

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. M. MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Korrelation verschiedener diagnostischer Modalitäten hinsichtlich der
Detektion des Befallsmusters bei Chronisch Entzündlichen
Darmerkrankungen

–

Verlaufsbeobachtungen bei einer populationsbasierten Kohorte

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Thomas Frenger

2016

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN I
PROF. DR. MED. M. MÜLLER-SCHILLING
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Korrelation verschiedener diagnostischer Modalitäten hinsichtlich der
Detektion des Befallsmusters bei Chronisch Entzündlichen
Darmerkrankungen

–

Verlaufsbeobachtungen bei einer populationsbasierten Kohorte

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Thomas Frenger

2016

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Florian Obermeier

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Andreas Schreyer

Tag der mündlichen Prüfung: 21.07.2016

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
1.1. Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen.....	1
1.1.1. Inzidenz und Prävalenz.....	1
1.1.2. Ätiologie.....	4
1.1.3. Risikofaktoren.....	10
1.1.4. Diagnostik.....	11
1.2. Ziel.....	14
2. Material und Methoden.....	15
2.1. Population.....	15
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien.....	15
2.3. Datenerfassung.....	15
2.4. Statistik.....	17
3. Ergebnisse.....	18
3.1. Das Patientenkollektiv.....	18
3.2. Befallsmuster bei Erstdiagnose.....	21
3.3. Korrelation des Befallsmusters in der Diagnostik bei Erstdiagnose.....	24
3.3.1 Übereinstimmung des Befallsmusters in der Diagnostik.....	24
bei Morbus Crohn	
3.3.1.1 Vergleich Makroskopie und Histologie.....	24
3.3.1.2 Vergleich Makroskopie und MR-Tomographie.....	25
3.3.1.3 Vergleich Makroskopie, Histologie und MR-Tomographie..	26
3.3.2 Übereinstimmung des Befallsmusters in der Diagnostik.....	27
bei Colitis ulcerosa	
3.4. Befallsmuster im Verlauf.....	28
3.4.1 Mittlere Beobachtungszeit.....	28
3.4.2 Befallsmuster im Verlauf.....	29
3.5. Veränderung des Befallsmusters im Verlauf.....	31
3.6. Korrelation der Veränderung des Befallsmusters mit anderen Faktoren...32	
3.6.1 Häufigkeit der Einflussfaktoren.....	32
3.6.2 Korrelation zwischen Einflussfaktoren.....	34
und Veränderung des Befallsmusters	

4. Diskussion.....	37
5. Zusammenfassung.....	45
6. Literaturverzeichnis.....	47
7. Anhang.....	56
7.1. Fragebogen.....	56
7.2. Curriculum Vitae.....	58
7.3. Danksagung.....	60
7.4. Erklärung.....	61

1. Einleitung

1.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen

1.1.1 Inzidenz und Prävalenz

Die Inzidenz beschreibt die Anzahl von Neuerkrankungen einer bestimmten Krankheit innerhalb einer definierten Population in einem bestimmten Zeitraum.

In der Vergangenheit wurde schon eine große Anzahl an epidemiologischen Studien durchgeführt, welche Inzidenz, Prävalenz und demographische Faktoren der Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) beleuchtet haben. Vergleicht man diese populationsbasierten Studien miteinander, zeigt sich weltweit eine sehr hohe Variabilität der Inzidenzrate. Am höchsten liegt diese in Nordamerika und in Nordeuropa[1, 2]. Auch in Australien zeigt sich laut einer 2010 veröffentlichten populationsbasierenden Kohortenstudie eine sehr hohe Inzidenz von CED[3]. Zusätzlich ist zu beobachten, dass in verschiedenen Ländern die Inzidenzraten von CED in den letzten Jahren gestiegen sind[4, 5], während sie in anderen Regionen stabil zu sein scheinen[6].

Wenn man die Inzidenz innerhalb Europas betrachtet, ist es sehr interessant, dass die Inzidenz im Norden Europas deutlich höher ist als in Südeuropa[7]. Die Inzidenzrate im Alter von 15 – 64 Jahren (angegeben in Patienten/100000 Einwohner und standardisiert nach Alter und Geschlecht) für Colitis ulcerosa (CU) liegt bei 10,4/100000 (95% KI 7,6 – 13,1), die für Morbus Crohn (MC) bei 5,6/100000 (95% KI 2,8 – 8,3). Auffällig dabei ist, dass die Inzidenzrate der CU in den nördlichen Studienzentren um 40% höher liegt als im Süden (rate ratio (RR) = 1,4 (95% KI 1,2 – 1,5)), die des MC sogar um 80% (RR = 1.8 (95% KI 1,5 – 2,1)). Die höchste Inzidenz für CU wurde in Island festgestellt (24,5/100000, 95% KI 17,4 – 31,5) und für MC in Maastricht, Niederlande (9,2/100000, 95% KI 6,5 – 11,8) bzw. in Amiens, Nordwestfrankreich (9,2/100000, 95% KI 6,3 – 12,2). Die niedrigste Inzidenz für CU fand sich in Almada, Portugal (1,6/100000, 95% KI 0,0 – 3,2), für MC in Ionninna, Griechenland (0,9/100000, 95% KI 0,0 – 2,2). Unerwarteterweise zeigt sich ein Unterschied in der altersabhängigen Inzidenz von CU zwischen Männern und Frauen: Die Inzidenz bei Frauen sinkt mit zunehmendem Alter, bei Männern ist dies nicht der Fall. Bei der Interpretation führen die Autoren die Unterschiede der Inzidenz

im Norden und Süden nicht auf spezifische Risikofaktoren im Norden zurück. Insgesamt beobachteten sie im Vergleich zu vorangegangenen Studien ein rückläufiges Nord-Süd-Gefälle. Dies sei dadurch zu erklären, dass die Inzidenz im Süden weiter zugenommen hat, während sie im Norden stabil geblieben sei[7].

Es stellt sich natürlich auch die Frage, wie sich die Inzidenz von CED innerhalb Deutschlands im zeitlichen Verlauf verhält. Die Beurteilung gestaltet sich allerdings insofern schwierig, als dass es in der Vergangenheit nur einige wenige populationsbasierende Studien gegeben hat, die sich mit der Inzidenz von CED in einzelnen Populationen innerhalb Deutschlands befassen. Dennoch lässt sich ein klarer Trend aus diesen Daten ablesen. Hatte eine Marburger Studie von Brandes et al.[8] in einem Beobachtungszeitraum von 1962 – 1975 noch eine Inzidenz bei MC von 3,0/100000 beschrieben, so zeigten sich in den 80er und 90er Jahren bei verschiedenen Arbeiten Inzidenzen zwischen 4,0/100000 und 5,2/100000[9-11]. Mit einer Inzidenz von 6,6/100000 bei Morbus Crohn bestätigt unsere Studie aus der Oberpfalz von 2008 die steigende Neuerkrankungsrate[12]. Man kann also festhalten, dass die Inzidenz bei Morbus Crohn in Deutschland in den letzten 50 Jahren stetig gestiegen ist (vgl. Abb. 1). Für die Neuerkrankungsrate von Colitis ulcerosa lässt sich ein solcher Trend nicht eindeutig ablesen. Die Inzidenzrate in der Oberpfalz von 3,9/100000 bei CU[12] liegt aber in einem vergleichbaren Bereich mit anderen Studien[8, 11, 13, 14].

Studie	Ort	Zeitraum	Inzidenz	
			Morbus Crohn	Colitis ulcerosa
Brandes, 1983	Marburg	1962 – 1975	3,0	5,1
Dirks, Goebell, 1994	Westliches Ruhrgebiet	1980 – 1984	4,0	2,9
Daiss, 1989	Tübingen	1981 – 1984	4,0	2,0
Löffler, 1993	Köln	1985 – 1986	5,1	n/a
Timmer, 1999	Essen/Mühlheim	1981 – 1984	4,9	2,4
		1991 – 1995	5,2	3,0
Ott, 2008	Regensburg	2006 – 2010	6,6	3,9

Abb. 1: Inzidenz von CED in Deutschland in 100000/Jahr

Im Vergleich zu anderen Studien sowohl aus nord- und mitteleuropäischen Ländern als auch aus Nordamerika lässt sich feststellen, dass die Inzidenz bei MC in einem

vergleichbaren Rahmen liegt, während die Neuerkrankungsrate bei CU in Studien aus Deutschland deutlich unter dem nord- und mitteleuropäischen oder amerikanischen Schnitt liegt. Dies zeigt sich auch darin, dass in den meisten anderen Studien die Inzidenz bei CU höher ist als jene bei MC[2, 7].

In Asien gibt es eine sehr interessante Entwicklung der Inzidenz von CED. Dort zeigt sich zwar insgesamt eine niedrigere Neuerkrankungsrate als in westlichen Ländern, doch ist sie in den letzten Jahrzehnten deutlich angestiegen[15]. Japan ist das einzige Land in Asien mit einem landesweiten Melderegister für CED. Dieses wird vom Gesundheitsministerium geführt und betreut. Zwischen 1961 und 1991 stieg die Inzidenzrate für CU von 0,02/100000 auf 1,95/100000[16]. Eine separat durchgeführte Studie, die sich mit den Daten des Morbus Crohn befasst hat, zeigt zwischen 1986 und 1998 einen Anstieg der Inzidenz von 0,6/100000 auf 1,2/100000[17]. Demnach nimmt die Zahl der Patienten mit CED stetig zu. Diesen Trend bestätigen auch neuere Arbeiten aus Korea oder China[18-20]. Es gibt einige Hinweise, dass dieser Anstieg im Zusammenhang mit der Änderung der Essgewohnheiten steht. So ist in demselben Zeitraum eine Anpassung des Essverhaltens an westlich geprägte Gesellschaften zu beobachten: d.h. mehr Fleisch, Fett und kohlenhydratreiche Nahrung. Diese Inzidenzänderung lässt sich allerdings nicht vollständig auf die Umstellung der Essgewohnheiten zurückführen[21].

Insgesamt betrachtet lässt sich also feststellen, dass die Inzidenz für CED in den letzten Jahrzehnten in westlich geprägten Ländern erst stark zugenommen und sich nun mehr oder weniger auf hohem Niveau stabilisiert hat bzw. nur noch leichte Steigerungsraten festzustellen sind, während sie in Asien und einigen Ländern Südeuropas erst später begonnen hat signifikant zu steigen. Obwohl die Inzidenz hier allgemein niedriger ist, hält die Zunahme der CED-Neuerkrankungen weiter an.

1.1.2 Ätiologie

Burrill Bernard Crohn (1884 – 1983), ein amerikanischer Magen- und Darmspezialist, beschrieb das Krankheitsbild des nach ihm benannten Morbus Crohn erstmals 1932. Er vermutete damals die Auslösung der chronisch intestinalen Entzündungsreaktion durch intrazelluläre Bakterien oder Viren. Seitdem wurden viele Hypothesen aufgestellt, die den möglichen Mechanismus zu Entstehung von CED erklären sollten. Diese beinhalteten Infektionen, toxische Substanzen, Malnutrition, psychogene Störungen, allergische Reaktionen, abdominelle Traumata oder verschlechterte vaskuläre oder lymphatische Zirkulation[22].

Obwohl immer noch nicht vollständig verstanden, gilt heutzutage der allgemeine Konsens, dass die Ursachen von CED wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa multifaktoriell begründet sind. Es scheinen sich vier große Komponenten herauszukristallisieren: Genetische Faktoren scheinen prädisponierend für CED zu sein, aber auch immunologische Mechanismen, Umweltfaktoren sowie die mikrobielle, intestinale Flora des Patienten spielen eine große Rolle bei der Entstehung[23, 24].

Erst vor gut einem Jahrzehnt entwickelte sich die Ursachenforschung von CED auf dem Gebiet der Genetik. Obwohl noch jung, hat sich diese Komponente schnell zu einem sehr wichtigen und erkenntnisreichen Gebiet der Pathogenese von CED entwickelt und neue Einblicke in die Pathomechanismen gegeben.

Eingeläutet wurde diese Ära 2001 mit der Entdeckung der Mutation im NOD2/CARD15-Gen[25, 26]. Dies war das erste nachgewiesene Suszeptibilitäts-gen des Morbus Crohn. NOD2 ist ein Protein im Zytosol. Es funktioniert als intrazellulärer Sensor (Pattern recognition receptor (PRR)) und erkennt sogenannte pathogen-assoziierte molekulare Muster (PAMP). Im Falle von NOD2 sind dies Dipeptide aus Mureinsäure, die Bestandteil der bakteriellen Zellwand sind[27]. Im ATG16L1-Gen wurde 2007 ein SNP (single nucleotide polymorphism) gefunden, der mit einem höheren Risiko für MC assoziiert ist[28]. Das ATG16L1 Protein wird von intestinalen epithelialen Zellen, antigen-präsentierenden Zellen sowie CD4-, CD8- und CD19-positiven T-Zellen exprimiert. Es spielt eine Rolle bei der Autophagozytose, indem es an der Bildung und dem Stoffwechsel von Autophagosomen beteiligt ist. Die Autophagozytose sorgt nicht nur für den intrazellulären Abbau zelleigener Strukturen, sondern ist auch im Abbau von bakteriellen sowie viralen Komponenten, die sich im Zellinneren befinden, beteiligt.

Somit kommt ihm eine wichtige Rolle bei der angeborenen und erworbenen Immunantwort zu. Zum Beispiel spielt die Expression des ATG16L1-Gens von intestinalen Epithelzellen eine wichtige Rolle für die effektive Autophagozytose von *S. Typhimurium*[29].

Auch das IMRG-Gen spielt eine Rolle in der Autophagozytose. Varianten dieses Gens sind ebenfalls mit MC assoziiert[30]. In Versuchen mit Mäusen, die ohne IMRG-Gen ausgestattet waren, zeigte sich eine verschlechterte Autophagozytosefunktion für den Abbau von Pathogenen von *Toxoplasma gondii* und *L.Monocytogenes*[31].

Eine weitere große Entdeckung auf dem Feld der Genetik war die Assoziation des IL23R-Gens mit CED[32]. Dieses Gen kodiert eine Untereinheit des Rezeptors des proinflammatorischen Zytokins IL-23. Diese Genmutation ist nicht nur mit CED, sondern auch mit Psoriasis[33] oder ankylosierenden Spondylitis[34] assoziiert. Der IL23-Rezeptor steht am Anfang einer Signalkaskade, durch die proinflammatorische Zytokine produziert werden. Somit kann es bei einer Überexpression zu einer gesteigerten inflammatorischen Immunantwort kommen.

Es gibt noch viele weitere Genloci, die mit CED assoziiert sind. Durch GWMA (Genome-wide meta-analysis) sind in den letzten Jahren unzählige weitere Loci gefunden worden, welche mit CED assoziiert sind. Durch eine GWMA im Jahr 2010 wurde die Anzahl eindeutig identifizierter Genloci bei MC auf 71 erhöht[35], für CU stieg sie durch eine Analyse aus dem Jahr 2011 auf 47[36]. 28 dieser Loci sind mit beiden Erkrankungen assoziiert, somit ergibt sich eine Gesamtzahl von 99 Genloci, die mit CED assoziiert werden. Aus diesen Zahlen lässt sich schon erkennen, dass es hier nicht die Absicht sein kann, alle genetischen Mutationen bzw. Risikoloci für CED aufzulisten. Man sieht auch an dem immensen Wissensgewinn in wenigen Jahren, dass dieses Feld der Ursachenforschung bei CED sehr dynamisch ist und noch viele Erkenntnisse über die Ätiologie erwarten lässt. Sicherlich kann man sagen, dass die genetischen Faktoren die Entwicklung, den Phänotyp sowie die therapeutischen Möglichkeiten von CED deutlich beeinflussen und mitbestimmen können. Weitere Forschung auf diesem Gebiet kann nicht nur einen großen Beitrag zum Verständnis der Entwicklung der Erkrankung leisten. Sie ist auch ein großer Ansatzpunkt, um die Therapie von CED weiter zu verbessern.

Die zweite Komponente in der Pathogenese von CED befasst sich mit der mikrobiellen, intestinalen Darmflora und infektiösen Auslösern.

Studien haben gezeigt, dass sich die Zusammensetzung der kommensalen Darmflora bei CED Patienten von der einer gesunden Kontrollgruppe unterscheidet. So zeigte Frank et al., dass in Biopsien der Darmmukosa von MC- und CU-Patienten rRNA-Sequenzen, die *Firmicutes* und *Bacteroidetes* zuzuordnen sind, in einer sehr viel geringeren Menge auftraten als in einer Kontrollgruppe. Gleichzeitig waren rRNA-Sequenzen für *Proteobacteria* und *Actinobacteria* im Vergleich zu nicht-CED-Patienten nicht so häufig zu finden[37]. Die zu den Proteobakterien zählenden Enterobacteriaceae waren hingegen bei der CED-Gruppe in höherer Menge zu beobachten, die zu den Firmicutes zählenden Clostridien in geringeren Mengen. Dieses Ergebnis bestätigen auch andere Arbeiten[38, 39]. Außerdem zeigt sich in der Zusammensetzung der kommensalen Darmflora eine geringere bakterielle Diversität bei Biopsien von CED-Patienten[40]. Man geht davon aus, dass einige Bakterienstämme in der Darmflora eine protektive Wirkung auf inflammatorische Prozesse haben, während andere eher ein Trigger zu sein scheinen. Diese Mechanismen sind allerdings noch nicht vollständig geklärt und werden weiterer Forschung bedürfen.

Neben der kommensalen Zusammensetzung als Ursache gibt es auch die Theorie, dass bakterielle Pathogene eine intestinale Entzündungsreaktion auslösen. Viele Mikroorganismen wurden schon in Verbindung mit CED gebracht: Mycobakterien, *Listeria monocytogenes*, Chlamydien und auch *E.coli* wurden hier genannt. Die Annahme, dass das *Mycobacterium avium* Suptyp *paratuberculosis* (MAP) ein solcher Auslöser sein könnte, ist nicht hinreichend gesichert. Gezeigt werden konnte, dass bei MC Patienten MAP vermehrt auftritt[41], ob es allerdings wirklich einen pathologischen Wert hat, ist unsicher und wird kontrovers diskutiert. Eine andere Arbeit widerlegt diese These eindeutig[42].

Ein anderer Keim, der immer wieder in Verbindung mit CED gebracht wird, ist das Enterobacterium *Escherichia coli* (*E.coli*). Es konnte nachgewiesen werden, dass *E.coli* Bakterien bei MC Patienten in höheren Mengen vorhanden sind und hierbei insbesondere die Subgruppen B2+D mit besonders hohem virulentem Potential[43]. Bei ilealem MC konnten adhärent-invasive *E.coli* beobachtet werden. Diese können sich an die intestinalen Epithelzellen im Ileum anheften, durch einen speziellen Mechanismus in die Zelle eindringen, sich dort innerhalb infizierter Makrophagen vermehren und eine Entzündungsreaktion mit der Ausschüttung von Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF- α)

induzieren. Solche adhärenenten E.coli konnten allerdings nur bei MC, nicht aber bei CU nachgewiesen werden [44]. Unklar bleibt jedoch, ob die in höheren Mengen gefundenen Bakterien und die damit veränderte kommensale Darmflora ein direkter Auslöser der Erkrankung sind oder ob sie sekundär im Rahmen einer schon stattfindenden Entzündungsreaktion in die Darmwand einwandern. Bis jetzt ist kein Bakterium als eindeutiges Pathogen von CED identifiziert worden.

Als anerkannte These der Pathogenese von CED gilt die Annahme des Verlustes der immunologischen Toleranz gegenüber der kommensalen Darmflora.

Dies wurde vor allem in zahlreichen Studien an Tiermodellen gezeigt. Die Anwesenheit von Bakterien war essentiell für die Entwicklung einer Colitis in vivo. Tiere, die keimfrei waren, bekamen diese nicht[45].

Insgesamt muss festgehalten werden, dass es schwierig ist, die verschiedenen Analysen der kommensalen Darmflora miteinander zu vergleichen, da sie sich oft durch einen unterschiedlichen Entnahmeort (Darmlumen, Mukosa, Stuhl) und verschiedene analytische Verfahren unterscheiden. So ist immer noch nicht der definitive Beweis erbracht, dass es selektive oder spezifische Muster der Darmflora für CED gibt bzw. diese sich zwischen MC und CU unterscheiden.

Als dritte Komponente der Pathogenese kommt nun das Immunsystem ins Spiel. Dieses hat im Intestinum die Aufgabe, bei der Absorption von Nahrung, Flüssigkeit und anderen Substanzen zwischen ungefährlichen Antigenen und infektiösen bzw. toxischen Substanzen zu unterscheiden. Dies bewältigt unser Immunsystem im Verdauungstrakt mit 3 wirkungsvollen und zusammenspielenden Mechanismen: einer effektiven intestinalen Barriere, dem angeborenen (natürlichen) Immunsystem und dem erworbenen (adaptiven) Immunsystem. Die intestinale Barriere besteht aus den epithelialen intestinalen Zellen, ihren Verbindungen untereinander (tight junctions), der über ihnen liegenden Schleimhaut und der Sekretion protektiver Faktoren, die vor der Adhäsion pathogener Keime schützen. Diese Barriere spielt in der Pathogenese von CED eine wichtige Rolle. So wurde in vielen Studien bewiesen, dass die Permeabilität der Barriere bei Verwandten ersten Grades von CED-Patienten deutlich erhöht war[46-48]. Die epithelialen Zellen nehmen über ihre extrazellulären toll-like receptors (TLRs) sowie über ihre intrazellulären NOD-like receptors (NLRs) bzw. genauer NOD2-Rezeptoren als Erste Kontakt mit pathogenen bakteriellen Bestandteilen auf. Sind die Epithelzellen über

diese Rezeptoren aktiviert, produzieren sie humane β -Defensine (HBD) und sog. Haupthistokompatibilitätskomplexe (MHC), um die Immunantwort zu aktivieren. Bei CED gibt es einen funktionellen Defekt der intestinalen Barriere, der durch antimikrobielle Peptide, zu denen β -Defensine zählen, ausgelöst wird[49].

Die Verbindung zwischen Epithelzellen und T-Zellen sind die dendritischen Zellen (DC). Sie gehören zum angeborenen Immunsystem. Dieses zeichnet sich durch eine akute Immunantwort aus, die innerhalb von Minuten bis Stunden verfügbar ist, aber keine große Spezifität besitzt. Andere Zellarten, die zum angeborenen Immunsystem zählen, sind neutrophile Granulozyten, Monozyten, Makrophagen und natürliche Killerzellen(NK). Dendritische Zellen präsentieren naiven CD4+ T-Helferzellen Antigene. Damit stellen sie die immunologische Toleranz gegenüber der kommensalen Flora sicher, da sich die T-Helferzellen in regulatorische T-Zellen differenzieren. Außerdem schütten DC nach der Aktivierung über ihre TLR und NOD2-Rezeptoren proinflammatorische Zytokine aus und unterstützen die Ausbildung differenzierter Th1, Th2 und Th17 T-Zellen. Dieses wiederum triggert eine lokale Entzündungsreaktion[50]. Bei CED wurde eine Überaktivität von DC in entzündeten Gebieten festgestellt[51]. Diese Überaktivierung führt zu einer starken Differenzierung von CD4+- und CD8+-Effektor-T-Zellen und natürlichen Killerzellen. Gleichzeitig verhindert sie die Ausbildung von regulatorischen T-Zellen. Dies führt schließlich zu einem vermehrten Verlust der immunologischen Toleranz gegenüber der kommensalen Darmflora und letztendlich zu einer Entzündungsreaktion und zu Gewebsschäden[52, 53]. Bei MC sind Th1-Zellen dominant. Diese sind vor allem durch die Zytokinproduktion von IL-2, IL-12, $\text{INF}\gamma$ und $\text{TNF}\alpha$ charakterisiert[54, 55]. Bei CU ist es nicht ganz so eindeutig, meistens findet sich allerdings eine Infiltration mit atypischen Th2-Zellen, die mit den Zytokinen IL-5, IL-13 und $\text{TGF}\beta$ assoziiert sind[56]. Neben diesen Beobachtungen hat man in den letzten Jahren auch noch die Th17-Zellreihe entdeckt, die das Gleichgewicht der T-Zellen ebenfalls zu den Effektor-T-Zellen verschiebt[57]. Die Differenzierung zur Th17-Zelle (CD4+ CD25-) wird durch die Ausschüttung von IL23 und $\text{TGF}\beta$ getriggert[58].

Aber auch diese Zusammensetzung hat keinen Anspruch auf Vollständigkeit und unterliegt einer andauernden Weiterentwicklung. Hierbei gilt es, Zusammenhänge noch besser zu verstehen und neue Signalwege zu beschreiben. Die Immunopathogenese hat ein großes Potential, die therapeutischen Möglichkeiten von CED deutlich zu verbessern.

Das letzte große Feld in der Pathogenese von CED beschreibt die Umweltfaktoren. Hierbei spielt die sog. „Hygiene-Hypothese“ eine wichtige Rolle. 1989 beschrieb Strachan das erste Mal einen Zusammenhang zwischen hygienischen Bedingungen und dem vermehrten Auftreten von atopischen Erkrankungen wie Heuschnupfen[59]. Er stellte fest, dass die besseren Lebensbedingungen, die bessere persönliche Körperpflege sowie weniger lebende Personen in einem Haushalt im Verlauf des 20. Jahrhunderts zu weniger Kreuzreaktionen innerhalb der Familien führten.

Die „Hygiene-Hypothese“ ist also ein Versuch, die Ursache von CED und anderer immunologisch bedingter Erkrankungen mit den Veränderungen der hygienischen Verhältnisse zu erklären. Man kann beobachten, dass im 20. Jahrhundert sowohl in westlichen Ländern als auch in Entwicklungsländern die Inzidenz von CED deutlich angestiegen ist, während sich die hygienischen Verhältnisse immer weiter verbessert haben. Dazu zählen der Zugang zu Trinkwasser, die Möglichkeit, Wasser abzukochen, nicht-kontaminierte Nahrungsmittel, aber auch kleinere Familiengrößen und hygienische Produkte wie Seife oder Zahnpasta[60]. D.h., insgesamt kam es zu einem Wandel der Lebensbedingungen von einer hohen Keimexposition zu einem modernen Lebensstil mit einer niedrigen Keimexposition und dadurch zu weniger Infektionen und parasitären Erkrankungen. Dies wurde natürlich noch positiv durch vermehrten Einsatz von Antibiotika und Impfstoffen verstärkt. Die Hygiene-Hypothese vertritt den Standpunkt, dass die immer seltener auftretenden Infektionskrankheiten im Kindesalter und das vermehrte Auftreten von Allergien, immunologischen Erkrankungen und nicht zuletzt chronisch-entzündlichen Krankheiten im Zusammenhang steht. Ein nicht ausreichend beanspruchtes Immunsystem im Kindesalter und damit ein ineffektives Training der Immunantwort soll der Grund dafür sein. Das Immunsystem hat nicht gelernt schnell auf schwere Infektionen zu antworten oder adäquat auf körpereigene intestinale Bakterien zu reagieren.

Es gibt einige Arbeiten, die das Stillen mit Muttermilch[61], die Exposition mit *H. pylori*[62] und Parasiten[63] sowie das Aufwachsen in größeren Familien[64] als protektive Faktoren gegen CED sehen.

1.1.3 Risikofaktoren

Neben dieser in vier Gebiete aufgeteilten Theorie zur Pathogenese von CED sind auch einige Risikofaktoren bekannt bzw. in der Diskussion.

Eine populationsbasierende Studie von 2010 aus Canterbury, Neuseeland untersuchte mittels einer multivariaten Analyse mögliche Risikofaktoren für CED. Die Studie schloss 638 MC- sowie 658 CU-Patienten ein. Bei MC stellten sich folgende Faktoren heraus: CED in der Familie (ein Verwandter ersten Grades) (OR 3,06 [2,18-4,30]), Rauchen zum Zeitpunkt der Diagnose (OR 1,99 [1,48-2,68]), hoher sozialer Status bei Geburt (OR bei niedrigem sozialem Status 0,55 [0,41-0,75], $p < 0,001$), kaukasische Abstammung (OR 2,04 [1,05-4,38]). Außerdem war das Leben in einer Stadt assoziiert mit MC ($p < 0,01$). Außerdem waren Menschen mit Appendektomie (OR 1,57 [1,11-2,22]), Tonsillektomie (OR 1,37 [1,03-1,83]), infektiöser Mononukleose (OR 1,64 [1,11-2,43]) und Asthma (OR 1,46 [1,07-1,99]) häufiger an MC erkrankt. Für CU zeigten sich folgende Risikofaktoren: CED in der Familie (ein Verwandter ersten Grades) (OR 2,52 [1,90-3,54]), hoher sozialer Status bei Geburt (OR bei niedrigem sozialen Status 0,65 [0,48-0,88], $p = 0,005$), kaukasische Abstammung (OR 1,47 [1,01-2,14]), Immigrationshintergrund (OR 1,40 [1,14-2,01]). Hingegen war Rauchen zum Diagnosezeitpunkt protektiv für CU (OR 0,67 [0,48-0,94]) genauso wie eine Appendektomie (OR 0,41 [0,27-0,63]).

Insgesamt protektiv für CED waren außerdem das Stillen mit Muttermilch (MC OR 0,55 [0,41-0,74], CU OR 0,71 [0,52-0,96]) sowie ein Gemüsegarten in der Kindheit (MC OR 0,52 [0,36-0,76], CU OR 0,65 [0,45-0,94])[65].

Eine kanadische Studie identifizierte viele dieser Faktoren bereits 2006. So konnte dort auch ein erhöhtes Risiko für MC bei Rauchern, CED in der Familie und beim Zusammenleben mit Rauchern festgestellt werden. Auch für die CU ist CED in der Familie ein Risikofaktor. Weiterhin erkannten sie ein erhöhtes Risiko für CED bei jüdischer Abstammung (MC OR 4,32 [1,1-16,9], CU OR 7,46 [2,33-23,89])[64].

Ein anderer, immer wieder genannter Risikofaktor sind orale Kontrazeptiva. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 untersuchte 14 Studien zu diesem Thema. Sie fanden heraus, dass das relative Risiko für Frauen, die orale Kontrazeptiva nehmen, bei MC (OR 1,51 [1,17-1,96]) und CU (OR 1,53 [1,21-1,94]) erhöht ist. Außerdem zeigte sich, dass das relative Risiko durch Beendigung der Einnahme von oralen Kontrazeptiva im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht mehr signifikant erhöht ist[66].

Viele Studien haben sich auch mit dem Konsum von Nahrungsmitteln und einzelner Nahrungsbestandteile befasst und versucht eine Assoziation zu CED herzustellen. Eine japanische Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für CED bei vermehrtem Konsum von Zucker bzw. Süßigkeiten. Fette, Öle, und Fisch waren mit MC assoziiert[67]. Ähnliche Zusammenhänge wurden auch in Nordamerika gefunden. In einer kanadischen Arbeit war MC mit dem vermehrten Konsum von sowohl einfach-ungesättigten als auch gesättigten Fettsäuren assoziiert[68]. Gleiches wurde auch für CU mit einfach-ungesättigten und mehrfach-ungesättigten Fettsäuren beobachtet[69]. Hoher Konsum von Ballaststoffen, inklusive Früchte und Gemüse gilt als protektiv gegen CED[67, 68, 70].

Insgesamt muss man allerdings festhalten, dass die Ergebnisse der Risikofaktoren bezogen auf die Ernährung teilweise widersprüchlich und nicht als endgültige Erkenntnis zu bewerten sind.

1.1.4 Diagnostik

„Eine einzelne Untersuchung als Goldstandard für die Diagnosestellung des Morbus Crohn gibt es nicht. Die Diagnose setzt sich zusammen aus Anamnese, klinischem Erscheinungsbild und einer Kombination aus biochemischen, sonografischen, endoskopischen, histologischen und/oder radiologischen Befunden.“

Dies ist das erste Statement des Kapitels Diagnostik der S3-Leitlinie der DGVS (Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten) zur Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn[71]. Ein ähnliches Statement lässt sich auch in den DGVS-Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa finden[72]. Daran sieht man schon, dass die Diagnosestellung ein Zusammenspiel mehrerer Untersuchungen voraussetzt. Neben den Leitlinien der nationalen DGVS stützen sich diagnostische und therapeutische Empfehlungen vor allem auf den Konsens der ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) zur Diagnostik und Behandlung von CED[73, 74].

Das klinische Erscheinungsbild kann stark variieren und ist abhängig von der Aktivität der Entzündung und ihrer Lokalisation. Das häufigste Symptom bei MC ist eine chronische Diarrhoe (länger als 6 Wochen bestehend)[75]. In 60% bis 70% der Fälle zeigen sich auch abdominelle Schmerzen und Gewichtsverlust[76]. Blutige Diarrhoe ist

bei MC eher selten, bei CU aber bei über 90% der Patienten zu beobachten und damit Leitsymptom der CU. Patienten berichten außerdem über Stuhldrang und Tenesmen[73]. Systemische Symptome wie Fieber, Appetitlosigkeit oder Unwohlsein sind meist Indikatoren für einen aktuellen Aktivitätsschub der CED[77].

Die Diagnosestellung für eine CED setzt sich aus verschiedenen Untersuchungen zusammen. Zu diesen zählen makroskopische Untersuchungen wie die klinische Untersuchung, Endoskopie und radiologische Abklärungen sowie die mikroskopische Untersuchung via Betrachtung von Schleimhautbiopsien. Zusätzlich kann auch noch eine serologische Untersuchung hinzugezogen werden.

Hohe Werte von Entzündungsmarkern, wie CRP im Blut oder fäkales Calprotectin, deuten auf eine aktive Phase der Entzündung hin[78, 79]. Bei Erstdiagnose wie auch im Verlauf der Erkrankung sollte bei akuten Beschwerden eine Infektion mit pathogenen Darmkeimen (Salmonellen, Shigellen, Campylobacter), mit *Clostridium difficile* und ggf. eine CMV-Colitis ausgeschlossen werden[80].

Sowohl beim MC als auch bei CU ist die Durchführung einer Ileokoloskopie mit ausführlicher Biopsieentnahme unerlässlich und die erste Instanz der apparativen Untersuchungstechniken. Einige Studien haben gezeigt, dass die Ileokoloskopie bei der Diagnose von MC im terminalen Ileum radiologischen Verfahren wie MR und CT überlegen ist. Dies gilt insbesondere für milde Läsionen[81]. CT und MR sind hingegen die Diagnosetools mit der höchsten Genauigkeit zur Beurteilung des Dünndarms. Beide Techniken können die Ausdehnung der Entzündung bewerten sowie Hinweise hinsichtlich der Aktivität über die Wanddicke sowie die Anreicherung von Kontrastmittel geben[82, 83]. Für MR Untersuchungen gibt es 2 unterschiedliche Techniken. Beim MR-Enteroklysma wird über einen nasojejunalen Katheter Kontrastmittel gegeben, bei der MR-Enterographie wird dieses oral eingenommen. Es gibt eine Studie aus dem Jahr 2008, die diese beiden Methoden miteinander verglichen hat. Sie stellte heraus, dass das Enteroklysma der Enterographie in der Entdeckung von Schleimhautunregelmäßigkeiten überlegen ist, die Enterographie aber eine akzeptable Alternative darstellt, wenn der Katheter vom Patienten nicht toleriert wird[84]. Daneben gibt es für die Diagnostik im Bereich des Dünndarms die Möglichkeit einer Kapselendoskopie. 2 Studien haben gezeigt, dass die Kapselendoskopie sensitiver für

Läsionen im Jejunum und proximalen Ileum ist[85, 86]. Allerdings ist die Datenlage auf diesem Gebiet noch relativ gering.

MR und CT sind außerdem die empfohlenen Untersuchungen zur Erkennung von extramuralen Manifestationen wie Abszessen oder Fisteln[87].

Neben diesen makroskopischen Untersuchungen ist für die Diagnosestellung eine mikroskopisch histologische Auswertung der Biopsiepräparate unverzichtbar. Dazu sollen laut ECCO-Leitlinien mindestens 5 Biopsien aus terminalem Ileum und den verschiedenen Colonabschnitten entnommen werden[73, 74]. Viele Studien haben gezeigt, dass die Untersuchung mehrerer Biopsien von verschiedenen Lokalisationen eine sehr viel höhere Genauigkeit besitzt[88, 89]. Weiterhin bietet die histologische Betrachtung hilfreiche Informationen zur genaueren Bestimmung der CED bzw. bei fraglich infektiösen Enteritiden.

1.2 Ziel

Wie schon erwähnt, gibt es für die Diagnostik von CED keinen eindeutigen Goldstandard. Es ist mehr ein Zusammenspiel einzelner Komponenten, die zu einer Diagnose führen. In den letzten Jahren ist die radiologische Untersuchung mittels MR-Enterographie/MR-Enteroklysma immer mehr in den Fokus gerückt. Dennoch sind die makroskopische Befundung mittels endoskopischen Verfahren sowie die histologische Beurteilung die elementaren Bestandteile der Diagnostik. Ziel dieser Arbeit ist es, die drei Säulen der apparativen Diagnostik miteinander zu vergleichen und eventuelle Korrelationen herauszuarbeiten. Da die Daten auf Grundlage einer populationsbasierenden Kohortenstudie gesammelt werden, die sowohl die Diagnostik zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch eine Verlaufskontrolle beinhaltet, können das Befallsmuster bzw. die verschiedenen diagnostischen Verfahren auch im Verlauf beurteilt werden.

2. Materialien und Methoden

2.1 Population

Der Regierungsbezirk Oberpfalz liegt im Freistaat Bayern (Deutschland) und hat bei einer Fläche von 9691,03 km^2 eine Bevölkerung von 1.081.120 Einwohnern (Stand Dezember 2010). Er grenzt im Norden und im Osten an die tschechische Republik, im Süden an die Donau. Diese ländliche und geographisch gut abgrenzbare Region ist in 7 Landkreise und 3 freie Städte aufgegliedert. Migrationsraten sind in der Oberpfalz ziemlich gering (4,7% in 2005). Die Stadt Regensburg ist die Hauptstadt des Regierungsbezirks und hat 152.089 Einwohner (Stand 2011).

In der Oberpfalz bieten 46 niedergelassene Ärzte die Möglichkeit der Endoskopie an. 10 weitere endoskopische Einrichtungen befinden sich in den regionalen Krankenhäusern. Für die komplette Erfassung neuer CED-Fälle wurde ein Netzwerk von meldenden Klinik- und Allgemeinärzten aufgebaut. Unter ihnen befinden sich Internisten, Gastroenterologen, Chirurgen und Pädiater. Alle kooperierenden Ärzte wurden regelmäßig kontaktiert, um aktive und prospektive Meldungen der neuen Inzidenzfälle zu erhalten. Zusätzlich erfolgte, wenn möglich, die Durchsicht von Computerdatenbanken mittels Textsuche nach den Suchbegriffen „Colitis ulcerosa“, „Morbus Crohn“ und „Chronisch entzündliche Darmerkrankungen“, um alle Patienten mit der Diagnose CED zu identifizieren und damit sicherzustellen, dass alle Inzidenzfälle erfasst wurden.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Ein- und Ausschlusskriterien der CED-Patienten sei an dieser Stelle auf Ott et al. in „The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study“ von 2008 verwiesen[12].

2.3 Datensammlung

Die Rekrutierung von Patientendaten startete am 1. Januar 2004 und beinhaltet Datensätze bis zum 06. März 2010. Für jeden Patienten wurde zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ein standardisierter Fragebogen vom behandelnden Arzt ausgefüllt. Dieser

enthielt Informationen über demographische Daten wie Geburtsdatum, Geschlecht oder Wohnort sowie das Erstauftreten der Symptome, das Datum der Erstdiagnose, das Befallsmuster bei Erstdiagnose, Auftreten von CED in der Familie, extraintestinale Manifestationen und aktuelle Laborwerte. Nach der erfolgten Einverständniserklärung kontaktierte Personal des Studienzentrums die Patienten. Weitere Informationen wie mögliche Risikofaktoren, sozioökologische Daten sowie soziodemographische Angaben wurden über einen von den Patienten ausgefüllten, standardisierten Fragebogen gesammelt.

Diese standardisierten Fragebögen waren die Grundlage für die Erfassung der erforderlichen Daten zur vorliegenden Arbeit zur Korrelation des Befallsmusters bei CED in der Diagnostik bei Erstdiagnose und im Verlauf. Bei dem vorliegenden Pool von 482 Patienten wurde nun die Datenerfassung der für diese Arbeit notwendigen Informationen durchgeführt. Diese erfolgte durch Überprüfung der ambulanten und stationären Patientenakten im Universitätsklinikum Regensburg sowie der Erfassung der Daten der extern behandelten Patienten durch einen standardisierten Fragebogen. Dieser beinhaltet Informationen zum Befallsmuster bei Erstdiagnose (sowohl makroskopisch als auch mikroskopisch und, wenn erfolgt, radiologisch) und im Verlauf, falls eine Nachuntersuchung stattgefunden hat. Außerdem wurde noch nach der Dauer bis zur Nachbehandlung, der Einnahme von bestimmten Medikamenten (Steroide, Azathioprin, Anti-TNF α Präparate) und Risikofaktoren gefragt (siehe Anhang).

Um das Befallsmuster des MC zu beschreiben, wurde die Vienna-Klassifikation herangezogen[90]. Diese ist folgendermaßen gegliedert: L1: Befall des terminalen Ileums mit oder ohne Beteiligung des Coecums, L2: Befall des Kolons bzw. Rektums ohne Beteiligung des Dünndarms oder des oberen gastrointestinalen Traktes, L3: Befall des terminalen Ileums und des Kolons, L4: Befall des oberen Gastrointestinaltraktes oberhalb des terminalen Ileums. Das Befallsmuster bei CU wurde gegliedert in Proktitis, linksseitige Colitis (bis zur Flexura colica sinistra), subtotale Colitis (jenseits der Flexura colica sinistra, jedoch nicht das komplette Kolon) und Pancolitis.

Die Erfassung der Daten externer Patienten erfolgte entweder persönlich oder durch Ausfüllen des Fragebogens vom behandelnden Arzt.

2.4 Statistik

Die statistischen Analysen erfolgten mit Hilfe der Software SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows 19.0, Chicago, Illinois, USA). Die Daten werden in Form von Zahlen, Prozentangaben, Medianwerten und graphischen Darstellungen präsentiert. Für die orientierenden Untersuchungen wurden χ^2 -Tests (oder t -Tests für kontinuierliche Variablen) verwendet, die auf einem 95 %igen Konfidenzintervall basierten (bilateral). Zur statistischen Auswertung der Korrelation des Befallsmusters zwischen den einzelnen Formen der Diagnostik wird Cohen's Kappa-Koeffizient herangezogen. Dieser ist das meistverwendete Maß zur Bewertung der Übereinstimmungsgüte bei Vorliegen von kategorialen Merkmalen zwischen unterschiedlichen Bewertern[91].

3. Ergebnisse

3.1 Das Patientenkollektiv

Während der Studienperiode vom 1. Januar 2004 bis zum 06. März 2010 wurden 482 Patienten mit CED in der Oberpfalz neu diagnostiziert. Von diesen 482 CED-Patienten wurden 203 am Universitätsklinikum Regensburg sowohl stationär wie auch ambulant behandelt. Weitere 60 Patienten wurden in umliegenden Kliniken in der Oberpfalz behandelt. Die anderen 219 Patienten befanden sich in einer ambulanten Behandlung in einer niedergelassenen Praxis.

Insgesamt litten 297 Patienten an MC (61,6%), 173 an CU (35,9%) und bei 12 wurde eine Colitis indeterminata (2,5%) diagnostiziert.

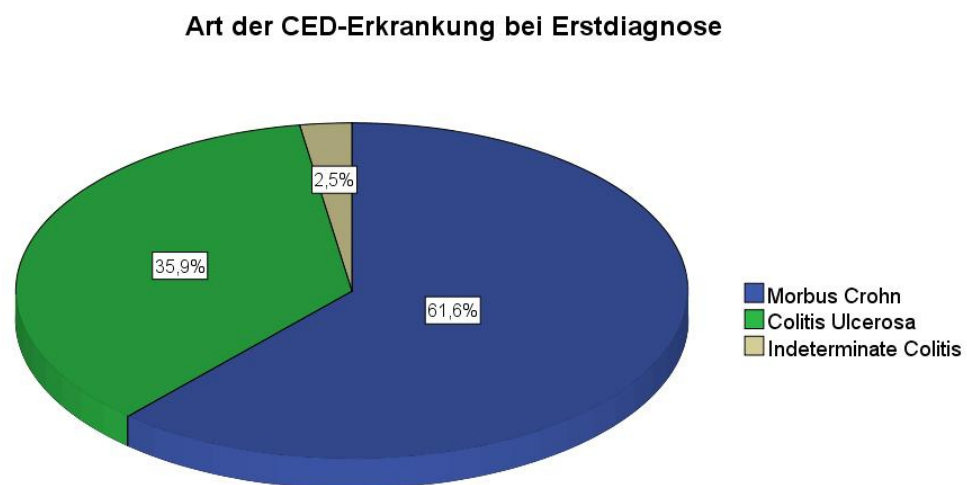


Abb. 2: Art der Erkrankung bei Erstdiagnose

		Erkrankung			Gesamt
		Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Indeterminate Colitis	
Geschlecht	männlich	133	88	6	227
	weiblich	164	85	6	255
Gesamt		297	173	12	482

Abb. 3: Geschlechtsspezifische Verteilung der Patienten, getrennt nach Art der CED

Bei der geschlechtsspezifischen Verteilung zeigt sich ein ziemlich ausgeglichenes Bild. 55,2% der MC Patienten, 49,1% der CU Patienten und 50% der Patienten mit Colitis indeterminata waren weiblich (siehe Abb. 3).

Das mediane Alter bei Erstdiagnose der CED lag insgesamt bei 31 Jahren. Bei MC war es für Männer bei 25 Jahren (3 – 82 Jahre), für Frauen bei 29 Jahren (4 – 83 Jahre). Insgesamt lag es bei 28 Jahren. Für CU lag das mediane Alter bei Männern bei 37 Jahren (5 – 80 Jahre), bei Frauen bei 34 Jahren (7 – 83 Jahre). Insgesamt führt dies zu einem medianen Alter bei CU von 35 Jahren. Der jüngste Patient war 3, der älteste Patient 83 Jahre alt (siehe Abb. 4).

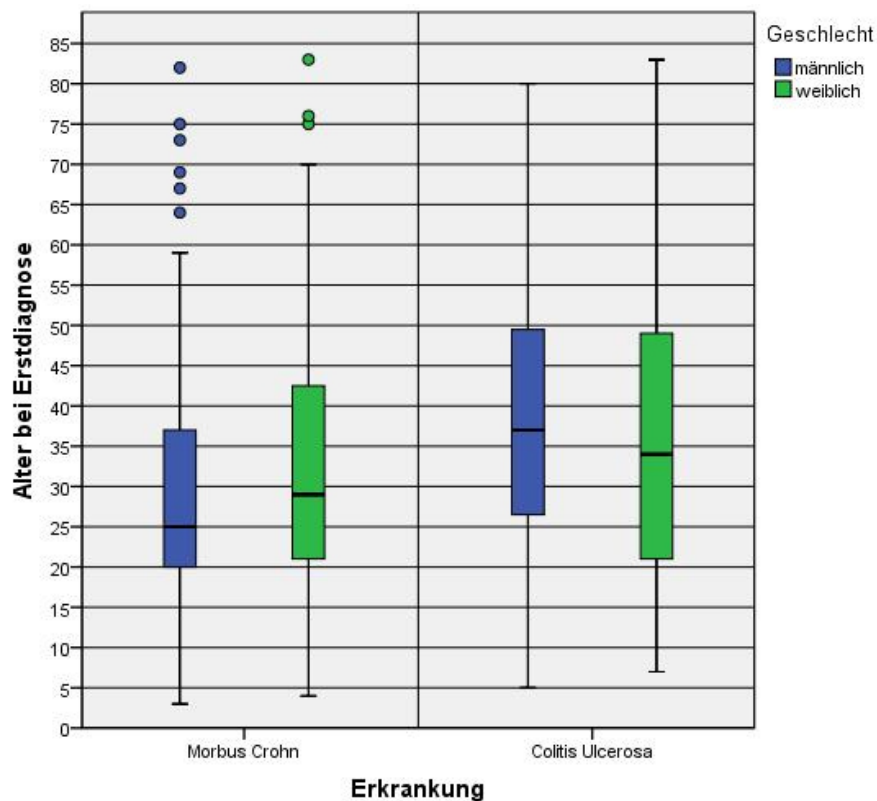


Abb. 4: Medianes Alter der CED-Patienten bei Erstdiagnose, getrennt nach MC und CU

Interessant ist außerdem, dass das mediane Alter bei MC-Patienten (23 Jahre (5 – 63 Jahre)) mit familiärer Disposition deutlich geringer ist als bei Patienten ohne familiäre Vorbelastung (29 Jahre (3 – 83 Jahre)). Unterteilt man das Patientenkollektiv entsprechend der Vienna-Klassifikation in 2 Altersgruppen (A1: <40 Jahre, A2: ≥40 Jahre) und untersucht diese nun in Bezug auf eine familiäre Disposition, zeigt sich jedoch keine Signifikanz ($p=0,22$).

Bei der Altersverteilung kann man prinzipiell sagen, dass die Anzahl an Neuerkrankungen an CED im Alter von 16 Jahre bis 35 Jahre am höchsten ist (51,0% aller CED-Neuerkrankungen), während sie bei über 56-Jährigen eher gering ausfällt (11,8% aller CED-Neuerkrankungen). Zwischen MC und CU lässt sich aber auch ein Unterschied feststellen. Für MC gibt es einen sehr markanten Peak bei den 16- bis 25-Jährigen (33,7% aller MC-Neuerkrankungen). Dieser fällt bei CU deutlich sanfter aus und ist bei den 26- bis 35-Jährigen zu finden. Insgesamt ist das Verteilungsmuster bei CU etwas gleichförmiger. Auch die Anzahl an Neuerkrankungen bei sehr jungen Patienten (unter 16 Jahren) unterscheidet sich bei MC (11,1% aller MC-Neuerkrankungen) und CU (6,9% aller CU-Neuerkrankungen)(siehe Abb. 5).

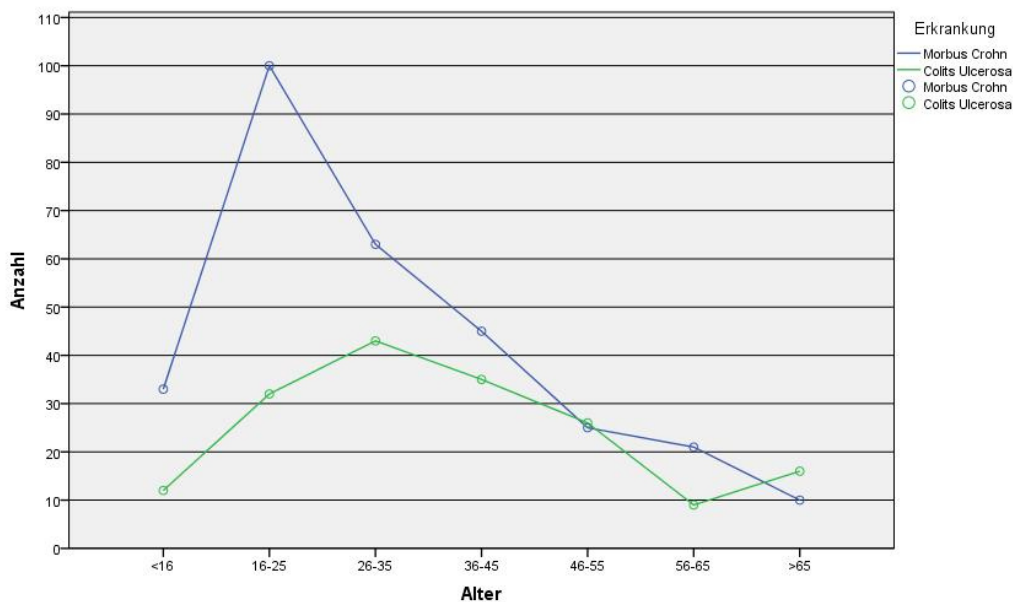


Abb. 5: altersabhängige Verteilung der Neuerkrankungen bei MC und CU

3.2 Befallsmuster bei Erstdiagnose

Zur Bestimmung des Befallsmusters bei MC wurde die Lokalisationseinteilung der Vienna-Klassifikation benutzt. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose wurde das makroskopische Befallsmuster von 292 MC-Patienten dokumentiert. Am häufigsten wurde ein Befall des terminalen Ileums festgestellt (L1). Dies war bei 99 Patienten (33,9%) der Fall. Bei 73 Patienten (25,0%) fand sich der Befall im Colon (L2), bei 80 Patienten (27,4%) war sowohl das Colon als auch das terminale Ileum befallen (L3). Ein Befall des oberen Gastrointestinaltraktes (L4) zeigte sich bei 40 MC-Patienten (13,7%) (siehe Abb. 6).

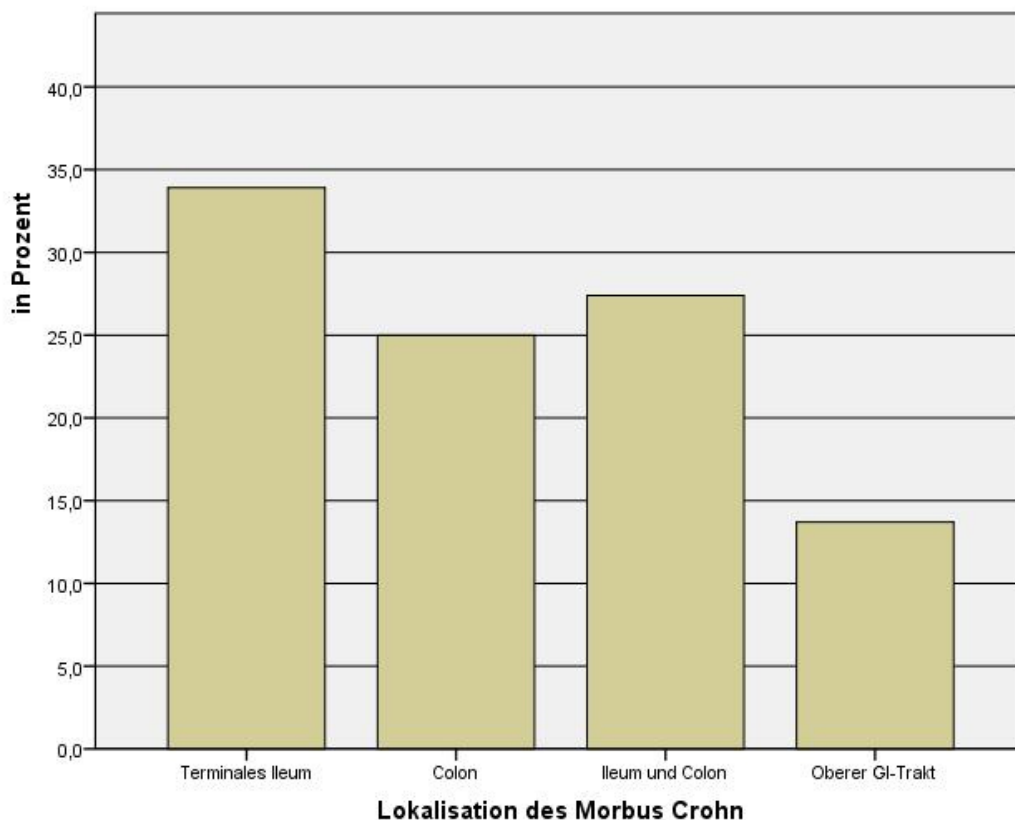


Abb. 6: Verteilung des Befallsmusters bei MC zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Von 234 Patienten mit MC liegen Daten der histologischen Untersuchungen vor. Das Befallsmuster zeigt eine ähnliche Verteilung wie beim makroskopischen Befund wenn auch mit geringfügigen Abweichungen. Bei 31,6% zeigt sich ein Befall des terminalen Ileums, bei 23,5% diagnostizierte man MC im Bereich des Colon. Am häufigsten wurde

histologisch ein gemeinsamer Befall von Colon und terminalem Ileum festgestellt (32,1%), seltener im oberen Gastrointestinaltrakt (bei 12,8%).

Eine MR-Untersuchung bei Erstdiagnose bei MC-Patienten wurde in 80 Fällen durchgeführt. Dies entspricht 27,4% aller MC-Fälle. Bei 69 Patienten zeigten sich Auffälligkeiten in einzelnen Segmenten. Dies entspricht 86,3% aller MR-Untersuchten. Bei 46,4% der Patienten (n=32), die sich einer MR-Untersuchung unterzogen, zeigte sich der Befall des terminalen Ileums, bei 27,5% (n=19) sowohl im terminalen Ileum wie auch im Colon. Bei 21,7% (n=15) diagnostizierte man einen ausschließlichen Befall im Colon, nur bei 4,3% (n=3) wurden entzündliche Veränderungen im Jejunum/Ileum gesehen.

Bei jungen Patienten unter 16 Jahren ist außerdem auffällig, dass sich das Befallsmuster deutlich von dem der älteren Patienten unterscheidet. In der Gruppe der unter 16-jährigen zeigt sich bei 43,8% der Fälle ein Befall des oberen Gastrointestinaltraktes, wohingegen nur bei 9,8% ein Befall des terminalen Ileums diagnostiziert wurde. Dazu kommen noch 28,1% der Patienten mit einem Befall des terminalen Ileums und des Colons, sowie 18,8% mit einem alleinigen Befall des Colons. Es lässt sich also feststellen, dass sich die Befallsmusterverteilung bei sehr jungen Patienten mit Morbus Crohn nahezu komplett umdreht im Vergleich zur Gesamtverteilung. Dies stellte sich als statistisch signifikant heraus ($p \leq 0.01$).

Bei 170 Patienten mit CU ist ein makroskopisches Befallsmuster bei Erstdiagnose dokumentiert. Bei 68 Patienten (40%) und damit am häufigsten wurde eine Proktitis festgestellt. Eine Pancolitis zeigte sich bei 53 CU-Patienten (31,2%), eine linksseitige Colitis war bei 40 Patienten (23,5%) die Diagnose. Ein subtotaler Befall des Colons wurde nur in 9 Fällen (5,3%) festgestellt (siehe Abb. 7).

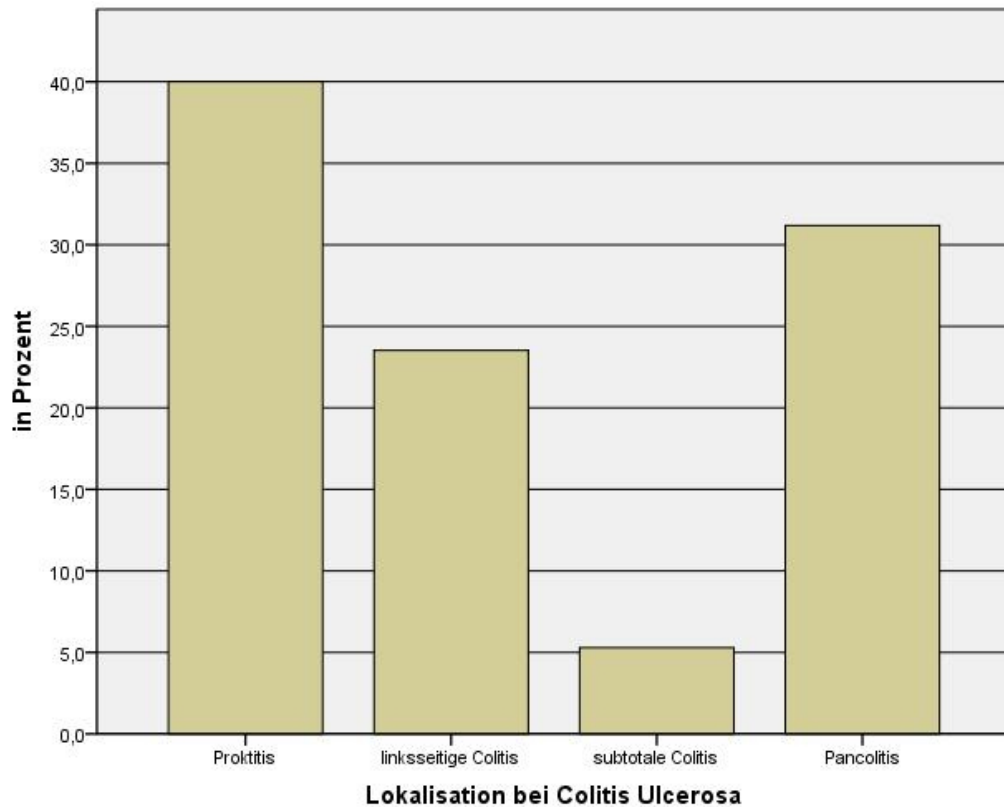


Abb. 7: Verteilung des Befallsmusters bei CU zum Zeitpunkt der Erstdiagnose

Histologische Untersuchungsergebnisse gibt es von 119 Patienten mit CU. Dies entspricht 68,8% aller CU-Patienten. Auch diese sind in ihrer Tendenz ähnlich zu den makroskopischen Befallsmustern. Bei 47,1% der Patienten wurde histologisch am häufigsten eine Proktitis nachgewiesen, eine Pancolitis diagnostizierte man in 30,3% der Fälle. Eine linksseitige Colitis zeigte sich bei 18,5% der Patienten. Am seltensten wurde histologisch eine subtotale Colitis (bei 4,2% der CU-Patienten) festgestellt.

Eine MR-Untersuchung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose erfolgte bei 15 CU-Patienten. Bei 8 Patienten zeigten sich Auffälligkeiten in einzelnen Segmenten. Eine Pancolitis zeigte sich bei 62,5% (5 Patienten), eine Proktitis bei 25% (2 Patienten) und eine subtotale Colitis bei 12,5% (1 Patient).

3.3 Übereinstimmung und Korrelation des Befallsmusters in der Diagnostik bei Erstdiagnose

Zur Ermittlung der Übereinstimmung verschiedener Diagnostikverfahren wurde das Befallsmuster zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei der makroskopischen Untersuchung, bei der histologischen Untersuchung und bei der radiologischen Diagnostik erfasst. Somit können sowohl zwei als auch alle drei Untersuchungsmethoden miteinander auf Übereinstimmung des Befallsmusters überprüft werden.

3.3.1 Übereinstimmung des Befallsmusters in der Diagnostik bei Morbus Crohn

3.3.1.1 Vergleich Makroskopie und Histologie

Setzt man die makroskopischen Befunde als Goldstandard voraus und vergleicht sie mit den histologischen Untersuchungsergebnissen, so zeigt sich eine Gesamtsensitivität von 94,4%, bei einer Gesamtspezifität von 91,7%. Die Sensitivität in den Segmentabschnitten terminales Ileum und Colon liegt bei sehr hohen 95,2% (terminales Ileum) bzw. 97,6% (Colon). Im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes beträgt sie 80,6%. Die Spezifität verhält sich umgekehrt, mit sehr hohen 99,0% im Bereich des oberen gastrointestinalen Traktes und 88% im Segment terminales Ileum bzw. 81% im Colonabschnitt (siehe Abb. 8).

	Sensitivität	Spezifität
Terminales Ileum	95%	88%
Colon	98%	81%
Oberer GI-Trakt	81%	99%
Gesamt	94%	92%

Abb. 8: Sensitivität und Spezifität der histologischen Ergebnisse (makroskopischer Befund als Goldstandard)

Vergleicht man die Befallsmuster der einzelnen diagnostischen Maßnahmen auf ihre Übereinstimmung, zeigen sich bei Morbus Crohn Patienten folgende Ergebnisse: In 237 Fällen liegt sowohl ein makroskopisches als auch ein histologisches Ergebnis vor. Bei 208 MC-Patienten stimmen die Aussagen über das Befallsmuster überein. Dies entspricht 87,8%.

3.3.1.2 Vergleich Makroskopie und MR-Tomographie

Betrachtet man die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Segmentabschnitte terminales Ileum, Colon und oberer gastrointestinaler Trakt, so ergibt sich eine Gesamtsensitivität der MR-Untersuchung von 66,7% (bei makroskopischer Untersuchung als Goldstandard). Diese liegt deutlich unter der histologischen Gesamtsensitivität.

Dies liegt vor allem daran, dass zwischen den drei Segmenten ein deutlicher Unterschied in ihrer Sensitivität in der MR-tomographischen Diagnostik besteht. Beträgt sie im Bereich des terminalen Ileums 88.2%, zeigt sich im Colon eine Sensitivität von 66,6%. Im oberen gastrointestinalen Bereich liegt sie nur bei 5,6%.

Die Spezifität des MRTs in Korrelation zum makroskopischen Befund liegt insgesamt bei 94,5%. Hierbei sind die Unterschiede in den einzelnen Segmenten nicht so deutlich. Im terminalen Ileum beträgt sie 83,3%, im Colon 100,0% und im Bereich des oberen gastrointestinalen Traktes 96,6% (vgl. Abb. 9).

	Sensitivität	Spezifität
Terminales Ileum	88%	83%
Colon	67%	100%
Oberer GI-Trakt	6%	97%
Gesamt	67%	95%

Abb. 9: Sensitivität und Spezifität der MR-Untersuchung (makroskopischer Befund als Goldstandard)

Bei dem Vergleich von makroskopischem und radiologischem Befallsmuster zeigt sich in 43 von 78 Fällen dasselbe Befallsmuster. Dies entspricht 55,1%.

3.3.1.3 Vergleich Makroskopie, Histologie und MR-Tomographie

Wenn man nun die Ergebnisse aller drei Untersuchungstechniken miteinander vergleicht, zeigt sich in 42 von 75 Fällen das identische Befallsmuster oder prozentual ausgedrückt bei 56%.

In der Frage, ob die radiologische Untersuchung mittels MRT mit den anderen Untersuchungstechniken korreliert, werden genau diese 75 Fälle miteinander verglichen, indem man die Übereinstimmung vom Ergebnis der MRT Untersuchung und der makroskopischen Untersuchung bzw. der histologischen Untersuchung in einer Kreuztabelle gegeneinander aufträgt (siehe Abb. 10). Bei Anwendung von Cohens Kappa ergibt sich ein Kappakoeffizient κ von 0,561 (siehe Abb. 11). Diese Übereinstimmung wird als signifikant erachtet ($p \leq 0,01$).

		Übereinstimmung von Histologie und MRT-Untersuchung		Gesamt
		Ja	nein	
Übereinstimmung von makroskopischem Befall und MRT-Untersuchung	ja	36	6	42
	nein	10	23	33
Gesamt		46	29	75

Abb. 10: Kreuztabelle zur Bestimmung des Kappakoeffizienten bei MC-Fällen

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	,561	,000
Anzahl der gültigen Fälle		75	

Abb. 11: Kappakoeffizient zur Ermittlung der Übereinstimmung des Befallsmusters von MRT-Untersuchung und Histologie bzw. makroskopischem Befall bei MC-Fällen

3.3.2 Übereinstimmung des Befallsmusters in der Diagnostik bei Colitis ulcerosa

Insgesamt 120 CU-Patienten wurden sowohl makroskopisch als auch histologisch untersucht. Hierbei zeigt sich eine Übereinstimmung des Befallsmusters in 108 Fällen. Dies entspricht 90%. Ein Vergleich von makroskopischem und radiologischem Befallsmuster liegt bei 14 Patienten vor. In 8 Fällen sind die gefundenen Befallsmuster identisch (57,1%). Die Übereinstimmungsrate zwischen Ergebnissen der Histologie und der MRT-Untersuchung liegt auch bei 57,1% von 14 Fällen. Die gleiche Übereinstimmung zeigt sich beim Vergleich der Untersuchungsergebnisse von makroskopischer, histologischer und radiologischer Diagnostik (in 8 von 14 Fällen).

Überprüft man wie oben bereits die CU-Fälle auf die Korrelation der MRT-Untersuchung mit der makroskopischen bzw. histologischen Untersuchung mittels einer Kreuztabelle zeigen sich folgende Ergebnisse: Bei 14 gültigen Fällen ergibt sich ein Kappa-Wert κ von 1,000 (siehe Abb. 12 und 13). Diese wird als signifikant erachtet ($p \leq 0,01$).

		Übereinstimmung von Histologie und MRT-Untersuchung		Gesamt
		Ja	nein	
Übereinstimmung von makroskopischem Befall und MRT-Untersuchung	Ja	8	0	8
	Nein	0	6	6
Gesamt		8	6	14

Abb. 12: Kreuztabelle zur Bestimmung des Kappakoeffizienten bei CU-Fällen

		Wert	Näherungsweise Signifikanz
Maß der Übereinstimmung	Kappa	1,000	,000
Anzahl der gültigen Fälle		14	

Abb. 13: Kappakoeffizient zur Ermittlung der Übereinstimmung des Befallsmusters von MRT-Untersuchung und Histologie bzw. makroskopischem Befall bei CU-Fällen

3.4 Befallsmuster im Verlauf

Falls bei den Patienten mit CED eine Verlaufskontrolle stattfand (makroskopisch, histologisch oder radiologisch) wurde im Rahmen der Datenerhebung neben dem Befallsmuster zum Zeitpunkt der Erstdiagnose auch das Befallsmuster im Verlauf erfasst. Dies war bei 236 CED- Patienten der Fall (142 MC-, 93 CU-Patienten und 1 indeterminate Colitis-Patient), was 49,0% aller erfassten CED-Patienten entspricht.

3.4.1 Mittlere Beobachtungszeit

Die mittlere Beobachtungszeit zwischen Diagnosestellung und Verlaufskontrolle betrug insgesamt 22,8 Monate. Bei MC-Patienten belief sie sich auf 23,7 Monate, während sie bei CU-Patienten mit 21,3 Monaten etwas geringer ausfiel. Der minimale Beobachtungszeitraum war bei MC 7 Monate, bei CU 6 Monate. Der maximale Beobachtungszeitraum bei einem MC-Patient betrug 77 Monate, bei einem CU-Patient 84 Monate (siehe Abb. 14).

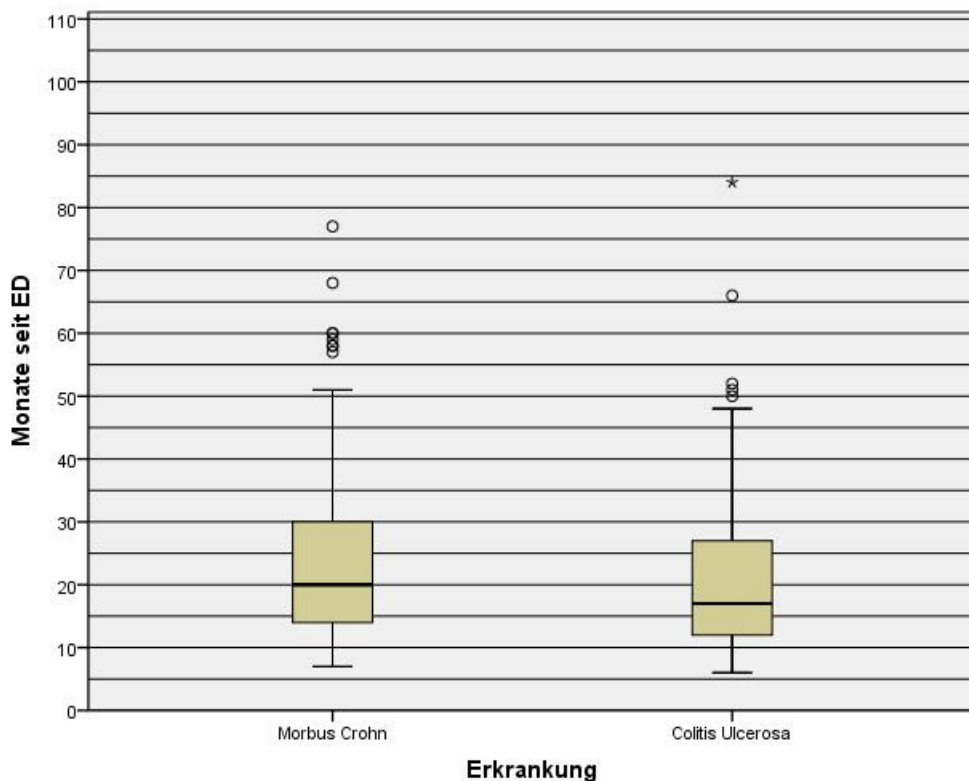


Abb. 14: Beobachtungszeitraum zwischen Erstdiagnose und Nachuntersuchung

3.4.2 Befallsmuster im Verlauf

Von den 142 nachuntersuchten Patienten, bei denen die Erstdiagnose Morbus Crohn gestellt worden war, wurde bei 125 MC-Patienten ein Befallsmuster in der Nachuntersuchung beschrieben. Dies entspricht 88,0% aller nachuntersuchten MC-Patienten. Bei 17 Patienten (12,0%) konnte keine Aktivität von Seiten des Morbus Crohn bei der Nachuntersuchung gefunden werden. Bei einem nachuntersuchten Patient mit indeterminater Colitis wurde die Diagnose auf Morbus Crohn geändert. Somit ergeben sich 126 Patienten mit einem Morbus Crohn.

Unter den 126 MC-Patienten zeigt sich folgende Verteilung des Befallsmusters:

Am häufigsten wurde ein Befall des terminalen Ileums und des Colons festgestellt. Dies war bei 45 Patienten der Fall (31,5%). Bei 33 Patienten lag ein Befall des terminalen Ileums vor (23,1%), bei 28 Patienten diagnostizierte man einen MC im Bereich des Colons (19,6%). Ein Befall des oberen Gastrointestinaltraktes ließ sich bei 19 Patienten beobachten (13,3%). Bei einem Patient wurde ein Befall des Jejunums und Ileums festgestellt (vgl. Abb. 15).

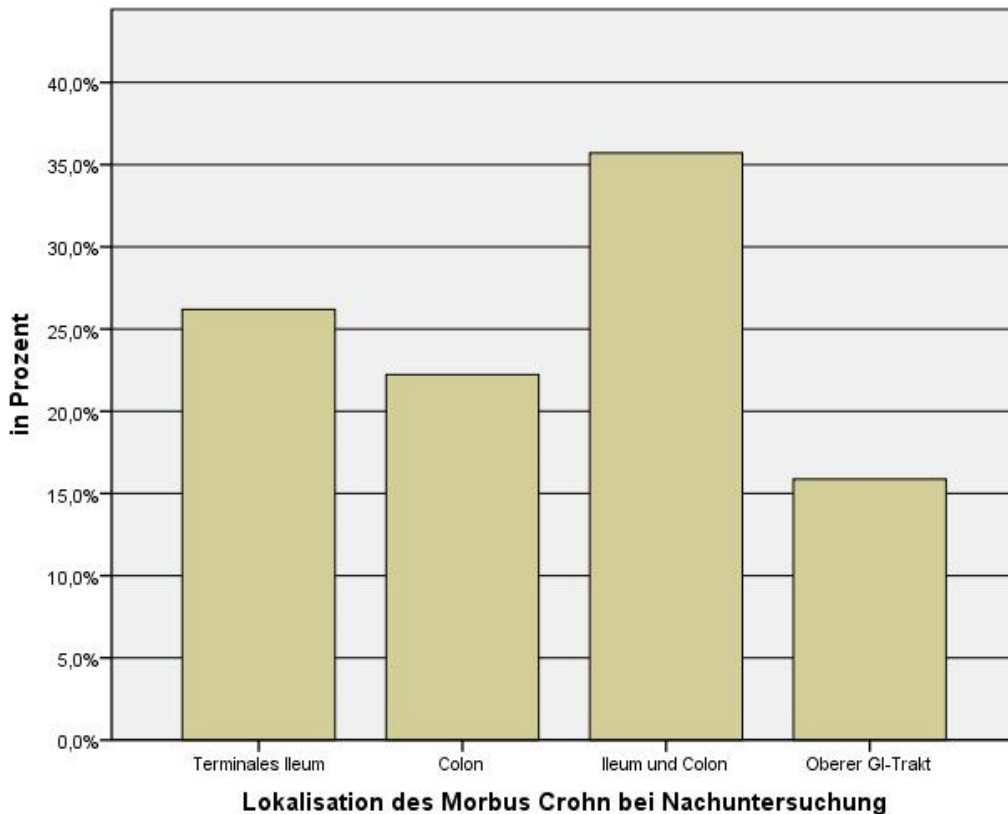


Abb. 15: Verteilung des Befallsmusters bei MC zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

Eine Nachuntersuchung bei Patienten mit Colitis ulcerosa wurde in 93 Fällen durchgeführt. Bei 3 Patienten zeigte sich keine Aktivität von Seiten der Colitis ulcerosa(3,2%). Unter den übrigen 90 Fällen mit einer Diagnostik im Verlauf wurde am häufigsten eine Proktitis gefunden. Dies war bei 40 Patienten der Fall (44,4%). Eine Pancolitis ließ sich in 27 Fällen nachweisen (30,0%), eine linkseitige Colitis bei 19 Patienten (21,1%). Selten war das Befallsmuster der subtotalen Colitis. Es wurde nur bei 4 Patienten festgestellt (4,4%) (siehe Abb. 16).

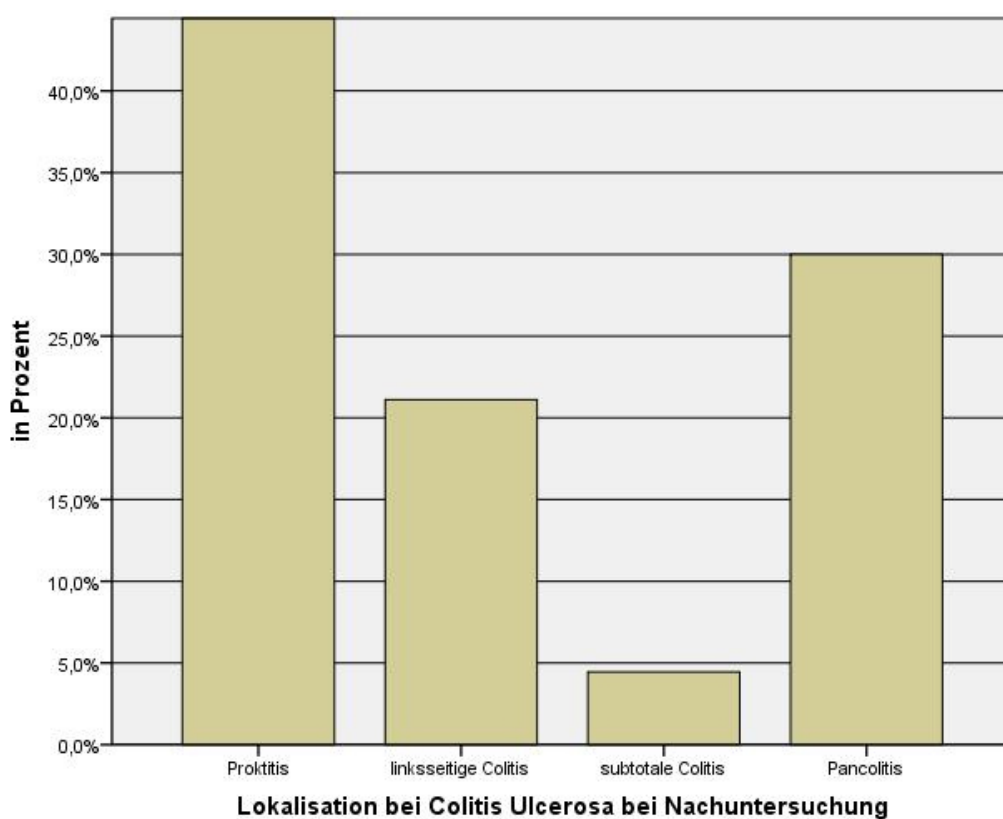


Abb. 16: Verteilung des Befallsmusters bei CU zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung

3.5 Veränderung des Befallsmusters im Verlauf

Vergleicht man das Befallsmuster zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung, lässt sich feststellen, dass es sich bei 24,2% aller 236 nachuntersuchten CED-Patienten verändert hat.

Bei Patienten mit der Diagnose Morbus Crohn liegt die Rate bei 27.3%. Dies entspricht 39 MC-Fällen mit einer Veränderung des Befallsmusters. Zu einer Veränderung im Sinne einer Progression kam es in 24 Fällen, was einer Progressionsrate von 16.8% entspricht, zu einer Regression unter entsprechender Therapie kam es in 15 Fällen (10.5%). In 17 Fällen konnte in der Nachuntersuchung keine Aktivität von Seiten des Morbus Crohn mehr gefunden werden.

Ein Befall im terminalen Ileum änderte sich am häufigsten zu einem Befall des terminalen Ileums und des Colons (in 8 von 47 Fällen). Dies lässt sich ebenfalls bei einem Befall des Colons beobachten. Hier kommt es in 10 von 33 Fällen zu einer Änderung hin zu einem Befall des terminalen Ileums und des Colons. Im umgekehrten Fall kommt es aber auch bei 5 Patienten zu einer Veränderung des Befallsmusters von einem Befall des terminalen Ileums und des Colons zu einem Befall nur des Colons (siehe Abb. 17). Insgesamt zeigt sich eine leichte Verschiebung vom Befall des terminalen Ileums hin zu einem Befall des terminalen Ileums und des Colons bei relativ gleichbleibenden Befallszahlen an den anderen Lokalisationen (vgl. Abb. 6 und 15).

		Lokalisation des Befallsmusters bei Erstdiagnose			
		Terminales Ileum	Colon	Ileum und Colon	Oberer GI-Trakt
Lokalisation des Befallsmusters bei Nachuntersuchung	Terminales Ileum	30	0	1	1
	Colon	0	18	5	5
	Ileum und Colon	8	10	24	3
	Oberer GI-Trakt	3	2	1	14
	kein Nachweis	6	3	6	2

Abb. 17: Befallsmuster der MC-Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf

Die Änderungsrate des Befallsmusters bei CU-Patienten im Verlauf beträgt 19,4%. Dies entspricht 18 von 93 nachuntersuchten CU-Fällen.

In insgesamt 9 dieser Fälle (9.7%) kam es zu einer Progression im Krankheitsverlauf, bei ebenso vielen CU-Patienten kam es zu einer Regression im Verlauf unter entsprechender Therapie.

In 3 Fällen konnte in der Nachuntersuchung keine Aktivität mehr im Sinne der Colitis ulcerosa gefunden werden.

Von 43 CU-Patienten mit einer Erstdiagnose einer Proktitis veränderte sich bei 8 Patienten das Befallsmuster im Verlauf: in 3 Fällen zu einer linksseitigen Colitis, bei 2 Patienten hin zu einer subtotalen Colitis und dreimal zu einer Pancolitis (siehe Abb. 18). Insgesamt zeigt sich im Verlauf keine eindeutige Verschiebung des Befallsmusters im Vergleich zum Zeitpunkt der Erstdiagnose (vgl. Abb. 7 und 16).

		Lokalisation des Befallsmusters bei Erstdiagnose			
		Proktitis	Linksseitige Colitis	Subtotale Colitis	Pancolitis
Lokalisation des Befallsmusters bei Nachuntersuchung	Proktitis	35	2	0	3
	Linksseitige Colitis	3	12	1	3
	Subtotale Colitis	2	0	2	0
	Pancolitis	3	1	0	23
	kein Nachweis	0	0	1	2

Abb. 18: Befallsmuster der CU-Fälle zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und im Verlauf

3.6 Einflussfaktoren und Verlaufparameter

3.6.1 Häufigkeit der Einflussfaktoren

Bei der Datensammlung wurden auch Informationen über den Nikotinkonsum, den Bedarf und Gebrauch an CED-Medikamenten, das Auftreten von extraintestinalen Manifestationen, das Auftreten von CED-Erkrankungen in der Familie sowie über den Familienstand erhoben.

Bei Morbus Crohn Erkrankten gaben 45% an zu rauchen oder in der Vergangenheit geraucht zu haben. Bei 14,8% gab es CED-Vorerkrankungen in der Familie. Im Krankheitsverlauf stellte man bei 40,2% der Patienten extraintestinale Manifestationen

fest, jemals in Remission befanden sich 89,8% (siehe Abb. 19). Eine Fistelbildung im Rahmen eines Morbus Crohn ist bei 23,2% der Fälle bekannt. Einer Operation unterzogen sich 20,3% aller MC-Patienten.

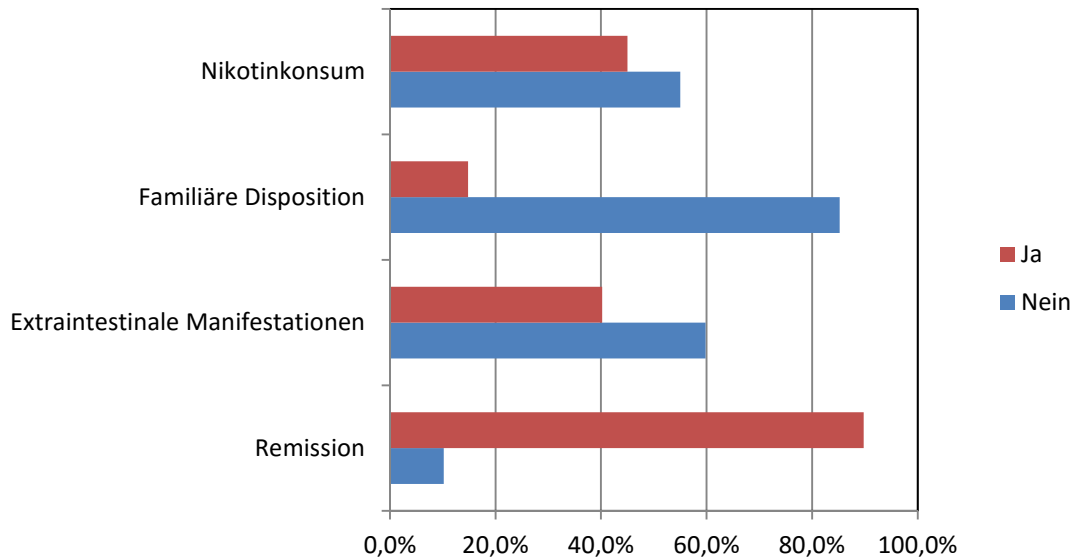


Abb. 19: Einflussfaktoren und Verlaufsparemeter bei MC-Patienten in Prozent

Im Zuge der medikamentösen Therapie gaben 71,8% (n=183) der MC-Patienten an, mindestens einmal mit Steroiden behandelt worden zu sein, wohingegen nur bei 31,9% (n=81) eine Therapie mit Azathioprin eingeleitet wurde. Bei 6,8% kam es zum Einsatz von TNF α -Antikörpern (n=18) (siehe Abb. 20).

		Steroide	Azathioprin	TNF α -Blocker
Morbus Crohn	Ja	71,3%	31,9%	6,8%
Colitis ulcerosa	Ja	82,1%	37,4%	5,7%

Abb. 20 : Häufigkeit der medikamentösen Therapie bei CED-Patienten

Bei CU-Patienten gaben 38,5% an zu rauchen oder in der Vergangenheit geraucht zu haben. Eine familiäre Disposition dagegen lag nur bei 4,6% vor. Hierbei ist allerdings interessant, dass CED-Erkrankungen in der Familie bei unter 16-jährigen in 30% der Fälle auftreten. Im Krankheitsverlauf kam es bei 22,8% der Patienten zum Auftreten von

extraintestinalen Manifestationen, bei 83,6% der Patienten konnte mindestens einmal eine Remission erreicht werden (siehe Abb. 21).

Die Einnahme von Medikamenten gestaltet sich ähnlich wie bei MC-Patienten. 82,1% (n=101) der CU-Patienten gaben an, mindestens einmal mit Steroiden behandelt worden zu sein. Zu einer Einnahme von Azathioprin kam es in 37,4% (n=46) der Fälle. Eine Therapie mit TNF- α -Antikörpern bei CU-Patienten war bei 5,7% (n=7) nötig (siehe Abb. 20).

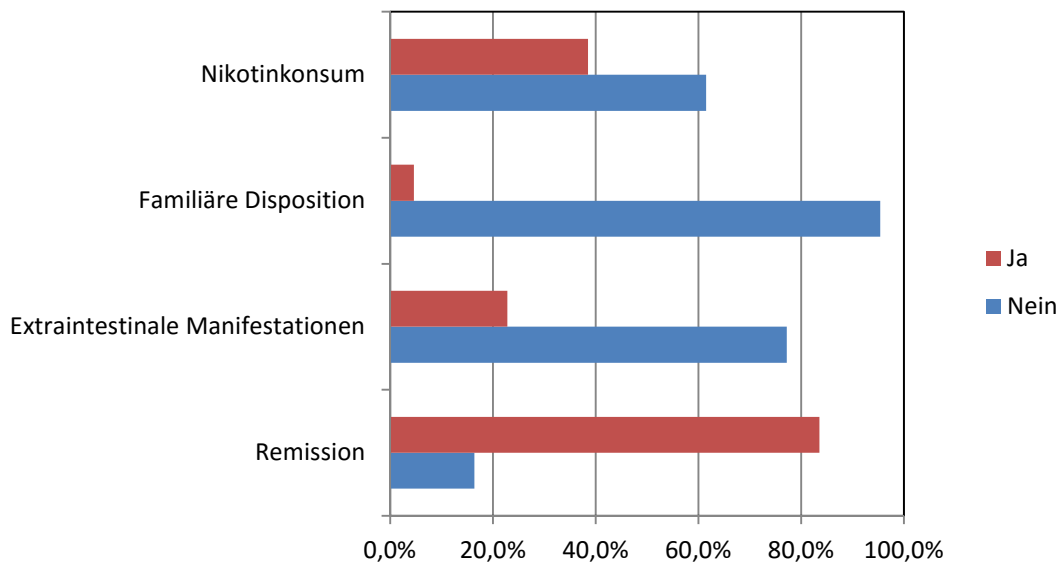


Abb. 21: Einflussfaktoren und Verlaufsparemeter bei CU-Patienten in Prozent

3.6.2 Korrelation zwischen Einflussfaktoren und Veränderung des Befallsmusters

Es stellt sich nun also auch die Frage, ob es einen Zusammenhang zwischen einzelnen Einflussfaktoren und der Veränderung des Befallsmusters gibt. Da es sich um eine populationsbasierte Studie handelt, kann durch eine univariate Analyse das relative Risiko bestimmt werden. Als potentielle Einflussfaktoren wurden folgende Parameter untersucht:

Nicotinkonsum, extraintestinale Manifestationen, familiäre Disposition, Operationen, Fistelbildung sowie die Therapie mit Steroiden, Azathioprin und TNF α -Blockern.

Beim Morbus Crohn zeigte sich bei keinem potentiellen Einflussfaktor ein nennenswert erhöhtes relatives Risiko. Unter Therapie mit Steroiden zeigt sich ein relatives Risiko von 1.24. Dies wird als signifikant erachtet ($p=0.05$, 95% CI: 1.06-1.46). Alle anderen Faktoren werden als nicht signifikant angesehen (vgl. Abb. 22).

	Kategorie (n)	Befallsmuster- änderung (n)	Signifikanz (p- Wert)	RR (95% CI)
Nikotinkonsum	Ja (50) Nein (53)	Ja (17) Nein (86)	0.69	1.11 (0.67-1.83)
Vorhandensein EIM	Ja (67) Nein (75)	Ja (24) Nein (118)	0.88	0.97 (0.60-1.55)
Familiäre Disposition	Ja (11) Nein (113)	Ja (21) Nein (103)	0.91	1.09 (0.25-4.67)
Operation	Ja (33) Nein (109)	Ja (24) Nein (118)	0.45	1.32 (0.65-2.69)
Fistelbildung	Ja (38) Nein (103)	Ja (24) Nein (117)	0.79	1.10 (0.55-2.20)
Steroide	Ja (109) Nein (33)	Ja (24) Nein (118)	0.05	1.24 (1.06-1.46)
Azathioprin	Ja (61) Nein (81)	Ja (24) Nein (118)	0.45	1.20 (0.77-1.90)
TNF α -Blocker	Ja (16) Nein (126)	Ja (24) Nein (118)	0.36	1.64 (0.58-4.65)

Abb. 22: Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren in Bezug auf die Änderung des Befallsmusters bei MC

Auch bei Colitis ulcerosa zeigt sich kein nennenswertes relatives Risiko für einzelne Einflussfaktoren. Eine Ausnahme bildet der Nikotinkonsum, der mit einem RR von 0.42 (95% CI 0.07-2.55) für einen protektiven Einfluss auf die CU spricht. Dieser wird allerdings als nicht signifikant erachtet ($p=0.26$). (vgl. Abb. 23)

	Kategorie (n)	Befallsmuster- änderung (n)	Signifikanz (p-Wert)	RR (95% CI)
Nikotinkonsum	Ja (29) Nein (47)	Ja (6) Nein (70)	0.26	0.42 (0.07-2.55)
Vorhandensein EIM	Ja (22) Nein (69)	Ja (8) Nein (83)	0.96	1.04 (0.29-3.66)
Familiäre Disposition	Ja (3) Nein (85)	Ja (8) Nein (80)	0.58	
Steroide	Ja (79) Nein (12)	Ja (8) Nein (83)	0.95	1.01 (0.77-1.33)
Azathioprin	Ja (40) Nein (51)	Ja (8) Nein (83)	0.70	0.84 (0.33-2.12)
TNF α -Blocker	Ja (6) Nein (85)	Ja (8) Nein (83)	0.43	

Abb. 23: Univariate Analyse einzelner Einflussfaktoren in Bezug auf die Veränderung des Befallsmusters bei CU

4. Diskussion

Eine populationsbasierte Kohorte, wie diese aus der Oberpfalz, eignet sich sehr gut, um sowohl epidemiologische Aspekte der CED zu betrachten als auch Diagnostikmittel untereinander zu vergleichen und eventuelle Korrelationen herauszuarbeiten.

Dies ist auch unter dem Gesichtspunkt zu sehen, dass man sich bei dieser Population nicht nur auf Patienten bezieht, die in einer Klinik der höchsten Versorgungsstufe behandelt werden, sondern auch auf Patienten aus kleineren Krankenhäusern und Praxen. Somit lässt sich ein Bild der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erzeugen, indem eine definierte Region ganzheitlich betrachtet wird. Hinzu kommt eine ausreichend große Population, aufgeteilt in 297 Morbus Crohn-Patienten und 173 Patienten, die an Colitis ulcerosa erkrankt sind.

Die in dieser Arbeit gefundene leichte Prädominanz von Frauen bei den neu-diagnostizierten MC-Patienten (weiblich/männlich Ratio von 1,23) kann auch in zahlreichen anderen Studien bestätigt werden. Die Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) group zeigte Anfang der 90er Jahre eine leichte geschlechtsspezifische Tendenz mit einer Ratio von 1,05[92] auf, während bei zwei kanadischen Studien sogar eine Ratio von 1,31[2] bzw. 1,38[93] beschrieben ist. Auch eine kroatische Studie bestätigt diese leichte Prädominanz[94].

Für Colitis ulcerosa lässt sich mit einer weiblich/männlich Ratio von 0,97 keine eindeutige Prädominanz eines Geschlechts feststellen. Auch andere Arbeiten konnten in diesem Zusammenhang keine Tendenz ableiten[7, 93, 95].

Schaut man sich die Altersverteilung der Patienten mit diagnostizierten CED-Fällen an, so fällt vor allem der Peak von MC-Patienten im Alter von 16 – 25 Jahren auf. Dagegen waren nur 18,8% der diagnostizierten MC-Patienten 46 Jahre oder älter. In Zusammenschau mit dem medianen Alter bei Erstdiagnose von 28 Jahren bei MC lässt sich feststellen, dass in der Oberpfalz MC verstärkt bei jungen Erwachsenen auftritt mit nachlassenden Neuerkrankungszahlen im höheren Alter. Gleiches in Bezug auf die altersbezogene Inzidenz sowie das mediane Alter zeigte sich zum Beispiel bei Bernstein et al. in einer 2006 veröffentlichten Studie aus Kanada[2] oder auch in einer australischen Studie von 2010[3].

Das deutlich geringere mediane Alter bei MC-Patienten mit familiärer Disposition bestätigt auch eine französische Studie[96].

Bei CU-Patienten zeigte sich ein Peak bei den Neuerkrankungen im Alter von 26 – 35 Jahren, dieser fällt allerdings deutlich geringer aus als bei MC. Insgesamt ist die Altersverteilung bei CU etwas ausgeglichener, wenngleich auch hier mit zunehmendem Alter die Neuerkrankungen tendenziell abnehmen. Das höhere mediane Alter von 35 Jahren unterstreicht diese etwas gleichmäßigere Altersverteilung.

Insgesamt ist das mediane Alter aber sowohl für MC als auch für CU vergleichbar mit den Zahlen anderer wissenschaftlicher Arbeiten[5, 97, 98].

Die epidemiologischen Daten aus der Oberpfalzkohorte stimmen im Überblick also gut mit der vorhandenen Datenlage überein.

Im Rahmen der Befallsmusterauswertung zeigt sich bei Morbus Crohn ein sehr heterogenes Bild. Ein Befall des terminalen Ileums, des Colons oder ein Befall in beiden Abschnitten tritt in jeweils ähnlicher Häufigkeit auf. Nur im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes sind zum Zeitpunkt der Erstdiagnose deutlich weniger MC-Befunde aufgetreten. Vergleicht man aber nun diese Zahlen aus der Oberpfalz, die einen Befall des oberen Gastrointestinaltraktes in 13,7% aufweisen, mit anderen Studien, so zeigt sich eine deutlich höhere Anzahl an Patienten mit einem Befall in diesem Bereich. Diese Arbeiten beschreiben einen Befall in diesem Bereich in nur 6-7% der Fälle[5, 94, 99]. Die restliche Befallsmusterverteilung (L1=31.6%, L2=23.5%, L3=32.1%) ist mit anderen internationalen Studien gut vergleichbar[5, 100, 101].

Die auffällige Befallsmusterverteilung bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren mit einem Auftreten des Morbus Crohn im oberen Gastrointestinaltrakt in 43,8% scheint sich durch andere Arbeiten, die sich mit Morbus Crohn im Kindesalter befasst haben, zu bestätigen. So zeigt eine Studie aus Schottland aus dem Jahr 2008 eine ähnliche Befallsrate (50,9%)[102], ebenso eine Arbeit im Rahmen des Eurokids registry mit Daten aus 17 verschiedenen Ländern Europas aus dem Jahr 2013 (30%)[103].

Die Befallsmusterverteilung bei CU in der Oberpfalz stimmt ziemlich gut mit anderen Studien aus Nordamerika überein [98, 104]. Proktitiden (in 28% – 46% der Fälle) und Pancolitiden inklusive subtotaler Colitiden (in 36,5% - 47% der Fälle) kommen hierbei am häufigsten vor. Eine linksseitige Colitis kommt etwas seltener vor (17% – 25%).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass sich sowohl im Bereich des Morbus Crohn als auch im Bereich der Colitis ulcerosa die Befallsmusterverteilung im nationalen bzw. internationalen Vergleich gut einordnen lässt. Einzige Ausnahme bildet der hohe Anteil der MC-Patienten mit Befall des oberen Gastrointestinaltraktes.

Durch die gute Vergleichbarkeit sowohl der epidemiologischen Fakten als auch der Befallsmusterverteilung mit vielen anderen Studien eignet sich die Oberpfalzkoorte also sehr gut, um einerseits die verschiedenen Diagnostikmittel miteinander zu vergleichen und andererseits die Befallsmusterveränderung im Verlauf zu beobachten und diese auf potentielle Einflussfaktoren hin zu untersuchen. Im Bereich der diagnostischen Methoden ist das Augenmerk in dieser Arbeit vor allem auf die Korrelation bzw. Übereinstimmung der einzelnen Methoden gelegt worden. Insbesondere gilt dies für die radiologische Untersuchung mittels MRT im Vergleich zum makroskopisch festgestellten Befund. Bei der Diagnostik des Morbus Crohn zeigt sich eine je nach Lokalisation unterschiedliche Sensitivität und Spezifität. Im Bereich des terminalen Ileums kann die Sensitivität mit 88,2% einen zufriedenstellenden Wert erreichen, während sie im Colonabschnitt nur 66,6% beträgt. Im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes beträgt sie nur 5,6%. Die Spezifität hingegen ist in allen Bereichen sehr hoch: 83,3% im terminalen Ileum, 100% im Colon und 96,6% im oberen gastrointestinalen Trakt.

Studie	Patientenanzahl (n)	Sensitivität	Spezifität
Eigene Arbeit	78	88%	83%
Grand et al., 2012 [105]	310	85%	79%
Lee et al., 2009 [106]	31	83%	100%
Koh et al., 2001 [82]	23	86%	67%

Abb.24: Sensitivität bzw. Spezifität der MR-Untersuchung bei Erstdiagnose im Bereich des terminalen Ileums

Es gibt nur wenige andere Arbeiten, die sich mit der Übereinstimmung des Befallsmusters bei Erstdiagnose befassen haben. Eine Studie aus den USA von Siddiki et al. mit 33 Patienten und zwei unterschiedlichen Betrachtern zeigt eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 67 – 78% [107]. In einer Studie aus Südkorea mit 31

Patienten mit Befall im terminalen Ileum ergibt sich eine Sensitivität von 83% und eine Spezifität von 100%[106]. Koh et al. beschreiben in einer Studie mit 23 Patienten eine Gesamtsensitivität von 59% und eine Gesamtspezifität von 93%. Im Bereich des terminalen Ileums beträgt die Sensitivität allerdings 86%, bei einer Spezifität von 67%[82]. Insgesamt lässt sich die koreanische Studie also gut mit den Werten aus der Oberpfalz vergleichen. Ein gemeinsames Problem dieser drei Studien ist allerdings die niedrige Patientenzahl.

In diesem Bezug aussagekräftiger ist eine Arbeit aus der Jahr 2012 von Grand et. al [105] mit 310 untersuchten Patienten. Es zeigt sich im Bereich des terminalen Ileums eine Sensitivität mit 85%, im Vergleich zu dieser Studie jedoch eine deutlich höhere Sensitivität im Bereich des Colons mit 81%. Ein möglicher Erklärungsversuch für diese unterschiedlichen Werte liegt ebenfalls in der Studie aus den USA. Es zeigte sich, dass die Sensitivität im Bereich des Colons bei pathologisch nur mildem/moderatem Befall bei nur 27% bzw. 58% lag, während diese Werte im Bereich des terminalen Ileums deutlich höher lagen. Da in dieser Arbeit die Ausprägung der Aktivität nicht genauer berücksichtigt wurde, sollte man dies in nachfolgenden Studien zu diesem Thema anstreben. Im Bereich der Spezifität stellen sich mit 79% im terminalen Ileum und 89% im Colon ähnliche Werte dar. Grand kommt zum Schluss, dass die MRT-Untersuchung bei Erstdiagnose im Vergleich zur Koloskopie sehr gut abschneidet.

Dies kann man durch die Daten der Oberpfalkohorte nicht uneingeschränkt bestätigen. Der erreichte Kappakoeffizient κ ist 0,561. In der Literatur gibt es Richtwerte zur Interpretation von κ . Nach Altman ergibt sich ein mittelmäßiger Grad der Übereinstimmung[108]. Eine ähnlich Korrelation mit einem Kappakoeffizient κ von 0,62 zeigt sich in einer spanischen Studie von 2010[109].

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die MRT-Untersuchung im Bereich des terminalen Ileums eine sinnvolle Alternative bei Erstdiagnose darstellen kann (vgl. Abb. 24), wohingegen im Bereich des Colons ein Befall nicht zuverlässig ausgeschlossen werden kann und die MRT-Untersuchung im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes zur Sicherung eines Befalls bei Erstdiagnose nicht geeignet ist. Dazu kommt, dass ein Befall bei Morbus Crohn in jeglichem Abschnitt unabhängig voneinander auftreten und somit ein Befall außerhalb des terminalen Ileums übersehen werden kann, wenn nur eine MRT-Untersuchung zur Diagnostik vorgenommen wird. Aus den ermittelten

Werten dieser Studie lässt sich deshalb darauf schließen, dass die MRT-Untersuchung eine endoskopische/histologische Untersuchung bei Verdacht auf eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung im Bereich des Colons, des distalen Ileums oder des oberen gastrointestinalen Traktes aufgrund der vorliegenden Sensitivitäten nicht ersetzen kann und eine endoskopische Untersuchung mit einer histologischen Abklärung immer noch die höchste Sensitivität besitzt, was auch durch die Ergebnisse in dieser Studie nochmals bestätigt wird (siehe Abb. 8 und Abb. 9).

Eine MRT-Untersuchung ist aber natürlich eine nützliche Ergänzung zur Diagnosesicherung. Dies steht auch im Einklang mit den Empfehlungen der Leitlinien der DGVS und der ECCO[71, 74]. Dahingegen wird für das Erkennen von Fisteln, Abszessen bzw. stenotischen Veränderungen bei Morbus Crohn eine MRT-Untersuchung als Standard empfohlen[85]. Dass die Patientenzahl bei der Diagnostik von MC-Patienten, bei denen alle drei Untersuchungsmethoden zur Anwendung kamen, mit 75 Fällen im Vergleich zur Gesamtpatientenzahl nur 25.7% beträgt, zeigt, dass eine Diagnostik inklusive MRT-Untersuchung trotz entsprechender Empfehlungen der Leitlinien nicht dem Standardprozedere in der täglichen Routine zu entsprechen scheint. Vor allem bei ambulanten Patienten wird bei unkomplizierteren Verläufen häufig auf die radiologische Untersuchung verzichtet.

Ein überraschendes Ergebnis zeigte sich bei der Korrelation von MRT-Untersuchung und makroskopischem Befallsmuster bzw. Histologie bei Patienten mit Colitis ulcerosa. Dort ergab sich ein Kappakoeffizient κ von 1,000. Dies ist laut der Interpretation nach Altman ein sehr gutes Maß an Übereinstimmung[108]. Da eine MRT-Untersuchung bei Verdacht auf Colitis ulcerosa eine Ausnahme darstellt, ist das Patientenkollektiv mit $n=14$ relativ klein. Die aktuelle Studienlage auf diesem Gebiet ist sehr dünn, daher wäre es sinnvoll, diese Korrelation durch eine Studie mit einem deutlich größeren Kollektiv zu untersuchen.

Neben der Korrelation der einzelnen diagnostischen Methoden untersucht diese Arbeit auch das Befallsmuster und eine mögliche Veränderung im Verlauf. Es gibt wenige andere Quellen, die Daten zur Veränderung des Befallsmusters im Rahmen einer Nachuntersuchung ermittelt haben. Vergleicht man diese aber mit den hier gewonnenen Ergebnissen, so zeigt sich ein deutlicher Unterschied.

Die Änderungsrate bei Morbus Crohn beträgt in der Oberpfalzkohorte bei einer mittleren Beobachtungszeit von knapp 2 Jahren 27.3% (Progression und Regression des Befalls). In einer Arbeit aus Belgien von 2001 zeigte sich eine Befallsmusteränderung nach fünf Jahren von 7.9% und nach zehn Jahren von 16.9%[101], in der schwedischen IBSEN-Studie von 2007 kam es innerhalb von 5 Jahren in 13.5% der Fälle zu einer Veränderung des Befallsmusters[100]. Auch in einer ungarischen Arbeit von 2013 zeigt sich die Änderungsrate mit 8.9% (mittlere Beobachtungszeit 13 Jahre) deutlich unter der Rate, die in der vorliegenden Studie ermittelt wurde[110]. Im Gegensatz dazu steht eine französische Studie von 2008. Sie untersuchte Morbus Crohn Patienten bei Kindern und Jugendlichen mit einem Alter von unter 17 Jahren zum Diagnosezeitpunkt. Bei einer mittleren Beobachtungszeit von sieben Jahren zeigte sich eine Progressionsrate von 31% [111]. Diese liegt wiederum deutlich über der Progressionsrate von 16.9% in dieser der vorliegenden Arbeit. Hierbei muss allerdings berücksichtigt werden, dass durch die Begrenzung auf Kinder und Jugendliche nicht die Änderungsrate einer Gesamtbevölkerung abgebildet wurde.

Insgesamt lässt sich also für die Oberpfalzkohorte feststellen, dass die Änderungsrate im Vergleich deutlich höher liegt als in anderen populationsbasierten Studien. Unter der Annahme, dass die Progression der Erkrankung mit fortschreitender Erkrankungsdauer zunimmt, die mittlere Beobachtungszeit in dieser Studie mit zwei Jahren aber deutlich unter den Werten der anderen Arbeiten liegt, verstärkt sich diese Erkenntnis.

Ein Erklärungsversuch für diese unterschiedlichen Änderungsraten findet sich auch im Studiendesign. Bis auf die norwegische IBSEN-Studie, die ähnlich unserer Arbeit ein populationsbasiertes Setting aufweist, das sowohl Patienten in tertiären Versorgungszentren als auch Patienten, die sich in hausärztlicher Grundversorgung befinden, miteinschließt, unterscheiden sich die anderen Studien deutlich in ihrem Design. So sind dort die Patienten nahezu ausschließlich in einem einzigen tertiären Versorgungszentrum behandelt und überwacht worden. Da in unserer Studie nicht alle Patienten ausschließlich von gastroenterologischen Spezialisten bzw. in gastroenterologischen Zentren therapiert werden, kann spekuliert werden, dass insbesondere Patienten in klinischer Remission lediglich anhand klinischer Parameter überwacht wurden. Somit ist insbesondere bei diesen Patienten im Falle einer

fortbestehenden intestinalen Inflammation ohne klinisches Korrelat eine höhere Progressionsrate hinsichtlich des Befallsmusters erklärbar.

Wie schon in der Einleitung erwähnt, gibt es für die Entstehung von CED verschiedene Risikofaktoren. So zeigte sich in mehreren Studien vor allem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Morbus Crohn bei Rauchern und CED in der Familie[64, 65].

Natürlich stellt sich dann auch die Frage, ob es verschiedene Einflussfaktoren gibt, die eine Progression bzw. Veränderung des Befallsmusters im Krankheitsverlauf beeinflussen.

Es zeigt sich allerdings, dass sich weder bei Verlaufsfällen mit Morbus Crohn noch bei nachuntersuchten Patienten mit Colitis ulcerosa ein deutliches relatives Risiko für einen der potentiellen Einflussfaktoren ergibt. Statistisch signifikant ($p=0.05$) ist lediglich ein leicht erhöhtes Risiko ($RR=1.24$) für eine voranschreitende Progression bei MC-Patienten, wenn eine Einnahme von Steroiden therapeutisch notwendig wurde. Eine schlechte Prognose für Patienten mit steroidpflichtiger MC-Therapie beschreiben Loly et al. in einer Studie von 2008[112]. In einer Arbeit von Sands et al. aus dem Jahr 2003 zeigt sich ein erhöhtes Risiko für eine Operation in den ersten drei Jahren nach Diagnose ($OR\ 3.79$)[113]. In mehreren Studien[113-115] konnte ein Zusammenhang zwischen Rauchen und der Krankheitsprogression festgestellt werden. Dies konnte in dieser Arbeit nicht bestätigt werden ($RR=1.11\ [0.67-1.83]$). Aber auch in einer holländischen Studie aus dem Jahr 2011 stellte sich Rauchen nicht als Risikofaktor für einen schlimmeren Krankheitsverlauf dar[116].

Das Ergebnis, dass die familiäre Disposition kein Risikofaktor für eine Progression der Erkrankung ist, wird durch andere Arbeiten untermauert [117, 118]. Auch extraintestinale Manifestationen scheinen kein Risikofaktor ($RR=0.97\ [0.60-1.55]$) für ein Voranschreiten der Erkrankung zu sein. Bei einer Studie aus den USA zeigte sich ebenfalls, dass weder das Auftreten eines Erythema nodosum oder eines Pyoderma gangraenosum mit einem schwereren Krankheitsverlauf assoziiert ist[119].

Schaut man sich die potentiellen Einflussfaktoren für eine Progression bei Colitis ulcerosa an, sieht man, dass keiner der Faktoren ein erhöhtes Risiko für eine weitere Ausbreitung des Befalls darstellt. Auch wenn es statistisch als nicht signifikant eingestuft wird, zeigt sich beim Rauchen sogar eine protektive Einflussnahme ($RR=0.42\ [0.07-2.55]$).

Einen protektiven Einfluss des Rauchens auf den Verlauf beschreiben auch andere Arbeiten. In einer italienischen, retrospektiven Studie aus dem Jahr 2000 mit einem Kollektiv von 273 Patienten zeigte sich ein niedrigeres Risiko für eine Progression bei Rauchern im Gegensatz zu Nichtrauchern. Insgesamt kam es bei 27.1% zu einer Befallsausdehnung nach proximal. Bei Rauchern war dies nur bei 4.6% der Fall[120]. In einer französischen Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Nichtraucher mit distalem Befall bei Erstdiagnose für die Entwicklung einer Pancolitis im Verlauf (26% der Nichtraucher entwickelten eine Pancolitis, bei den Rauchern waren es nur 14%)[121]. Mehrere Studien haben außerdem gezeigt, dass Rauchen auch einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von Colitis ulcerosa hat. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2006, die 13 Studien einschloss, die das Rauchen als Einflussfaktor zur Entstehung von Colitis ulcerosa untersuchten, zeigte sich insgesamt ein protektiver Einfluss des Rauchens im Vergleich zur Kontrollgruppe (OR=0.58 [0.45-0.75])[122]. Insgesamt lässt sich feststellen, dass im Bereich des Morbus Crohn die Einnahme von Steroiden und das Rauchen als Risikofaktor für eine Progression im Sinne einer Ausweitung des Befallsmusters gesehen werden können, wobei sich Zweites in dieser Studie nicht herausgestellt hat. Im Bereich der Colitis ulcerosa scheint das Rauchen einen protektiven Faktor darzustellen. Dies gilt sowohl für die Entstehung der Erkrankung als auch für die Progression im Verlauf.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: In der Diagnostik von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen gibt es keinen einzelnen eindeutig festgelegten Goldstandard. Ziel dieser Studie ist es, die drei apparativen Säulen der CED-Diagnostik (makroskopische Befundung mittels endoskopischem Verfahren, histologische Beurteilung und radiologische Untersuchung mittels MRT) hinsichtlich ihrer Übereinstimmung zu überprüfen und eventuelle Korrelationen herauszuarbeiten. Da sowohl Daten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch im weiteren Verlauf gesammelt wurden, kann in dieser Arbeit das Befallsmuster der CED auch im Verlauf beurteilt werden.

Außerdem werden mögliche Risikofaktoren in Bezug auf die Befallsprogression untersucht.

Methoden: Alle Patienten, die in der Region Oberpfalz zwischen dem 1. Januar 2004 und dem 6. März 2010 mit der Erstdiagnose einer CED gemeldet und erfasst wurden, sind in diese Studie aufgenommen worden. Grundlage der hier zusammengetragenen Daten bilden standardisierte Fragebögen, die sowohl vom behandelnden Arzt als auch vom Patienten selbst zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ausgefüllt wurden. Des Weiteren erfolgte die Datenerfassung der für diese Arbeit notwendigen Informationen mittels Überprüfung der Patientenakten am Universitätsklinikum Regensburg sowie der Erfassung der Daten von extern behandelten Patienten durch einen weiteren standardisierten Fragebogen. Dieser beinhaltete neben Informationen zum Befallsmuster zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie im Verlauf auch Daten über mögliche Risikofaktoren und den sozialen und demografischen Hintergrund.

Ergebnisse: Von den 482 CED-Patienten litten bei Erstdiagnose 297 an Morbus Crohn, 173 an Colitis ulcerosa und bei 12 wurde eine Colitis indeterminata diagnostiziert. Bei der Beurteilung der Übereinstimmung des Befallsmusters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zeigt sich bei MC-Patienten bei makroskopischem Befund als Goldstandard eine Sensitivität der histologischen Untersuchungsergebnisse von 94% vs. 67% Sensitivität der MR-Tomographie. Im Bereich des terminalen Ileums liegt die Sensitivität

der MRT-Untersuchung mit 88% am höchsten. Bei der Spezifität ergibt sich ein Bild von 92% bei der histologischen Untersuchung vs. 95% bei der MR-Tomographie. Bei der Frage nach der Übereinstimmung zwischen allen drei Untersuchungstechniken ergibt sich ein Kappakoeffizient κ von 0,561 ($p \leq 0,01$). Bei CU-Patienten ergibt sich ein Übereinstimmungswert κ von 1,000 ($p \leq 0,01$).

Zu einer Befallsmusteränderung im Sinne einer Progression kam es bei MC-Patienten in 16,8%, bei CU-Patienten in 9,7% der Fälle.

Für MC zeigt sich kein nennenswert erhöhtes relatives Risiko für eine Veränderung des Befallsmusters durch einen der potentiellen Einflussfaktoren. Auch bei CU ist dies der Fall. Einzige Ausnahme ist ein Trend hinsichtlich eines protektiven Einflusses eines Nikotinkonsums bei CU-Patienten (RR 0.42, [0.07-2.55]), allerdings ist dieser Faktor nicht statistisch signifikant ($p=0,26$).

Schlussfolgerung: Durch die gute Vergleichbarkeit sowohl der Patientencharakteristika als auch der Befallsmusterverteilung mit vielen anderen Studien eignet sich die Oberpfalzkohorte sehr gut, um die diagnostischen Methoden miteinander zu vergleichen und Befallsmusteränderungen im Verlauf und deren potentiellen Einflussfaktoren zu untersuchen. Die Daten dieser Studie zeigen, dass bei der Lokalisation des Befallsmusters die Übereinstimmung des makroskopischen und histologischen Untersuchungsergebnisses am größten ist. Die MRT-Untersuchung weist im Vergleich eine niedrige Sensitivität auf. Bei Befall im Bereich des terminalen Ileums kann sie jedoch eine sinnvolle Alternative darstellen, in anderen Abschnitten sind die makroskopische und histologische Diagnostik aber unerlässlich. Deshalb ist eine MRT-Untersuchung als alleinige diagnostische Methode bei der Erstdiagnose einer CED nicht geeignet, dient aber sicherlich als gute Ergänzung in einzelnen Segmenten wie dem terminalen Ileum. Zudem bleibt sie der Goldstandard bei der Bewertung endoskopisch nicht erreichbarer Regionen im Dünndarm. Risikofaktoren für die Progression einer CED scheinen sich durch unterschiedliche Studienergebnisse nicht eindeutig herauszustellen. Dies zeigt sich auch in dieser Arbeit. Eine Ausnahme scheint ein Trend hinsichtlich eines protektiven Einflusses von Nikotin bei der Progression der CU zu sein.

6. Literaturverzeichnis

1. Loftus, E.V., Jr., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1504-17.
2. Bernstein, C.N., et al., *The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(7): p. 1559-68.
3. Wilson, J., et al., *High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study*. Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(9): p. 1550-6.
4. Lapidus, A., *Crohn's disease in Stockholm County during 1990-2001: an epidemiological update*. World J Gastroenterol, 2006. **12**(1): p. 75-81.
5. Vind, I., et al., *Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: a population-based study from the Danish Crohn colitis database*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(6): p. 1274-82.
6. Loftus, C.G., et al., *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(3): p. 254-61.
7. Shivananda, S., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD)*. Gut, 1996. **39**(5): p. 690-7.
8. Brandes, J.W. and H. Lorenz-Meyer, *[Epidemiologic aspects of Crohn regional enterocolitis and ulcerative colitis in Marburg/Lahn (West Germany) between 1962 and 1975]*. Z Gastroenterol, 1983. **21**(2): p. 69-78.
9. Timmer, A., B. Breuer-Katschinski, and H. Goebell, *Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany*. Inflamm Bowel Dis, 1999. **5**(2): p. 79-84.
10. Goebell, H., et al., *A prospective analysis of the incidence and prevalence of Crohn's disease in an urban population in Germany*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1994. **6**(11): p. 1039-1046.
11. Daiss, W., M. Scheurlen, and H. Malchow, *Epidemiology of inflammatory bowel disease in the county of Tübingen (West Germany)*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1989. **170**: p. 39-43; discussion 50-5.
12. Ott, C., et al., *The incidence of inflammatory bowel disease in a rural region of Southern Germany: a prospective population-based study*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2008. **20**(9): p. 917-23.
13. Timmer, A. and H. Goebell, *Incidence of ulcerative colitis, 1980-1995--a prospective study in an urban population in Germany*. Z Gastroenterol, 1999. **37**(11): p. 1079-84.

14. Dirks, E., et al., [*Prospective study of the incidence and prevalence of ulcerative colitis in a large urban population in Germany (western Ruhr area)*]. *Z Gastroenterol*, 1994. **32**(6): p. 332-7.
15. Prideaux, L., et al., *Inflammatory bowel disease in Asia: A systematic review*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012. **27**(8): p. 1266-80.
16. Morita, N., et al., *Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991*. *J Gastroenterol*, 1995. **30** **Suppl 8**: p. 1-4.
17. Yao, T., T. Matsui, and N. Hiwatashi, *Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology*. *Dis Colon Rectum*, 2000. **43**(10 Suppl): p. S85-93.
18. Yang, S.K., et al., *Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: a KASID study*. *Inflamm Bowel Dis*, 2008. **14**(4): p. 542-9.
19. Leong, R.W., J.Y. Lau, and J.J. Sung, *The epidemiology and phenotype of Crohn's disease in the Chinese population*. *Inflamm Bowel Dis*, 2004. **10**(5): p. 646-51.
20. Shin, D.H., et al., *Increasing incidence of inflammatory bowel disease among young men in Korea between 2003 and 2008*. *Dig Dis Sci*, 2011. **56**(4): p. 1154-9.
21. Asakura, H., et al., *Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis?* *J Gastroenterol Hepatol*, 2008. **23**(12): p. 1794-801.
22. De Dombal, F.T., *Ulcerative colitis: definition, historical background, aetiology, diagnosis, natural history and local complications*. *Postgrad Med J*, 1968. **44**(515): p. 684-92.
23. Kaser, A., S. Zeissig, and R.S. Blumberg, *Inflammatory bowel disease*. *Annu Rev Immunol*, 2010. **28**: p. 573-621.
24. Fiocchi, C., *Future of IBD pathogenesis: how much work is left to do?* *Inflamm Bowel Dis*, 2008. **14** **Suppl 2**: p. S145-7.
25. Ogura, Y., et al., *A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease*. *Nature*, 2001. **411**(6837): p. 603-6.
26. Hugot, J.P., et al., *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease*. *Nature*, 2001. **411**(6837): p. 599-603.
27. Inohara, N., et al., *Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(8): p. 5509-12.
28. Hampe, J., et al., *A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1*. *Nat Genet*, 2007. **39**(2): p. 207-11.

29. Rioux, J.D., et al., *Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis*. Nat Genet, 2007. **39**(5): p. 596-604.
30. Parkes, M., et al., *Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility*. Nat Genet, 2007. **39**(7): p. 830-2.
31. Collazo, C.M., et al., *Inactivation of LRG-47 and IRG-47 reveals a family of interferon gamma-inducible genes with essential, pathogen-specific roles in resistance to infection*. J Exp Med, 2001. **194**(2): p. 181-8.
32. Duerr, R.H., et al., *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene*. Science, 2006. **314**(5804): p. 1461-3.
33. Cargill, M., et al., *A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes*. Am J Hum Genet, 2007. **80**(2): p. 273-90.
34. Wellcome Trust Case Control, C., et al., *Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants*. Nat Genet, 2007. **39**(11): p. 1329-37.
35. Franke, A., et al., *Genome-wide meta-analysis increases to 71 the number of confirmed Crohn's disease susceptibility loci*. Nat Genet, 2010. **42**(12): p. 1118-25.
36. Anderson, C.A., et al., *Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47*. Nat Genet, 2011. **43**(3): p. 246-52.
37. Frank, D.N., et al., *Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(34): p. 13780-5.
38. Manichanh, C., et al., *Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach*. Gut, 2006. **55**(2): p. 205-11.
39. Gophna, U., et al., *Differences between tissue-associated intestinal microfloras of patients with Crohn's disease and ulcerative colitis*. J Clin Microbiol, 2006. **44**(11): p. 4136-41.
40. Ott, S.J., et al., *Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease*. Gut, 2004. **53**(5): p. 685-93.
41. Abubakar, I., et al., *Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from patients with Crohn's disease using nucleic acid-based techniques: a systematic review and meta-analysis*. Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(3): p. 401-10.
42. Selby, W., et al., *Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease*. Gastroenterology, 2007. **132**(7): p. 2313-9.

43. Kotlowski, R., et al., *High prevalence of Escherichia coli belonging to the B2+D phylogenetic group in inflammatory bowel disease*. Gut, 2007. **56**(5): p. 669-75.
44. Rolhion, N. and A. Darfeuille-Michaud, *Adherent-invasive Escherichia coli in inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(10): p. 1277-83.
45. Elson, C.O., et al., *Experimental models of inflammatory bowel disease reveal innate, adaptive, and regulatory mechanisms of host dialogue with the microbiota*. Immunol Rev, 2005. **206**: p. 260-76.
46. Irvine, E.J. and J.K. Marshall, *Increased intestinal permeability precedes the onset of Crohn's disease in a subject with familial risk*. Gastroenterology, 2000. **119**(6): p. 1740-4.
47. Buhner, S., et al., *Genetic basis for increased intestinal permeability in families with Crohn's disease: role of CARD15 3020insC mutation?* Gut, 2006. **55**(3): p. 342-7.
48. May, G.R., L.R. Sutherland, and J.B. Meddings, *Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn's disease?* Gastroenterology, 1993. **104**(6): p. 1627-32.
49. Ramasundara, M., et al., *Defensins and inflammation: the role of defensins in inflammatory bowel disease*. J Gastroenterol Hepatol, 2009. **24**(2): p. 202-8.
50. Niess, J.H., *Role of mucosal dendritic cells in inflammatory bowel disease*. World J Gastroenterol, 2008. **14**(33): p. 5138-48.
51. Hart, A.L., et al., *Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2005. **129**(1): p. 50-65.
52. Matricon, J., N. Barnich, and D. Ardid, *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease*. Self Nonself, 2010. **1**(4): p. 299-309.
53. Stallmach, A., et al., *Induction and modulation of gastrointestinal inflammation*. Immunol Today, 1998. **19**(10): p. 438-41.
54. Brown, S.J. and L. Mayer, *The immune response in inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(9): p. 2058-69.
55. Bamias, G., et al., *The Th1 immune pathway as a therapeutic target in Crohn's disease*. Curr Opin Investig Drugs, 2003. **4**(11): p. 1279-86.
56. Targan, S.R. and L.C. Karp, *Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis*. Immunol Rev, 2005. **206**: p. 296-305.
57. Fujino, S., et al., *Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease*. Gut, 2003. **52**(1): p. 65-70.
58. Mangan, P.R., et al., *Transforming growth factor-beta induces development of the T(H)17 lineage*. Nature, 2006. **441**(7090): p. 231-4.

59. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size*. BMJ, 1989. **299**(6710): p. 1259-60.
60. Feeney, M.A., et al., *A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2002. **14**(5): p. 529-34.
61. Klement, E., et al., *Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis*. Am J Clin Nutr, 2004. **80**(5): p. 1342-52.
62. Luther, J., et al., *Association between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review of the literature*. Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(6): p. 1077-84.
63. Weinstock, J.V. and D.E. Elliott, *Helminths and the IBD hygiene hypothesis*. Inflamm Bowel Dis, 2009. **15**(1): p. 128-33.
64. Bernstein, C.N., et al., *A population-based case control study of potential risk factors for IBD*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(5): p. 993-1002.
65. Geary, R.B., et al., *Population-based cases control study of inflammatory bowel disease risk factors*. J Gastroenterol Hepatol, 2010. **25**(2): p. 325-33.
66. Cornish, J.A., et al., *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Am J Gastroenterol, 2008. **103**(9): p. 2394-400.
67. Sakamoto, N., et al., *Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan*. Inflamm Bowel Dis, 2005. **11**(2): p. 154-63.
68. Amre, D.K., et al., *Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(9): p. 2016-25.
69. Geerling, B.J., et al., *Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(4): p. 1008-13.
70. Reif, S., et al., *Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease*. Gut, 1997. **40**(6): p. 754-60.
71. Hoffmann, J.C., et al., *[Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of Crohn's disease]*. Z Gastroenterol, 2008. **46**(9): p. 1094-146.
72. Dignass, A., et al., *[Updated German guideline on diagnosis and treatment of ulcerative colitis, 2011]*. Z Gastroenterol, 2011. **49**(9): p. 1276-341.
73. Stange, E.F., et al., *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis, 2008. **2**(1): p. 1-23.
74. Van Assche, G., et al., *The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis*. J Crohns Colitis, 2010. **4**(1): p. 7-27.

75. Sands, B.E., *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation*. Gastroenterology, 2004. **126**(6): p. 1518-32.
76. Lennard-Jones, J.E. and S. Shivananda, *Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe*. EC-IBD Study Group. Eur J Gastroenterol Hepatol, 1997. **9**(4): p. 353-9.
77. Baumgart, D.C. and W.J. Sandborn, *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies*. Lancet, 2007. **369**(9573): p. 1641-57.
78. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2004. **10**(5): p. 661-5.
79. D'Haens, G., et al., *Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2012.
80. Issa, M., et al., *Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(3): p. 345-51.
81. Horsthuis, K., et al., *Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies*. Radiology, 2008. **247**(1): p. 64-79.
82. Koh, D.M., et al., *MR imaging evaluation of the activity of Crohn's disease*. AJR Am J Roentgenol, 2001. **177**(6): p. 1325-32.
83. Wold, P.B., et al., *Assessment of small bowel Crohn disease: noninvasive peroral CT enterography compared with other imaging methods and endoscopy--feasibility study*. Radiology, 2003. **229**(1): p. 275-81.
84. Masselli, G., et al., *Comparison of MR enteroclysis with MR enterography and conventional enteroclysis in patients with Crohn's disease*. Eur Radiol, 2008. **18**(3): p. 438-47.
85. Voderholzer, W.A., et al., *Small bowel involvement in Crohn's disease: a prospective comparison of wireless capsule endoscopy and computed tomography enteroclysis*. Gut, 2005. **54**(3): p. 369-73.
86. Golder, S.K., et al., *Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease*. Int J Colorectal Dis, 2006. **21**(2): p. 97-104.
87. Potthast, S., et al., *Ultrasound and magnetic resonance imaging in Crohn's disease: a comparison*. Eur Radiol, 2002. **12**(6): p. 1416-22.
88. Bentley, E., et al., *How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop*. J Clin Pathol, 2002. **55**(12): p. 955-60.
89. Dejaco, C., et al., *Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis*. Endoscopy, 2003. **35**(12): p. 1004-8.

90. Gasche, C., et al., *A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998*. *Inflamm Bowel Dis*, 2000. **6**(1): p. 8-15.
91. Cohen, J., *A Coefficient of Agreement for Nominal Scales*. *Educational and Psychological Measurement*, 1960. **20**(1): p. 37-46.
92. Moum, B., et al., *Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists*. *Scand J Gastroenterol*, 1996. **31**(4): p. 355-61.
93. Bernstein, C.N., et al., *Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study*. *Am J Epidemiol*, 1999. **149**(10): p. 916-24.
94. Sincic, B.M., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study*. *Scand J Gastroenterol*, 2006. **41**(4): p. 437-44.
95. Munkholm, P., et al., *Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence*. *Scand J Gastroenterol*, 1992. **27**(7): p. 609-14.
96. Colombel, J.F., et al., *Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families*. *Gastroenterology*, 1996. **111**(3): p. 604-7.
97. Loftus, E.V., Jr., et al., *Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival*. *Gastroenterology*, 1998. **114**(6): p. 1161-8.
98. Loftus, E.V., Jr., et al., *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival*. *Gut*, 2000. **46**(3): p. 336-43.
99. Veloso, F.T., et al., *Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity*. *Inflamm Bowel Dis*, 2001. **7**(4): p. 306-13.
100. Henriksen, M., et al., *Clinical course in Crohn's disease: results of a five-year population-based follow-up study (the IBSEN study)*. *Scand J Gastroenterol*, 2007. **42**(5): p. 602-10.
101. Louis, E., et al., *Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease*. *Gut*, 2001. **49**(6): p. 777-82.
102. Van Limbergen, J., et al., *Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2008. **135**(4): p. 1114-22.
103. de Bie, C.I., et al., *Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUROKIDS Registry*. *Inflamm Bowel Dis*, 2013. **19**(2): p. 378-85.
104. Farmer, R.G., K.A. Easley, and G.B. Rankin, *Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients*. *Dig Dis Sci*, 1993. **38**(6): p. 1137-46.

105. Grand, D.J., et al., *MR enterography correlates highly with colonoscopy and histology for both distal ileal and colonic Crohn's disease in 310 patients*. Eur J Radiol, 2012. **81**(5): p. e763-9.
106. Lee, S.S., et al., *Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques*. Radiology, 2009. **251**(3): p. 751-61.
107. Siddiki, H.A., et al., *Prospective comparison of state-of-the-art MR enterography and CT enterography in small-bowel Crohn's disease*. AJR Am J Roentgenol, 2009. **193**(1): p. 113-21.
108. Ashby, D., *Practical statistics for medical research*. Douglas G. Altman, Chapman and Hall, London, 1991. No. of pages: 611. Price: £32.00. Statistics in Medicine, 1991. **10**(10): p. 1635-1636.
109. Gallego, J.C., et al., *Ileal Crohn's disease: MRI with endoscopic correlation*. Eur J Radiol, 2011. **80**(2): p. e8-12.
110. Lovasz, B.D., et al., *Evolution of disease phenotype in adult and pediatric onset Crohn's disease in a population-based cohort*. World J Gastroenterol, 2013. **19**(14): p. 2217-26.
111. Vernier-Massouille, G., et al., *Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study*. Gastroenterology, 2008. **135**(4): p. 1106-13.
112. Loly, C., J. Belaiche, and E. Louis, *Predictors of severe Crohn's disease*. Scand J Gastroenterol, 2008. **43**(8): p. 948-54.
113. Sands, B.E., et al., *Risk of early surgery for Crohn's disease: implications for early treatment strategies*. Am J Gastroenterol, 2003. **98**(12): p. 2712-8.
114. Cosnes, J., et al., *Effects of cigarette smoking on the long-term course of Crohn's disease*. Gastroenterology, 1996. **110**(2): p. 424-31.
115. Romberg-Camps, M.J., et al., *Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease*. Am J Gastroenterol, 2009. **104**(2): p. 371-83.
116. van der Heide, F., et al., *Effects of active and passive smoking on Crohn's disease and ulcerative colitis in a cohort from a regional hospital*. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011. **23**(3): p. 255-61.
117. Henriksen, M., et al., *Are there any differences in phenotype or disease course between familial and sporadic cases of inflammatory bowel disease? Results of a population-based follow-up study*. Am J Gastroenterol, 2007. **102**(9): p. 1955-63.
118. Carbonnel, F., et al., *Crohn's disease severity in familial and sporadic cases*. Gut, 1999. **44**(1): p. 91-5.
119. Farhi, D., et al., *Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients*. Medicine (Baltimore), 2008. **87**(5): p. 281-93.

120. Meucci, G., et al., *The natural history of ulcerative proctitis: a multicenter, retrospective study. Gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII)*. Am J Gastroenterol, 2000. **95**(2): p. 469-73.
121. Mokbel, M., et al., *[Effect of smoking on the long-term course of ulcerative colitis]*. Gastroenterol Clin Biol, 1998. **22**(11): p. 858-62.
122. Mahid, S.S., et al., *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. Mayo Clin Proc, 2006. **81**(11): p. 1462-71.

7. Anhang

7.1 Fragebogen

Fragebogen zum Befallsmuster von CED in der Oberpfalz

Patientenname:
Geburtsdatum:
Datum der Erstdiagnose:

Erstdiagnose:

Morbus Crohn Colitis Ulcerosa Indeterminante Colitis

Lokalisation bei Erstdiagnose:

Morbus Crohn: Term. Ileum Colon Colon+Ileum Oberer GI-Tr.
Colitis Ulcerosa: Proktitis nur links subtotal Pancolitis

Gibt es eine Histologie bei Erstdiagnose? ja nein

Wenn ja, welche Lokalisation lag vor?

Morbus Crohn: Term. Ileum Colon Colon+Ileum Oberer GI-Tr.
Colitis Ulcerosa: Proktitis nur links subtotal Pancolitis

Wurde eine MR-Tomographie bei Erstdiagnose gemacht? ja nein

Wenn ja, welche Lokalisation lag vor?

Morbus Crohn: Term. Ileum Colon Colon+Ileum Oberer GI-Tr.
Colitis Ulcerosa: Proktitis nur links subtotal Pancolitis

Gab es eine Nachuntersuchung? (ca. 1 Jahr nach ED) ja nein

Wenn ja, Datum der Untersuchung:

Wenn es eine Nachuntersuchung gab, welche Lokalisation lag vor?

Morbus Crohn: Term. Ileum Colon Colon+Ileum Oberer GI-Tr.
Colitis Ulcerosa: Proktitis nur links subtotal Pancolitis

Gibt es eine MR-Tomographie von der Nachuntersuchung? ja nein

Wenn ja, welche Lokalisation lag vor?

Morbus Crohn: Term. Ileum Colon Colon+Ileum Oberer GI-Tr.
Colitis Ulcerosa: Proktitis nur links subtotal Pancolitis

- | | | |
|--|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Hat der Patient jemals Steroide genommen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Hat der Patient jemals Azathioprin genommen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Hat der Patient jemals Anti-TNF- α Präparate genommen?
(z.B. Infliximab, Adalimumab) | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| War der Patient jemals in Remission? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Hatte der Patient jemals extraintestinale Manifestationen? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Liegt eine familiäre Disposition vor? | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Allgemeine Daten zum Patienten: | | |
| Raucher | <input type="checkbox"/> ja | <input type="checkbox"/> nein |
| Familienstand | <input type="checkbox"/> ledig | <input type="checkbox"/> verheiratet |
| | <input type="checkbox"/> geschieden | <input type="checkbox"/> verwitwet |

7.2 Curriculum vitae

Thomas Simon FRENGER



Geboren am 25. September 1987 in Rottweil

Nationalität: deutsch

Familienstand: ledig

Neptunstrasse 6
8280 Kreuzlingen
Schweiz

Tel.: +49 176 634 971 94

Email: thomas_frenger@web.de

Studium und Schulbildung

Juli 1997 – Juni
2006

Gymnasium | Albertus-Magnus-Gymnasium, Rottweil

Oktober 2006 – Juni
2013

Studium der Humanmedizin | Universität Regensburg
(Note „gut“)

Praktische Erfahrungen

Berufliche Tätigkeit

Mai 2014 –
aktuell

Assistenzarzt in der Klinik für Orthopädie und Traumatologie, Kantonsspital Frauenfeld, Schweiz

Praktisches Jahr

August 2011 –
Dezember 2011

Innere Medizin, Addington Hospital, Nelson R Mandela Medical School, University of Kwazulu Natal, Durban, Südafrika
(16 Wochen)

Dezember 2011 – April
2012

Orthopädie, Asklepios Klinikum Bad Abbach, orthopädisches Lehrkrankenhaus der Universität Regensburg
(16 Wochen)

April 2012 – Juni
2012

Chirurgie/Orthopädie, Kantonsspital Winterthur, Schweiz
(8 Wochen)

Juni 2012 – Juli
2012

Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg
(8 Wochen)

Weitere prägende Erfahrungen

November 2010 –
Dezember 2012

Studentische Hilfskraft als Op-Assistenz in der Orthopädie der
Asklepiosklinik Bad Abbach

Ehrenamtliches Engagement

Übungsleitertätigkeit beim TSV Göllsdorf
D-Kampfrichterlizenz des Schwäbischen Turnerbundes

Qualifikationen

Computerkenntnisse

Microsoft Office: Excel, Powerpoint, Word
SPSS
Irfan View

Fremdsprachen

Englisch | Sehr gute Kenntnisse in Wort und Schrift
Französisch | Grundkenntnisse

Wahlkurs

Sportmedizin

Interessen

Kunstturnen, Outdoor-Sport (Mountainbiken, Snowboarden, Wandern), Kochen,
Reisen, Lesen

7.3 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich bedanke mich bei Frau Prof. Dr. med. M. Müller-Schilling sowie Herrn Prof. Dr. med. J. Schölmerich für die Möglichkeit der Durchführung dieser Promotionsarbeit in der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Regensburg.

Herrn Prof. Dr. med. Florian Obermeier danke ich für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Gutachtens.

Mein herzlicher Dank gilt Frau Dr. med. Claudia Ott, Oberärztin der Gastroenterologie in der Klinik für Innere Medizin I der Universitätsklinik Regensburg, für die Bereitschaft, die fakultätsinterne Betreuung und Vertretung dieser Arbeit zu übernehmen. Besonders danke ich ihr für die freundliche und engagierte Betreuung während der Anfertigung der Dissertation sowie für die Unterstützung und die zahlreichen Anregungen bei der Klärung von Problemen.

Besonderer Dank gilt auch Frau Angela Taksas, Medizindokumentarin aus der Medizinischen Abteilung I, die mir bei der Sichtung der Patientenakten behilflich war und mir sehr viel Arbeit abgenommen hat.

Abschließend möchte ich mich noch von ganzem Herzen bei meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, und meiner Freundin Carmen bedanken. Ohne ihre dauernde Unterstützung während Studium und Promotion wären diese nicht möglich gewesen.

7.4 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungspersonen (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift