gelang es zudem, bereits bekannte signifikante Assoziationen zwischen BP und neurologischen Erkrankungen (Schlaganfall, Demenz, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose und Epilepsie) zu bestätigen. Teilweise konnten sogar hochsignifikante Korrelationen (Schlaganfall ($p < 0,0005$), Demenz ($p < 0,0005$), Morbus Parkinson ($p = 0,002$)) beobachtet werden. Ein hochsignifikanter Zusammenhang konnte zwischen BP und der Gesamtgruppe der neurologischen Erkrankungen ($p < 0,0005$) und ebenso der Gesamtgruppe der psychiatrischen Erkrankungen ($p < 0,0005$) ermittelt werden. Letzteres konnte, soweit uns bekannt, zuvor bisher nicht nachgewiesen werden. Beide Zusammenhänge blieben auch nach multivariater Testung und nach Einschluss in die komplexeren Modelle der bedingten logistischen Regression bestehen. In wenigen Studien konnte die Assoziation zwischen BP und Depression belegt werden, was in dieser Arbeit ebenfalls gelang ($p = 0,009$). Zwischen BP und dem Hirnorganischen Psychosyndrom ($p = 0,004$) wurde eine bisher nicht bekannte, neue signifikante Assoziation herausgefunden. Zuletzt konnte auch die bekannte Assoziation mit Diabetes mellitus ($p = 0,029$) bestätigt werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Schmidt, E., E.B. Brocker, and D. Zillikens, [New aspects on the pathogenesis of bullous pemphigoid]. *Hautarzt*, 2000. **51**(9): p. 637-45.
2. Bertram, F., et al., *Prospective analysis of the incidence of autoimmune bullous disorders in Lower Franconia, Germany*. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009. **7**(5): p. 434-40.
3. Marazza, G., et al., *Incidence of bullous pemphigoid and pemphigus in Switzerland: a 2-year prospective study*. *Br J Dermatol*, 2009. **161**(4): p. 861-8.
4. Joly, P., et al., *Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France*. *J Invest Dermatol*, 2012. **132**(8): p. 1998-2004.
5. Gambichler, T., et al., *Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid: clinical and experimental investigations*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2015. **29**(9): p. 1758-62.
6. Langan, S.M., R.W. Groves, and J. West, *The relationship between neurological disease and bullous pemphigoid: a population-based case-control study*. *J Invest Dermatol*, 2011. **131**(3): p. 631-6.
7. Brick, K.E., et al., *Incidence of bullous pemphigoid and mortality of patients with bullous pemphigoid in Olmsted County, Minnesota, 1960 through 2009*. *J Am Acad Dermatol*, 2014. **71**(1): p. 92-9.
8. Waisbourd-Zinman, O., et al., *Bullous pemphigoid in infancy: Clinical and epidemiologic characteristics*. *J Am Acad Dermatol*, 2008. **58**(1): p. 41-8.
9. Cortes, B., et al., *Mortality of bullous pemphigoid in Switzerland: a prospective study*. *Br J Dermatol*, 2011. **165**(2): p. 368-74.
10. Gual, A., et al., *Mortality of bullous pemphigoid in the first year after diagnosis: a retrospective study in a Spanish medical centre*. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2014. **28**(4): p. 500-6.
11. Li, J., Y.G. Zuo, and H.Y. Zheng, *Mortality of bullous pemphigoid in China*. *JAMA Dermatol*, 2013. **149**(1): p. 106-8.
12. Zhang, L.M., et al., *Treatment and mortality rate of bullous pemphigoid in China: a hospital-based study*. *Eur J Dermatol*, 2013. **23**(1): p. 94-8.
13. Langan, S.M., et al., *Bullous pemphigoid and pemphigus vulgaris--incidence and mortality in the UK: population based cohort study*. *BMJ*, 2008. **337**: p. a180.
14. Rzany, B., et al., *Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age*. *Arch Dermatol*, 2002. **138**(7): p. 903-8.
15. Roujeau, J.C., et al., *High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid*. *Arch Dermatol*, 1998. **134**(4): p. 465-9.
16. Parker, S.R., et al., *Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States*. *J Am Acad Dermatol*, 2008. **59**(4): p. 582-8.
17. Schmidt, E., R. della Torre, and L. Borradori, *Clinical features and practical diagnosis of bullous pemphigoid*. *Dermatol Clin*, 2011. **29**(3): p. 427-38, viii-ix.
18. Hertl, M. and G. Schuler, [Bullous autoimmune dermatoses. 1: Classification]. *Hautarzt*, 2002. **53**(3): p. 207-19; quiz 220-1.
19. Di Zenzo, G., et al., *Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench*. *Clin Dermatol*, 2012. **30**(1): p. 3-16.
20. Kippes, W., et al., [Immunopathologic changes in 115 patients with bullous pemphigoid]. *Hautarzt*, 1999. **50**(12): p. 866-72.

Literaturverzeichnis

21. Di Zenzo, G., et al., *Multicenter prospective study of the humoral autoimmune response in bullous pemphigoid*. Clin Immunol, 2008. **128**(3): p. 415-26.
22. Chang, Y.T., H.N. Liu, and C.K. Wong, *Bullous pemphigoid--a report of 86 cases from Taiwan*. Clin Exp Dermatol, 1996. **21**(1): p. 20-2.
23. Hadi, S.M., et al., *Clinical, histological and immunological studies in 50 patients with bullous pemphigoid*. Dermatologica, 1988. **176**(1): p. 6-17.
24. Wever, S., et al., *[Bullous pemphigoid simulation subacute simple prurigo]*. Hautarzt, 1995. **46**(11): p. 789-95.
25. Geiss Steiner, J., et al., *Ecthyma-gangrenosum-like bullous pemphigoid*. Dermatology, 2010. **221**(2): p. 142-8.
26. Powell, A.M., et al., *Pemphigoid nodularis (non-bullous): a clinicopathological study of five cases*. Br J Dermatol, 2002. **147**(2): p. 343-9.
27. Ohnishi, Y., et al., *A vesicular bullous pemphigoid with an autoantibody against plectin*. Br J Dermatol, 2000. **142**(4): p. 813-5.
28. Komine, M., et al., *Vesicular pemphigoid*. Int J Dermatol, 1992. **31**(12): p. 868-70.
29. Poulain, J.F., et al., *[Pigmented pemphigoid]*. Ann Dermatol Venereol, 1999. **126**(8-9): p. 616-8.
30. Nunzi, E., et al., *Dyshidrosiform pemphigoid*. J Am Acad Dermatol, 1988. **19**(3): p. 568-9.
31. Descamps, V., et al., *Dyshidrosiform pemphigoid: report of three cases*. J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(4): p. 651-2.
32. Person, J.R., *Hydrostatic bullae and pretibial pemphigoid*. Int J Dermatol, 1983. **22**(4): p. 237-8.
33. Schmidt, E., S. Benoit, and E.B. Brocker, *Bullous pemphigoid with localized umbilical involvement*. Acta Derm Venereol, 2009. **89**(4): p. 419-20.
34. Salomon, R.J., et al., *Localized bullous pemphigoid. A mimic of acute contact dermatitis*. Arch Dermatol, 1987. **123**(3): p. 389-92.
35. Farrell, A.M., et al., *Childhood vulval pemphigoid: a clinical and immunopathological study of five patients*. Br J Dermatol, 1999. **140**(2): p. 308-12.
36. Schulze, F., et al., *[Bullous pemphigoid]*. Hautarzt, 2013. **64**(12): p. 931-43; quiz 944-5.
37. Jordon, R.E., et al., *Basement zone antibodies in bullous pemphigoid*. JAMA, 1967. **200**(9): p. 751-6.
38. Labib, R.S., et al., *Molecular heterogeneity of the bullous pemphigoid antigens as detected by immunoblotting*. J Immunol, 1986. **136**(4): p. 1231-5.
39. Stanley, J.R., et al., *Characterization of bullous pemphigoid antigen: a unique basement membrane protein of stratified squamous epithelia*. Cell, 1981. **24**(3): p. 897-903.
40. Borradori, L. and A. Sonnenberg, *Structure and function of hemidesmosomes: more than simple adhesion complexes*. J Invest Dermatol, 1999. **112**(4): p. 411-8.
41. Hirako, Y., et al., *Cleavage of BP180, a 180-kDa bullous pemphigoid antigen, yields a 120-kDa collagenous extracellular polypeptide*. J Biol Chem, 1998. **273**(16): p. 9711-7.
42. Hopkinson, S.B., K.S. Riddelle, and J.C. Jones, *Cytoplasmic domain of the 180-kD bullous pemphigoid antigen, a hemidesmosomal component: molecular and cell biologic characterization*. J Invest Dermatol, 1992. **99**(3): p. 264-70.
43. Masunaga, T., et al., *The extracellular domain of BPAG2 localizes to anchoring filaments and its carboxyl terminus extends to the lamina densa of normal human epidermal basement membrane*. J Invest Dermatol, 1997. **109**(2): p. 200-6.
44. Bedane, C., et al., *Bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid autoantibodies react with ultrastructurally separable epitopes on the BP180 ectodomain: evidence that BP180 spans the lamina lucida*. J Invest Dermatol, 1997. **108**(6): p. 901-7.

45. Aho, S. and J. Uitto, *180-kD bullous pemphigoid antigen/type XVII collagen: tissue-specific expression and molecular interactions with keratin 18*. J Cell Biochem, 1999. **72**(3): p. 356-67.
46. Giudice, G.J., et al., *Identification of two collagen domains within the bullous pemphigoid autoantigen, BP180*. J Clin Invest, 1991. **87**(2): p. 734-8.
47. Giudice, G.J., D.J. Emery, and L.A. Diaz, *Cloning and primary structural analysis of the bullous pemphigoid autoantigen BP180*. J Invest Dermatol, 1992. **99**(3): p. 243-50.
48. Giudice, G.J., et al., *Bullous pemphigoid and herpes gestationis autoantibodies recognize a common non-collagenous site on the BP180 ectodomain*. J Immunol, 1993. **151**(10): p. 5742-50.
49. Zillikens, D., et al., *Tight clustering of extracellular BP180 epitopes recognized by bullous pemphigoid autoantibodies*. J Invest Dermatol, 1997. **109**(4): p. 573-9.
50. Dopp, R., et al., *IgG4 and IgE are the major immunoglobulins targeting the NC16A domain of BP180 in Bullous pemphigoid: serum levels of these immunoglobulins reflect disease activity*. J Am Acad Dermatol, 2000. **42**(4): p. 577-83.
51. Schmidt, E., et al., *Serum levels of autoantibodies to BP180 correlate with disease activity in patients with bullous pemphigoid*. Arch Dermatol, 2000. **136**(2): p. 174-8.
52. Di Zenzo, G., et al., *Demonstration of epitope-spreading phenomena in bullous pemphigoid: results of a prospective multicenter study*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(11): p. 2271-80.
53. Ruhrberg, C. and F.M. Watt, *The plakin family: versatile organizers of cytoskeletal architecture*. Curr Opin Genet Dev, 1997. **7**(3): p. 392-7.
54. Sawamura, D., et al., *Human bullous pemphigoid antigen (BPAG1). Amino acid sequences deduced from cloned cDNAs predict biologically important peptide segments and protein domains*. J Biol Chem, 1991. **266**(27): p. 17784-90.
55. Yancey, K.B., *Adhesion molecules. II: Interactions of keratinocytes with epidermal basement membrane*. J Invest Dermatol, 1995. **104**(6): p. 1008-14.
56. Hopkinson, S.B. and J.C. Jones, *The N terminus of the transmembrane protein BP180 interacts with the N-terminal domain of BP230, thereby mediating keratin cytoskeleton anchorage to the cell surface at the site of the hemidesmosome*. Mol Biol Cell, 2000. **11**(1): p. 277-86.
57. Skaria, M., et al., *IgG autoantibodies from bullous pemphigoid patients recognize multiple antigenic reactive sites located predominantly within the B and C subdomains of the COOH-terminus of BP230*. J Invest Dermatol, 2000. **114**(5): p. 998-1004.
58. Thoma-Uszynski, S., et al., *BP230- and BP180-specific auto-antibodies in bullous pemphigoid*. J Invest Dermatol, 2004. **122**(6): p. 1413-22.
59. Delaporte, E., et al., *IgE autoantibodies directed against the major bullous pemphigoid antigen in patients with a severe form of pemphigoid*. J Immunol, 1996. **157**(8): p. 3642-7.
60. Liu, Z., et al., *A passive transfer model of the organ-specific autoimmune disease, bullous pemphigoid, using antibodies generated against the hemidesmosomal antigen, BP180*. J Clin Invest, 1993. **92**(5): p. 2480-8.
61. Hirose, M., et al., *Repetitive immunization breaks tolerance to type XVII collagen and leads to bullous pemphigoid in mice*. J Immunol, 2011. **187**(3): p. 1176-83.
62. Naito, K., S. Morioka, and H. Ogawa, *The pathogenic mechanisms of blister formation in bullous pemphigoid*. J Invest Dermatol, 1982. **79**(5): p. 303-6.
63. Gammon, W.R., et al., *An in vitro model of immune complex-mediated basement membrane zone separation caused by pemphigoid antibodies, leukocytes, and complement*. J Invest Dermatol, 1982. **78**(4): p. 285-90.

64. Sitaru, C., et al., *Autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 induce dermal-epidermal separation in cryosections of human skin*. J Invest Dermatol, 2002. **118**(4): p. 664-71.
65. Liu, Z., et al., *The role of complement in experimental bullous pemphigoid*. J Clin Invest, 1995. **95**(4): p. 1539-44.
66. Chen, R., et al., *Mast cells play a key role in neutrophil recruitment in experimental bullous pemphigoid*. J Clin Invest, 2001. **108**(8): p. 1151-8.
67. Jordon, R.E., S. Kawana, and K.A. Fritz, *Immunopathologic mechanisms in pemphigus and bullous pemphigoid*. J Invest Dermatol, 1985. **85**(1 Suppl): p. 72s-78s.
68. Stahle-Backdahl, M., et al., *92-kD gelatinase is produced by eosinophils at the site of blister formation in bullous pemphigoid and cleaves the extracellular domain of recombinant 180-kD bullous pemphigoid autoantigen*. J Clin Invest, 1994. **93**(5): p. 2022-30.
69. Verraes, S., et al., *Respective contribution of neutrophil elastase and matrix metalloproteinase 9 in the degradation of BP180 (type XVII collagen) in human bullous pemphigoid*. J Invest Dermatol, 2001. **117**(5): p. 1091-6.
70. Lin, L., et al., *Neutrophil elastase cleaves the murine hemidesmosomal protein BP180/type XVII collagen and generates degradation products that modulate experimental bullous pemphigoid*. Matrix Biol, 2012. **31**(1): p. 38-44.
71. Liu, Z., et al., *Synergy between a plasminogen cascade and MMP-9 in autoimmune disease*. J Clin Invest, 2005. **115**(4): p. 879-87.
72. Coussens, L.M., et al., *Inflammatory mast cells up-regulate angiogenesis during squamous epithelial carcinogenesis*. Genes Dev, 1999. **13**(11): p. 1382-97.
73. Schmidt, E., et al., *Elevated expression and release of tissue-type, but not urokinase-type, plasminogen activator after binding of autoantibodies to bullous pemphigoid antigen 180 in cultured human keratinocytes*. Clin Exp Immunol, 2004. **135**(3): p. 497-504.
74. Liu, Z., et al., *The serpin alpha1-proteinase inhibitor is a critical substrate for gelatinase B/MMP-9 in vivo*. Cell, 2000. **102**(5): p. 647-55.
75. Mihai, S., et al., *IgG4 autoantibodies induce dermal-epidermal separation*. J Cell Mol Med, 2007. **11**(5): p. 1117-28.
76. Schmidt, E., et al., *Autoantibodies to BP180 associated with bullous pemphigoid release interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human keratinocytes*. J Invest Dermatol, 2000. **115**(5): p. 842-8.
77. Toosi, S. and J.C. Bystry, *Potential role of interleukin-17 in the pathogenesis of bullous pemphigoid*. Med Hypotheses, 2010. **74**(4): p. 727-8.
78. Hall, R.P., 3rd, et al., *Rabbits immunized with a peptide encoded for by the 230-kD bullous pemphigoid antigen cDNA develop an enhanced inflammatory response to UVB irradiation: a potential animal model for bullous pemphigoid*. J Invest Dermatol, 1993. **101**(1): p. 9-14.
79. Kiss, M., et al., *Experimental bullous pemphigoid generated in mice with an antigenic epitope of the human hemidesmosomal protein BP230*. J Autoimmun, 2005. **24**(1): p. 1-10.
80. Venning, V.A., et al., *British Association of Dermatologists' guidelines for the management of bullous pemphigoid 2012*. Br J Dermatol, 2012. **167**(6): p. 1200-14.
81. Vodegel, R.M., et al., *Enhanced diagnostic immunofluorescence using biopsies transported in saline*. BMC Dermatol, 2004. **4**: p. 10.
82. Vaughan Jones, S.A., et al., *A retrospective analysis of tissue-fixed immunoreactants from skin biopsies maintained in Michel's medium*. Dermatology, 1994. **189** Suppl 1: p. 131-2.

83. Vaughn Jones, S.A., et al., *The use of Michel's transport medium for immunofluorescence and immunoelectron microscopy in autoimmune bullous diseases.* J Cutan Pathol, 1995. **22**(4): p. 365-70.
84. Nast, A., et al., *S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Pemphigus vulgaris/ foliaceus und des bullösen Pemphigoids.* AWMF, 2014: p. 1-53.
85. Chaidemenos, G.C., et al., *Value of routine diagnostic criteria of bullous pemphigoid.* Int J Dermatol, 1998. **37**(3): p. 206-10.
86. Kyriakis, K., et al., *A five year retrospective study on pemphigus and pemphigoid.* Australas J Dermatol, 1989. **30**(1): p. 33-6.
87. Fuertes de Vega, I., P. Iranzo-Fernandez, and J.M. Mascaro-Galy, *Bullous pemphigoid: clinical practice guidelines.* Actas Dermosifiliogr, 2014. **105**(4): p. 328-46.
88. Vodegel, R.M., et al., *U-serrated immunodeposition pattern differentiates type VII collagen targeting bullous diseases from other subepidermal bullous autoimmune diseases.* Br J Dermatol, 2004. **151**(1): p. 112-8.
89. Gammon, W.R., et al., *Differentiating anti-lamina lucida and anti-sublamina densa anti-BMZ antibodies by indirect immunofluorescence on 1.0 M sodium chloride-separated skin.* J Invest Dermatol, 1984. **82**(2): p. 139-44.
90. Ghohestani, R.F., et al., *Diagnostic value of indirect immunofluorescence on sodium chloride-split skin in differential diagnosis of subepidermal autoimmune bullous dermatoses.* Arch Dermatol, 1997. **133**(9): p. 1102-7.
91. Kelly, S.E. and F. Wojnarowska, *The use of chemically split tissue in the detection of circulating anti-basement membrane zone antibodies in bullous pemphigoid and cicatricial pemphigoid.* Br J Dermatol, 1988. **118**(1): p. 31-40.
92. Logan, R.A., et al., *Localization of bullous pemphigoid antibody--an indirect immunofluorescence study of 228 cases using a split-skin technique.* Br J Dermatol, 1987. **117**(4): p. 471-8.
93. Sardy, M., et al., *Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid.* J Am Acad Dermatol, 2013. **69**(5): p. 748-53.
94. Chan, Y.C., et al., *Comparison of immunofluorescence microscopy, immunoblotting and enzyme-linked immunosorbent assay methods in the laboratory diagnosis of bullous pemphigoid.* Clin Exp Dermatol, 2003. **28**(6): p. 651-6.
95. Tampoia, M., et al., *Diagnostic accuracy of enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA) to detect anti-skin autoantibodies in autoimmune blistering skin diseases: a systematic review and meta-analysis.* Autoimmun Rev, 2012. **12**(2): p. 121-6.
96. Rose, C., et al., *Histopathology of anti-laminin 5 mucous membrane pemphigoid.* J Am Acad Dermatol, 2009. **61**(3): p. 433-40.
97. Rose, C., et al., *Histopathology of anti-p200 pemphigoid.* Am J Dermatopathol, 2007. **29**(2): p. 119-24.
98. Kneisel, A. and M. Hertl, *Autoimmune bullous skin diseases. Part 2: diagnosis and therapy.* J Dtsch Dermatol Ges, 2011. **9**(11): p. 927-47.
99. Venning, V.A. and F. Wojnarowska, *Lack of predictive factors for the clinical course of bullous pemphigoid.* J Am Acad Dermatol, 1992. **26**(4): p. 585-9.
100. Huilgol, S.C. and M.M. Black, *Management of the immunobullous disorders. I. Pemphigoid.* Clin Exp Dermatol, 1995. **20**(3): p. 189-201.
101. Westerhof, W., *Treatment of bullous pemphigoid with topical clobetasol propionate.* J Am Acad Dermatol, 1989. **20**(3): p. 458-61.
102. Zimmermann, R., M. Faure, and A. Claudy, *[Prospective study of treatment of bullous pemphigoid by a class I topical corticosteroid].* Ann Dermatol Venereol, 1999. **126**(1): p. 13-6.

Literaturverzeichnis

103. Paquet, P., M. Richelle, and C.M. Lapiere, *Bullous pemphigoid treated by topical corticosteroids*. *Acta Derm Venereol*, 1991. **71**(6): p. 534-5.
104. Joly, P., et al., *A comparison of oral and topical corticosteroids in patients with bullous pemphigoid*. *N Engl J Med*, 2002. **346**(5): p. 321-7.
105. Joly, P., et al., *A comparison of two regimens of topical corticosteroids in the treatment of patients with bullous pemphigoid: a multicenter randomized study*. *J Invest Dermatol*, 2009. **129**(7): p. 1681-7.
106. Kirtschig, G., et al., *Interventions for bullous pemphigoid*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010(10): p. CD002292.
107. Feliciani, C., et al., *Management of bullous pemphigoid: the European Dermatology Forum consensus in collaboration with the European Academy of Dermatology and Venereology*. *Br J Dermatol*, 2015. **172**(4): p. 867-77.
108. Kasperkiewicz, M. and E. Schmidt, *Current treatment of autoimmune blistering diseases*. *Curr Drug Discov Technol*, 2009. **6**(4): p. 270-80.
109. Morel, P. and J.C. Guillaume, *[Treatment of bullous pemphigoid with prednisolone only: 0.75 mg/kg/day versus 1.25 mg/kg/day. A multicenter randomized study]*. *Ann Dermatol Venereol*, 1984. **111**(10): p. 925-8.
110. Meyer, V. and S. Beissert, *Azathioprine in the treatment of autoimmune blistering diseases*. *Dermatol Clin*, 2011. **29**(4): p. 545-54.
111. Schiavo, A.L., et al., *Adjuvant drugs in autoimmune bullous diseases, efficacy versus safety: Facts and controversies*. *Clin Dermatol*, 2010. **28**(3): p. 337-43.
112. Sandborn, W.J., *State-of-the-art: Immunosuppression and biologic therapy*. *Dig Dis*, 2010. **28**(3): p. 536-42.
113. Gurcan, H.M. and A.R. Ahmed, *Efficacy of dapsons in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data*. *Am J Clin Dermatol*, 2009. **10**(6): p. 383-96.
114. Bouscarat, F., et al., *Treatment of bullous pemphigoid with dapsons: retrospective study of thirty-six cases*. *J Am Acad Dermatol*, 1996. **34**(4): p. 683-4.
115. Venning, V.A., P.R. Millard, and F. Wojnarowska, *Dapsone as first line therapy for bullous pemphigoid*. *Br J Dermatol*, 1989. **120**(1): p. 83-92.
116. Thomas, I., S. Khorenian, and D.M. Arbesfeld, *Treatment of generalized bullous pemphigoid with oral tetracycline*. *J Am Acad Dermatol*, 1993. **28**(1): p. 74-7.
117. Heilborn, J.D., et al., *Low-dose oral pulse methotrexate as monotherapy in elderly patients with bullous pemphigoid*. *J Am Acad Dermatol*, 1999. **40**(5 Pt 1): p. 741-9.
118. Bara, C., et al., *Methotrexate for bullous pemphigoid: preliminary study*. *Arch Dermatol*, 2003. **139**(11): p. 1506-7.
119. Gurcan, H.M. and A.R. Ahmed, *Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid*. *Br J Dermatol*, 2009. **161**(4): p. 723-31.
120. Kjellman, P., H. Eriksson, and P. Berg, *A retrospective analysis of patients with bullous pemphigoid treated with methotrexate*. *Arch Dermatol*, 2008. **144**(5): p. 612-6.
121. Du-Thanh, A., et al., *Combined treatment with low-dose methotrexate and initial short-term superpotent topical steroids in bullous pemphigoid: an open, multicentre, retrospective study*. *Br J Dermatol*, 2011. **165**(6): p. 1337-43.
122. Grundmann-Kollmann, M., et al., *Treatment of pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil monotherapy*. *Arch Dermatol*, 1999. **135**(6): p. 724-5.
123. Grundmann-Kollmann, M., et al., *Mycophenolate mofetil: a new therapeutic option in the treatment of blistering autoimmune diseases*. *J Am Acad Dermatol*, 1999. **40**(6 Pt 1): p. 957-60.
124. Bohm, M., et al., *Bullous pemphigoid treated with mycophenolate mofetil*. *Lancet*, 1997. **349**(9051): p. 541.

Literaturverzeichnis

125. Nousari, H.C., W.A. Griffin, and G.J. Anhalt, *Successful therapy for bullous pemphigoid with mycophenolate mofetil*. J Am Acad Dermatol, 1998. **39**(3): p. 497-8.
126. Schmidt, E. and D. Zillikens, *Pemphigoid diseases*. Lancet, 2013. **381**(9863): p. 320-32.
127. Modeste, A.B., et al., [*Bullous pemphigoid induced by spironolactone*]. Ann Dermatol Venereol, 2002. **129**(1 Pt 1): p. 56-8.
128. Bastuji-Garin, S., et al., *Drugs associated with bullous pemphigoid. A case-control study*. Arch Dermatol, 1996. **132**(3): p. 272-6.
129. Bastuji-Garin, S., et al., *Risk factors for bullous pemphigoid in the elderly: a prospective case-control study*. J Invest Dermatol, 2011. **131**(3): p. 637-43.
130. Durdu, M., M. Baba, and D. Seckin, *A case of bullous pemphigoid induced by aspirin*. J Am Acad Dermatol, 2011. **65**(2): p. 443-4.
131. Laing, V.B., E.F. Sheretz, and F.P. Flowers, *Pemphigoid-like bullous eruption related to ibuprofen*. J Am Acad Dermatol, 1988. **19**(1 Pt 1): p. 91-4.
132. Pompeova, L., [*Bullous pemphigoid induced by taking Brufen (author's transl)*]. Cesk Dermatol, 1981. **56**(4): p. 256-8.
133. Ameen, M., K.E. Harman, and M.M. Black, *Pemphigoid nodularis associated with nifedipine*. Br J Dermatol, 2000. **142**(3): p. 575-7.
134. Brenner, S., et al., *Pemphigus and pemphigoid-like effects of nifedipine on in vitro cultured normal human skin explants*. Int J Dermatol, 1999. **38**(1): p. 36-40.
135. Smith, E.P., et al., *Antigen identification in drug-induced bullous pemphigoid*. J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(5 Pt 2): p. 879-82.
136. Lee, J.J. and T.F. Downham, 2nd, *Furosemide-induced bullous pemphigoid: case report and review of literature*. J Drugs Dermatol, 2006. **5**(6): p. 562-4.
137. Baz, K., et al., *Furosemide-induced bullous pemphigoid*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002. **16**(1): p. 81-2.
138. Lloyd-Lavery, A., et al., *The associations between bullous pemphigoid and drug use: a UK case-control study*. JAMA Dermatol, 2013. **149**(1): p. 58-62.
139. Kluk, J., et al., *Drug-induced bullous pemphigoid: cases triggered by intravenous iodine and etanercept*. Clin Exp Dermatol, 2011. **36**(8): p. 871-3.
140. Bordignon, M., et al., *Bullous pemphigoid during long-term TNF-alpha blocker therapy*. Dermatology, 2009. **219**(4): p. 357-8.
141. Toosi, S. and J.C. Bystry, *Does adalimumab cause bullous pemphigoid?* Clin Exp Dermatol, 2010. **35**(7): p. 795.
142. Walmsley, N. and P. Hampton, *Bullous pemphigoid triggered by swine flu vaccination: case report and review of vaccine triggered pemphigoid*. J Dermatol Case Rep, 2011. **5**(4): p. 74-6.
143. Garcia-Doval, I., et al., *Bullous pemphigoid triggered by influenza vaccination? Ecological study in Galicia, Spain*. Br J Dermatol, 2006. **155**(4): p. 820-3.
144. Hung, C.T., et al., *Increased risk of bullous pemphigoid in dipeptidyl peptidase 4 inhibitors: A nationwide, population-based, cohort study in Taiwan*. J Dermatol, 2019.
145. Magdaleno-Tapiál, J., et al., *Association Between Bullous Pemphigoid and Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitors: A Retrospective Cohort Study*. Actas Dermosifiliogr, 2019.
146. Reolid, A., et al., *Bullous pemphigoid associated with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. A case series and analysis of cases reported in the Spanish pharmacovigilance database*. Int J Dermatol, 2019.
147. El Amrani, F. and B. Hassam, [*Localized radiation-induced bullous pemphigoid*]. Pan Afr Med J, 2013. **14**: p. 43.
148. Leconte-Boulard, C., et al., [*Localized bullous pemphigoid following radiotherapy*]. Ann Dermatol Venereol, 2000. **127**(1): p. 70-2.

Literaturverzeichnis

149. Hung, T.L., et al., *Risk of radiotherapy-associated autoimmune bullous disease among Taiwanese patients with breast cancer: a case-control study*. Arch Dermatol Res, 2020. **312**(1): p. 69-75.
150. Washio, H., et al., *Bullous pemphigoid on psoriasis lesions after UVA radiation*. Acta Derm Venereol, 2005. **85**(6): p. 561-3.
151. Kao, C.L., et al., *Psoralen plus ultraviolet A-induced bullous pemphigoid*. J Drugs Dermatol, 2008. **7**(7): p. 695-6.
152. Arregui, M.A., et al., *[Bullous pemphigoid related to PUVA therapy: two further cases]*. Actas Dermosifiliogr, 2006. **97**(7): p. 444-7.
153. Zeng, R., et al., *Bullous pemphigoid after femur fracture surgery: a mere coincidence?* Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2014. **80**(2): p. 195.
154. Korfitis, C., et al., *Trauma-induced bullous pemphigoid*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2009. **75**(6): p. 617-9.
155. Neri, I., et al., *Bullous pemphigoid appearing both on thermal burn scars and split-thickness skin graft donor sites*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(7): p. 675-6.
156. Balato, N., et al., *Bullous pemphigoid induced by a thermal burn*. Int J Dermatol, 1994. **33**(1): p. 55-6.
157. Brick, K.E., et al., *A population-based study of the association between bullous pemphigoid and neurologic disorders*. J Am Acad Dermatol, 2014.
158. Casas-de-la-Asuncion, E., et al., *Association Between Bullous Pemphigoid and Neurologic Diseases: A Case-Control Study*. Actas Dermosifiliogr, 2014.
159. Taghipour, K., et al., *The association of multiple sclerosis with bullous pemphigoid: is there a shared antigen response?* J Am Acad Dermatol, 2012. **67**(1): p. 160-1.
160. Taghipour, K., et al., *The association of bullous pemphigoid with cerebrovascular disease and dementia: a case-control study*. Arch Dermatol, 2010. **146**(11): p. 1251-4.
161. Cordel, N., et al., *Neurological disorders in patients with bullous pemphigoid*. Dermatology, 2007. **215**(3): p. 187-91.
162. Chen, Y.J., et al., *Comorbidity profiles among patients with bullous pemphigoid: a nationwide population-based study*. Br J Dermatol, 2011. **165**(3): p. 593-9.
163. Khosravani, S., et al., *Frequency of Neurological Disorders in Bullous Pemphigoid Patients: A Cross-Sectional Study*. Int Sch Res Notices, 2017. **2017**: p. 6053267.
164. Forsti, A.K., et al., *Psychiatric and neurological disorders are associated with bullous pemphigoid - a nationwide Finnish Care Register study*. Sci Rep, 2016. **6**: p. 37125.
165. Daneshpazhooh, M., et al., *Neurological diseases and bullous pemphigoid: A case-control study in Iranian patients*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2017. **83**(2): p. 195-199.
166. Yu Phuan, C.Z., Y.W. Yew, and H.L. Tey, *Bullous pemphigoid and antecedent neurological diseases: An association with dementia*. Indian J Dermatol Venereol Leprol, 2017. **83**(4): p. 457-461.
167. Kalinska-Bienias, A., et al., *The association between neurological diseases, malignancies and cardiovascular comorbidities among patients with bullous pemphigoid: Case-control study in a specialized Polish center*. Adv Clin Exp Med, 2019. **28**(5): p. 637-642.
168. Papakonstantinou, E., et al., *Neurological disorders are associated with bullous pemphigoid*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2019. **33**(5): p. 925-929.
169. Callen, J.P. and M.W. McCall, *Bullous pemphigoid and Hashimoto's thyroiditis*. J Am Acad Dermatol, 1981. **5**(5): p. 558-60.
170. Sant, S.M., S. O'Loughlin, and G.M. Murphy, *Bullous pemphigoid and rheumatoid arthritis: is there disease association?* Ir J Med Sci, 1997. **166**(2): p. 106-7.

171. Stoll, D.M. and L.E. King, Jr., *Association of bullous pemphigoid with systemic lupus erythematosus*. Arch Dermatol, 1984. **120**(3): p. 362-6.
172. Stoica, L.E., et al., *Bullous pemphigoid associated with psoriasis, breast cancer and Parkinson's disease*. Curr Health Sci J, 2014. **40**(1): p. 62-6.
173. Pasic, A., et al., *Coexistence of psoriasis vulgaris, bullous pemphigoid and vitiligo: a case report*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2002. **16**(4): p. 426-7.
174. Rao, R., et al., *Coexistence of psoriasis with bullous pemphigoid*. Indian Dermatol Online J, 2012. **3**(2): p. 119-21.
175. Kridin, K. and R. Bergman, *Association between bullous pemphigoid and psoriasis: A case-control study*. J Am Acad Dermatol, 2017. **77**(2): p. 370-372.
176. Li, J., et al., *Association between bullous pemphigoid and internal diseases*. J Dtsch Dermatol Ges, 2013. **11**(3): p. 263-4.
177. Jedlickova, H., et al., *Bullous pemphigoid and internal diseases - A case-control study*. Eur J Dermatol, 2010. **20**(1): p. 96-101.
178. Ng, S.S., R.Y. Teo, and P.P. Seah, *A case of bullous pemphigoid in a patient with dual cancers, fortuitous or paraneoplastic?* Ann Acad Med Singapore, 2012. **41**(7): p. 313-4.
179. Ong, E., et al., *Associations between bullous pemphigoid and primary malignant cancers: an English national record linkage study, 1999-2011*. Arch Dermatol Res, 2014. **306**(1): p. 75-80.
180. Ogawa, H., et al., *The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan*. J Dermatol Sci, 1995. **9**(2): p. 136-41.
181. Lindelof, B., et al., *Pemphigoid and cancer*. Arch Dermatol, 1990. **126**(1): p. 66-8.
182. Cai, S.C., et al., *Association of Bullous Pemphigoid and Malignant Neoplasms*. JAMA Dermatol, 2015. **151**(6): p. 665-7.
183. Seppanen, A., et al., *Collagen XVII is expressed in human CNS neurons*. Matrix Biol, 2006. **25**(3): p. 185-8.
184. Claudepierre, T., et al., *Collagen XVII and BPAG1 expression in the retina: evidence for an anchoring complex in the central nervous system*. J Comp Neurol, 2005. **487**(2): p. 190-203.
185. Leung, C.L., et al., *The BPAG1 locus: Alternative splicing produces multiple isoforms with distinct cytoskeletal linker domains, including predominant isoforms in neurons and muscles*. J Cell Biol, 2001. **154**(4): p. 691-7.
186. Laffitte, E., et al., *Bullous pemphigoid antigen 1 isoforms: potential new target autoantigens in multiple sclerosis?* Br J Dermatol, 2005. **152**(3): p. 537-40.
187. Young, K.G. and R. Kothary, *Dystonin/Bpag1 is a necessary endoplasmic reticulum/nuclear envelope protein in sensory neurons*. Exp Cell Res, 2008. **314**(15): p. 2750-61.
188. Chen, J., et al., *Sera of elderly bullous pemphigoid patients with associated neurological diseases recognize bullous pemphigoid antigens in the human brain*. Gerontology, 2011. **57**(3): p. 211-6.
189. Taghipour, K., et al., *Immunopathological characteristics of patients with bullous pemphigoid and neurological disease*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2014. **28**(5): p. 569-73.
190. Kokkonen, N., et al., *Increased Levels of the Bullous Pemphigoid BP180 Autoantibody Are Associated with More Severe Dementia in Alzheimer's Disease*. J Invest Dermatol, 2017. **137**(1): p. 71-76.
191. Herold, G. and e. al, *INNERE MEDIZIN*. 2012.
192. Levey, A.S., et al., *National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification*. Ann Intern Med, 2003. **139**(2): p. 137-47.

193. Levey, A.S., et al., *Expressing the Modification of Diet in Renal Disease Study equation for estimating glomerular filtration rate with standardized serum creatinine values.* Clin Chem, 2007. **53**(4): p. 766-72.
194. al., B.e., *Therapie des Typ-2-Diabetes.* Nationale Versorgungsleitlinie, AWMF-Register-Nummer (nvl-001g), 2013.
195. Lurbe, E., et al., *2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents.* J Hypertens, 2016. **34**(10): p. 1887-920.
196. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation.* World Health Organ Tech Rep Ser, 2000. **894**: p. i-xii, 1-253.
197. DAG, D., DGE und DGEM, , *Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur "Prävention und Therapie der Adipositas".* . S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nummer (050/001), 2014.
198. Sitaru, C., et al., *Enzyme-linked immunosorbent assay using multimers of the 16th non-collagenous domain of the BP180 antigen for sensitive and specific detection of pemphigoid autoantibodies.* Exp Dermatol, 2007. **16**(9): p. 770-7.
199. Kobayashi, M., et al., *BP180 ELISA using bacterial recombinant NC16a protein as a diagnostic and monitoring tool for bullous pemphigoid.* J Dermatol Sci, 2002. **30**(3): p. 224-32.
200. Zillikens, D., et al., *A highly sensitive enzyme-linked immunosorbent assay for the detection of circulating anti-BP180 autoantibodies in patients with bullous pemphigoid.* J Invest Dermatol, 1997. **109**(5): p. 679-83.
201. Bernard, P., et al., *Blood eosinophilia as a severity marker for bullous pemphigoid.* J Am Acad Dermatol, 1987. **16**(4): p. 879-81.
202. Bushkell, L.L. and R.E. Jordon, *Bullous pemphigoid: a cause of peripheral blood eosinophilia.* J Am Acad Dermatol, 1983. **8**(5): p. 648-51.
203. van Beek, N., et al., *IgE-mediated mechanisms in bullous pemphigoid and other autoimmune bullous diseases.* Expert Rev Clin Immunol, 2016. **12**(3): p. 267-77.
204. Echigo, T., et al., *Both Th1 and Th2 chemokines are elevated in sera of patients with autoimmune blistering diseases.* Arch Dermatol Res, 2006. **298**(1): p. 38-45.
205. Inaoki, M. and K. Takehara, *Increased serum levels of interleukin (IL)-5, IL-6 and IL-8 in bullous pemphigoid.* J Dermatol Sci, 1998. **16**(2): p. 152-7.
206. Kwan, Z., et al., *The Association Between Bullous Pemphigoid and Neurological Disorders in A Selected Malaysian Population.* Med J Malaysia, 2015. **70**(2): p. 81-5.
207. Arboix, A., *Cardiovascular risk factors for acute stroke: Risk profiles in the different subtypes of ischemic stroke.* World J Clin Cases, 2015. **3**(5): p. 418-29.
208. Fillit, H., et al., *Cardiovascular risk factors and dementia.* Am J Geriatr Pharmacother, 2008. **6**(2): p. 100-18.
209. Teixeira, V.B., et al., *Bullous pemphigoid and comorbidities: a case-control study in Portuguese patients.* An Bras Dermatol, 2014. **89**(2): p. 274-8.
210. Tarazona, M.J., et al., *Bullous pemphigoid and neurological disease: statistics from a dermatology service.* An Bras Dermatol, 2015. **90**(2): p. 280-2.
211. Yang, Y.W., et al., *Increased risk of stroke in patients with bullous pemphigoid: a population-based follow-up study.* Stroke, 2011. **42**(2): p. 319-23.
212. Kulthanan, K., et al., *Prevalence and clinical features of Thai patients with bullous pemphigoid.* Asian Pac J Allergy Immunol, 2011. **29**(1): p. 66-72.
213. Rosina, P., C. Chiericato, and F.S. D'Onghia, *Bullous pemphigoid and diabetes mellitus.* Acta Derm Venereol, 1996. **76**(6): p. 497-8.
214. Chuang, T.Y., et al., *Increased frequency of diabetes mellitus in patients with bullous pemphigoid: a case-control study.* J Am Acad Dermatol, 1984. **11**(6): p. 1099-102.

Literaturverzeichnis

215. Taylor, G., et al., *Bullous pemphigoid and autoimmunity*. J Am Acad Dermatol, 1993. **29**(2 Pt 1): p. 181-4.
216. Cai, S.C., et al., *Mortality of bullous pemphigoid in Singapore: risk factors and causes of death in 359 patients seen at the National Skin Centre*. Br J Dermatol, 2014. **170**(6): p. 1319-26.
217. Schulze, F., et al., *Malignancies in pemphigus and pemphigoid diseases*. J Invest Dermatol, 2015. **135**(5): p. 1445-7.

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Auswahl der Studienpatienten	28
Abbildung 2	Verteilung der BP-Patienten nach dem Behandlungsjahr und der ambulanten und stationären oder ausschließlich ambulanten Behandlung	30
Abbildung 3	Alters- und Geschlechterverteilung der BP-Patienten	31
Abbildung 4	Alters- und Geschlechterverteilung der Kontrollen	32
Abbildung 5	Grafische Darstellung der Häufigkeitsanalyse der Eosinophilen	35
Abbildung 6	Untersuchungsschema für BP-Patienten hinsichtlich Assoziationen zu Laborparametern und Erkrankungen	63

Tabellenverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1	Erhobene Parameter	16
Tabelle 2	Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Parameter der Blutbestandteile	17
Tabelle 3	Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Leberwerte	18
Tabelle 4	Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum der Nierenwerte	19
Tabelle 5	Referenzbereiche mit Gültigkeitszeitraum weiterer Laborparameter	20
Tabelle 6	Einteilung der Blutdruckmittelwerte anhand der Leitlinie der <i>European Society of Hypertension</i> in „normaler und abnormaler Wert sowie arterielle Hypertonie“	22
Tabelle 7	Einteilung des Body-Mass-Index anhand der Leitlinien der Deutschen Adipositasgesellschaft und der WHO in Gewichtsklassifikationen	22
Tabelle 8	Verteilung der Ergebnisse der DIF und des Nachweises von anti-BP180 NC16A- Antikörpern im ELISA bezogen auf die Gesamtpatientenzahl von n=300	29
Tabelle 9	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Blutbestandteile	34
Tabelle 10	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Leberwerte	35
Tabelle 11	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Nierenwerte	37
Tabelle 12	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse der zu weniger als 50% erhobenen Laborwerte	39

Tabellenverzeichnis

Tabelle 13	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression weiterer quantifizierbarer Parameter	40
Tabelle 14	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der neurologischen Erkrankungen	42
Tabelle 15	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der psychiatrischen Erkrankungen	43
Tabelle 16	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression der Malignome	44
Tabelle 17	Ergebnisse der Häufigkeitsanalyse und der einfachen bedingten logistischen Regression weiterer Erkrankungen	45
Tabelle 18	Ergebnisse der multivariaten Analyse der Komorbiditäten	45
Tabelle 19	Ergebnisse der komplexeren Modelle der bedingten logistischen Regression unter Einbeziehung mehrerer potentieller <i>Confounder</i>	50

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
Abl.	Ablagerungen
AK	Antikörper
bandf.	bandförmig
BCC	Basalzellkarzinom
BM	Basalmembran
BMI	Body-Mass-Index
BP	Bullöses Pemphigoid
BPAG1	Bullöses Pemphigoid Antigen 1
BPAG2	Bullöses Pemphigoid Antigen 2
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BZTP	Blutzuckertagesprofil
CRP	C-reaktives Protein
DIF	Direkte Immunfluoreszenz
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb-Wert	Hämoglobinwert
HDL	High-Density-Lipoprotein

Abkürzungsverzeichnis

HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IIF	Indirekte Immunfluoreszenz
kD	Kilodalton
LDL	Low-Density-Lipoprotein
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
MMP	Matrix-Metalloproteinase
n	Anzahl
NE	neutrophile Elastase
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika
o.	oder
p	p-Wert
Tab.	Tabelle
u.	und
tPA	Gewebstyp-Plasminogenaktivator
uPA	Urokinasetyp-Plasminogenaktivator
vorh.	vorhanden
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel
ZNS	Zentralnervensystem

Danksagung

DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof Dr. med. Matthias Goebeler, der mir die Doktorarbeit in der Dermatologie ermöglichte.

Ich danke Frau Dr. med. Sandrine Benoit für die sehr gute und umfangreiche Betreuung während der Anfertigung der Arbeit.

Besonders möchte ich mich bei Herrn Uwe Malzahn für die hervorragende statistische Betreuung und die Geduld mit mir bei allen Fragen rund um SPSS bedanken.

Herrn Michael Barral gilt mein Dank für das Heraussuchen der vielen Akten aus dem dermatologischen Archiv, Frau Sybille Schmid für die Motivation, das offene Ohr für Fragen aller Art und das Teilen des Arbeitszimmers.

Vielen Dank an Stephanie Szabo, Thomas Friedl und meine Schwester Sina Ziegler für das Korrekturlesen der Arbeit.

Persönlich bedanken möchte ich mich bei meinen Freunden in Würzburg für das gemeinsame Studium und die guten Freundschaften, die sich daraus entwickelt haben, bei meinen Freunden von zu Hause, auf die ich immer zählen kann, bei meinem Mann, Joachim Martin, für seine Geduld während der Arbeit, seine Motivation und die gemeinsame Zeit und bei meiner Familie. Vor allem möchte ich mich bei meinen Eltern, Helmfried und Ruth Ziegler bedanken, die mich immer unterstützen. Danke für alles.

