

Diplomarbeit

Häufigkeit chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Patienten mit perianaler Abszess- oder Fisteloperation

eingereicht von

Christian Zenz

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor(in) der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an den

Universitätskliniken für Innere Medizin und Chirurgie

Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie

Klinische Abteilung für Allgemeinchirurgie

unter der Anleitung von

Univ.-Doz. Dr. Heimo Wenzl

Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Peter Kornprat

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die, den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen, als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 21.05.2015

Christian Zenz eh

Gleichheitsgrundsatz

Um den Lesefluss in dieser Arbeit nicht zu behindern, wurde auf die explizite Nennung beider Geschlechter verzichtet. Es wurde hier die männliche Form verwendet. Sofern nicht explizit erwähnt bezieht sich der Inhalt dieser Arbeit auf beide Geschlechter.

Danksagung

Der größte Dank gilt **Univ.-Doz. Dr. Heimo Wenzl**, seiner fachlichen und menschlichen Betreuung meiner Diplomarbeit und seinem unermüdlichen Einsatz. Er hatte immer ein offenes Ohr für mich und unterstützte mich vom Anfang bis zum Ende in allen möglichen Belangen. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen. Danke!

Weiters möchte ich mich bei meinem Zweitbetreuer **Assoz. Prof. Priv.-Doz. Dr. Peter Kornprat** bedanken, der den chirurgischen Part der Diplomarbeit betreute.

Außerdem gilt es noch **Prim. Univ.-Prof. Dr. Anton Berger** und **OA Dr. Alexander Szyszkowitz** von den Barmherzigen Brüdern zu danken, die mir eine problemlose Datenerhebung ermöglichten.

Last but not least möchte ich mich noch bei **Univ.-Doz. Dr. Manfred Tillich** bedanken, der mir die MRT Bilder für die Diplomarbeit zu Verfügung stellte.

Inhaltsverzeichnis

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	I
GLEICHHEITSGRUNDSATZ	II
DANKSAGUNG	III
INHALTSVERZEICHNIS	IV
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	IX
TABELLENVERZEICHNIS	XI
ZUSAMMENFASSUNG	XIII
ABSTRACT	XIV
1. EINLEITUNG	1
2. ANATOMISCHE GRUNDLAGEN	2
2.1. Anatomie des Beckenbodens und der Beckenräume	2
2.2. Anatomie des Rektums und benachbarter Strukturen	6
3. ANALE ABSZESSE UND FISTELN	9
3.1. Ätiologie und Epidemiologie analer Abszesse und Fisteln	9
3.2. Anale Abszesse und Fisteln kryptoglandulären Ursprungs	11
3.2.1. Anale Abszesse.....	11
3.2.1.1. <i>Klassifikation</i>	13
3.2.1.2. <i>Klinik und Diagnostik</i>	14
3.2.1.3. <i>Therapie</i>	15
3.2.2. Perianale Fisteln.....	19
3.2.2.1. <i>Klassifikation</i>	19
3.2.2.2. <i>Klinik und Diagnostik</i>	22
3.2.2.3. <i>Therapie</i>	26
3.2.2.4. <i>Postoperativer Verlauf und Komplikationen</i>	32

3.3. Anale Abszesse und Fisteln im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen	33
3.3.1. Anale Abszesse und Fisteln bei Morbus Crohn.....	33
3.3.1.1. <i>Epidemiologie</i>	33
3.3.1.2. <i>Diagnostik, Klinik und Klassifikation</i>	36
3.3.1.3. <i>Einfluss perianaler Läsionen auf den Krankheitsverlauf des Morbus Crohn</i>	38
3.3.1.4. <i>Konservative Therapiemöglichkeiten</i>	40
3.3.1.5. <i>Chirurgische Therapiemöglichkeiten</i>	43
3.3.2. Anale Abszesse und Fisteln bei Colitis ulcerosa	46
4. STUDIENZIELE	47
5. METHODEN	47
5.1. Datensuche und Erstellung des Studienkollektivs	47
5.2. Erhobene und errechnete Parameter	49
5.3. Statistische Auswertung	52
5.4. Ethik	52
6. RESULTATE	53
6.1. Patienten	53
6.2. Postoperative Erstdiagnose einer CED	54
6.3. Vergleich FUP-CED versus FUP-nonCED Kontrollen	56
6.3.1. FUP-CED versus FUP-nonCED Kontrollen.....	57
6.3.2. FUP-MC versus FUP-nonMC Kontrollen.....	60
6.3.3. FUP-CU versus FUP-nonCU Kontrollen	63
7. DISKUSSION	65
7.1. Studienkollektiv	65
7.2. Häufigkeit postoperativer Erstdiagnosen einer CED	67
7.3. Zeitlicher Verlauf postoperativer Erstdiagnosen einer CED	68

7.4. Vergleich der perianalen Läsionen von FUP-MC Patienten versus MC-Patienten aus der Literatur	69
7.5. Stellenwert der CU in der Entwicklung analer Abszesse und Fisteln.....	72
7.6. Prädiktive Faktoren für die Erstdiagnose eines MC nach perianaler Operation	75
7.7. Limitierungen der Studie	76
7.8. Konklusion.....	77
LITERATURVERZEICHNIS.....	78

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung

Bedeutung

a	anno
Abb.	Abbildung
AFP	analer Fistel Plug
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CD	crohn's disease
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankung(en)
cm	Zentimeter
CO	controls
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
d.h.	das heißt
dl	Deziliter
DX-POP	postoperative Diagnose der CED
ESR	erythrocyte sedimentation rate
et al.	und andere
EUA	examination under anaesthesia
EUS	endorektaler Ultraschall
fl	Femtoliter
g	Gramm
GIT	Gastrointestinaltrakt
h	Stunde(n)
IBD	inflammatory bowel disease
IQR	interquartile range
l	Liter
Lig.	Ligamentum
m.	musculus
MC	Morbus Crohn
MCH	mean corpuscular haemoglobin
MCV	mean corpuscular volume
mg	Milligramm
Mm.	Musculi

mm	Millimeter
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Anzahl
OP	Operation
p	p-Wert
pg	Pikogramm
RAF	rectal advancement flap
RCT	randomised controlled trial
SD	Standardabweichung
sog.	sogenannt(e)
STD	sexually transmitted disease
Tab.	Tabelle
TBC	Tuberkulose
u.a.	unter anderem
UC	ulcerative colitis
µl	Mikroliter
v.a.	vor allem
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Darstellung der Beckenräume und Anordnung der Beckenbodenmuskulatur in einem weiblichen Becken.....	3
Abbildung 2:	Beckenbodenmuskulatur der Frau	5
Abbildung 3:	Der intersphinktere Raum	5
Abbildung 4:	Rektum mit Ampulla recti und Canalis analis	6
Abbildung 5:	Darstellung der verschiedenen Abschnitte des Canalis analis	8
Abbildung 6:	Chirurgischer und anatomischer Analkanal.....	8
Abbildung 7:	Häufigkeit analer Fisteln unterschiedlicher Ätiologien.	10
Abbildung 8:	Anatomische Lokalisation unterschiedlicher Analabszesse.....	12
Abbildung 9:	Anatomische Lokalisationen von Hufeisenabszessen.	12
Abbildung 10:	Analabszess bei einem Patienten mit Morbus Crohn.	14
Abbildung 11:	Inzision und Drainage perianaler und ischiorektaler Abszesse.....	16
Abbildung 12:	Häufigkeit von Fisteln bei primärer Abszessoperation.....	18
Abbildung 13:	Lage und Verlauf perianaler Fisteln.	20
Abbildung 14:	Sezernierende perianale Fistel bei einem an Morbus Crohn erkrankten Patienten.	22
Abbildung 15:	Prognostizierte Fistelverläufe nach der Regel von Goodsall und Miles ..	23
Abbildung 16:	MRT einer komplexen perianalen Fistel mit begleitendem Abszess.....	25
Abbildung 17:	MRT einer einfachen perianalen Fistel.....	25
Abbildung 18:	Fistulotomie einer perianalen Fistel.....	27
Abbildung 19:	Eingelegter, lockerer Seton zur Behandlung einer perianalen Fistel	29
Abbildung 20:	Schematische Darstellung eines RAF bei einer rektovaginalen Fistel	31
Abbildung 21:	Der Perianal Disease Activity Index.	37
Abbildung 22:	Selektion der Studienteilnehmer.	48
Abbildung 23:	Zeitlicher Abstand zwischen perianaler Operation und Erstdiagnose einer präoperativ unbekanntem CED.....	55
Abbildung 24:	Anteil der Patienten ohne Erstdiagnose einer CED während des Follow-up nach perianaler Operation (Kaplan-Meier Plot).	55
Abbildung 25:	Übersicht des Studienprofils.	56
Abbildung 26:	Vergleich perianaler Läsionen bei Patienten mit (FUP-CED) und ohne (FUP-nonCED) Erstdiagnose einer CED nach perianaler Operation.....	58

Abbildung 27:	Häufigkeit und Verteilung unterschiedlicher Abszess- und Fisteltypen bei Patienten mit (FUP-CED) und ohne (FUP-nonCED) Erstdiagnose einer CED nach perianaler Operation.	58
Abbildung 28:	Vergleich perianaler Läsionen bei Patienten mit (FUP-MC) und ohne (FUP-nonMC) Erstdiagnose eines MC nach perianaler Operation.	61
Abbildung 29:	Häufigkeit und Verteilung unterschiedlicher Abszess- und Fisteltypen bei Patienten mit (FUP-MC) und ohne (FUP-nonMC) Erstdiagnose eines MC nach perianaler Operation.....	61

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Häufigkeit unterschiedlicher Abszessstypen.....	13
Tabelle 2:	Häufigkeit verschiedener kryptoglandulärer Fisteln.....	21
Tabelle 3:	Häufigkeit perianaler Läsionen bei Patienten mit Morbus Crohn.....	33
Tabelle 4:	Alter und Geschlecht von MC Patienten mit analen Abszessen und Fisteln.....	35
Tabelle 5:	Häufigkeit einer disabling disease bei MC und damit assoziierte Faktoren ..	40
Tabelle 6:	Ergebnisse nach Fistulotomie bei Morbus Crohn Patienten mit einfachen perianalen Fisteln	43
Tabelle 7:	Ergebnisse nach Seton Therapie bei Morbus Crohn Patienten mit komplexen perianalen Fisteln	44
Tabelle 8:	Häufigkeit perianaler Läsionen bei Patienten mit Colitis ulcerosa	46
Tabelle 9:	Bei allen 975 Patienten erhobene und errechnete Parameter.....	49
Tabelle 10:	Bei FUP-CED Patienten und FUP-nonCED Kontrollen erhobene und errechnete Parameter.....	51
Tabelle 11:	Patienten ohne und mit bekannter CED zum Zeitpunkt der perianalen Operation.....	53
Tabelle 12:	NonCED Patienten und Patienten, die während des postoperativen Follow-up die Erstdiagnose einer CED erhielten	54
Tabelle 13:	Vergleich von FUP-CED Patienten mit FUP-nonCED Kontrollen.....	57
Tabelle 14:	Laborwerte FUP-CED versus FUP-nonCED.....	59
Tabelle 15:	Vergleich von FUP-MC Patienten mit FUP-nonMC Kontrollen.....	60
Tabelle 16:	Laborwerte FUP-MC versus FUP-nonMC.....	62
Tabelle 17:	Vergleich von FUP-CU Patienten mit FUP-nonCU Kontrollpatienten	63
Tabelle 18:	Laborwerte FUP-CU versus FUP-nonCU.....	64
Tabelle 19:	Vergleich der Patientenkollektive unterschiedlicher Studien von Patienten mit perianalen Läsionen, mit dieser Studie.....	65
Tabelle 20:	Häufigkeit unterschiedlicher Abszessformen in der Literatur und bei FUP-nonCED Kontrollpatienten dieser Studie.....	66
Tabelle 21:	Häufigkeit unterschiedlicher kryptoglandulärer Fistelformen in der Literatur und bei FUP-nonCED Kontrollpatienten dieser Studie.....	66
Tabelle 22:	Auftreten von perianalen Läsionen bei MC Patienten in zeitlicher Relation zum Auftreten der Grundkrankheit.....	67
Tabelle 23:	Anale Abszesse und Fisteln bei MC Patienten in der Literatur, verglichen mit FUP-MC Patienten dieser Diplomarbeit	69

Tabelle 24: Häufigkeit unterschiedlicher Abszessstypen bei Patienten mit MC in der Literatur und bei FUP-MC Patienten dieser Studie	70
Tabelle 25: Häufigkeit unterschiedlicher Fisteltypen bei Patienten mit MC in der Literatur und bei FUP-MC Patienten dieser Studie	71
Tabelle 26: Komplexität von Fisteln bei MC Patienten in der Literatur und bei FUP-MC Patienten dieser Studie.....	72
Tabelle 27: Vergleich von MC und CU Patienten mit perianalen Läsionen	74

Zusammenfassung

Hintergrund & Ziel

Bis zu einem Drittel der an Morbus Crohn (MC) erkrankten Patienten entwickeln im Laufe der Erkrankung perianale Abszesse oder Fisteln. Auch bei Colitis ulcerosa (CU) kann es zum Auftreten perianaler Läsionen kommen, jedoch viel seltener als bei MC. Etwa 20 - 40% der an MC erkrankten Patienten entwickeln die perianalen Pathologien schon bevor die chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED) überhaupt diagnostiziert wurde. Unbekannt ist jedoch, wie viele Patienten mit Operation einer vermeintlich kryptoglandulären perianalen Fistel bzw. eines Abszesses, eine undiagnostizierte CED haben. Ziel dieser Studie war es herauszufinden, (1) wie viele Patienten mit perianaler Abszess- bzw. Fisteloperation, während des postoperativen Follow-up, die Erstdiagnose einer CED erhalten und (2) Risikofaktoren für die postoperative Erstdiagnose einer CED zu identifizieren.

Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurde nach Patienten gesucht, die sich zwischen 1997 und 2007 an den chirurgischen Abteilungen des Landeskrankenhauses Graz und des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz, Marschallgasse, einer perianalen Abszess- bzw. Fisteloperation unterzogen. Die dabei gefundenen Patienten wurden mit einer bestehenden Liste von sämtlichen in der Steiermark wohnhaften Patienten, mit Erstdiagnose einer CED zwischen 1997 und 2007, verglichen. Patienten, bei denen die perianale Operation der Erstdiagnose einer CED vorausging (FUP-CED), wurden drei, nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollen (FUP-nonCED), ohne CED zugeordnet.

Ergebnisse

Im Zeitraum von 1997 bis 2007 unterzogen sich insgesamt 975 Patienten (73% männlich; Alter 46 ± 14 Jahre) einer Abszess- bzw. Fisteloperation, davon war bei 58 Patienten bereits eine CED bekannt (52 MC, 6 CU). Bei 22 (2,4%) der verbleibenden 917 Patienten, wurde eine präoperativ unbekannte CED (18 MC, 4 CU) 0.1-70 Monate postoperativ (Median; MC 9, CU 24) diagnostiziert. Verglichen mit FUP-nonCED Kontrollen, war eine FUP-CED mit kombinierten Abszessen und Fisteln ($p=0,013$), komplexen Fisteln ($p=0,039$), anatomisch ausgedehnten Abszessformen ($p=0,004$), vermehrtem Auftreten von Rezidiven ($p=0,023$), niedrigem Hämoglobin ($p=0,002$), niedrigem Hämatokrit ($p=0,010$), höheren Thrombozyten ($p=0,001$) und höheren 2h BSG Werten ($p=0,026$), assoziiert.

Diskussion

Zumindest 2,4% aller Patienten mit perianaler Abszess- bzw. Fisteloperation entwickeln postoperativ eine CED. Junges Alter, komplexe anale Abszesse und Fisteln, Rezidive, niedriges Hämoglobin, niedriger Hämatokrit und hohe Thrombozyten und 2h BSG Werte, sind prognostische Parameter eines solchen Verlaufes. Bei Operation perianaler Abszesse und Fisteln sollte daher an das Vorhandensein einer undiagnostizierten CED gedacht werden.

Abstract

Introduction

Many patients with penetrating Crohn's disease (CD) undergo surgery for perianal disease of presumed cryptoglandular etiology before diagnosis of IBD is established.

Aims & Methods

This study aimed for the first time (1) to determine the frequency of postoperative IBD diagnosis (Dx-POP) among patients undergoing surgery for perianal abscess or fistula, and (2) to identify predictive factors for Dx-POP. Patients who underwent surgery for perianal abscess or fistula at two major surgical departments in the city of Graz, Styria, between 1997 and 2007 were searched electronically. Dx-POP patients were identified by a registry containing all patients who received a first diagnosis of IBD between 1997 and 2007 and were residents of Styria. Dx-POP patients were compared with sex- and age-matched non-IBD controls (CO) (ratio 1:3).

Results

Among 975 patients included (73% male; age 46 ± 14 y) 58 had a pre-existing diagnosis of IBD (52 CD, 6 UC). Twenty-two patients received a first diagnosis of IBD (18 CD, 4 UC) 0.1-70 months (median; CD 9, UC 24) after surgery. Age at surgery of patients with and without a first diagnosis of CD during follow-up was 28 ± 9 and 47 ± 14 years, respectively ($p < 0.001$). According to life-table analysis, the cumulative risk of non-IBD patients to receive a diagnosis of IBD within 11 years after surgery was 2.9% (CD 2.5%, UC 0.4%). Compared to CO, Dx-POP was related to combined abscess and fistula ($p = 0.013$), more complex abscess ($p = 0.004$) and fistula ($p = 0.039$), lower hemoglobin ($p = 0.002$), lower hematocrit ($p = 0.010$), higher platelets ($p = 0.001$) and higher ESR ($p = 0.026$).

Conclusion

A small but important fraction of patients operated for perianal abscess or fistula will receive a diagnosis of IBD during follow-up. Young age, more complex perianal disease, low hemoglobin, and high platelets at surgery predict future diagnosis of IBD. Surgeons need to be aware of undiagnosed IBD when operating perianal lesions.

1. Einleitung

Anale Abszesse und Fisteln sind ein häufiges und seit dem Altertum bekanntes Krankheitsbild. Bereits Hippokrates beschrieb die Fistulotomie und die Seton Therapie mit Pferdehaaren zur Behandlung von perianalen Fisteln (1). Anale Abszesse und Fisteln stellen jedoch keine eigenständigen Krankheitsbilder dar: Ein Analabszess ist das akute und eine perianale Fistel das chronische Stadium des gleichen Krankheitsbildes.

Die häufigste Ursache in der Entstehung von Abszessen und Fisteln ist eine Inflammation der beim Menschen rudimentär angelegten Proktodealdrüsen. Man spricht im Falle einer so entstandenen Fistel auch von einer kryptoglandulären Fistel. Der Großteil der analen Abszesse und Fisteln sind auf diese Ätiologie zurückzuführen. Meist sind diese Läsionen oberflächlich, lassen sich problemlos operieren und haben ein gutes postoperatives Outcome. Ein Teil der perianalen Läsionen ist jedoch komplex und stellt für den Chirurgen oftmals eine besondere Herausforderung dar. Dazu gehören u.a. auch Abszesse und Fisteln, die im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) auftreten. Etwa 20-40% der Patienten mit Morbus Crohn (MC) entwickeln im Verlauf der Erkrankung perianale Läsionen. Auch Patienten mit Colitis ulcerosa (CU) können im Laufe der Erkrankung perianale Läsionen entwickeln, jedoch treten diese im Vergleich zu Patienten mit MC viel seltener auf.

Genauere Kenntnis über die Anatomie des Beckenbodens, des Rektums und der Sphinktermuskulatur, die in ihrer Summe den Kontinenzapparat bilden, ist zum Verständnis perianaler Läsionen essentiell. Diese werden in *Kapitel 2*, am Anfang der Diplomarbeit erläutert. Im darauffolgenden *Kapitel 3* werden anale Abszesse und Fisteln im Allgemeinen besprochen. Ein spezielles Augenmerk wird dabei auf perianale Fisteln bei CED gelegt, da sich Verlauf, Therapie und operatives Outcome von Läsionen kryptoglandulären Ursprungs, in wesentlichen Punkten unterscheiden.

Den essentiellen Teil der Diplomarbeit bilden die *Kapitel 4-7*, sie befassen sich ausschließlich mit der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie. Zuerst werden in *Kapitel 4-5* die Ziele und Methoden der vorliegenden Studie erörtert, während in *Kapitel 6* dem Leser die Ergebnisse der Studie näher gebracht werden. Schließlich werden in *Kapitel 7* die Ergebnisse diskutiert.

2. Anatomische Grundlagen

2.1. Anatomie des Beckenbodens und der Beckenräume

Der Beckenboden (Diaphragma pelvis) ist eine teils muskulöse, teils bindegewebige Struktur, die den kaudalen Abschluss der Beckenhöhle (Cavum pelvis) bildet und somit für die sichere Lage der im Becken liegenden Organe sorgt (2). Der Beckenraum wird durch das Peritoneum und den Beckenboden in drei Etagen gegliedert (3) (Abb. 1).

- obere Etage: Peritonealhöhle des kleinen Beckens
- mittlere Etage: subperitonealer (suprlevatorischer) Raum
- untere Etage: infrlevatorischer Raum (Fossa ischiorectalis)

Kaudal des infrlevatorischen Raumes schließen sich drei weitere Räume an, die nicht mehr zum eigentlichen Beckenraum gezählt werden: das Spatium profundum perinei (tiefer Dammraum), das Spatium superficiale perinei (oberflächlicher Dammraum) und der sog. subkutane Dammraum (3).

Die drei am Aufbau des Beckenbodens beteiligten Muskel- und Bindegewebsplatten sind ebenfalls in drei Etagen gegliedert: (3)

- obere Etage: Diaphragma pelvis
- mittlere Etage: Diaphragma urogenitale
- untere Etage: Schließ- und Schwellkörpermuskeln des Urogenital- und Darmtraktes.

Das trichterförmige **Diaphragma pelvis** wird vom Musculus levator ani, sowie seiner oberen und unteren Muskelfaszie (Fascia diaphragmatis pelvis superior et inferior) gebildet. Das **Diaphragma urogenitale** spannt sich zwischen Symphyse und den Rami inferiores ossis pubis bis zum Tuber ischiadicum. Den wesentlichsten Bestandteil bildet der M. transversus perinei profundus und seine obere und untere Muskelfaszie (Fascia diaphragmatis urogenitalis superior et inferior). Zu den **Schließ- und Schwellkörpermuskeln** werden die Mm. bulbospongiosus, ischioavernosus, sphincter urethrae und sphincter ani externus, sowie die Mm. sphincter ani externus et internus gezählt (Abb. 2) (3).

Beckenräume und Beckenbodenmuskulatur

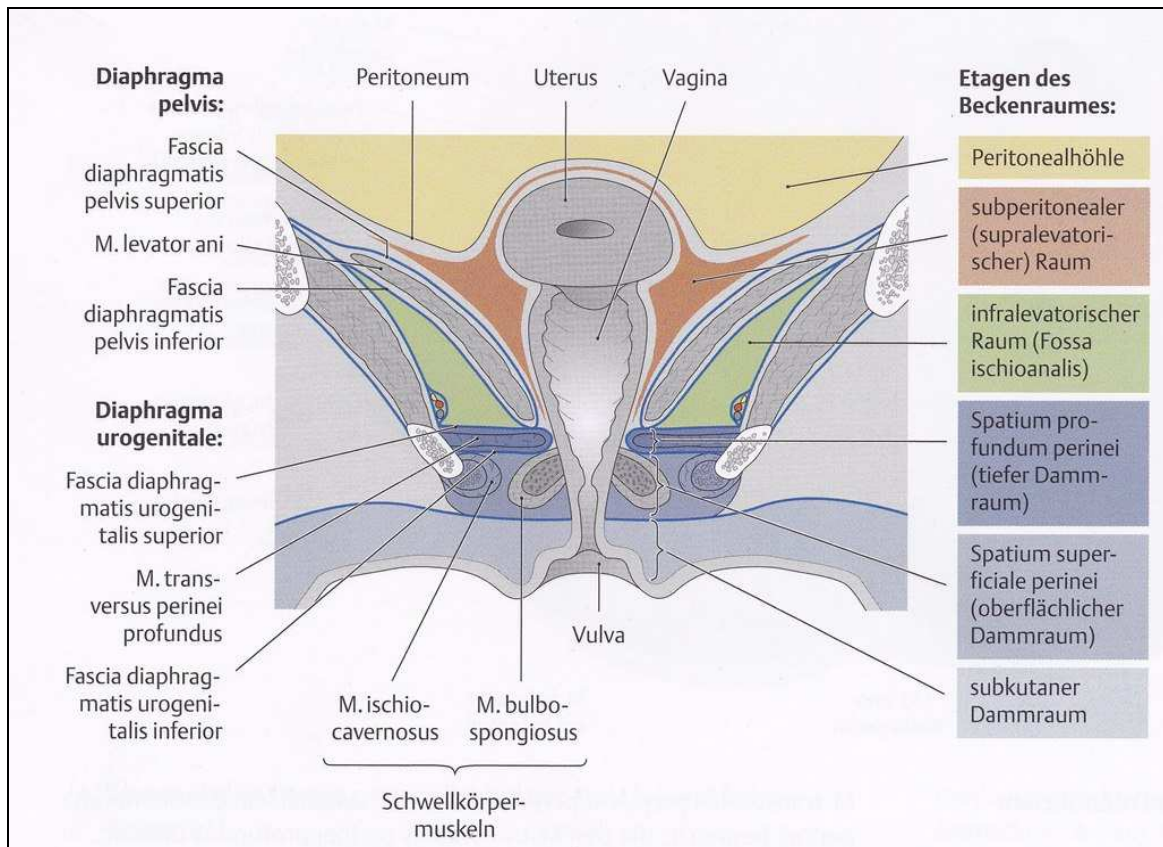


Abbildung 1: Darstellung der Beckenräume und Anordnung der Beckenbodenmuskulatur in einem weiblichen Becken (Frontalschnitt auf Höhe der Vagina). Nach Schünke et al. (3).

Der **Musculus levator ani** gliedert sich in drei unterschiedliche Muskelzüge (Mm. puborectalis, pubococcygeus und iliococcygeus) und entspringt an der vorderen und seitlichen Beckenwand auf einer Linie, die von der Mitte der Symphyse bis zur Spina ischiadica verläuft (Arcus tendineus m. levatoris ani) (3).

Der *M. puborectalis* hat seinen Ursprung beiderseits der Symphyse am oberen Schambeinast, zieht nach dorsal und verläuft wie eine Schlinge um das Rektum. Dort verbindet er sich, am Übergang des Rektums in den Analkanal (Junctio anorectalis) mit der gegenüberliegenden Seite und strahlt in den *M. sphincter ani externus*, sowie in die Haut aus (2). Der *M. puborectalis* ist Teil des Kontinenzorgans und spielt neben dem *M. sphincter ani externus* eine wichtige Rolle als Analschließmuskel. Wie oben beschrieben schlingt er sich um das Rektum und bildet mit seinen beiden Schenkeln einen schlitzförmigen Spalt, das sog. Levatoror (Porta levatoria, Hiatus levatorius), eine Durchtrittsstelle für Harn- und Geschlechtswege (3).

Der *M. pubococcygeus* entspringt wie der *M. puborectalis* am Schambein, aber etwas mehr lateral und verläuft am Rektum vorbei. Seine Fasern setzen am Os coccygis und am Ligamentum anococcygeum an (2).

Der *M. iliococcygeus* entspringt am Os ilium sowie der Faszie des *M. obturatorius internus* (*Arcus tendineus m. levatoris ani*) und setzt wie der *M. pubococcygeus* am Os coccygis an. Einige Fasern verbinden sich in der Mittellinie mit der Gegenseite in eine schmale Naht (*Raphe anococcygea*).

Der *M. levator ani* wird auf der Ober- und Unterseite von je einer Faszie, der *Fascia diaphragmatis pelvis superior et inferior*, überzogen. Beide Strukturen bilden einen Trichter, der als muskulöser Verschluss des Beckenausganges die Eingeweide trägt. Diese Trichterform des *Diaphragma pelvis*, schafft an der Außenfläche des *M. levator ani* beiderseits einen keilförmigen, nach kranial und lateral zugespitzten Raum, der nach medial von der *Fascia diaphragmatica pelvis inferior*, nach lateral von der *Fascia obturatoria*, nach dorsal vom *M. gluteus maximus* und nach ventral vom *Diaphragma urogenitale* begrenzt wird (2). Dieser Raum wird als *infralevatorischer Raum* (*Fossa ischiorectalis*) bezeichnet.

Das **Diaphragma urogenitale** erstreckt sich von der Symphyse und den *Rami inferiores ossis pubis* bis zum *Tuber ischiadicum*. Den wesentlichsten Bestandteil bildet der *M. transversus perinei profundus* (2), der von den oben erwähnten Ansätzen zur Wand der Vagina, der weiblichen bzw. männlichen Urethra und zum *Centrum tendineum* verläuft (3). Die *Fascia diaphragmatis urogenitalis superior et inferior* umgeben den *M. transversus perinei profundus* auf der Ober- und Unterseite und verstärken damit das *Diaphragma urogenitale* (2).

Von den **Schließ- und Schwellkörpermuskeln** des Beckenbodens hat für diese Diplomarbeit der *Musculus sphincter ani externus* besondere Relevanz. Er verläuft als ringförmiger Schließmuskel um den Analkanal, erstreckt sich vom *centrum tendineum* bis zum *Lig. anococcygeum* und wird von Fasern des *M. levator ani* durchsetzt (3). Der *Musculus sphincter ani internus* ist eine Fortsetzung der *Tunica muscularis* des Rektums und umgibt den *Canalis analis* in Form eines Trichters. Dieser innere Trichter steckt in einem äußeren Trichter, der vom *M. sphincter ani externus* und *M. levator ani* gebildet wird. Zwischen diesen beiden muskulären Trichtern liegt der sog. **intersphinktäre Raum** (*Abb. 3*).

Muskulatur des Beckenbodens

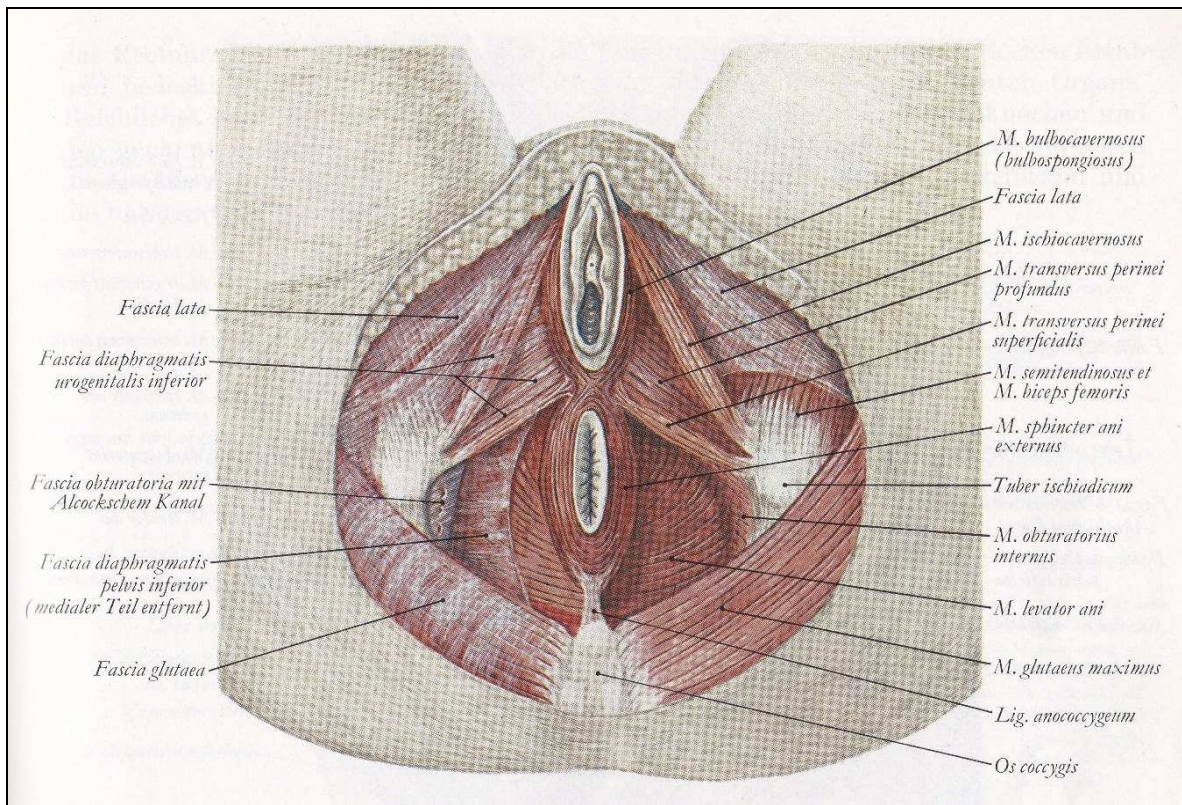


Abbildung 2: Beckenbodenmuskulatur der Frau (vom Damm aus gesehen) (2)

Sphinktermuskulatur und intersphinktärer Raum

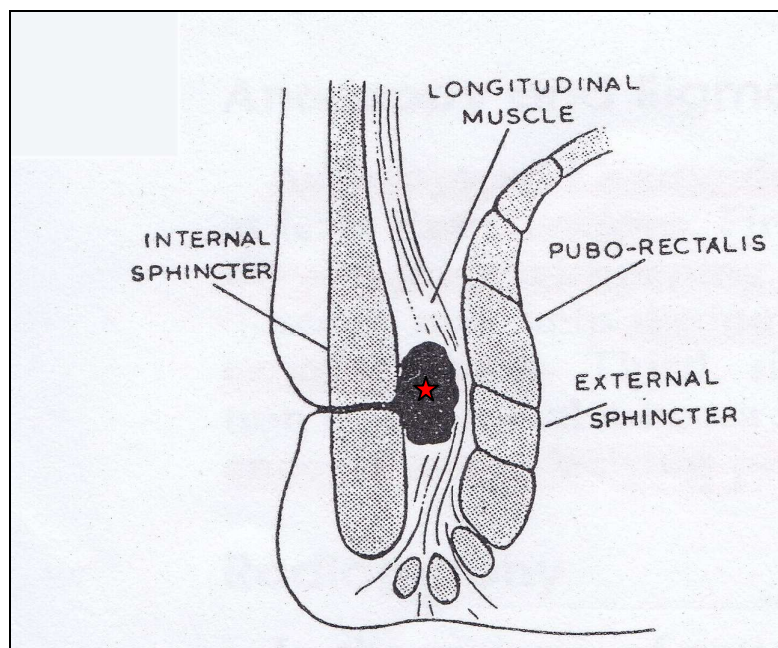


Abbildung 3: Zwischen den Mm. sphincter ani internus et externus liegt der intersphinktäre Raum ★, Ausgangspunkt der kryptoglandulären Fisteln und Abszesse. Nach Parks AG (19).

2.2. Anatomie des Rektums und benachbarter Strukturen

Der Mastdarm, das Rektum, geht im Bereich des dritten Kreuzbeinwirbels aus dem Colon sigmoideum hervor und hat eine Gesamtlänge von etwa 15 cm (2). Anstatt der Plicae semilunares coli enthält das Rectum drei Querfalten, die Plicae transversae recti (Abb. 4). Das Rektum wird anhand einer im Schleimhautrelief erkennbaren Linie (Junctio anorectalis) in zwei Abschnitte unterteilt (3):

Die **Ampulla recti** ist der dehnbarste Teil des Rektums und nach proximal durch die Kohlrausch'sche-Falte (Plica transversa recti media), also die mittlere der drei Schleimhautfalten begrenzt (Abb. 4). Die Kohlrausch'sche-Falte ist ca. 7 cm vom Anus entfernt. Nach distal verjüngt sich die Ampulla recti und geht im Bereich der Junctio anorectalis in den Canalis analis über (2).

Das Rektum

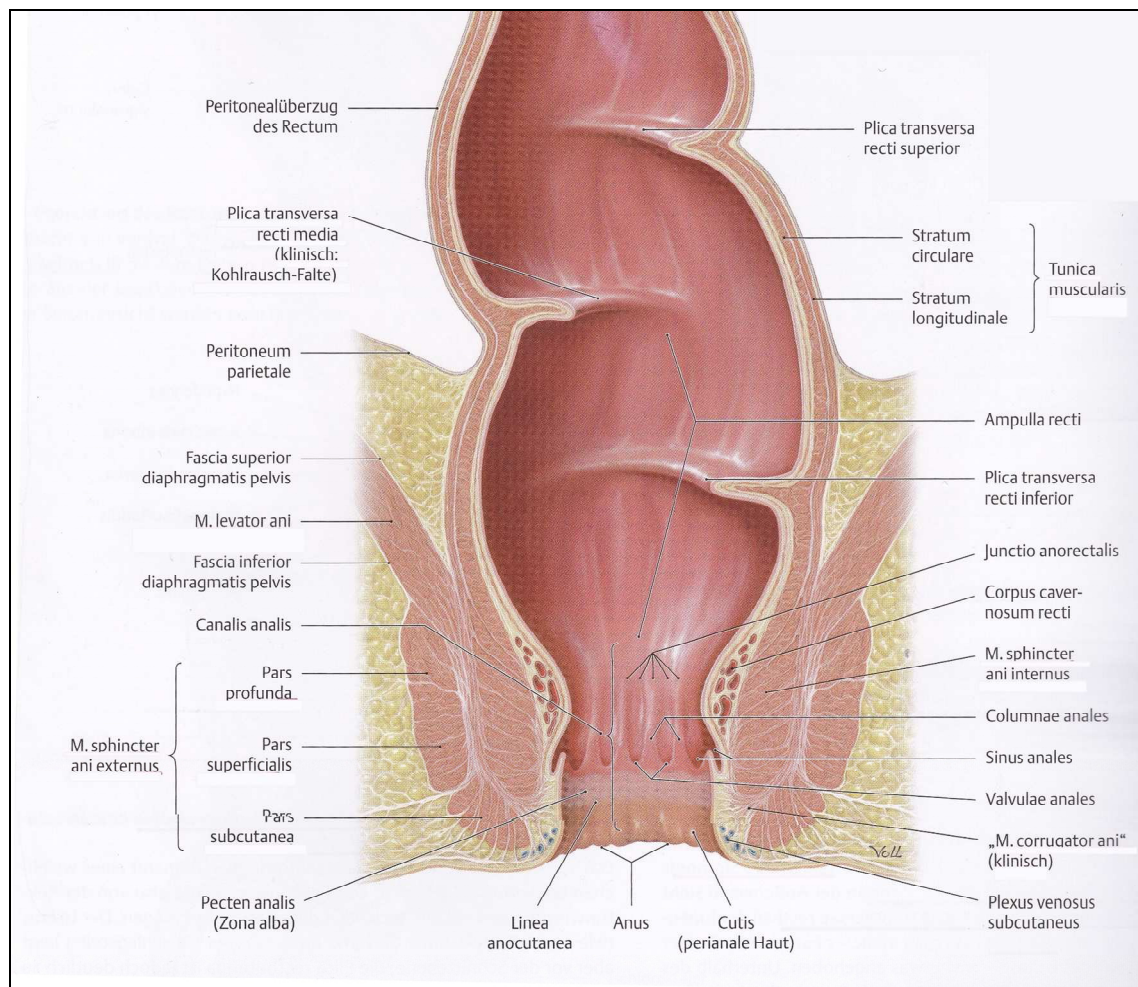


Abbildung 4: Rektum mit Ampulla recti und Canalis analis (Ansicht von ventral auf ein durch einen Frontalschnitt eröffnetes Rektum). Nach Schünke M. et al. (4)

Der **Canalis analis** ist entwicklungsgeschichtlich ein Derivat des Beckenbodens (4). Der untere Rand des Analkanals wird von der *Linea anocutanea* gebildet (Abb. 5). Diese markiert den Übergang des mit Rektumschleimhaut ausgekleideten Pecten analis zur Zona cutanea, welche bereits Hautcharakter hat und Schweißdrüsen aufweist. Die obere Begrenzung des Canalis analis variiert je nach Definition (5):

Der sog. **chirurgische Analkanal** wird nach proximal durch den oberen Rand des M. sphincter ani internus begrenzt und ist im kranialen Abschnitt von Rektumschleimhaut ausgekleidet (2). Im Gegensatz dazu ist der **anatomische Analkanal** nach oben hin durch die Junctio anorectalis begrenzt und ist damit weiter distal lokalisiert als der chirurgische Analkanal (Abb. 6). Um den Analkanal legen sich die Muskeln des Kontinenzapparates, die Mm. sphincter ani internus et externus, sowie der M. levator ani (4). Der Analkanal lässt sich anhand des Epithels in drei Zonen unterteilen, die einen Übergang des Epithels von Rektumschleimhaut (oberhalb des anatomischen Analkanals) zur äußeren perianalen Haut (unterhalb des Analkanals) vermitteln. Die drei Etagen sind durch Linien getrennt, die den Epithelübergang markieren (Abb. 5) (3).

Die *Zona columnaris* ist die oberste Zone und hat ihren Namen aufgrund von Längsfalten (Columnae anales) (Abb. 4 & Abb. 5). Diese Columnae anales werden durch Schleimhautaufwerfungen des darunter liegenden M. sphincter ani internus und durch einen submukös verlaufenden Venenplexus, das Corpus cavernosus recti, gebildet (Abb. 6). Zwischen den Längsfalten liegen Schleimhauteinbuchtungen (Sinus anales).

Die *Zona columnaris* ist nach distal durch die *Linea pectinata* (*Linea dentata*) vom *Pecten analis*, der mittleren Zone, getrennt. Etwa auf der Höhe der *Linea pectinata* münden die sog. *Glandulae anales* (**Proktodealdrüsen**) in die Analkanal. Hierbei handelt es sich um beim Menschen oft nur rudimentär angelegte Drüsen, die in unterschiedlicher Tiefe in der Wand des Analkanals liegen und bis in den intersphinktären Raum reichen können (Abb. 6) Die Ausführungsgänge dieser Proktodealdrüsen, auch Analkrypten oder Morgagni-Krypten genannt, durchziehen den M. sphincter ani internus und münden im Bereich der *Linea pectinata* in den Analkanal (Abb. 6).

Die *Zona cutanea* hat Hautcharakter, grenzt an den M. sphincter ani externus und beinhaltet Schweißdrüsen.

Schematische Darstellung des Canalis analis

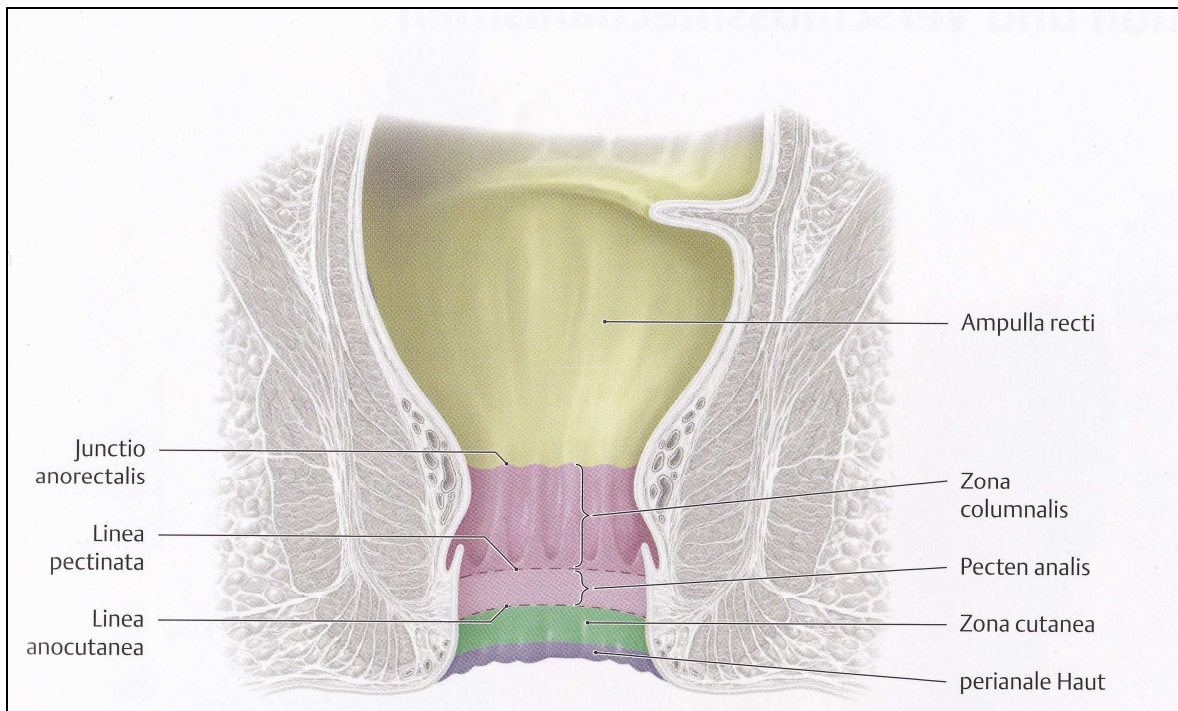


Abbildung 5: Darstellung der verschiedenen Abschnitte des Canalis analis. Nach Schünke M et al. (4).

Übersicht Canalis analis und benachbarter Strukturen

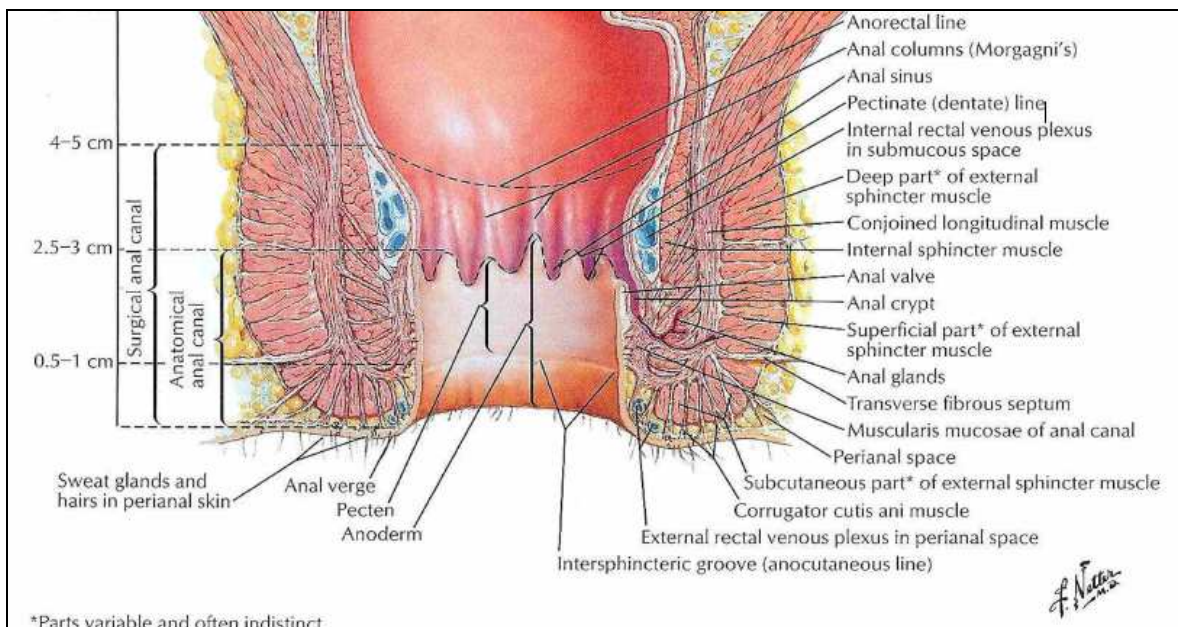


Abbildung 6: Chirurgischer und anatomischer Analkanal. Die Proktoealdrüsen liegen tief im intersphinktären Bereich und münden auf Höhe der Linea pectinata in den Analkanal. Nach Netter FH (6).

3. Anale Abszesse und Fisteln

Man definiert einen Abszess als eine umkapselte Eiteransammlung in einer nicht präformierten Körperhöhle, die durch entzündliche Gewebeschmelzung entsteht. Unter einer Fistel versteht man eine chronisch granulierende Verbindung zweier epithelialer Oberflächen (7,8).

3.1. Ätiologie und Epidemiologie analer Abszesse und Fisteln

Anhand der Ätiologie lassen sich anale Fisteln in zwei große Gruppen einteilen: Die wesentlich häufiger vorkommenden **kryptoglandulären Fisteln** entstehen durchwegs auf dem Boden einer inflamierten Proktodealdrüse, während Fisteln **nicht kryptoglandulären** Ursprungs eine sehr heterogene Gruppe mit unterschiedlichsten Ätiologien darstellt. So können perianale Fisteln bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (v.a. Morbus Crohn), bakteriellen Infektionen (z.B. Tuberkulose), immunsupprimierenden Erkrankungen (z.B. HIV, Leukämie), Malignomen, nach Bestrahlung (v.a. bei Cervix Karzinom) und nach Verletzungen im Bereich des Beckenbodens (z.B. gynäkologische Traumata im Rahmen einer Geburt) vorkommen (9).

Auch der Großteil der analen **Abszesse** ist durch eine Proktodealdrüsenentzündung bedingt, jedoch wird hier nicht von kryptoglandulären und nicht kryptoglandulären Abszessen gesprochen, sondern die Abszesse werden einfach anhand der unterschiedlichen Ätiologien eingeteilt. Dazu gehören ebenfalls chronisch entzündliche Darmerkrankungen, immunsupprimierende Erkrankungen und Malignome. Raritäten stellen Abszesse bei bestimmten Infektionen (Tuberkulose, Aktinomykose, STDs) und nach Fremdkörperingestion dar (10,11,12,13).

Die Inzidenz und Epidemiologie analer Fisteln beschrieb Sainio 1984 anhand der Bevölkerung Helsinkis (510.000 Einwohner) (14). Während eines 10 jährigen Beobachtungszeitraumes wurden insgesamt 458 Fisteln diagnostiziert, von denen 90,4% kryptoglandulären Ursprungs waren (Abb. 7). Die Inzidenz lag bei 8,6 per 100.000 Einwohner pro Jahr (12,3 bei Männern und 5,6 bei Frauen). Das Durchschnittsalter der Patienten mit kryptoglandulären perianalen Fisteln lag bei 38,3 Jahren, das Geschlechtsverhältnis Männer zu Frauen betrug in dieser Studie 1,8:1. Sämtliche unter 15 jährige Patienten mit kryptoglandulären Fisteln waren männlich.

Ätiologie perianaler Fisteln

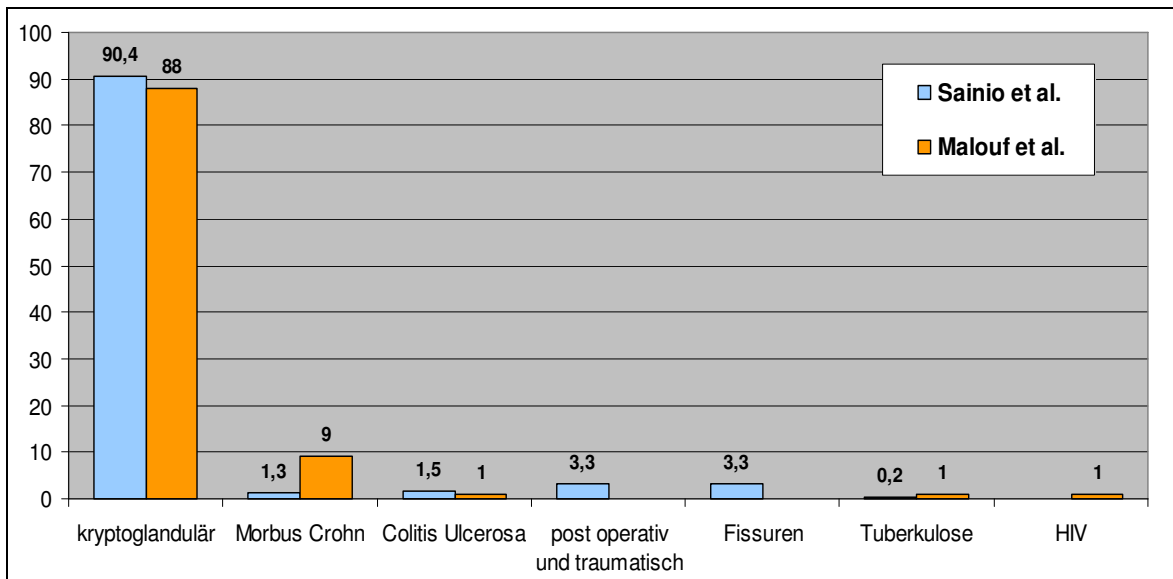


Abbildung 7: Häufigkeit analer Fisteln unterschiedlicher Ätiologien (14,16). Angaben in Prozent.

Eine zweite epidemiologische Studie wurde 2007 von Zanotti et al. (15) in vier Staaten der Europäischen Union durchgeführt (Deutschland, Spanien, Italien und England). Die Inzidenz perianaler Fisteln variierte stark und reichte von 1,04 pro 10.000 Einwohner pro Jahr in Spanien, bis 2,32 pro 10.000 Einwohner pro Jahr in Italien. Die Inzidenz in Deutschland lag bei 2,02 pro 10.000 Einwohner pro Jahr. In einer Studie von Malouf et al. am St. Mark's Hospital in London aus dem Jahr 2002 (16), wurden 98 Patienten mit perianalem Fistelleiden untersucht. Die gefundenen Fisteln waren in 88% der Fälle kryptoglandulären Ursprungs, das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 43,7 Jahren (Abb. 7). Barwood et al. führten 1997 eine prospektive Studie an 107 fisteloperierten Patienten durch (17). Das Durchschnittsalter bei Operation betrug 44 Jahre, das Verhältnis von Männern zu Frauen war 2,3:1. Bei 55% der Patienten war eine stattgehabte Fisteloperation oder perianale Entzündung zu erheben.

Aktuelle epidemiologische Daten bezüglich analer Abszesse liegen nicht vor.

Zu den wichtigsten **Differentialdiagnosen** bei analen Abszessen und Fisteln zählen der Pilonidalsinus, die anale Fissur, die Akne inversa (Hidradenitis suppurativa), perianale Ulzerationen (z.B. im Rahmen eines Morbus Crohn) und Neoplasien (35).

3.2. Anale Abszesse und Fisteln kryptoglandulären Ursprungs

Kryptoglanduläre Analfisteln und Analabszesse gleicher Ätiologie, beruhen nach den Theorien von Eisenhammer und Parks auf einer Entzündung der Proktodealdrüsen (18). Die Ausführungsgänge dieser im intersphinktären Raum liegenden Drüsenrudimente münden auf Höhe der Linea pectinata (Linea dentata) in den Analkanal (Abb. 6). Kommt es durch Obstruktion eines Ausführungsganges zur Abflussbehinderung, staut sich das Sekret und kann nicht drainiert werden. Diese Stase begünstigt eine Infektion mit lokalen Keimen und damit die Abszessbildung (18,19). Die weitere Ausbreitung erfolgt zunächst im intersphinktären Raum, kann sich nur auf diesen beschränken, oder darüber hinaus in benachbarte Strukturen ausdehnen.

Nach Spontanperforation eines analen Abszesses, oder nach chirurgischer Drainage kann der infektiöse Herd persistieren, der Abflusskanal granulieren und epithelialisieren und so zu einem chronischen Fistelleiden führen (20). Ein analer Abszess ist somit die akute, eine anale Fistel die chronische Manifestation eines Proktodealdrüseninfektes.

"Je nach Virulenz der Keime breitet sich der Abszess in Richtung des geringsten Widerstandes aus und erreicht auf diese Weise die benachbarte Oberfläche. Die entstandene Verbindung des in der Tiefe gelegenen und mit Eiter gefüllten Raumes mit der Körperoberfläche, wird mit Granulationsgewebe ausgekleidet. Dieser Kanal wird als Fistel bezeichnet" (9).

3.2.1. Anale Abszesse

Da sich die Proktodealdrüsen überwiegend im intersphinktären Raum befinden, nehmen auch die dazugehörigen Abszesse von dort ihren Ausgang. Eine weitere Ausdehnung des Abszesses ist nach oben, unten, seitlich oder um das Rektum herum möglich (Abb. 8). Bleibt ein Abszess auf den intersphinktären Raum beschränkt, spricht man von einem **intersphinktären Abszess**. Bei Ausbreitung im intersphinktären Raum nach caudal spricht man von einem **perianalen Abszess** und bei Ausbreitung nach kranial von einem **supralevatorischen Abszess**. Ein **ischiorekaler** (ischioanaler) **Abszess** durchbricht den M. sphincter ani externus und dehnt sich bis in die Fossa ischiorectalis (ischioanalis) aus. Bei einem **Hufeisenabszess** verläuft der Abszess zirkulär um das Rektum, am häufigsten im Bereich der Fossa ischiorectalis und seltener, entweder im intersphinktären Raum, oder supralevatorisch, cranial des M. levator ani (Abb. 9) (22).

Schematische Darstellung unterschiedlicher analer Abszesse

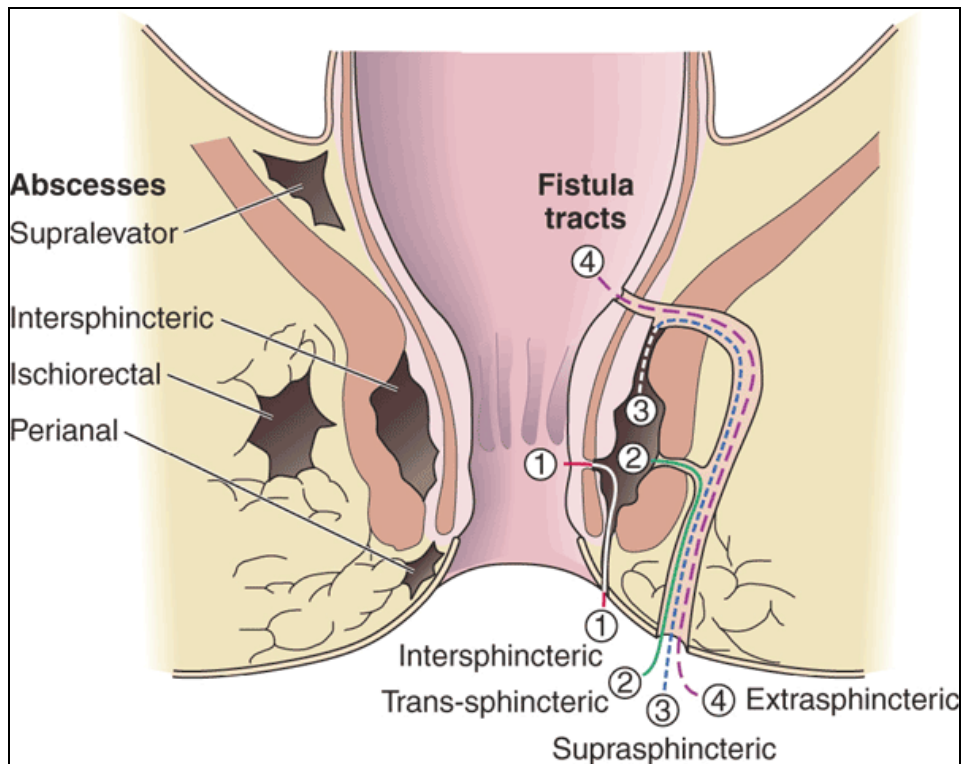


Abbildung 8: Anatomische Lokalisation unterschiedlicher Analabszesse, im Bild auf der linken Seite (21).

Hufeisenabszesse

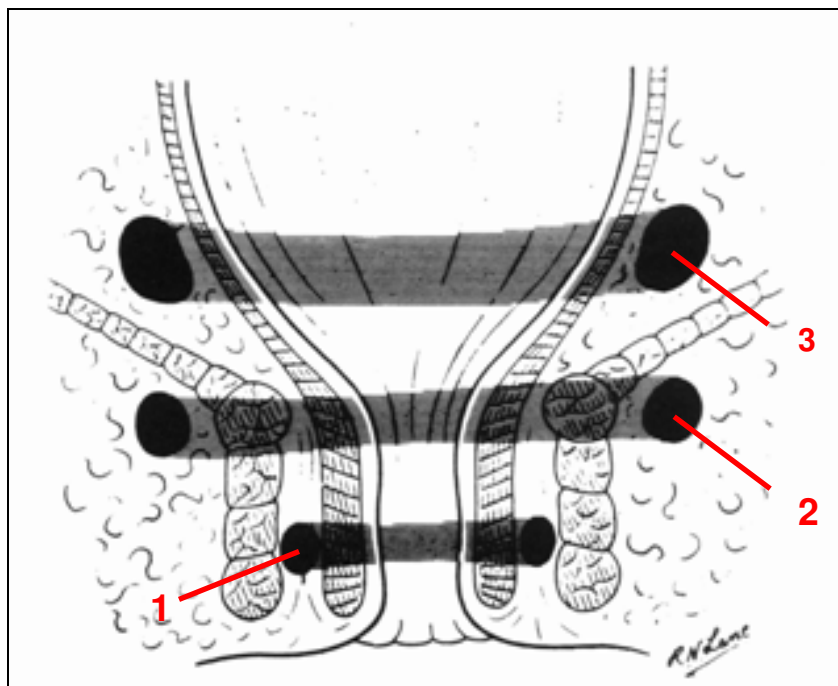


Abbildung 9: Anatomische Lokalisationen von Hufeisenabszessen. 1: intersphinktär, 2: ischioanal, 3: supralevatorisch. Nach Parks AG (19).

3.2.1.1. Klassifikation

Die **Häufigkeit** der einzelnen Abszesstypen und -lokalisationen variieren je nach Literatur aufgrund unterschiedlicher Klassifikationen stark. Im Rahmen dieser Diplomarbeit erfolgt die Klassifikation der analen Abszesse in Anleitung an *Shackelford: Surgery of the Alimentary Tract (22)* in folgende Gruppen:

- perianal
- ischiorektal
- intersphinktär
- supralevatorisch
- hufeisenförmig

Die Häufigkeit unterschiedlicher Typen analer Abszesse, in Abhängigkeit ihrer anatomischen Lokalisation, wurde in mehreren Studien untersucht; die Ergebnisse sind in *Tab. 1* dargestellt. Perianale Abszesse waren mit 19-75% der vorherrschende Abszesstyp, gefolgt von intersphinktären Abszessen mit 11-71% und ischiorektalen Abszessen mit 6-42%. Mit 0-9% stellten supralevatorische Abszesse die seltenste Entität dar.

Tabelle 1: Häufigkeit unterschiedlicher Abszesstypen.

Autor	Jahr	n	perianal	inter-sphinktär	ischio-rektal	supra-levatorisch
Buchan et al. (23)	1973	183	55,7	--	42,1	0,0
Scoma et al. (24)	1974	266 ¹	75,0	13,0	6,0	4,0
Read et al. (25) ²	1979	474	42,0	11,0	20,0	7,0
Prasad et al. (26)	1981	506	48,0	17,0	22,0	9,0
Ramanujam et al. (27)	1984	1023	42,7	21,4	22,7	7,3
Vasilevsky et al. (28)	1984	103	19,0	61,0	18,0	2,0
Ommer et al. (29)	1999	324	38,6	34,6	19,4	7,4
Knoefel et al. (30)	2000	158	--	71,0	22,0	6,0

Angaben in Prozent. ¹14 der 266 Patienten hatten Abszesse anderer Ätiologien (MC, TBC, Leukämie, CU). ²Die fehlenden 20% auf 100% entfallen auf andere Abszesstypen und Ätiologien.

In der Literatur treten anale Abszesse bei männlichen Patienten 2 bis 4 Mal häufiger auf, als bei weiblichen Patienten (23,24,25,27,28), das durchschnittliche Erkrankungsalter bei Auftreten eines Analabszesses wird mit 38-43 Jahren angegeben (24,28,30)

3.2.1.2. Klinik und Diagnostik

Typisch für einen analen Abszess ist eine akute, schmerzhafte Schwellung im Analbereich (Abb. 10). Der Schmerz tritt beim Sitzen und Gehen gleichermaßen auf und nimmt bei Defäkation und Erhöhung des intraabdominellen Druckes (z.B. Husten, Niesen) zu (22). In manchen Fällen kann auch eine erhöhte Körpertemperatur ein Erstsymptom sein. Eine **rektale Untersuchung** kann den Abszess möglicherweise ausfindig machen, jedoch ist diese oft sehr schmerzhaft und sollte möglichst schonend durchgeführt und so kurz wie möglich gehalten werden (10). Im **Labor** weisen erhöhte Entzündungsparameter wie CRP, Procalcitonin und eine Leukozytose auf eine systemische Beteiligung hin. In vielen Fällen ist jedoch schon die **Inspektion** der Perianalregion in Kombination mit der **Anamnese** ausreichend, um einen Abszess diagnostizieren zu können.

Perianaler Abszess

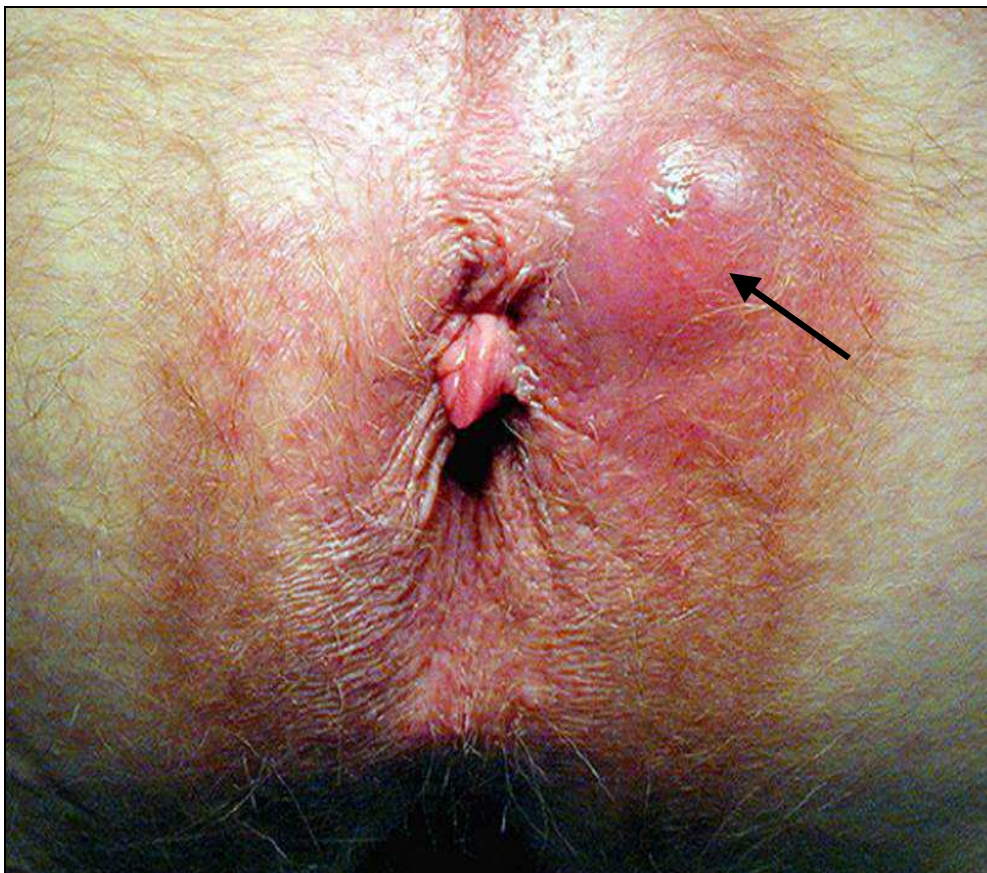


Abbildung 10: Analabszess (Pfeil) bei einem Patienten mit Morbus Crohn.

Die Beschwerdesymptomatik bei analen Abszessen variiert je nach Lokalisation: Bei **perianalem** Befall besteht eine akute oberflächliche Rötung und Schwellung ohne systemische Krankheitszeichen. Bei **ischiorektalen** Abszessen klagt der Patient über einen länger bestehenden klopfenden Schmerz und möglicherweise Fieber. Im Rahmen von **intersphinktären** Abszessen ist die Schmerzsymptomatik sehr stark ausgeprägt und oft von Fieber begleitet. **Supralevatorische** Abszesse zeigen eine unspezifische Symptomatik, es können abdominelle oder urologische Beschwerden auftreten. Die Infektion liegt tief im Becken und ist von starkem Krankheitsgefühl begleitet. Schmerzen im gesamten Becken können ebenso auftreten wie Rückenschmerzen oder unspezifische Allgemeinsymptome.

Meist ist die Symptomatik derart eindeutig, dass weitere diagnostische Schritte nicht notwendig sind und der Abszess sofort operiert werden kann. Es wird dann präoperativ eine **Untersuchung** beim **narkotisierten Patienten** durchgeführt (**EUA**, examination under anaesthesia). Hierbei wird der Analkanal inspiziert und nach einer eventuellen inneren Fistelöffnung gesucht, jedoch ist nur bei einem Drittel der Patienten bereits eine Fistelöffnung vorhanden (**23,27**).

Bei unklarem Befund und anatomisch ausgedehnten Abszessformationen sind Ultraschall, Computertomographie oder Magnetresonanztomographie zur genaueren Lokalisierung des Abszesses indiziert (*siehe Kapitel 3.2.2.2.*) (**10**).

3.2.1.3. Therapie

Ziel der Intervention ist die Drainage des putriden Abszessinhaltes und die damit verbundene Linderung der Schmerzen. In der Regel besteht die Therapie daher in einer möglichst baldigen **operativen Sanierung**, da ein abwartendes Verhalten zu einer weiteren Ausbreitung des Abszesses führt und es nur in Einzelfällen zu einer spontanen Rückbildung des Abszesses kommt (**10**).

Konservative Therapieansätze mit Antibiotika haben sich als nicht erfolgreich erwiesen (**31,32,33**) und sollten daher in der Primärtherapie vermieden werden. Nur bei eindeutiger Indikation (z.B. Klappenersatz, Immunsupprimierung) ist die Gabe von Antibiotika in Kombination mit einem chirurgischen Eingriff sinnvoll.

Analog zur Klinik und Diagnostik, hängt das **operative Vorgehen** ebenfalls von der anatomischen Ausdehnung des Abszesses ab (34). Generell findet eine anale Abszessoperation in Allgemein- oder Regionalanästhesie statt (10,35).

Bei **perianalen und ischiorektalen** Abszessen besteht das therapeutische Vorgehen in einer großzügigen Inzision mit nachfolgender Exzision der umliegenden Haut, um einen vorzeitigen Verschluss des Operationssitus zu verhindern (Abb. 11). Die Wunde wird mehrmals täglich mit antiseptischen Lösungen ausgeduscht. Dadurch soll eine erneute Abszedierung verhindert werden (10). Bei **intersphinktären** Abszessen sollte zusätzlich der M. sphincter ani internus eröffnet werden und eine transanale Drainage angelegt werden.

Inzision und Drainage perianaler und ischiorektaler Abszesse

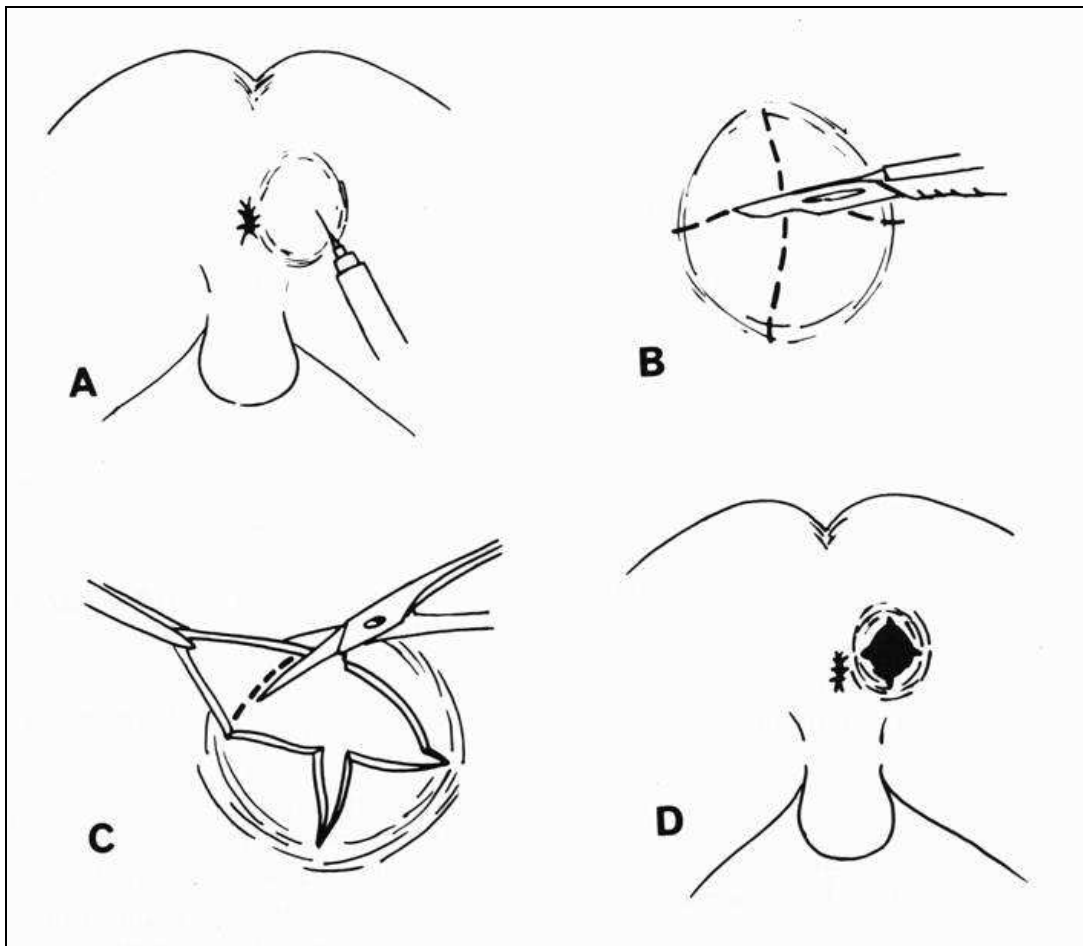


Abbildung 11: A: Infiltration eines Lokalanästhetikums. B: Inzision des Abszesses. C: Exzision der umliegenden Cutis. D: Geöffnete Abszesshöhle. Nach Haubrich WS et al. (52).

Ein **supralelevatorischer** Abszess kann seinen Ausgang von mehreren Strukturen nehmen und bedarf unterschiedlicher operativer Vorgehen. Ist der supralelevatorische Abszess sekundär infolge einer aufsteigenden Infektion eines intersphinktären Abszesses entstanden, empfiehlt es sich, ihn durch den M. sphinkter ani internus in das Rektum, also transrektal zu drainieren (22). Dieser Abszess sollte nicht durch die Fossa ischiorectalis entlastet werden, da sich sonst eine supralelevatorische Fistel entwickeln kann (22). Wenn der Abszess sekundär infolge eines ischiorektalen Abszesses entstanden ist, sollte er durch die Fossa ischiorectalis, also perianal drainiert werden, um der Bildung einer transsphinktären Fistel bei transrektalem Zugang vorzubeugen (22). Bei supralelevatorischen Abszessen, die auf einen entzündlichen Prozess im Becken zurückzuführen sind (z.B. MC, perforierte Divertikulitis, Appendizitis), kann man prinzipiell drei Drainagerouten wählen, abhängig von der genauen Lokalisation des Abszesses (22): In das Rektum, durch die Fossa ischiorectalis, also perianal, oder durch die Bauchwand.

Bei Operation eines analen Abszesses sollte auch immer nach einem Fistelgang gesucht werden. In einer 472 Patienten umfassenden Studie von Read et al. (25) waren in 34% der Fälle Fisteln bei primärer Abszessoperation vorhanden. Oliver et al. (36) fanden in ihrer Studie bei 200 Patienten mit Abszessoperation bei 83% der Fälle auch eine Fistel. Ramanujam et. al. (27) konnten bei 1023 abszessoperierten Patienten in 34,7% eine begleitende Fistel auffinden und Buchan et al. (23) konnten bei 36 von 115 Patienten (31,3%) mit Abszessoperation eine Verbindung zum Analkanal feststellen (Abb. 12). Letztere Studie kam außerdem zu dem Ergebnis, dass Fisteln bei supralelevatorischen und ischiorektalen Abszessen häufiger auftraten, als bei perianaler und transsphinktärer Lokalisation.

Kontrovers diskutiert wird die Frage, ob eine vorhandene Fistel im Rahmen einer primären Abszessoperation in derselben Sitzung ebenfalls chirurgisch behandelt werden soll, oder ob eine spätere Sanierung sinnvoller ist. Nelson verglich in einer Metaanalyse (37) fünf randomisierte, kontrollierte Studien (38,39,40,41,42), welche die sofortige und verzögerte Behandlung von Fisteln bei Abszessoperationen untersuchten. Wurde nur der Abszess drainiert und in der selben Sitzung keine Fisteloperation (Fistulotomie bzw. Fistulektomie) durchgeführt, litten diese Patienten häufiger an persistierenden Beschwerden und Rezidiven, als jene Patienten mit operierten Fisteln. Jedoch waren die fisteloperierten Abszesspatienten häufiger von einer Inkontinenz betroffen. Eine randomisierte prospektive Studie von Oliver et al. von 200 Patienten mit perianalen Abszessen (36), teilte die Patienten in zwei gleich große Gruppen auf. In der ersten Gruppe wurden nur die Abszesse operiert, während in der zweiten zusätzlich auch eine Fistulotomie durchgeführt

wurde, wenn eine perianale, niedrige transsphinkteräre oder intersphinkteräre Fistel gefunden wurde. Bei hohen transsphinkterären und suprasphinkterären Fisteln wurde ein anderes operatives Verfahren angewandt. In der ersten Gruppen kam es bei 29% der Patienten zu einem erneuten Auftreten von Beschwerden, während bei Patienten mit gleichzeitiger Fistulotomie nur 5% wieder symptomatisch wurden.

Häufigkeit perianaler Fisteln bei primärer Abszessoperation

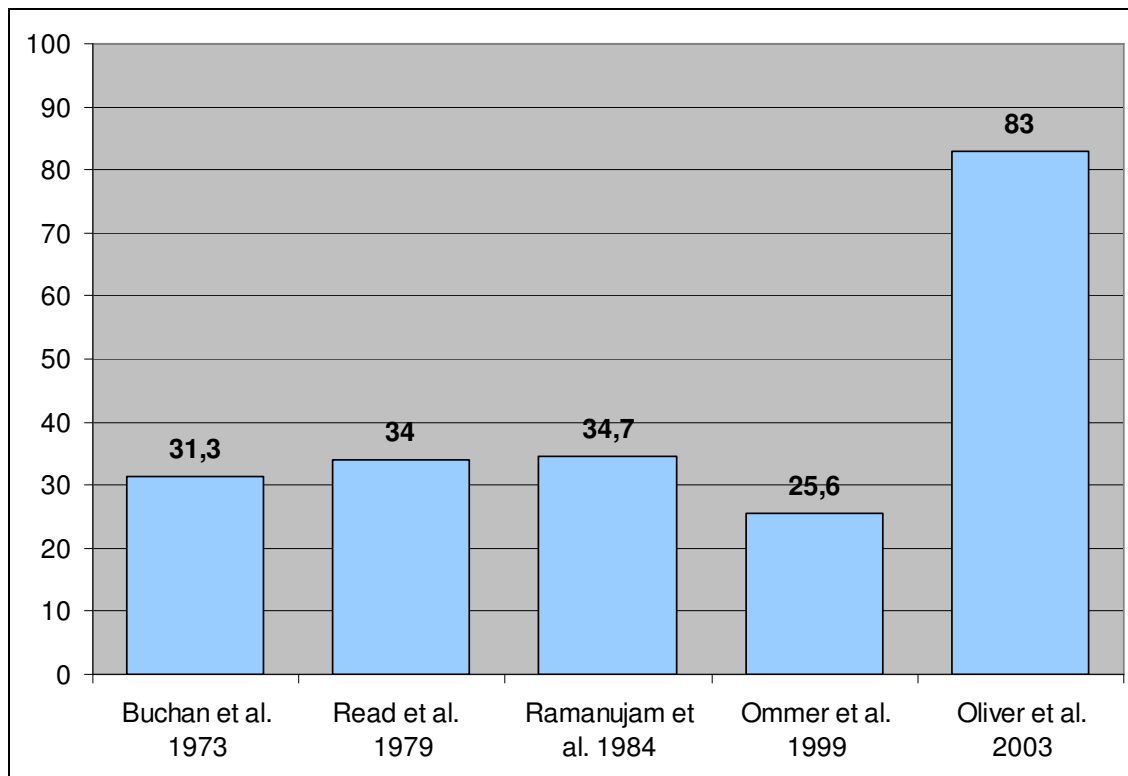


Abbildung 12: Häufigkeit von Fisteln bei primärer Abszessoperation (%) (23,25,27,29,36).

"Bei oberflächlichen Fisteln scheint eine primäre Fistelspaltung sinnvoll um Rezidive zu verhindern ... steigt jedoch die Inkontinenzrate mit der Menge des durchtrennten Schließmuskels und der Anzahl der Voroperationen. Insbesondere bei unklarem Fistelverlauf sollte eine definitive Fistelsanierung immer im Rahmen eines Zweiteingriffs unter optimalen elektiven Bedingungen erfolgen. Die häufigste Indikation zur primären Fistelspaltung ergibt sich wahrscheinlich bei intersphinkterären Abszessen, bei denen oberflächliche intersphinkteräre Fisteln simultan gespalten werden können. Da dieses Verfahren auch bei Persistenz die Therapie der Wahl wäre, kann dem Patienten so ein zweiter Eingriff erspart werden. Bei nachgewiesener Fistel kann durch die Einlage einer Fadendrainage der Fistelkanal für eine sekundäre Operation unter elektiven Bedingungen vorbereitet werden." (10)

3.2.2. Perianale Fisteln

3.2.2.1. Klassifikation

Eine erste Einteilung perianaler Fisteln nach anatomischen Kriterien wurde bereits im Jahre 1934 von den Chirurgen Milligan und Morgan publiziert (43). Im Laufe der Zeit wurde die Gliederung der unterschiedlichen Fisteln weiter modifiziert, etwa von Stelzner 1959 (44) und von Goligher 1961 (8). Parks et al. führten 1976 eine heute noch verwendete und weit verbreitete Klassifikation ein, die jedoch aufgrund von Untergruppen relativ komplex ausfällt (45). Basierend auf der Klassifikation von Parks et al. werden die perianalen Fisteln in dieser Diplomarbeit gemäß der *S3-Leitlinie: Kryptoglanduläre Analfisteln* folgend klassifiziert: (10)

- superfiziell (subanodermal)
- intersphinktär (Typ 1 nach Parks)
- transsphinktär (Typ 2 nach Parks)
- suprasphinktär (Typ 3 nach Parks)
- extrasphinktär (Typ 4 nach Parks)

Den Ausgangspunkt einer kryptoglandulären Fistel bildet stets eine infizierte und abszedierte Proktodealdrüse mit ihrem Ausführungsgang auf Höhe der Linea dentata. Von dort aus verläuft die **intersphinktäre Fistel** im intersphinktären Raum nach distal zur äußeren Öffnung neben dem Analkanal in der perianalen Haut (*Abb. 13*) (9). Die **transsphinktäre Fistel** penetriert durch den M. sphincter ani externus in die Fossa ischiorectalis und breitet sich von dort weiter Richtung perianal aus (*Abb. 13*). Von einer **hohen** transsphinktären Fistel spricht man, wenn der M. sphincter ani externus proximal durchbohrt wird. Bei einer **tiefen** transsphinktären Fistel liegt der Durchbruch weiter distal (*Abb. 13*). Eine **suprasphinktäre Fistel** verläuft im intersphinktären Spalt nach kranial in die Fossa pelvirectalis, durchbricht den M. levator ani und führt durch die Fossa ischiorectalis zur perianalen Haut zurück (*Abb. 13*) (9). **Extrasphinktäre Fisteln** sind meist nicht kryptoglandulären Ursprungs und münden daher nicht in eine Proktodealdrüse auf der Linea dentata. Ihr Verlauf ist sehr heterogen und abhängig von der jeweiligen Ätiologie der Fistel (*Abb. 13*) (9). **Superfizielle Fisteln** verlaufen sehr oberflächlich und haben keine Beziehung zum Schließmuskelapparat. Eine Sonderform stellt die **Hufeisenfistel** dar, die auf beiden Glutealseiten eine äußere Öffnung aufweist und sich hufeisenförmig um den Analkanal schlingt (9).

Verlauf perianaler Fisteln

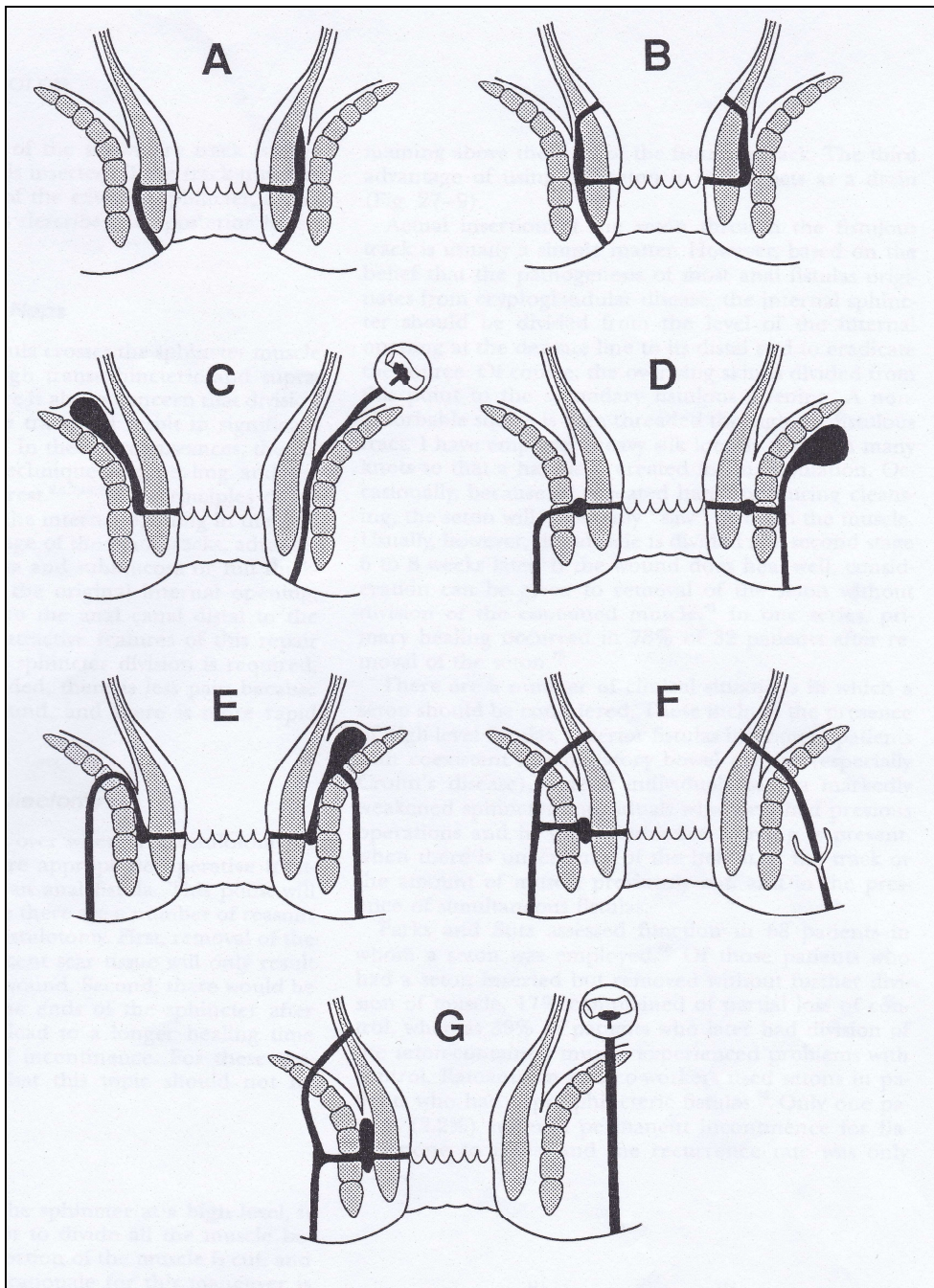


Abbildung 13: Lage und Verlauf perianaler Fisteln. **A,B,C:** Intersphinktäre Fisteln. **D:** Auf der linken Seite eine tief transsphinktäre und auf der rechten Seite eine hoch transsphinktäre Fistel. **E:** Suprasphinktäre Fistel. **F,G:** Extrasphinktäre Fisteln. Nach Shackelford RT et al. (22).

Bei weiblichen Patienten können außerdem **rektovaginale Fisteln** vorkommen, die eine fistulierende Verbindung zwischen Rektum und Vagina darstellen. Meist treten diese Fisteln im Rahmen von Geburtstraumata, Operationen am Rektum und bei Patienten mit MC auf (46).

In Tab. 2 ist die Häufigkeit unterschiedlicher Typen kryptoglandulärer Fisteln in der Literatur ersichtlich. Analog zu den Abszessen variiert die Häufigkeit der einzelnen Fisteltypen in den untersuchten Studien aufgrund unterschiedlicher Klassifikationen und Populationen stark. Intersphinktäre Fisteln waren mit 31-54% am häufigsten vertreten, gefolgt von transsphinktären Fisteln mit 21-53%. Superfizielle Fisteln wurden bei 11-16% der Patienten gefunden. Suprasphinktäre und extrasphinktäre Fisteln stellen mit 3-20% bzw. 2-5% relativ seltene Entitäten dar.

Tabelle 2: Häufigkeit verschiedener kryptoglandulärer Fisteln.

Autor	Jahr	n	superfiziell	intersphinkt.	transsphinkt.	suprasphinkt.	extrasphinkt.
Parks et al. (45)	1976	400	--	45	30	20	5
Marks et al. (47)	1977	793	16	54	21	3	3
Barwood et al. (17)	1997	107	15	43	35	7	--
Malouf et al. (16)	2002	98	11	31	53	3	2

Angaben in Prozent. sphinkt = sphinktär.

Neben der anatomischen Klassifikation wird bei analen Fisteln im klinischen Alltag der Einfachheit halber oft nur zwischen **einfachen** und **komplexen** Fisteln unterschieden.

Eine **einfache Fistel** hat einen distalen Fistelverlauf, eine einzige äußere Öffnung, weist keine Anzeichen einer retrovaginalem Fistel oder einer anorektalen Strikture auf und durchzieht nur wenig Sphinktermuskulatur. Beispiele hierfür sind superfizielle, intersphinktäre oder tief transsphinktäre Fisteln. Der Großteil der perianalen Fisteln sind einfache Fisteln, die chirurgisch gut zu behandeln sind, einen unkomplizierten postoperativen Verlauf haben und nur selten die Kontinenz des Patienten beeinträchtigen (20).

Man spricht von einer **komplexen Fistel**, wenn zumindest eines der folgenden Kriterien zutrifft: Ein hoher (proximaler) Fistelverlauf, der mehr als 30-50% des M. sphinkter ani externus durchzieht, ein anteriorer Fistelverlauf bei weiblichen Patienten, mehrere Fistelgänge, eine präoperativ bestehende Inkontinenz, ein oder mehrere Fistelrezidive oder das Vorhandensein eines aktiven MC (20,131). Hohe transsphinktäre, suprasphinktäre, extrasphinktäre und Hufeisenfisteln sind dieser Gruppe zuzuordnen.

Bei komplexen Fisteln besteht ein höheres postoperatives Risiko für die Entwicklung eines Fistelrezidivs, für eine schlechtere bzw. fehlende Wundheilung, sowie für das Neuauftreten bzw. die Verschlechterung einer bestehenden Stuhlinkontinenz (48,49,50).

3.2.2.2. Klinik und Diagnostik

Da eine kryptoglanduläre Fistel immer auf dem Boden eines Abszesses entsteht, berichten Patienten im Rahmen der **Anamneseerhebung** oft von stattgehabten Analabszessen. Schmerzen, Schwellungen und Ausfluss von teils putridem Sekret aus der Fistel sind die häufigsten Symptome (Abb. 14). Nässende Fisteln führen zu Hautirritation und Juckreiz (20). Sind anamnestisch chronische Durchfälle und abdominelle Beschwerden zu erheben, sollte differentialdiagnostisch unbedingt an eine CED, v.a. MC gedacht werden. Im Rahmen der **körperlichen Untersuchung** sollte die Perianalregion genau inspiziert werden. Ist eine äußere Fistelöffnung ersichtlich und wird auf die Fistel mit Daumen und Zeigefinger ein leichter Druck ausgeübt, entleert sich der Fistelinhalt (Abb. 14).

Perianale Fistel



Abbildung 14: Sezernierende perianale Fistel bei einem an MC erkrankten Patienten.

Bereits 1900 stellten **Goodsall** und **Miles** einen Zusammenhang zwischen der äußeren Fistelöffnung, dem Fistelverlauf und der inneren Fistelmündung fest (51). Befindet sich die äußere Fistelöffnung in Steinschnittlage unterhalb einer imaginären Linie, die horizontal durch den Anus gezogen wird, verläuft der Fistelgang in Form eines Bogens und mündet im Analkanal posterior und mittig. Befindet sich die äußere Öffnung oberhalb der Linie, dann verläuft der Gang gerade auf den Analkanal zu (Abb. 15).

Goodsall's Rule

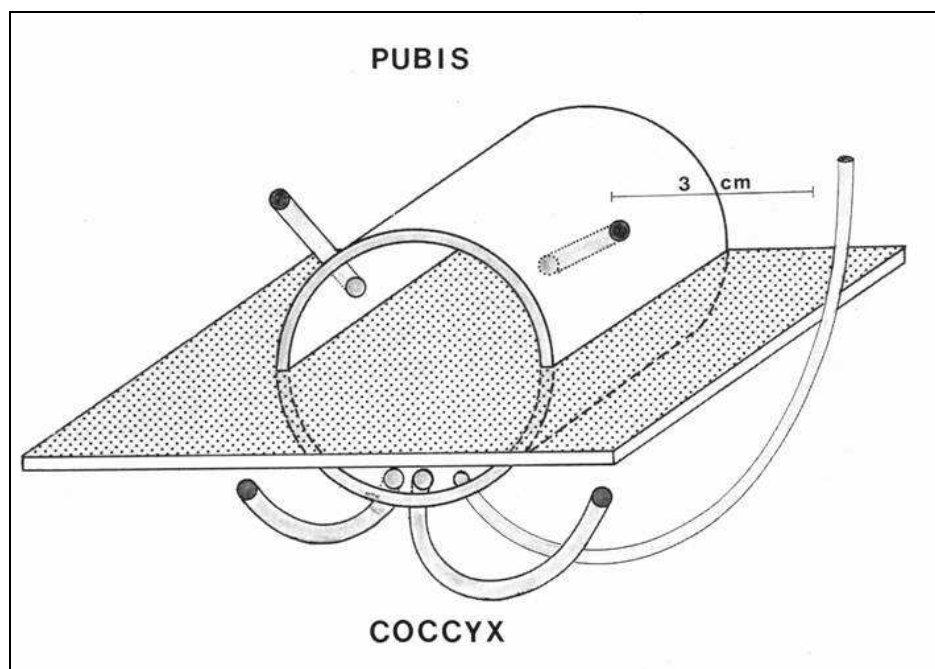


Abbildung 15: Prognostizierte Fistelverläufe nach der Regel von Goodsall und Miles. Nach Haubrich WS et al. (52).

Die **digitale rektale Untersuchung** hat einen hohen Stellenwert in der Diagnostik perianaler Fisteln. Bei einem Teil der Patienten kann während der Untersuchung der Fistelgang als fibrosierter Strang getastet werden. Eine Sondierung beim wachen, nicht narkotisierten Patienten sollte vermieden werden, da die Untersuchung sehr schmerzhaft ist und möglicherweise neue, artifizielle Fistelgänge erzeugt werden (35).

Mit dem Auffinden einer äußeren Fistelöffnung ist die Operationsindikation gegeben und bei einfachen Fisteln keine zusätzliche präoperative Diagnostik erforderlich. Sollten anamnestisch oder klinisch Hinweise auf eine Störung der **Schließmuskelfunktion** bestehen, ist eine weitere Abklärung (z.B. Manometrie) notwendig. Das operative Verfahren ist in diesen Fällen besonders schonend zu wählen, um möglichst wenig Kollateralschaden an der Sphinktermuskulatur zu verursachen.

Weitere diagnostische Maßnahmen sollten während der Operation beim narkotisierten Patienten durchgeführt werden (**EUA, examination under anesthesia**) (10). Dabei wird die Fistel genau inspiziert und palpirt. Perioperativ wird in die äußere Fistelöffnung eine Sonde eingeführt, um den Verlauf der Fistel, die Beziehung zum Schließmuskel und die Lokalisation der inneren Öffnung zu bestimmen. Außerdem kann der Fistelgang angefärbt werden - meist mit Betaisodona-Lösung - und so eine innere Öffnung durch Austreten der Lösung gefunden werden.

Die **Magnetresonanztomographie (MRT)** hat den Vorteil der guten Darstellung von tiefer gelegenen Strukturen und der guten Differenzierbarkeit von Weichteilen. Dadurch lässt sich der Fistelgang gut von naheliegender Binde- und Muskelgewebe unterscheiden und der Verlauf der Fistel exakt feststellen (*Abb. 16 & Abb. 17*). Bei komplexen Fisteln kommen neben der MRT weitere diagnostische Instrumente, wie der **endorektale Ultraschall (EUS, endo-anal ultrasound)** zum Einsatz. Damit können der Fistelverlauf, okkulte Fistelgänge, ein begleitender Abszess, sowie die Sphinktermuskulatur gut dargestellt werden. Die Aussagekraft des EUS kann durch Wasserstoffperoxid, das als Kontrastmittel in die Fistel eingebracht wird, noch verbessert werden. Ergebnisse des endorektalen Ultraschalls korrelieren in ca. 80-90% mit den Ergebnissen der intraoperativen Untersuchung (**53,54,55**). Ein weiteres diagnostisches Verfahren ist der **dreidimensionale Ultraschall (3D-Endosonographie)**, eine Weiterentwicklung des EUS, mit dem sich der Analkanal dreidimensional darstellen lässt. Der 3D-EUS hat eine noch höhere Aussagekraft als der konventionelle endorektale Ultraschall (**56**), jedoch sind die beiden sonographischen Verfahren stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig. Der technische Aufwand ist höher als beim konventionellen endorektalen Ultraschall und die erforderlichen Gerätschaften zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht überall verfügbar.

In einer prospektiven Studie von Buchanan et al. (**57**) wurde die Wertigkeit der digitalen rektalen Untersuchung, der Endosonographie und der Magnetresonanztomographie, jeweils präoperativ anhand der Operationspräparate, miteinander verglichen. Sowohl der EUS, als auch die MRT sind in dieser Studie der digitalen rektalen Untersuchung, bei präoperativer Klassifizierung der Fistel und Aufsuchen der inneren Fistelöffnung, überlegen. Zwei weitere Studien zu diesem Thema belegen die sehr gute Übereinstimmung von MRT und Operationsergebnis und es konnte sogar gezeigt werden, dass die Operationsmethode in 10% der Fälle aufgrund des MRT Befundes geändert werden musste (**58,59**).

MRT einer komplexen Fisteln mit begleitendem Abszess

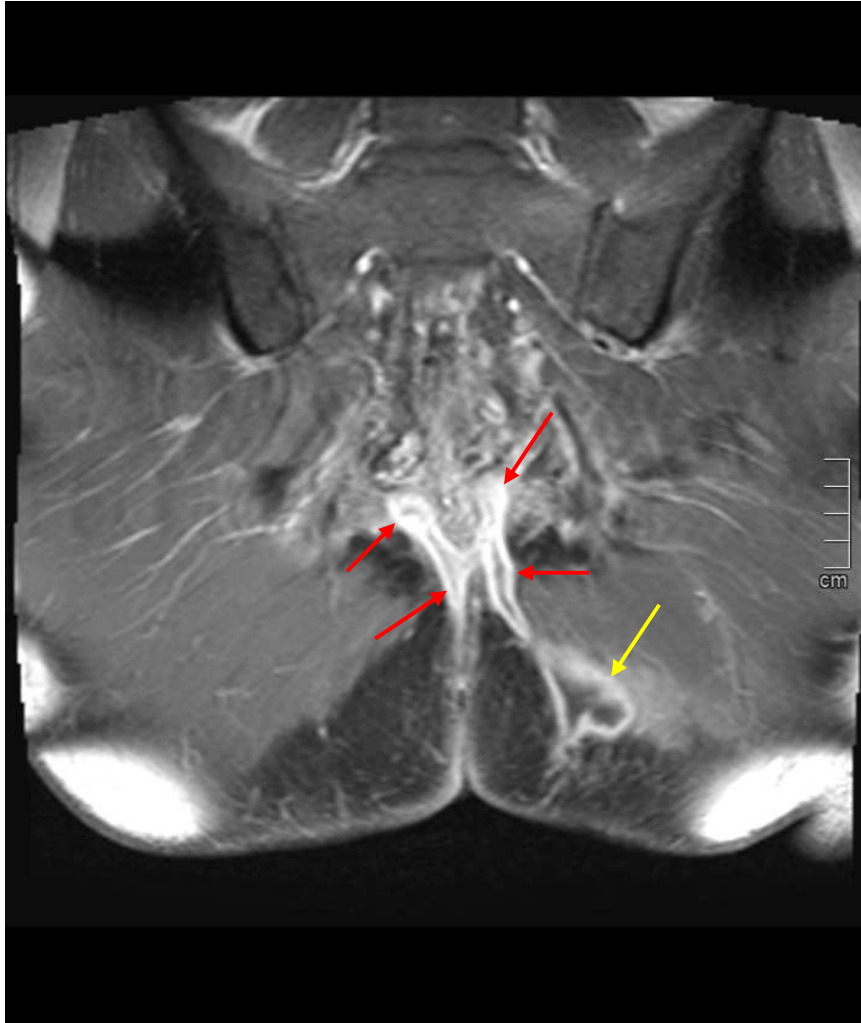


Abbildung 16: Rote Pfeile: Komplexe, H-förmig konfigurierte, transsphinktäre Fistel. Fistelgang verbunden mit Abszess. **Gelber Pfeil:** Abszess in der Fossa ischiorectalis.

MRT einer einfachen Fisteln

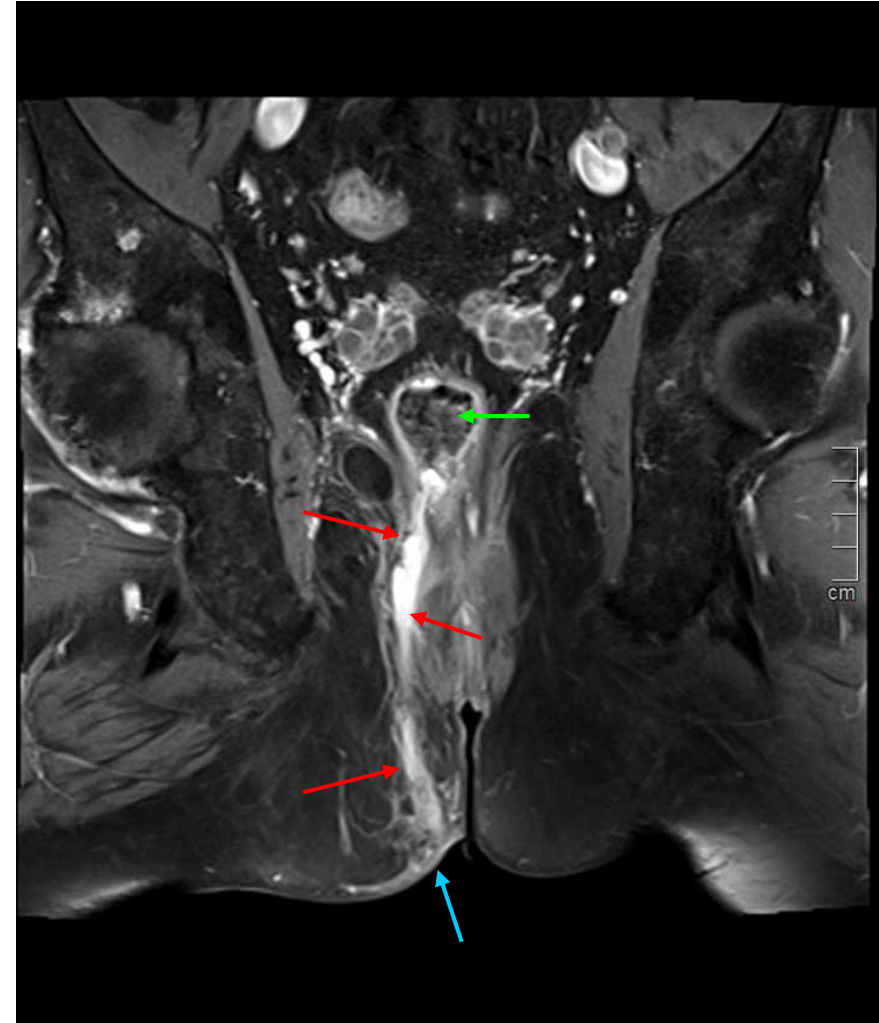


Abbildung 17: Grüner Pfeil: Rektum. **Rote Pfeile:** Intersphinktäre Fistel mit Ausdehnung in das Rektum. **Blauer Pfeil:** Perforation der Cutis perianal rechts.

Bei der **Fistulographie** wird in die äußere Fistelöffnung mittels eines Katheters ein Kontrastmittel appliziert und der Fistelgang abgebildet. Der Sphinkterapparat im Zusammenhang mit dem Fistelverlauf kann bei diesem Verfahren nicht dargestellt werden. Außerdem kann die Untersuchung für den Patienten sehr schmerzhaft sein. Eine Studie evaluierte die Genauigkeit der Fistulographie anhand von Operationspräparaten (60). Es zeigte sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse in nur 16% der Fälle und die Rate der falsch positiv befundenen Fisteln war mit 10% ebenfalls schlecht. Daher hat die Fistulographie im klinischen Alltag keinen Stellenwert mehr.

Die **Computertomographie** hat aufgrund niedrigerer Auflösung, ungenügender Identifizierbarkeit des Sphinkterapparates, niedriger Sensitivität und der Strahlenbelastung, ebenfalls keinen Stellenwert im klinischen Alltag (61,62).

3.2.2.3. Therapie

Da bereits das Vorhandensein einer symptomatischen perianalen Fistel eine Operationsindikation darstellt, sich eine Fistel nur in Ausnahmefällen spontan zurückbildet und eine konservative Therapie nicht erfolgversprechend ist, wird frühzeitig operativ behandelt, um ein rezidivierendes septisches Geschehen zu verhindern (9).

Ziel der operativen Behandlung ist es die Fistel und begleitende entzündliche Prozesse, wie z.B. einen Abszess, zu entfernen und dabei möglichst wenig Schließmuskel zu resezieren, um die Kontinenz des Patienten zu bewahren. Dabei ist eine exakte präoperative Diagnostik von außerordentlicher Wichtigkeit, um den Fistelverlauf und seine Beziehung zum M. sphincter ani externus genau zu kennen und dann das in der jeweiligen Situation passende Operationsverfahren zu wählen.

Wie bereits erwähnt, ist die **Regel von Goodsall und Miles** ein guter Anhaltspunkt, um die innere Fistelöffnung lokalisieren zu können. Bei komplexen Fisteln und unklaren Fistelverläufen sollte bereits präoperativ ein endorektaler **Ultraschall**, oder eine **MRT** zum Auffinden weiterer Gänge durchgeführt werden.

Bei der Therapie perianaler Fisteln muss zwischen **einfachen** und **komplexen Fisteln** unterschieden werden (9,20,22,35,131).

Einfache Fisteln werden vorzugsweise mittels **Fistulotomie** oder **Fistulektomie** behandelt (22). Die beiden Verfahren unterscheiden sich darin, dass bei der Fistulotomie die Fistel nur gespalten wird und bei der Fistulektomie der gesamte Fistelgang entfernt wird. Dabei wird eine Sonde in das äußere Fistelostium eingeführt und bis zur inneren Fistelöffnung vorsichtig vorgeschoben. Der Fistelgang wird nun entlang der Sonde mit Hilfe eines Skalpells aufgeschnitten (Abb. 18). Bei der Fistulektomie wird anschließend noch das umgebende Granulationsgewebe reseziert und histologisch aufbereitet (22). In die Operationswunde wird ein mit Betaisodona getränkter Streifen eingelegt und die Wunde nur locker verschlossen.

Fistulotomie einer perianalen Fistel

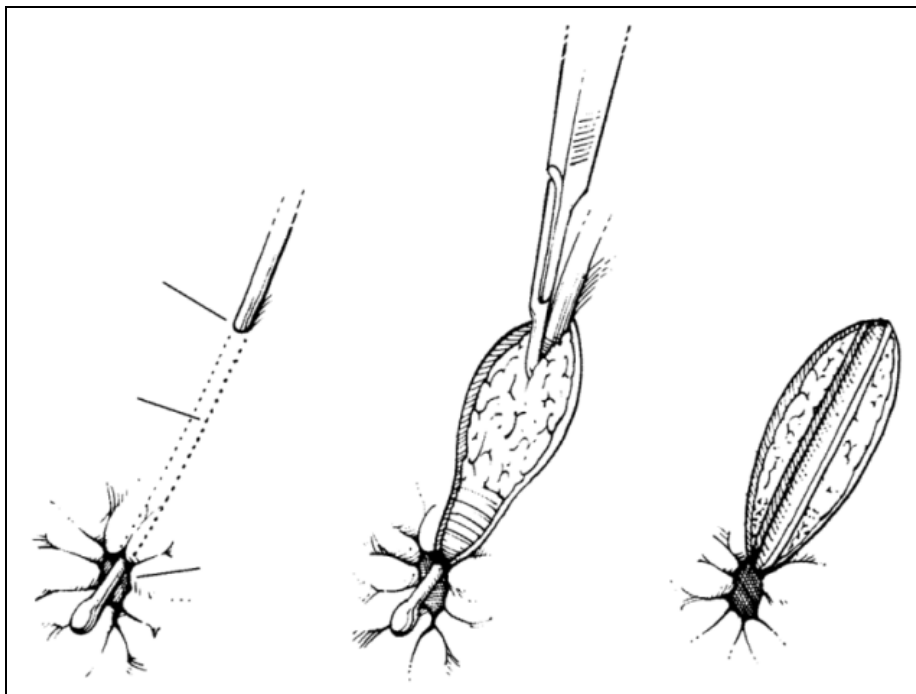


Abbildung 18: Bei einfachen superfiziellen, intersphinkteren und tief transsphinkteren Fisteln ist eine Fistulotomie meist die Therapie der Wahl. Nach Schwartz DA et al. (137).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie von Jain et al. wurde das postoperative Outcome bei Patienten mit einfachen Fisteln und Fistulektomie versus Fistulotomie plus Marsupialisation verglichen (63). Bei der Marsupialisation wurden die Wundränder mit dem umliegenden Gewebe an den Fistelrändern angenäht. Bei Patienten mit Fistulotomie plus Marsupialisation konnte eine schnellere Wundheilung beobachtet werden. Eine zweite RCT von Belmonte Montes et al. aus Mexico, fand nach Fistulektomie größere Defekte an den Mm. sphincteres ani externus et internus, als bei Fistulotomie (64). Von

Kronborg wurde 1985 eine Studie publiziert, die ebenfalls Fistulotomie mit Fistulektomie verglich (65). Analog zu Jain et al. konnten bei Fistulotomie kürzere Wundheilungszeiten erreicht werden. Keine signifikanten Unterschiede fanden sich hinsichtlich Inkontinenz- und Rezidivraten.

In den meisten aktuellen Reviews zu perianalen Fisteln wird bei einfachen Fisteln ohne komplizierende Faktoren zu einer Fistulotomie geraten (9,20,35).

Eine weitere Möglichkeit zur Behandlung einfacher perianaler Fisteln ist die **Fibrinklebung**. Präoperativ wird dem Patienten ein intravenöses Antibiotikum verabreicht. Dann wird die Fistel in Narkose untersucht (EUA) und das die Fistel umgebende Granulationsgewebe entfernt, ohne jedoch den Fistelgang zu spalten. Anschließend wird die innere Öffnung mittels einer resorbierbaren Naht verschlossen und der Fibrinkleber von außen in den Fistelgang appliziert (20). Der Vorteil dieses Verfahrens besteht darin, dass kein Muskel gespalten werden muss und es daher zu keiner Beeinträchtigung bzw. Verschlechterung der Kontinenz des Patienten kommt. Außerdem ist das Verfahren schmerzfrei und kann beliebig oft wiederholt werden. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist die Fibrinklebung erfolgreich (20). Im Vergleich zur Fistulotomie scheint die Fibrinklebung in Bezug auf Rezidivraten zumindest bei einfachen Fisteln unterlegen zu sein (66) und sollte einem ausgewählten Patientengut, z.B. Patienten mit analer Inkontinenz oder komplexen Fisteln, vorbehalten bleiben.

Komplexe Fisteln werden vorzugsweise mit der sog. **Seton-Technik** behandelt, bei der die Fistel zuerst freigelegt wird und dann ein Faden in die Fistelöffnung eingebracht wird. Diese Technik kommt z.B. dann zum Einsatz, wenn andere Verfahren aufgrund von Inflammation des Rektums und des umliegenden Gewebes nicht durchgeführt werden können, oder wenn der Fistelgang so viel Schließmuskel mit einschließt, dass eine Fistulotomie zu einer deutlichen Verschlechterung der Kontinenz des Patienten führen würde. Man unterscheidet zwei verschiedene Verfahren:

Das Einbringen eines sog. **draining seton** oder **loose seton**, der im Sinne eines Platzhalters (z.B. Verwendung einer Gefäßschlinge - vessel loop) locker in der Fistel platziert wird und dort für mehrere Monate, aber auch länger, verbleiben kann (Abb. 19) Dadurch wird der Fistelgang offengehalten und es kann Eiter und anderes entzündliches Material über den Fistelgang abfließen und somit die Entstehung eines sekundären Abszesses vermieden werden. Außerdem fördert ein liegender Seton die Fibrosierung des Fistelganges (20). Alleine führen drainierende Setons nur selten zu einer definitiven

Heilung der Fistel und es bedarf meist zusätzlich einer weiteren Operationsmethode (z.B. Klebung), um den Fistelgang endgültig zu verschließen (20). Lediglich eine RCT verglich die Ergebnisse von lockeren Setons bei komplexen analen Fisteln, mit einem anderen Verfahren (Fibrinklebung) (66). Nur 13 Prozent der Patienten, die mit einem Seton behandelt wurden, konnten nach einem Follow-up von 17,1 Monaten geheilt werden, während in der Fibrinkleber Gruppe die Heilungsrate bei 69% lag. Zwei unkontrollierte, offene Studien, beide aus dem Jahr 2009, untersuchten unter anderem die Heilungsraten nach der Behandlung komplexer perianaler Fisteln mit Setons (67,68). In der Studie von Chung et al. (67) wurde bei einem durchschnittlichen Follow-up von 12 Wochen eine Heilung bei 28 von 86 Patienten erreicht (32,6%). In der retrospektiven Studie von Eitan et al. (68), wurden 97 Patienten mit einem Seton behandelt. Das Follow-up betrug 5,1 Jahre, bei etwa 20% der Patienten persistierte die Fistel.

Seton Verfahren

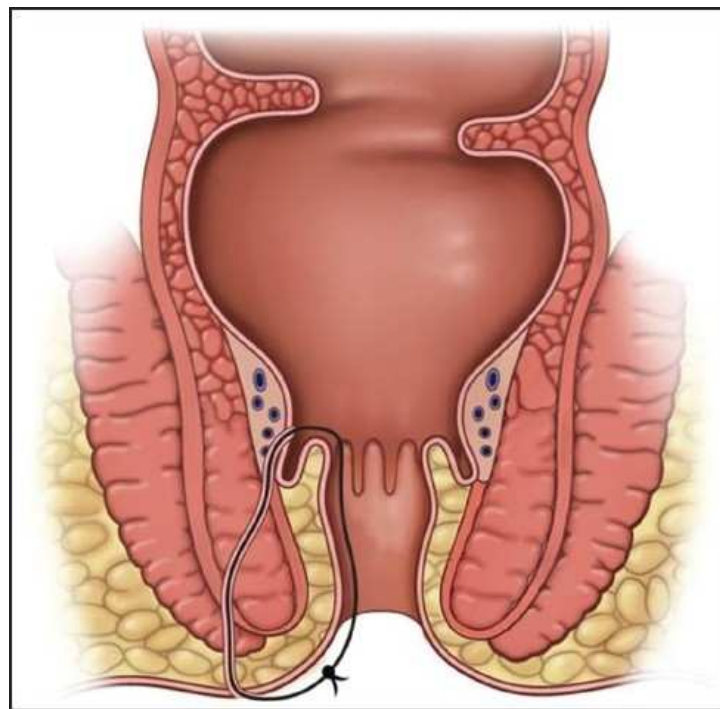


Abbildung 19: Eingelegter, lockerer Seton zur Behandlung einer perianalen Fistel. Nach Kolar B et al. (69).

Anstatt den Seton nur locker in die Fistelöffnung einzulegen, wird beim **cutting seton** ein Faden in den Fistelgang eingebracht, der die Sphinktermuskulatur umschließt und anschließend festgezogen wird. Durch das immer tiefere Einschneiden in die Muskulatur (der Faden muss öfters nachgezogen werden), kommt es zu einer langsamen Durchtrennung des Sphinkters und dabei zur gleichzeitigen Abheilung des Defektes (70).

Trotz hoher Heilungsraten kommt diese Technik heute nur noch in Ausnahmefällen zur Anwendung, da das Durchschneiden des Schließmuskels mit hohen Inkontinenzraten verbunden ist.

Komplexe Fisteln können, ebenso wie einfache Fisteln, mit **Fibrinklebung** behandelt werden. Eine RCT von Lindsey et al. (66) verglich bei Therapie von komplexen Fisteln die einfache oder zweifache Fibrinklebung mit der Einlage eines lockeren Setons. Insgesamt wurden mittels Fibrinklebung 69% der Patienten in der Studie geheilt, hingegen mit konventionellem Verfahren (Seton) nur 13%. In einer prospektiven Studie von Buchanan et al. (71) wurde das Outcome nach Fibrinklebung bei 22 Patienten mit komplexen Fisteln untersucht. Dabei zeigten 77% der Patienten nach 2 Wochen eine komplett verheilte Wunde, jedoch blieben nach 16 Monaten nur 14% der Patienten geheilt. Eine weitere Studie konnte bei Fibrinklebung komplexer perianaler Fisteln Heilungsraten von 33% beobachten. (72).

Neben der Therapie mit Setons und der Fibrinklebung, steht die **rektale Verschiebelappenplastik** (rectal advancement flap, RAF) als ein weiteres sphinkterschonendes Operationsverfahren bei komplexen perianalen Fisteln zur Verfügung. Dabei wird wie bei der Fibrinklebung, dem Patienten präoperativ ein Antibiotikum verabreicht und dann die innere Fistelöffnung in Narkose aufgesucht. Es wird ein submuköser Lappen, der direkt über der Fistelöffnung liegt, ausgeschnitten und der Fistelgang kürettiert. Anschließend wird die Stelle des Lappens, an der sich die Fistelöffnung befand, ausgeschnitten, der Lappen über den Defekt gezogen und angenäht (Abb. 19). Die äußere Fistelöffnung wird gereinigt, aber nicht verschlossen.

Eine 60 Patienten umfassende RCT von Perez et al. (73) verglich die Rezidivraten und die anale Kontinenz von zwei Studiengruppen, bei primär komplexen Fisteloperationen (Follow-up von 36 Monaten). Die erste Gruppe wurde mit einem rektalen Verschiebelappen behandelt, die zweite mit Fistulotomie und Sphinkterrekonstruktion. Dabei konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen, sowohl im Bezug auf eine eventuelle postoperative Inkontinenz, als auch im Bezug auf das Auftreten von Fistelrezidiven festgestellt werden. Aufgrund neuer Studienergebnisse kann bei der Fisteltherapie mittels rektaler Verschiebelappenplastik eine Heilung in 60-70% der Fälle erreicht werden (35,74,75). Die funktionellen Ergebnisse der Operationsmethode scheinen ebenfalls gut zu sein (76,77).

Rektale Verschiebelappenplastik (rectal advancement flap)

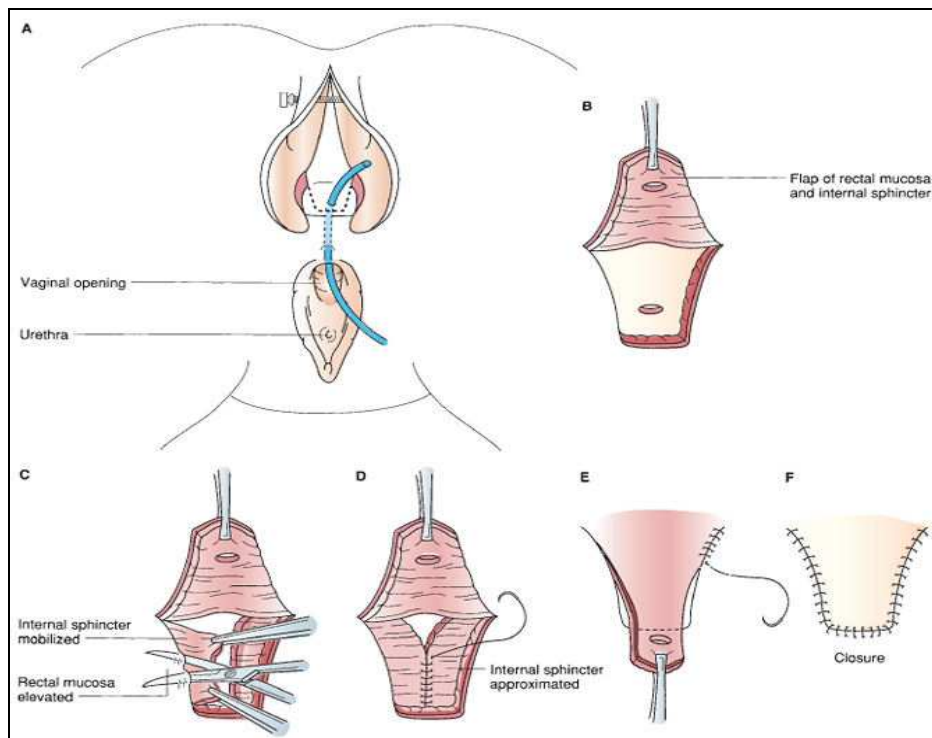


Abbildung 20: Schematische Darstellung eines RAF bei einer rektovaginalen Fistel. Nach Greenfield L.J et al. (78).

Ein neueres Therapieverfahren stellt der anale **Fistel-Plug (AFP)** dar. Dabei wird die Fistel nicht exzidiert, sondern lediglich kürettiert und ein biologischer Stöpsel (Plug) aus Schweinemukosa von der inneren Fistelöffnung nach außen durchgezogen. Damit soll der Fistelgang verschlossen werden und körpereigenes Gewebe in den Plug einwachsen (9,70). Es handelt sich um ein minimal invasives Verfahren, welches ein sehr geringes Risiko einer Inkontinenz birgt (79).

Garg et al. analysierte in einem Review (79) die Effektivität des AFP bei perianalen Fisteln. Es wurden 12 Studien aus den Jahren 2006-2008 selektiert. Das Follow-up lag zwischen 3,5 und 12 Monaten. Die Heilungsraten bei komplexen Fisteln lagen zwischen 35% und 87%. Bei 4-41% wurde der Fistel Plug ausgestoßen.

3.2.2.4. Postoperativer Verlauf und Komplikationen

Der postoperative Verlauf gestaltet sich in der Regel als unproblematisch. Die Wertigkeit einer antibiotischen Therapie vor, während und nach Fisteloperationen ist nicht eindeutig geklärt (9). Die Anlage eines Stomas ist nur in Einzelfällen, bei massiver Destruktion des Sphinkterapparates und des Analkanals mit begleitender Stuhlinkontinenz, indiziert.

Wie bei anderen chirurgischen Eingriffen im Analbereich kann es zu lokalen Nachblutungen und postoperativem Harnverhalt kommen. Harnverhalt ist assoziiert mit inadäquater Schmerztherapie und hoher intraoperativer Flüssigkeitszufuhr (9).

*"Die wichtigste Komplikation nach Analfisteloperationen besteht in der **Minderung der Stuhlkontinenzleistung**. Die Anzahl der Patienten mit Kontinenzstörungen steigt mit dem Ausmaß der operativen Intervention, der Zahl der Voroperationen bzw. Vorschädigungen (Entbindung) und der Menge an durchtrennter Muskelmasse. Frauen und ältere Patienten weisen ein höheres Risiko auf. Vor diesem Hintergrund soll immer eine umfangreiche Patientenaufklärung erfolgen. Eine bestmögliche Schonung des Sphinkterapparats ist zu fordern, wobei bei wiederholtem Rezidiv die Option der definitiven Heilung gegen die mögliche Minderung der Kontinenzleistung abzuwägen ist" (9).*

3.3. Anale Abszesse und Fisteln im Rahmen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen

In diesem Kapitel werde ich mich im Speziellen mit analen Abszessen und Fisteln bei MC auseinandersetzen und anschließend kurz auf perianale Läsionen bei CU eingehen.

3.3.1. Anale Abszesse und Fisteln bei Morbus Crohn

3.3.1.1. Epidemiologie

Anale Abszesse bzw. Fisteln bei MC haben ihren Ursprung entweder in einer entzündeten Proktodealdrüse, oder sind die Folge von Fissuren oder Ulzera, welche die Rektumwand bzw. den Analkanal penetrieren (93). Die genaue Pathogenese ist noch unklar, jedoch scheinen sowohl eine genetische Disposition, als auch immunologische und mikrobiologische Faktoren bei der Entstehung eine Rolle zu spielen (80). Epidemiologische Daten zu perianalen Fisteln, die im Rahmen eines MC auftreten, wurden in mehreren Studien erhoben und sind in *Tab. 3* ersichtlich.

Tabelle 3: Häufigkeit perianaler Läsionen bei Patienten mit Morbus Crohn.

Autor	Jahr	n	Geschlecht (m/w)	Abszess	Fistel	Fissur
Farmer et al. (81)	1975	615	54/46	--	29	--
Rankin et al. (82)	1979	569	--	3	11	14
Hellers et al. (83)	1980	826	68/32	--	23	--
Keighley et al. (84)	1986	202	37/63	26	26	19
Nordgren et al (85)	1992	136	51/49	--	20	--
Platell et al. (108)	1996	306	72/28	29	30	28
Schwartz et al.(86)	2002	169	46/54	--	20	--
Cosnes et al. (87)	2002	2002	--	27		--
Tang et al. (88)	2006	1595	--	--	10-14	--

Angaben in Prozent.

Die Wahrscheinlichkeit im Laufe einer MC Erkrankung zumindest einmal eine Fistel zu entwickeln, das sog. lifetime risk, wird je nach Literatur mit 10-40% angegeben (**81,82,83,86,87,88,108**). In einer Studie von Schwartz et al. (**86**) betrug das Risiko nach der Diagnosestellung des MC an einer perianalen Fistel zu erkranken 12% nach einem Jahr, 15% nach 5 Jahren, 21% nach 10 Jahren und 26% nach 20 Jahren.

Der **zeitliche Zusammenhang** zwischen dem Auftreten der perianalen Läsion und der Erstdiagnose des MC wurde in mehreren Studien untersucht: Hellers et al. (**83**) konnten in einer Arbeit zeigen, dass von insgesamt 184 Patienten mit fistulierendem MC, 14% die Fistel bis zu 6 Monate vor Erstdiagnose der CED entwickelten und bei 46% der Patienten die Fistel innerhalb von 6 Monaten vor und 3 Monaten nach Diagnosestellung der CED auftrat. In dieser Studie wurden jedoch auch Patienten mit perianalen Fisteln berücksichtigt, die nicht operiert wurden. In einer Studie von Williams et al. (**89**) stellten die perianalen Läsion bei 88 (36%) der insgesamt 242 MC Patienten mit perianalen Läsionen, die Erstmanifestation der Grundkrankheit dar. In einer Studie von Keighley et al. (**84**) unter 110 MC Patienten mit perianalen Läsionen, wurden bei 30% der Patienten die perianalen Pathologien schon vor dem Auftreten der CED beobachtet und bei 47% unmittelbar zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Nordgren et al. (**85**) untersuchten in einer Studie die Häufigkeit von perianalen Fisteln bei Patienten mit MC: Insgesamt 27 der 136 operierten Patienten (20%) hatten eine perianale Fistel, davon war bei 6 der 27 Patienten (22,2%) die perianale Fistel schon vor der Erstdiagnose des MC vorhanden. Eine Studie von Pescatori et al. (**90**) evaluierte die chirurgische und medikamentöse Therapie unter 225 MC Patienten mit perianalen Läsionen. In 19% der Fälle ging die perianale Läsion der Erstdiagnose der CED voraus. Jedoch wurden in dieser Studie auch konservativ behandelte Patienten und neben perianalen Abszessen und Fisteln auch Fissuren, Ulzerationen u.a. Läsionen berücksichtigt. Platell et al. (**108**) evaluierten in ihrer Studie ebenfalls das therapeutische Management von MC Patienten mit einer perianalen Pathologie. 244 der insgesamt 306 Patienten mit MC wurden wegen perianalen Pathologien chirurgisch behandelt, davon 27% vor der Diagnosestellung und 13,9% bei der Diagnosestellung der CED. Eine Studie von Schwartz et al. (**86**) untersuchte Patienten mit fistulierendem MC. Dabei wurde bei 15 (45%) der 33 Patienten mit perianalen Fisteln die Läsion vor, oder bei Erstmanifestation der CED gefunden. Jedoch wurden in diese Studie Patienten eingeschlossen, die sich keiner Operation unterziehen mussten und ausschließlich konservativ behandelt wurden.

Die **Lokalisation** der im Rahmen der Grundkrankheit auftretenden entzündlichen Läsionen im Gastrointestinaltrakt, beeinflusst das Auftreten von perianalen Fisteln. So zeigten Hellers et al. in ihrer Studie (**83**), dass nur 12% der Patienten mit ausschließlichem Ileumbefall, 15% mit Ileum- und Kolonbefall und 41% mit Kolonbefall und Aussparung des Rektums, sowie 92% mit Rektumbeteiligung, perianale Fisteln entwickelten. Eine Studie von Tang et al. (**88**) kam zu ähnlichen Ergebnissen: Ein isolierter Ileumbefall war am seltensten mit perianalen Fisteln vergesellschaftet, kombinierter Kolon und Ileumbefall wesentlich häufiger gegeben.

Abgesehen von der Lokalisation des MC im Gastrointestinaltrakt, scheinen andere Faktoren ebenfalls Einfluss auf die Ausbildung perianaler Fisteln zu haben.

Das **Alter bei Manifestation der CED** ist neben der Lokalisation des MC im GIT ein bedeutender Risikofaktor, wobei jüngere Patienten ein höheres Risiko haben, an einer perianalen Fistel zu erkranken, als ältere Patienten (**88**). So kam eine Studie von Cosnes et al. (**87**) zu dem Ergebnis, dass Patienten, die bei Ausbruch des MC jünger als 40 Jahre waren, ein höheres Risiko für die Entwicklung perianaler Läsionen hatten. Eine Arbeit von Roberts et al. (**91**) konnte zeigen, dass Patienten, die bei Erstdiagnose eines MC älter als 50 Jahre waren, seltener perianale Läsionen entwickelten. Das durchschnittliche Alter der MC Patienten beim Auftreten der perianalen Läsionen reicht in der Literatur von 32-38 Jahren (*Tab. 4*).

Tabelle 4: Alter und Geschlecht von MC Patienten mit analen Abszessen und Fisteln.

Autor	Jahr	n	Art der Läsionen	Geschlecht (m : w)	Alter
Hellers et al. (83)	1980	184	nur Fistel	1,3 : 1,0	--
Makowiec et al. (163)	1995	90	nur Fistel	1,0 : 1,4	--
Solomon et al. (167)	1996	40	Abszess, Fistel	1,0 : 3,1	40 ²
Makowiec et al. (166)	1997	61	nur Abszess	1,0 : 1,0	32
Bell et al. (107)	2003	87	nur Fistel	1,0 : 1,1	35
Caprioli et al. (168) ¹	2006	31	nur Fistel	2,4 : 1,0	38
Iesalnieks et al. (136)	2009	66	nur Fistel	1,1 : 1,0	34

Alter in Jahren, Mittelwert. ²Median

Ob das **Geschlecht** einen isolierten Risikofaktor darstellt, ist nicht vollständig geklärt. Das Geschlechtsverhältnis bei MC Patienten mit perianalen Abszessen bzw. Fisteln in der Literatur, ist in *Tab. 4* dargestellt. Das Geschlecht scheint zumindest kein alleiniger Risikofaktor für die Entwicklung perianaler Läsionen bei MC zu sein, die Ergebnisse der untersuchten Studien sind zu uneinheitlich und variieren hinsichtlich der Geschlechtsverteilung in den unterschiedlichen Studienpopulationen stark.

Tabakkonsum stellt zwar einen Risikofaktor in der Entwicklung eines MC dar, scheint aber die Rate an fistulierenden Komplikationen bei MC Patienten nicht zu erhöhen (**88,92**).

3.3.1.2. Diagnostik, Klinik und Klassifikation

Klinik und Diagnostik von perianalen Fisteln wurden in *Kapitel 3.2.2.1 & Kapitel 3.2.2.2* schon ausgiebig besprochen. An diese Stelle soll nur das in Bezug auf MC Relevante ergänzt werden.

Anamnestisch ist zu erfragen, ob zusätzlich zu den fisteltypischen Beschwerden, wie Schwellung und Ausfluss, auch Symptome wie abdominelle Schmerzen, (blutige) Diarrhoe oder Tenesmen bestehen, die auf eine unbekannte CED hinweisen können. Auch extraintestinale Symptome, wie z.B. Arthralgien, Erythema nodosum, oder eine Uveitis können ein Hinweis für einen aktiven MC sein (**93,94**). Außerdem sollte nach systemischen Symptomen wie Fieber, Nachtschweiß und Gewichtsverlust gefragt werden (**95**) und eine Familienanamnese bezüglich MC erhoben werden (**96,97**). Im Rahmen der **klinischen Untersuchung** ist speziell auf perianale Manifestationen des MC, wie Hautveränderungen, Fistelgänge, anale Fissuren und Ulzerationen zu achten. Die digitale **rektale Untersuchung** hilft unter anderem beim Auffinden von analen Strikturen. Im **Labor** können bei aktivem MC oftmals eine Anämie und eine Thrombozytose beobachtet werden. Der fäkale Entzündungsmarker Calprotectin kann bei der Identifizierung einer suspekten CED dienlich sein (**98,99**). Sollte sich der Verdacht auf einen MC erhärten, ist es sinnvoll im Rahmen der Erstuntersuchung auch eine **Rektoskopie** durchzuführen, da das Rektum häufig entzündlich verändert ist und die Therapie entsprechend adaptiert werden muss (**100**). **Examination under anesthesia** (EUA), also die präoperative Untersuchung am narkotisierten Patienten, kann in den meisten Fällen die Fistel auffinden und korrekt klassifizieren (**101**). Jedoch kann durch die EUA die Anatomie der Fisteln nicht in allen Fällen exakt bestimmt werden, diese ist aber wiederum ein Hauptkriterium für die Auswahl der Operationsmethode. Außerdem wurde in einigen Studien gezeigt

(102,103,104), dass ein präoperativ durchgeführtes, bildgebendes Verfahren, wie z.B. eine MRT, das operative Outcome verbessern konnte und die EUA alleine angewandt, perianale Fisteln in etwa 10% der Fälle missklassifizierte. Eine Studie an der Mayo Klinik in Rochester von Schwartz et al. (105), verglich die Sensitivität von MRT, EUS und EUA, anhand von Operationspräparaten bei fistulierendem MC. Alle drei Verfahren zeigten ähnliche Genauigkeit in der Klassifikation der perianalen Fisteln (MRT 87%, EUS und EUA jeweils 91%). Bei Kombination von EUA mit EUS oder MRT, wurde in beiden Fällen eine Genauigkeit von 100% erreicht, d.h. keine der Fisteln wurde falsch klassifiziert.

In der Verlaufsbeurteilung von perianalen Läsionen bei MC wurde 1995 von Irvine ein Index, der sog. Perianal Disease Activity Index (**PDAI**), vorgestellt (*Abb. 21*) (106). Dieser setzt sich aus folgenden 5 Faktoren zusammen: Ausfluss aus der Fistel, perianaler Schmerz, Beeinträchtigung des Sexuallebens, Art der perianalen Läsion(en), sowie perianale Hautveränderungen. Jeder Faktor kann mit 0 (keine Symptome) bis 4 (starke Beschwerden) bewertet werden. Über einen längeren Zeitraum kann so die Aktivität der Fistel objektiviert werden.

Perianal Disease Activity Index (PDAI)

Categories Affected by Fistulas	Score
Discharge	
None	0
Minimal mucous discharge	1
Moderate mucous or purulent discharge	2
Substantial discharge	3
Gross fecal soiling	4
Pain and restriction of activities	
No activity restriction	0
Mild discomfort, no restriction	1
Moderate discomfort, some limitation of activities	2
Marked discomfort, marked limitation of activities	3
Severe pain, severe limitation of activities	4
Restriction of sexual activity	
No restriction	0
Slight restriction	1
Moderate limitation	2
Marked limitation	3
Unable to engage in sexual activity	4
Type of perianal disease	
None or skin tags	0
Anal fissure or mucosal tear	1
<3 perianal fistulas	2
≥3 perianal fistulas	3
Anal sphincter ulceration or fistulas with substantial undermining skin	4
Degree of induration	
None	0
Minimal	1
Moderate	2
Substantial	3
Gross fluctuance or abscess	4

Abbildung 21: Der Perianal Disease Activity Index. Nach Irvine EJ (106), aus Schwartz DA et al. (137).

Fisteln im Rahmen eines MC haben die Neigung zu Rezidiven, sind häufig komplex und oftmals diffizil zu behandeln. Eine Studie von Bell et. al. (107) verglich einfache und komplexe Fisteln bei MC. Dabei zeigten einfache Fisteln niedrigere Rezidivraten und außerdem trat bei komplexen Fisteln das erste Rezidiv postoperativ früher auf, als bei einfachen Fisteln. 38% der Patienten mit komplexen Fisteln benötigten im Laufe der Erkrankung eine Proktokolektomie, ein Stoma oder eine Resektion, während nur 6% der einfachen Fisteln einen solchen Eingriff erforderten. Außerdem bestand ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen MC mit Rektumbeteiligung und Proktokolektomierate: Einer Proktokolektomie mussten sich 29% der Patienten mit einer Proktitis unterziehen, während nur 4% ohne einer Proktitis proktokolektomiert wurden. Eine Studie von Platell et al. (108) konnte bei Patienten mit MC und komplexen perianalen Fisteln zeigen, dass 63% dieser Patienten eine Proktokolektomie, ein Stoma oder eine Resektion benötigten.

3.3.1.3. Einfluss perianaler Läsionen auf den Krankheitsverlauf des Morbus Crohn

Bestimmte klinische Erscheinungsformen, Komplikationen und Komorbiditäten können den Krankheitsverlauf des MC möglicherweise negativ beeinflussen. Eine Studie von Louis et al. aus dem Jahr 2002 kam zu dem Ergebnis, dass die Lokalisation der Entzündung im Gastrointestinaltrakt im Laufe der Erkrankung bei jedem einzelnen Patienten relativ stabil war und sich kaum änderte (109). Das Krankheitsverhalten änderte sich jedoch im Laufe der Erkrankung stark. Eine andere Studie untersuchte die Häufigkeit von penetrierenden und strikturierenden Verläufen bei MC (87). Ein **penetrierender** Verlauf wurde definiert als das Auftreten einer luminalen bzw. perianalen Fistel, oder eines Abszesses. Von einem **strikturierenden** Verlauf wurde beim Vorhandensein einer luminalen Striktur gesprochen (110). Das Verhalten der Erkrankung veränderte sich im beobachteten Zeitraum zugunsten penetrierender und strikturierender Verlaufsformen. Nach 5 Jahren fand sich schlussendlich bei 47% der untersuchten Patienten ein penetrierender Verlauf, bei 13% ein strikturierender. Penetrierende Komplikationen wurden assoziiert mit: Alter jünger als 40 Jahre, nicht kaukasische Rasse und perianalen Läsionen.

Eine offene, randomisierte Studie von D'Haens et al. (111) unter 133 MC Patienten konnten zeigen, dass eine frühzeitige intensive und aggressive Therapie, bestehend aus Immunsuppressiva und Biologicals, mit höheren Raten von Mukosaheilung und

frühzeitigerer steroidfreier Remission assoziiert war. Da eine immunsuppressive Therapie jedoch mit diversen Risiken verbunden ist, sollte ein aggressives Therapieschema nur bei Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf, oder einer sog. "**disabling disease**" angewendet werden. Jedoch gibt es keine einheitliche Definition eines schweren Verlaufs oder einer disabling disease. Mehrere Studien haben sich mit dieser Thematik beschäftigt.

Baugerie et al. (112) untersuchten die Prävalenz eines schweren Verlaufs unter 1188 MC Patienten während eines 5-Jährigen Studienzeitraums. In einer ähnlichen Serie untersuchten Loly et al. (113) ebenfalls die Häufigkeit eines solchen Krankheitsverlaufs bei 361 MC Patienten. Beide Studien definierten eine disabling disease als Vorliegen von zumindest einem der folgenden Kriterien, während der 5-Jährigen Studiendauer: 2-malige Steroidtherapie und/oder Steroidabhängigkeit; stationärer Krankenhausaufenthalt nach Erstdiagnose der CED, wegen eines akuten Schubes oder Komplikationen des MC; chronische Beschwerden (nächtliche Diarrhoe oder Tenesmus ani, starke abdominelle Schmerzen wegen intestinaler Obstruktionen, Fieber, Müdigkeit im Zusammenhang mit der CED, Gelenkschmerzen, schmerzhafte Uveitis oder Pyoderma gangraenosum); Bedarf von Immunsuppressiva; Darmresektionen oder perianale Operationen. Eine dritte Studie von Yang et al. unter 207 MC Patienten (114) sprach von einer disabling disease, bei Vorliegen von zumindest einem der folgenden Kriterien: 2-malige Steroidtherapie und/oder Steroidabhängigkeit; Bedarf von Immunsuppressiva; Darmresektionen oder perianale Operationen; stationärer Krankenhausaufenthalt nach Erstdiagnose der CED, wegen akuter Exazerbation oder Komplikationen des MC. Die Ergebnisse der Studien sind in *Tab. 5* ersichtlich. Dabei unterschieden sich die Studien hinsichtlich der mit einer disabling disease vergesellschafteten Parameter. Nur perianaler Befall und Steroidbedarf bei Erstmanifestation des MC waren in allen Studien Risikofaktoren für die Entwicklung einer disabling disease. Tarrant et al. suchten bei 1420 CED Patienten Faktoren, die mit einer Veränderung des Krankheitsphänotyps assoziiert sind (115). Sie konnten dokumentieren, dass das Vorhandensein perianaler Erkrankungen einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung von ausgedehnten und komplizierten Krankheitsverläufen hatte und diese auch früher auftraten, als bei Patienten ohne perianale Läsionen. Eine zweite Studie konnte diese Ergebnisse teilweise bestätigen (116).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass perianale Läsionen bei MC den Krankheitsverlauf der CED negativ beeinflussen können und diese Patienten daher frühzeitig erfasst werden sollten, um das Voranschreiten der Krankheit zu verhindern.

Tabelle 5: Häufigkeit einer disabling disease bei MC und damit assoziierte Faktoren.

Autor	Jahr (Land)	n	disabling disease	Follow-up	assozierte Parameter
Beaugerie et al. (112)	2006 (Frankreich)	1123	85%	5	Alter <40 Jahre Steroidbedarf bei EM MC perianale Erkrankung MC auf Colon limitiert
Loly et al. (113)	2008 (Belgien)	361	58%	5	Steroidbedarf bei EM MC perianale Erkrankung ieocolischer Befall
Yang et al. (114)	2011 (China)	207	71 / 80%	2 / 5	Alter <40 Jahren Steroidbedarf bei EM MC perianale Erkrankung

Follow-up in Jahren. EM = Erstmanifestation.

3.3.1.4. Konservative Therapiemöglichkeiten

Die **konservative medikamentöse** Therapie von perianalen Fisteln bei Patienten mit MC beruht auf dem Einsatz von Antibiotika, Immunsuppressiva und Biologicals.

Das gegen Anaerobier wirksame Antibiotikum **Metronidazol** wird seit den 1970er Jahren verwendet. Zur Wirksamkeit der Substanz bei MC existiert nur eine randomisierte, kontrollierte Studie und wenige unkontrollierte Arbeiten (117,118). Metronidazol scheint den Verschluss von perianalen Fisteln zu fördern und die perianalen Symptome der Patienten zu lindern. Nach Absetzen des Medikaments kommt es jedoch häufig zum Wiederauftreten der Beschwerdesymptomatik. Ein definitiver Verschluss und ein damit verbundenes Abheilen der Fistel, ist durch eine Therapie mit Metronidazol nur selten zu erreichen. Zu den Nebenwirkungen zählen Parästhesien, metallischer Geschmack, Glossitis und Übelkeit (119), zur Langzeittherapie ist das Antibiotikum wegen seiner neurotoxischen Nebenwirkungen nicht geeignet. In den 1990er Jahren wurde begonnen, perianale Läsionen mit dem Fluorchinolon **Ciprofloxacin** zu therapieren. Auch hier ist die Evidenz, basierend auf klinischen Studien, begrenzt. Ähnlich wie bei Metronidazol kommt es nach initialem Ansprechen und nach Absetzen des Präparates häufig zum erneuten Auftreten der perianalen Beschwerden (100). Eine RCT aus dem Jahr 2009 mit einer

relativ kleinen Studienpopulation (**120**) verglich die Wirksamkeit von Ciprofloxacin und Metronidazol bei MC Patienten mit perianalen Fisteln mit einem Placebo. Dabei konnte weder bei Ciprofloxacin, noch bei Metronidazol ein signifikanter Unterschied in der Wirksamkeit der beiden Antibiotika beim Verschluss der Fisteln im Vergleich zum Placebo, festgestellt werden.

Auch über die Wirksamkeit von **Azathioprin** und **6-Mercaptopurin** existieren keine RCTs mit dem primären Endpunkt "Verschluss der perianalen Fisteln". Eine Metaanalyse, die die Wirksamkeit beider Thiopurine bei MC untersuchte und den Verschluss der perianalen Fisteln als einen sekundären Endpunkt definierte (**121**), kam zu dem Ergebnis, dass bei 54% der Patienten unter Therapie mit Azathioprin / 6-Mercaptopurin ein Fistelverschluss erreicht wurde (Placebo 21%). Eine andere Studie bestätigte die Effektivität von 6-Mercaptopurin sowohl bei Verschluss perianaler Fisteln, als auch in der Aufrechterhaltung eines fistelfreien Zustandes (**122**). Eine allfällige Wirkung dieser Substanzen ist erst nach etwa 3 Monaten zu erwarten. Zu den Nebenwirkungen zählen neben einer Pankreatitis, Hepatitis und einer Leukopenie, auch ein gehäuftes Auftreten von Neoplasien, wie z.B. maligne Lymphome. Deshalb sollten unter Azathioprintherapie regelmäßige Laborkontrollen von Leukozyten und Transaminasen erfolgen. Vor Therapiebeginn mit Thiopurinen ist eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abschätzung durchzuführen..

Die Effektivität des anti-TNF- α -Antikörpers **Infliximab** in der Behandlung perianaler Fisteln von MC Patienten, wurde in einer großen randomisierten, kontrollierten Studie untersucht (**123**): Nach intravenöser Verabreichung von 5 bzw. 10mg/kg KG Infliximab im Abstand von jeweils 3 Wochen, über einen Zeitraum von 6 Wochen, konnte ein kompletter Fistelverschluss bei 55% bzw. 38% der Patienten erreicht werden (13% Placebo). Bis es zu einer Remission der perianalen Fistel (bestehender Fistelverschluss) kam, vergingen mediane 3 Monate. Bei 60% der Patienten kam es zu Nebenwirkungen, die häufigsten waren Kopfschmerzen, Infektionen des oberen GIT und Müdigkeit. In einer RCT von Sands et al. (ACCENT II Studie) (**124**), wurde der Effekt der Infliximab Dauertherapie bei Patienten mit MC und perianalen Fisteln untersucht. Bei Patienten mit Infliximab Dauertherapie wurde erst nach 44 Wochen ein Therapieversagen beobachtet, während bei Patienten, die ein Placebo erhielten, bereits nach 14 Wochen die Therapie versagte. Nach 54 Wochen hatten 36% der Patienten mit Infliximab Dauertherapie komplett geschlossene Fisteln, verglichen mit 19% in der Placebo Gruppe. Aus derselben Studienpopulation geht hervor (**125**), dass Patienten mit einem fistulierenden MC unter einer Infliximab Dauertherapie deutlich seltener hospitalisiert und operiert werden

mussten. Weitere offene Studien und Erfahrungen aus dem klinischen Alltag bestätigen den Effekt von Infliximab in der Therapie des Fistelleidens bei MC.

Hinweise für die Wirksamkeit des anti-TNF- α -Antikörpers **Adalimumab** in der Behandlung von Fisteln bei Patienten mit MC ergeben sich aus den Ergebnissen einer RCT von Colombel et al. (126). Diese randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie umfasste 117 MC Patienten mit sezernierenden Fisteln. Bei Patienten unter Adalimumab Therapie konnten sowohl nach 26, als auch nach 56 Wochen, signifikant höhere Fistelremissionsraten beobachtet werden, als bei Patienten unter Placebo Therapie. Eine zweite RCT, die CLASSIC-I Studie von Hanauer et al (127), evaluierte die Wirkung von Adalimumab bei 299 Patienten mit MC. Von diesen 299 Patienten hatten 32 (11%) eine Fistel mit Ausfluss. Es konnte kein signifikanter Unterschied in Bezug auf Fistelremission und verminderter Fistelsekretion zwischen Verum- und Placebogruppe festgestellt werden. Eine weitere RCT von Sandborn et al. (128) untersuchte die Wirkung von Adalimumab an 325 randomisierten Infliximab Non-Respondern. 45 Patienten (14%) hatten eine Fistel. Analog zur Studie von Hanauer et al. (127) konnte auch in dieser Studie bei Patienten mit Fisteln, kein Vorteil der Adalimumab Therapie gegenüber Placebo Therapie ermittelt werden. In diesen Studien wurden jedoch nicht nur Patienten mit perianalen Fisteln berücksichtigt, sondern es wurden auch Patienten mit enterokutanen Fisteln eingeschlossen. Insgesamt scheint auch eine Adalimumab Therapie bei fistulierendem MC effektiv zu sein.

Die Anwendung des Immunsuppressivums **Cyclosporin** zur Therapie von perianalen Fisteln bei Patienten mit MC wurde von mehreren Studien untersucht und von Sandborn in einem Review aufgearbeitet (129). Unter Cyclosporintherapie werden hohe Ansprechraten erzielt, jedoch muss das Medikament aufgrund schlechter oraler Bioverfügbarkeit, täglich intravenös verabreicht werden. Sobald jedoch das Medikament abgesetzt wird, rezidivieren die Fisteln wieder. Außerdem ist das Nebenwirkungsprofil mit teilweise schwerwiegenden Nebenwirkungen im Vergleich zu Infliximab ungünstig.

Die Wirksamkeit des Immunsuppressivums **Tacrolimus** bei fistulierendem MC wurde in einer RCT aus dem Jahr 2003 untersucht (130). Dabei wurde das Präparat oral über einen Zeitraum von 10 Wochen verabreicht. Bei 45% der Patienten mit perianalen Fisteln zeigte sich eine akute Verbesserung der Symptomatik, jedoch konnte keine signifikante Überlegenheit von Tacrolimus im Vergleich zu Placebo in der Remissionsinduktion, d.h. Verschluss und Aufrechterhaltung eines fistelfreien Zustandes für zumindest 4 Wochen, erreicht werden (10% vs. 8%).

3.3.1.5. Chirurgische Therapiemöglichkeiten

Bei perianalen Schmerzen, Rötung und Schwellung, sollte immer an einen **Abszess** gedacht werden, bei dem die einzige effektive Therapie in einer operativen Sanierung besteht. Dies geschieht in der Regel durch Inzision und Drainage des Abszessinhaltes.

Je nach Lokalisation des Abszesses kommen unterschiedliche Operationsmethoden in Frage. Diese wurden bereits in *Kapitel 3.2.1.3.* besprochen und unterscheiden sich nur unwesentlich von Abszessoperationen bei MC .

Die Therapie bzw. Operationsmethode einer **Fistel** bei MC wird neben der anatomischen Klassifizierung der Fistel und Differenzierung in einfach oder komplex, auch durch das Vorliegen eines **akuten Schubes** und besonders durch eine begleitende **Proktitis** bestimmt.

Asymptomatische **einfache Fisteln** bedürfen keiner operativen Therapie (**100,131,132**). Symptomatische, einfache Fisteln können bei Patienten mit Remission des luminalen MC mittels einer **Fistulotomie** behandelt werden. Die Ergebnisse nach Fistulotomie bei MC Patienten mit einfachen Fisteln wurden in mehreren Studien untersucht und sind in *Tab. 6* zusammengefasst. In Reviews werden die Heilungsraten nach Fistulotomie einfacher Fisteln mit 60 bis 100% angegeben (**101,131**). Patienten ohne Krankheitsaktivität zeigen gute Ergebnisse nach Fistulotomie, jedoch kann auch bei diesen Patienten die Wundheilung ausbleiben und bei einigen Patienten nur eine Proktokolektomie die perianale Läsion definitiv heilen (**101,134**).

Tabelle 6: Ergebnisse nach Fistulotomie bei Morbus Crohn Patienten mit einfachen perianalen Fisteln.

Autor	Jahr	n	Heilung	Rezidiv	Inkontinenz	Proktokolektomie
Marks et al. (133)	1981	32	25 (78)	--	--	--
Hobbiss et al. (134)	1982	20	18 (90)	4 (22)	--	3 (15)
Platell et al. (108)	1996	44	40 (91)	2 (5)	0	0
Michelassi et al. (135)	2000	33	27 (82)	--	--	--
Iesalnieks et al. (136)	2009	10 ¹	10 (100)	0	--	0

Angaben in Klammer in Prozent. ¹10 Fisteln.

Bei Patienten mit MC und **komplexen Fisteln** kommen aufgrund der Beteiligung des Sphinkterapparates, der hohen Krankheitsaktivität und der schlechten Wundheilung, andere Operationsverfahren in Betracht. Die Fistulotomie bei komplexen Fisteln ist mit hohen Inkontinenz- und Proktokolektomieraten vergesellschaftet und sollte daher bei diesen Fisteln primär nicht angewandt werden (**101**).

Die Verwendung von **einschneidenden Setons** ist, wie die Fistulotomie und Fistulektomie, ebenfalls mit hohen Inkontinenzraten und schlechter Wundheilung assoziiert (**101**). Durch das Einbringen von **lockeren**, nicht einschneidenden **Setons**, kann die Fistel weiterhin putrides Material abfördern und so die Entstehung von sekundären perianalen Fisteln oder Abszessen vermindert werden. Diese Form der Therapie wird in einem Großteil der Literatur als Standardverfahren bei komplexen perianalen Fisteln empfohlen (**100,101,132,137**). Die Ergebnisse nach Seton Therapie einer komplexen, MC assoziierten Fistel wurden in mehreren Studien untersucht und sind in *Tab. 7* zusammengefasst.

Tabelle 7: Ergebnisse nach Seton Therapie bei Morbus Crohn Patienten mit komplexen perianalen Fisteln.

Autor	Jahr	n	Heilung	Symptom- reduktion	Rezidiv - Inkontinenz - Proktokolektomie		
Williams et al. (138)	1991	23	3/23 (13)	20/23 (87)	9/20 (45)	6 (26)	5 (22)
Scott et al. (139)	1996	27	23/27 (85)	--	4/27 (15)	4 (15)	4 (15)
Faucheron et al. (140)	1996	41	11/41 (27)	36/41 (88)	8/36 (22)	5 (12)	5 (12)
Sangwan et al. (141)	1996	24	22/24 (92)	--	17/24 (63)	--	7 (33)
Takesue et al. (142)	2002	32	(87)	--	3/9 (33)	4 (13)	1 (3)

Angaben in Klammer in Prozent.

Aufgrund von Rezidivraten bis zu 63% bei Seton Therapie komplexer MC assoziierter Fisteln, kann eine medikamentöse Begleittherapie von Vorteil sein (**100,101,138**). In mehreren Studien konnte gezeigt werden (**143,144,145**), dass die chirurgische Einlage eines Setons in Kombination mit Infliximab Infusionen, mit höheren Heilungsraten und geringeren Rezidivraten assoziiert war.

Eine **rektale Verschiebelappenplastik** (rectal advancement flap, **RAF**) ist bei MC Patienten mit komplexen Fisteln eine mögliche Therapiealternative. Jedoch stellt eine aktive Proktitis eine absolute Kontraindikation für dieses Verfahren dar (**131**). Die Heilungsraten für die RAF bei komplexen perianalen Fisteln und bei Vorliegen eines MC, werden in der Literatur mit 50% bis 83% angegeben, die Rezidivraten liegen zwischen 17% und 50% (**146,147,148, 149**).

Über die **Fibrinklebung** und den Einsatz eines **Fistel-Plugs** bei fistulierendem MC, ist noch relativ wenig bekannt. Weitere Studien sind nötig, um den Stellenwert dieser Verfahren ernsthaft beurteilen zu können.

Ein **temporäres Ileo- oder Kolostoma** stellt ein weiteres Therapieverfahren bei MC Patienten mit kompliziertem perianalen Befall dar. Der Grundgedanke dieser Methode besteht in der Reduktion des rektalen Stuhlaufkommens. Dadurch sollen Schleimhautdefekte und andere perianale Läsionen besser verheilen können. Mittlerweile wird dieses Verfahren kaum noch angewandt, da einige Studien zeigen konnten (**150,151**), dass eine Rückoperation nur in seltenen Fällen erfolgreich war.

Die **Proktokolektomie** steht bei unkontrollierbaren perianalen Läsionen und bei Versagen anderer chirurgischer und medikamentöser Therapien, als Ultima Ratio zur Verfügung. In der Literatur wird die Häufigkeit einer Proktokolektomie bei Patienten mit MC und komplexen perianalen Fisteln mit 3% bis 63% angegeben (**84,107,108,139,140,141,142**).

Andere perianale Läsionen, wie anale Fissuren und Ulzerationen, Strikturen und Stenosen, Marisken, sowie benigne und maligne Neoplasien, können ebenfalls im Rahmen eines MC auftreten und werden im Ganzen als "perianal disease" bezeichnet. Da die in dieser Diplomarbeit durchgeführte Studie ausschließlich CED Patienten mit analen Abszessen und Fisteln berücksichtigt, wird auf andere perianale Läsionen nicht näher eingegangen.

3.3.2. Anale Abszesse und Fisteln bei Colitis ulcerosa

Prinzipiell können anale Abszesse und Fisteln auch im Zusammenhang mit einer CU auftreten. Perianale Manifestationen sind bei CU jedoch viel seltener als bei MC und sollten den Verdacht auf einen MC lenken. An dieser Stelle soll ein kurzer Überblick über perianale Läsionen bei CU gegeben werden, in *Kapitel 7.5* wird diese Thematik genauer erörtert.

Es existieren keine aktuellen, epidemiologischen Studien zu perianalen Läsionen bei Patienten mit CU. Die Ergebnisse von vier Arbeiten aus den 1950er und 1960er Jahren, sowie einer Studie aus dem Jahr 1997 sind in *Tab. 8* ersichtlich (**152,153,154,155,156**). Die teils hohe Prävalenz perianaler Läsionen in älteren Serien ist bedingt durch die damaligen beschränkten diagnostischen Mittel, wahrscheinlich auf fälschlicherweise als CU diagnostizierte MC Patienten zurückzuführen. Lediglich die Arbeit von Richard et al. (**156**), liefert eine akkurate Darstellung perianaler Läsionen bei Patienten mit CU.

Anale **Abszesse** bei Patienten mit CU wurden im Rahmen schwerer Krankheitsverläufe beobachtet (**157**), wobei die Symptomatik der CED die des Abszesses maskieren kann und dieser dadurch übersehen wird (**158**). Die Therapie besteht in einer frühzeitigen operativen Drainage des Abszesses. Perianale und rektovaginale **Fisteln** bei Patienten mit CU scheinen bei massiver Inflammation der Darmwand aufzutreten, wie sie bei schweren Krankheitsverläufen zu beobachten ist (**135,159,160,161**). In Abwesenheit einer aktiven CU lassen sich einfache Fisteln gut mittels Fistulotomie therapieren, während komplexe Fisteln z.B. mit einem RAF operiert werden können (**50**).

Tabelle 8: Häufigkeit perianaler Läsionen bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Autor	Jahr	n	Abszess	Fistel	rektovag. Fistel	Fissur
Jackman (152)	1954	200	7,5		--	4,5
Bockus et al. (153)	1956	125	18,0		--	--
Edwards et al. (154)	1964	624	4,2	4,2	3,0	--
de Dombal et al. (155)	1966	465	6,0	5,4	2,2	12,3
Richard et al. (156)	1997	753	1,7	0,9	0,4	2,2

Angaben in Prozent. rektovag. = rektovaginal.

4. Studienziele

Ziel dieser Studie war es herauszufinden wie viele Patienten mit analer Abszess- bzw. Fisteloperation, während des postoperativen Follow-up, die Erstdiagnose einer CED (MC oder CU) erhalten. Zusätzlich wurde versucht, prädiktive Faktoren für die postoperative Erstdiagnose einer CED zu identifizieren. Eine frühere Diagnosestellung von MC und CU ist prinzipiell anzustreben, besonders dann, wenn sich die Erkrankung mit perianalen Abszessen bzw. Fisteln manifestiert, da sich Therapie, Verlauf und Prognose bei penetrierender Erkrankung wesentlich von leichteren Verlaufsformen unterscheiden.

5. Methoden

5.1. Datensuche und Erstellung des Studienkollektivs

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse, wurde an zwei großen chirurgischen Abteilungen in Graz, der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik und der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder, nach Patienten gesucht, die während des elfjährigen Zeitraumes von 01.01.1997 bis 31.12.2007, wegen analer Abszesse oder Fisteln im Rahmen eines stationären Aufenthaltes operiert wurden. Die initiale Suche wurde möglichst sensitiv angelegt und erfolgte mit Hilfe der ICD-10 Codes "K60.0- K61.4" und der ICD-9 Codes ""565-566.9" und mittels elektronischer Volltextsuche nach ""fistel"" und ""anal"", sowie nach ""anal"" und ""absze"".

Auf diese Weise wurden an beiden Institutionen initial insgesamt 1696 Patienten erfasst. Nach händischer Überprüfung jedes einzelnen Falles, wurden 721 Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht den Kriterien der Studie entsprachen (*Abb. 22*), aus der weiteren Analyse ausgeschlossen. Das endgültige Studienkollektiv umfasste somit 975 Patienten.

Identifikation von Patienten mit Erstdiagnose einer CED während des postoperativen Follow-up (FUP-CED)

Die Identifikation von FUP-CED Patienten erfolgte mittels eines Registers, welches die Grundlage einer an der Klinischen Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie der MEDUNI Graz durchgeführten, epidemiologischen Studie (STICC-Studie) bildete (162). Dieses Register enthält Daten sämtlicher Patienten aus der Steiermark, bei denen im Zeitraum zwischen 01.01.1997 und 31.12.2007, erstmals die Diagnose einer CED gestellt wurde.

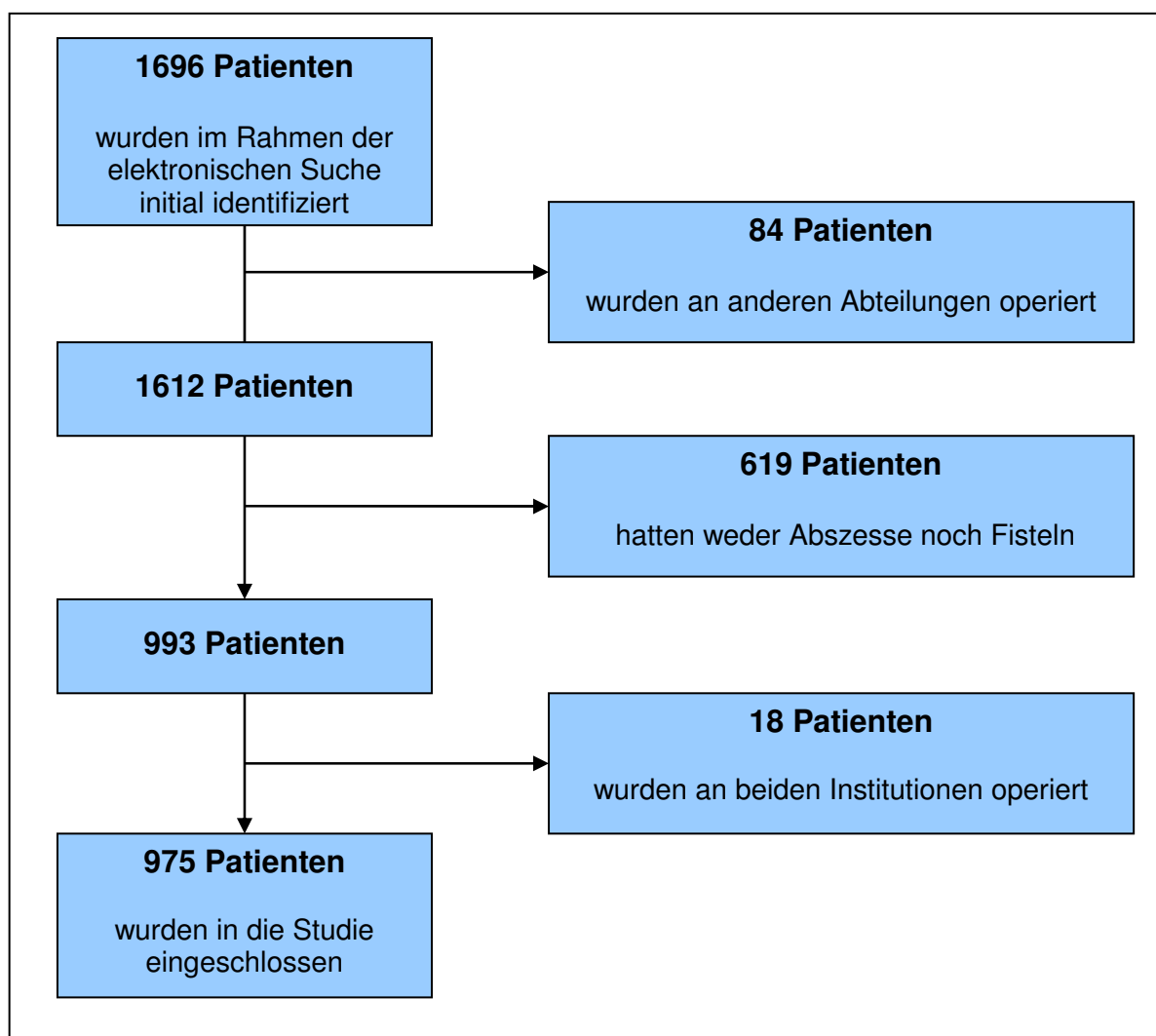


Abbildung 22: Selektion der Studienteilnehmer.

Risikofaktoren für die postoperative Erstdiagnose einer CED

Um Risikofaktoren für die postoperative Erstdiagnose einer CED zu isolieren, wurden Patienten mit (FUP-CED) und ohne (FUP-nonCED) postoperativer Erstdiagnose einer CED miteinander verglichen. Dabei wurden jedem FUP-CED Patienten drei, nach Alter und Geschlecht gematchte - FUP-nonCED Kontrollen zugeordnet. Im Rahmen der Analyse wurden die unterschiedlichen CED Typen (FUP-MC, FUP-CU) gesondert berücksichtigt.

5.2. Erhobene und errechnete Parameter

Folgende Parameter wurden von allen Patienten erhoben: Institution, an der die Operation stattfand; Geschlecht; Geburtsdatum; Operationsdatum und Vorliegen einer zum Zeitpunkt der Operation bereits bekannten CED (*Tab. 9*). Das Alter zum Zeitpunkt der Operation wurde aus Geburtsdatum und Operationsdatum errechnet. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum (Follow-up), also der Zeitraum zwischen perianaler Operation und Studienende (31.12.2007), errechnete sich folglich aus Operationsdatum und Studienende (*Tab. 9*).

Tabelle 9: Bei allen 975 Patienten erhobene und errechnete Parameter

Institution an der die Operation stattfand
<i>Landeskrankenhaus Graz</i>
<i>Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz</i>
Geburtsdatum
Geschlecht
<i>Männlich</i>
<i>Weiblich</i>
Operationsdatum
Alter zum Zeitpunkt der Operation
Follow-up
Präoperativ bestehende Diagnose einer CED
<i>Morbus Crohn</i>
<i>Colitis ulcerosa</i>

Bei FUP-CED Patienten und bei den gematchten FUP-nonCED Kontrollen, wurden zusätzlich folgende Parameter erhoben: Datum der Erstdiagnose der CED während des Follow-up und Art der CED (MC oder CU); Zeit zwischen Operation und Diagnose einer CED; Dauer des stationären Aufenthaltes; Anzahl weiterer Abszess- bzw. Fisteloperationen nach Indexoperation, sowie Art der perianalen Läsion (nur Fistel, nur Abszess, beide Läsionen bei Indexoperation vorhanden) (*Tab. 10*).

Perianale Fisteln wurden anhand einer modifizierten anatomischen Klassifikation der *S3-Leitlinie: Kryptoglanduläre Analfisteln (10)*, folgenden Gruppen zugeordnet: superfiziell, intersphinkitär, transsphinkitär, suprasphinkitär und extrasphinkitär. Außerdem wurde zwischen einfachen und komplexen perianalen Fisteln unterschieden (**20,131**). Dabei erfolgte die Einteilung in einfach und komplex ausschließlich nach anatomischen Kriterien: Eine Fistel wurde als einfach bezeichnet, wenn sie einen superfiziellen, intersphinkitären oder tief transsphinkitären Verlauf hatte. Zu den komplexen Fisteln wurden hoch transsphinkitäre, suprasphinkitäre und extrasphinkitäre Fisteln gezählt. Anale Abszesse wurden gemäß ihrer Anatomie, basierend auf: *Shackelford: Surgery of the Alimentary Tract*, klassifiziert (**22**): perianal, intersphinkitär, ischiorektal, supralevatorisch und hufeisenförmig. Folgende Laborwerte wurden aus dem Aufnahmelabor des stationären Aufenthaltes bei Indexoperation erhoben: rotes Blutbild (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, MCV und MCH), Leukozyten, Thrombozyten, Fibrinogen, Blutsenkungsgeschwindigkeit nach einer und nach zwei Stunden (1h BSG und 2h BSG) und C-reaktives Protein (CRP).

Tabelle 10: Bei FUP-CED Patienten und FUP-nonCED Kontrollen erhobene und errechnete Parameter

Geburtsdatum
Geschlecht
<i>Männlich</i>
<i>Weiblich</i>
Alter zum Zeitpunkt der Operation
Erstdiagnose einer CED während des Follow-up
<i>Ja/Nein</i>
<i>Typ der CED: Morbus Crohn; Colitis ulcerosa</i>
<i>Zeit zwischen Indexoperation und Erstdiagnose</i>
Art der perianalen Läsion
<i>Fistel</i>
<i>Abszess</i>
<i>beide Läsionen vorhanden</i>
Anatomische Klassifizierung - Fistel
<i>Superfiziell</i>
<i>Intersphinktär</i>
<i>Transsphinktär</i>
<i>Suprasphinktär</i>
<i>Extrasphinktär</i>
Komplexität der Fistel
<i>Einfach</i>
<i>Komplex</i>
Anatomische Klassifizierung - Abszess
<i>Perianal</i>
<i>Intersphinktär</i>
<i>Ischiorektal</i>
<i>Suprlevatorisch</i>
<i>Hufeisenabszess</i>
Dauer des stationären Aufenthaltes
Patienten mit weiteren Fistel/Abszess-OPs
<i>Anzahl weiterer Fistel/Abszess-OPs</i>
Laborparameter
<i>Rotes Blutbild, Leukozyten, Thrombozyten, Fibrinogen, BSG, CRP</i>

5.3. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS, in der 21. Version. Die Daten wurden mittels Kolmogorow-Smirnow-Test auf Normalverteilung geprüft. In Abhängigkeit der Verteilung der Daten, erfolgte die Angabe als Mittelwert \pm Standardabweichung, oder als Median und Interquartile range (IQR). Kategoriale Daten wurden als absolute und relative Häufigkeit angegeben.

Unterschiede in den Häufigkeiten kategorialer Daten wurden je nach Größe der Stichprobe mit dem Chi-Quadrat-Test ohne ($n > 60$), oder mit ($20 < n < 60$) Yates-Korrektur, oder mit dem exakten Fisher Test ($n < 20$) ausgewertet. Kontinuierlichen Daten wurden bei gegebener Normalverteilung mittels Student's t-Test, oder bei nicht normalverteilten Werten mittels Mann-Whitney-U-Test verglichen. Das Risiko, während des postoperativen Follow-up die Erstdiagnose einer CED zu erhalten, wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

5.4. Ethik

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wurden die erhobenen Patientendaten und die erstellten Patientenlisten nur auf den Computern des KAGES-Netzwerkes bearbeitet und abgespeichert. Nach der abgeschlossenen Datenerhebung wurden die Patienten durch fortlaufende Nummerierung anonymisiert und alle patientenbezogenen Daten gelöscht.

Da diese Diplomarbeit aus der Themenbörse der MUGthesis stammt, war bereits ein positives Votum der Ethikkommission vom 29.03.2011 vorliegend. Seitens der Ethikkommission bestanden keine Bedenken gegen diese retrospektive Analyse (EK-Nummer: 23-297 ex 10/11).

6. Resultate

6.1. Patienten

Von den 975 eingeschlossenen Patienten wurden 258 (26,5%) an der Abteilung für Allgemeinchirurgie der Chirurgischen Universitätsklinik Graz und 717 (73,5%) an der Chirurgischen Abteilung des Krankenhauses der Barmherzigen Brüder Graz operiert. Bei 58 der insgesamt 975 Studienpatienten war zum Zeitpunkt der Operation eine CED bereits bekannt; davon hatten 52 einen MC und 6 eine CU (Tab. 11). Die restlichen 917 Patienten ohne Diagnose einer CED zum Zeitpunkt der perianalen Operation (nonCED), repräsentierten das Kollektiv, welches hinsichtlich einer postoperativen Erstdiagnose einer CED untersucht wurde.

Tabelle 11: Patienten ohne und mit bekannter CED zum Zeitpunkt der perianalen Operation.

	n	Alter	Geschlecht m/w (% m)
ALLE	975 (100)	44,7 (36,3-55,7)	710/265 (72,8)
nonCED	917 (94,1)	45,1 (36,9-55,9)	676/241 (73,7)
CED	58 (5,9)	35,6 (24,6-46,4)	34/24 (58,6)
MC	52 (5,3)	33,9 (24,4-44,0)	31/21 (59,6)
CU	6 (0,6)	55,7 (45,4-62,1)	3/3 (50,0)
nonCED vs. CED	--	p<0,001	p=0,012
MC vs. CU	--	p=0,001	p=0,651

Alter in Jahren, Median (IQR). Angaben in Klammer in Prozent.

Wie in Tab. 11 ersichtlich ist, unterschieden sich die Patientengruppen signifikant bezüglich Alter und Geschlecht. CED Patienten waren im Durchschnitt etwa 10 Jahre jünger ($p<0,001$) und seltener männlichen Geschlechts ($p=0,012$), als Patienten der nonCED Gruppe. Unter den CED Patienten waren die Patienten mit MC deutlich jünger als Patienten mit CU ($p=0,001$).

6.2. Postoperative Erstdiagnose einer CED

Während des postoperativen Follow-up von 63 (33-93) Monaten wurde bei 22 der insgesamt 917 nonCED Patienten (2,4%) eine CED erstmals diagnostiziert (FUP-CED). Von diesen 22 FUP-CED Patienten erhielten 18 Patienten (81,8%) die Diagnose "MC" (FUP-MC) und 4 Patienten (18,2%) die Diagnose "CU" (FUP-CU) (Tab. 12). Sowohl FUP-MC, als auch FUP-CU Patienten waren zum Zeitpunkt der perianalen Operation deutlich jünger, als nonCED Patienten (Tab. 12). Die quantitative Dominanz des männlichen Geschlechts war in der FUP-CED Gruppe geringer ausgeprägt, als bei nonCED Patienten. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant (Tab. 12).

Tabelle 12: Vergleich von nonCED Patienten mit Patienten die während des postoperativen Follow-up die Erstdiagnose einer CED erhielten.

	n	Alter	Geschlecht m/w (% m)
nonCED	917 (100)	44,7 (36,3-55,7)	710/265 (73)
FUP-CED	22 (2,4)	27,9 (22,3-37,9)	14/8 (64)
FUP-MC	18 (2,0)	24,6 (20,0-31,7)	11/7 (61)
FUP-CU	4 (0,4)	50,1 (37,5-58,8)	3/1 (75)
CED-FUP vs. nonCED	--	p<0,001	p=0,277
MC-FUP vs. nonCED	--	p<0,001	p=0,220
CU-FUP vs. nonCED	--	p=0,708	p=0,963

Alter in Jahren, Median (IQR). Angaben in Klammer in Prozent.

Zeitpunkt der postoperativen Erstdiagnose einer CED

Der zeitliche Abstand zwischen Operation und Erstdiagnose der CED schwankte zwischen 3 Tagen und 70 Monaten; der Median lag in der FUP-MC Gruppe bei 9 Monaten und in der FUP-CU Gruppe bei 24 Monaten. Ein präoperativ noch nicht bekannter MC wurde gehäuft noch während des stationären Aufenthaltes im Rahmen der perianalen Operation, oder kurz danach diagnostiziert (Abb. 23). Insgesamt 14 der 18 FUP-MC Patienten (77,8%) erhielten die Diagnose innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Operation. Für die CU ließ sich dieses Muster nicht erkennen (Abb. 23).

Die Schätzung der Wahrscheinlichkeit, während des postoperativen Follow-up von der Erstdiagnose einer CED verschont zu bleiben, ist in *Abb. 24* dargestellt (Kaplan-Meier Analyse).

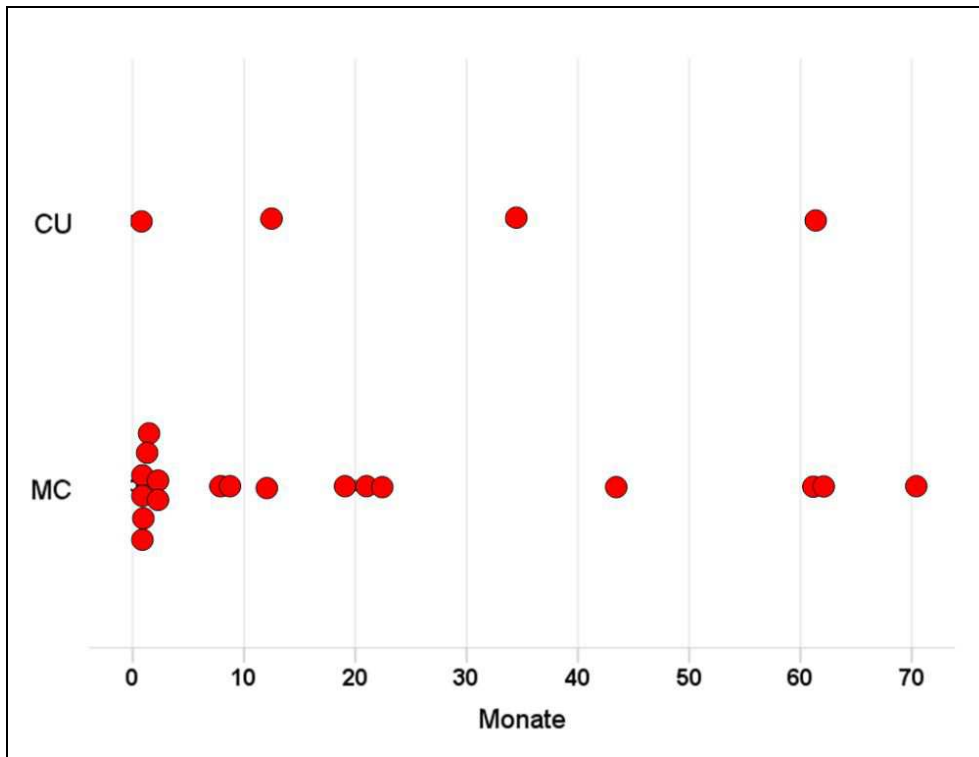


Abbildung 23: Zeitlicher Abstand zwischen perianaler Operation und Erstdiagnose einer präoperativ unbekanntem CED. Jeder Punkt repräsentiert einen Patienten.

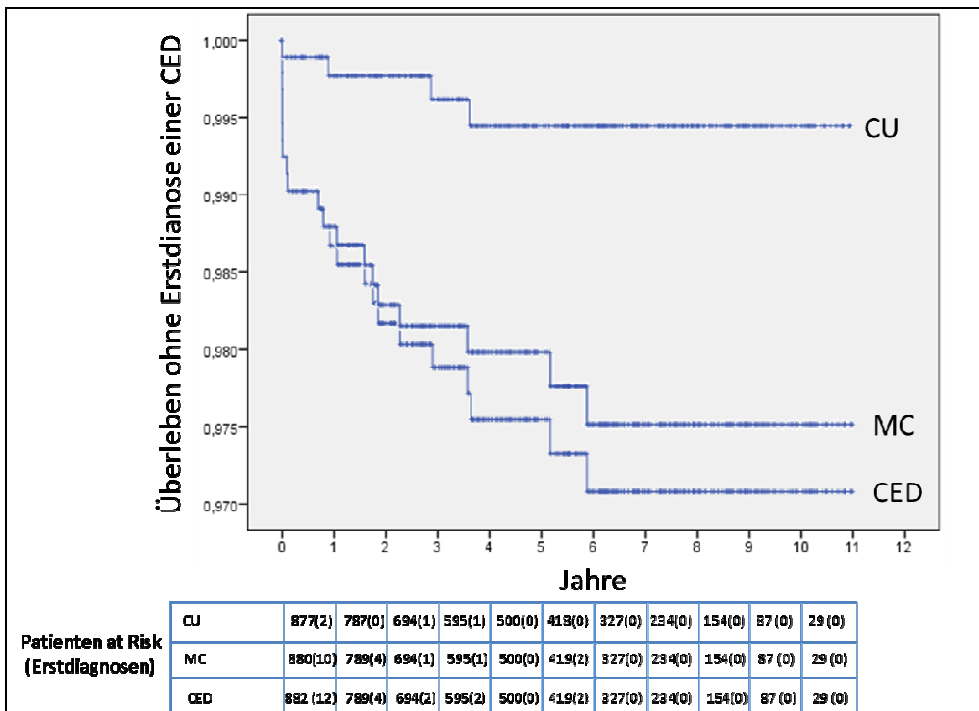


Abbildung 24: Anteil der Patienten ohne Erstdiagnose einer CED während des Follow-up nach perianaler Operation (Kaplan-Meier Plot).

6.3. Vergleich FUP-CED versus FUP-nonCED Kontrollen

Die 22 FUP-CED Patienten wurden mit je drei, nach Geschlecht und Alter gematchten FUP-nonCED Kontrollen verglichen. Analoge Vergleiche wurden für die beiden Untergruppen von FUP-CED, FUP-MC und FUP-CU durchgeführt. Das Studienprofil ist in *Abb. 25* zusammengefasst.

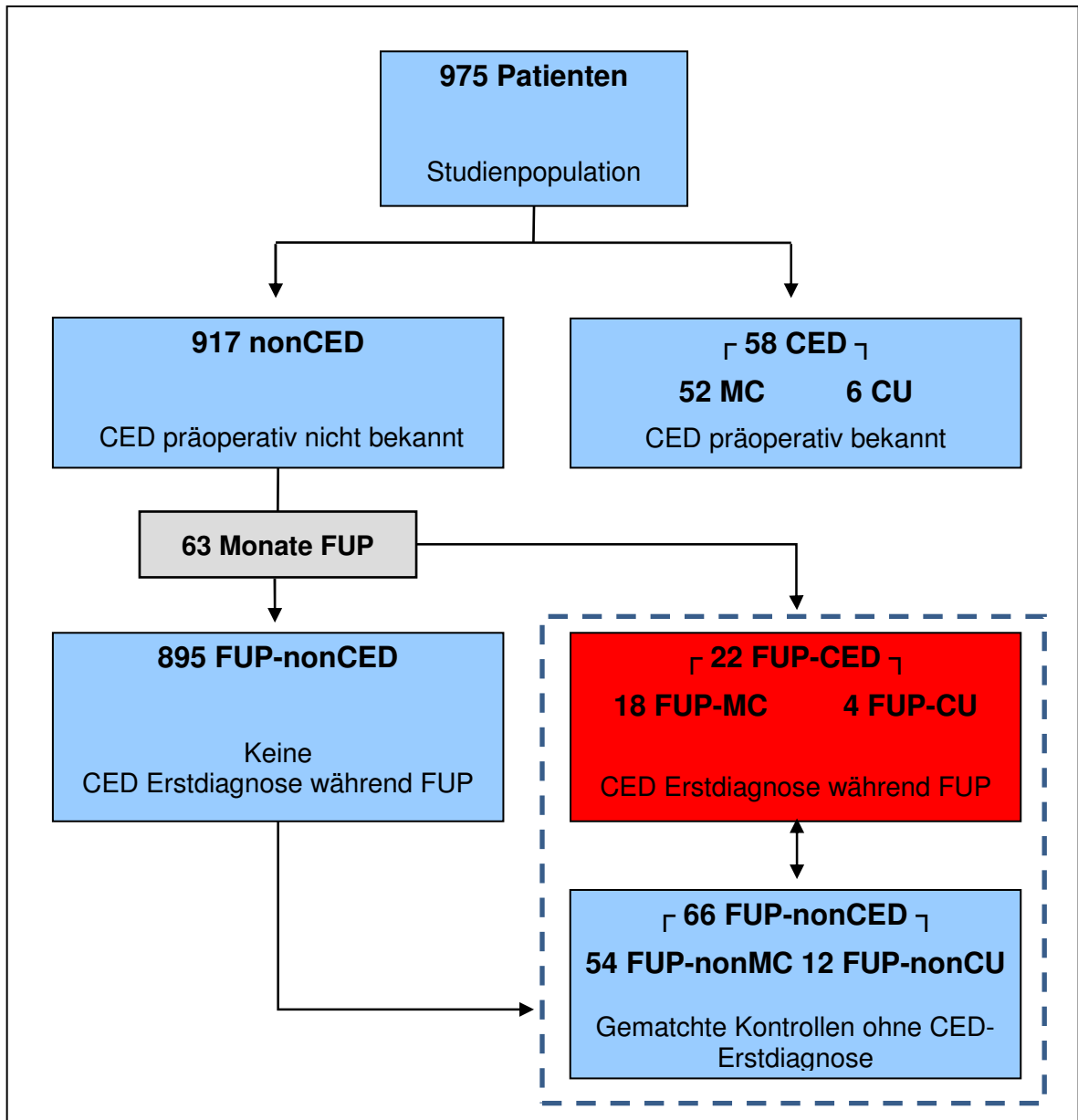


Abbildung 25: Übersicht des Studienprofils.

6.3.1. FUP-CED versus FUP-nonCED Kontrollen

Patienten der FUP-CED Gruppe unterschieden sich wesentlich in der Komplexität der perianalen Erkrankung von den FUP-nonCED Kontrollen (*Tab. 13, Abb. 26*). So war das kombinierte Auftreten von Fistel und Abszess, sowie die Präsenz komplexer Fisteln, bei FUP-CED Patienten etwa drei Mal so häufig, wie bei den FUP-nonCED Kontrollen.

Tabelle 13: Vergleich von FUP-CED Patienten mit FUP-nonCED Kontrollen.

Parameter	FUP-CED n=22	FUP-nonCED n=66	p-Wert
Alter (a) ¹	28 (22-38)	28 (24-34)	0,650
Geschlecht männlich	14 (63,6)	42 (63,6)	1,000
Art der perianalen Läsion			
<i>Fistel</i>	4 (18,2)	20 (30,3)	0,013
<i>Abszess</i>	8 (36,4)	36 (54,5)	
<i>beide Läsionen vorhanden</i>	10 (45,5)	10 (15,2)	
Anatomische Klassifizierung - Fistel			
<i>Superfiziell</i>	2 (14,3)	9 (30,0)	0,380
<i>Intersphinktär</i>	6 (42,9)	15 (50,0)	
<i>Transsphinktär</i>	3 (21,4)	4 (13,3)	
<i>Suprasphinktär</i>	1 (7,1)	0	
<i>Extrasphinktär</i>	2 (14,3)	2 (6,7)	
Komplexität der Fistel			
<i>Einfach</i>	9 (64,3)	27 (90)	0,039
<i>Komplex</i>	5 (35,7)	3 (10)	
Anatomische Klassifizierung - Abszess			
<i>Perianal</i>	8 (44,4)	39 (84,8)	0,004
<i>Intersphinktär</i>	3 (16,7)	5 (10,9)	
<i>Ischiorektal</i>	4 (22,2)	2 (4,3)	
<i>Supralevatorisch</i>	1 (5,6)	0	
<i>Hufeisenabszess</i>	2 (11,1)	0	
Dauer des stationären Aufenthaltes (d) ¹	5 (4-6)	4 (3-5)	0,007
Pat. mit weiteren Fistel/Abszess-OPs	11 (50,0)	16 (24,2)	0,023
<i>Anzahl weiterer Fistel/Abszess-OPs¹</i>	2 (1-2)	1,5 (1-2)	0,370

Angaben in Klammer in Prozent. ¹Median (IQR).

Häufigkeit und Komplexität perianaler Läsionen bei FUP-CED Patienten und FUP-nonCED Kontrollen

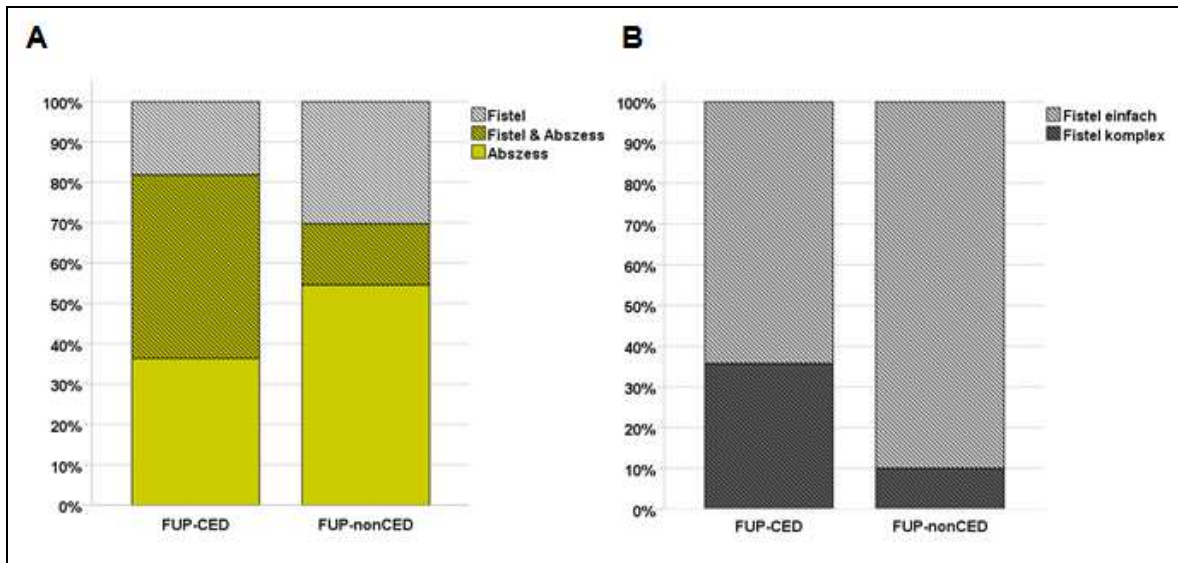


Abbildung 26: Vergleich perianaler Läsionen bei Patienten mit (FUP-CED) und ohne (FUP-nonCED) Erstdiagnose einer CED nach perianaler Operation (Daten aus Tab. 13). **A:** Häufigkeit von isoliert oder kombiniert auftretenden perianalen Läsionen bei FUP-CED Patienten und bei FUP-nonCED Kontrollen ($p=0,013$). **B:** Häufigkeit von einfachen und komplexen Fisteln bei FUP-CED Patienten und bei FUP-nonCED Kontrollen ($p=0,039$).

Häufigkeit der einzelnen Abszess- und Fisteltypen

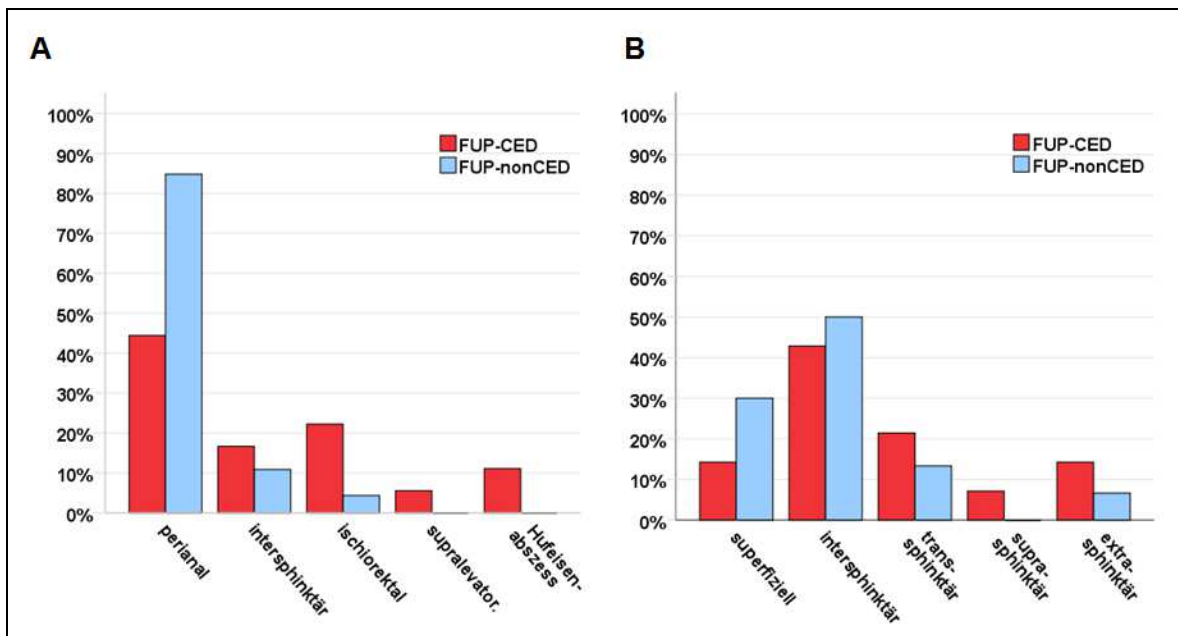


Abbildung 27: Häufigkeit und Verteilung unterschiedlicher Abszess- und Fisteltypen bei Patienten mit (FUP-CED) und ohne (FUP-nonCED) Erstdiagnose einer CED nach perianaler Operation (Daten aus Tab. 13). **A:** Häufigkeitsverteilung verschiedener Abszessformen bei FUP-CED Patienten und bei FUP-nonCED Kontrollen ($p=0,004$). **B:** Häufigkeitsverteilung verschiedener perianaler Fisteltypen bei FUP-CED Patienten und bei FUP-nonCED Kontrollen ($p=0,380$).

Abszesse von FUP-CED Patienten waren im Vergleich zu den Abszessen der Kontrollen viel seltener einfach und seltener oberflächlich gelegen (*Abb. 27*). Insgesamt 50% der FUP-CED Patienten mussten sich während des Follow-up zumindest ein weiteres Mal einer perianalen Operation unterziehen, hingegen nur 24,2% der Kontrollen. Die Dauer des stationären Aufenthaltes war bei FUP-CED Patienten signifikant länger, als bei den FUP-nonCED Kontrollen (*Tab. 13*).

Mehrere Laborparameter waren in den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (*Tab. 14*). Bei Patienten der FUP-CED Gruppe waren Hämoglobin, Hämatokrit, MCV und MCH signifikant niedriger, Thrombozyten, Fibrinogen und 2h BSG Werte signifikant höher, als bei den FUP-nonCED Kontrollen.

Tabelle 14: Laborwerte FUP-CED versus FUP-nonCED.

Parameter	FUP-CED		FUP-nonCED		p-Wert
	n	Wert	n	Wert	
Erythrozyten ($10^6/\mu\text{l}$)	14	$4,8 \pm 0,4$	55	$4,9 \pm 0,5$	0,270
Hämoglobin (g/dl)	14	$13,4 \pm 1,5$	55	$14,8 \pm 1,6$	0,002
Hämatokrit (%)	14	$40,6 \pm 3,9$	55	$44,0 \pm 4,3$	0,010
MCV (fl)	14	$84,9 \pm 6,7$	55	$88,8 \pm 4,1$	0,007
MCH (pg)	14	$28,0 \pm 3,0$	55	$30,0 \pm 1,8$	0,002
Leukozyten ($/\mu\text{l}$)	15	11970 ± 4350	55	10461 ± 4028	0,210
Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$) ¹	14	321 (265-428)	55	249 (213-291)	0,001
Fibrinogen (mg/dl)	10	586 ± 175	37	476 ± 134	0,037
1h BSG (mm)	9	30 ± 19	18	16 ± 19	0,070
2h BSG (mm)	9	57 ± 30	17	29 ± 28	0,026
CRP (mg/l) ¹	14	23 (8-87)	51	23 (5-49)	0,380

Werte sind Mittelwerte (\pm SD). ¹Median (IQR).

6.3.2. FUP-MC versus FUP-nonMC Kontrollen

FUP-MC Patienten unterschieden sich bezüglich der Komplexität der perianalen Erkrankung signifikant von den FUP-nonMC Kontrollen (Tab. 15, Abb. 28). Die Kombination von Abszess und Fistel war bei FUP-MC Patienten mehr als doppelt so häufig und komplexe Fisteln waren bei FUP-MC Patienten fünf Mal so häufig, wie bei den FUP-nonMC Kontrollen.

Tabelle 15: Vergleich von FUP-MC Patienten mit FUP-nonMC Kontrollen.

Parameter	FUP-MC n=18	FUP-nonMC n=54	p-Wert
Alter (a) ¹	25 (20-32)	27 (23-31)	0,490
Geschlecht männlich	11 (61,1)	33 (61,1)	1,000
Art der perianalen Läsion			
<i>Fistel</i>	4 (22,2)	16 (29,3)	0,090
<i>Abszess</i>	7 (38,9)	30 (55,6)	
<i>beide Läsionen vorhanden</i>	7 (38,9)	8 (14,8)	
Anatomische Klassifizierung - Fistel			
<i>Superfiziell</i>	1 (9,1)	8 (33,3)	0,320
<i>Intersphinkitär</i>	5 (45,5)	11 (45,8)	
<i>Transsphinkitär</i>	2 (18,2)	3 (12,5)	
<i>Suprasphinkitär</i>	1 (9,1)	0	
<i>Extrasphinkitär</i>	2 (18,2)	2 (8,3)	
Komplexität der Fistel			
<i>Einfach</i>	6 (54,5)	22 (91,7)	0,011
<i>Komplex</i>	5 (45,5)	2 (8,3)	
Anatomische Klassifizierung - Abszess			
<i>Perianal</i>	5 (35,7)	32 (84,2)	0,006
<i>Intersphinkitär</i>	3 (21,4)	4 (10,5)	
<i>Ischiorektal</i>	4 (28,6)	2 (5,3)	
<i>Supralevatorisch</i>	1 (7,1)	0	
<i>Hufeisenabszess</i>	1 (7,1)	0	
Dauer des stationären Aufenthaltes (d) ¹	5 (3-6)	4 (3-5)	0,015
Pat. mit weiteren Fistel/Abszess-OPs	8 (44,4)	12 (22,2)	0,070
<i>Anzahl weiterer Fistel/Abszess-OPs¹</i>	2 (1-2)	1 (1-2)	0,280

Angaben in Klammer in Prozent. ¹Median (IQR).

Häufigkeit und Komplexität perianaler Läsionen bei FUP-MC und FUP-nonMC Patienten

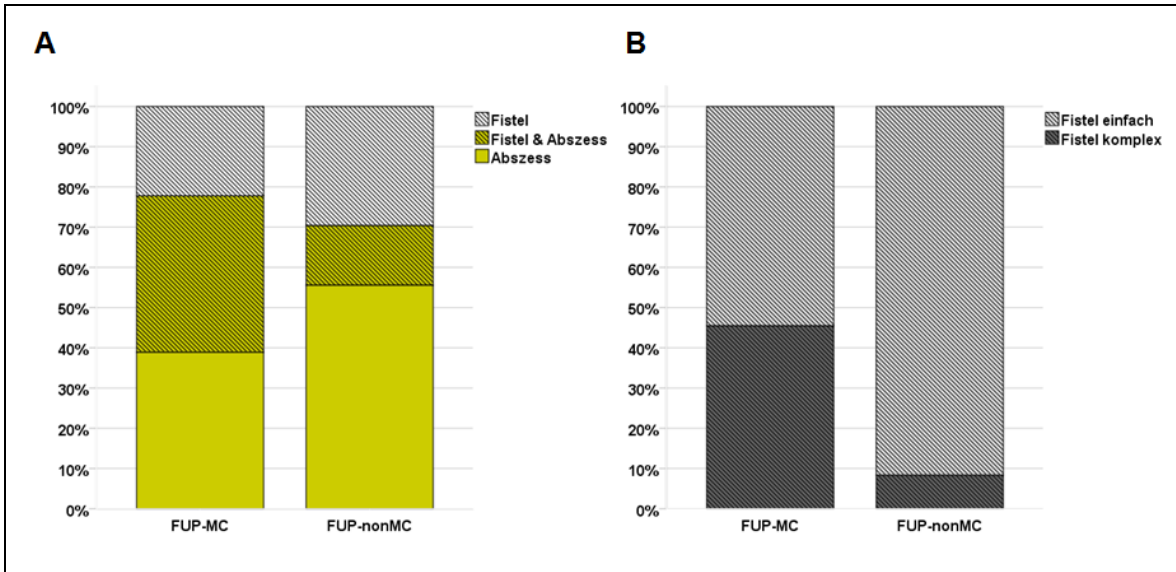


Abbildung 28: Vergleich perianaler Läsionen bei Patienten mit (FUP-MC) und ohne (FUP-nonMC) Erstdiagnose eines MC nach perianaler Operation (Daten aus Tab.15). **A:** Häufigkeit von isoliert oder kombiniert auftretenden perianalen Läsionen bei FUP-MC Patienten und bei FUP-nonMC Kontrollen ($p=0,090$). **B:** Häufigkeit von einfachen und komplexen Fisteln bei FUP-MC Patienten und bei FUP-nonMC Kontrollen ($p=0,011$).

Häufigkeit der einzelnen Abszess- und Fisteltypen

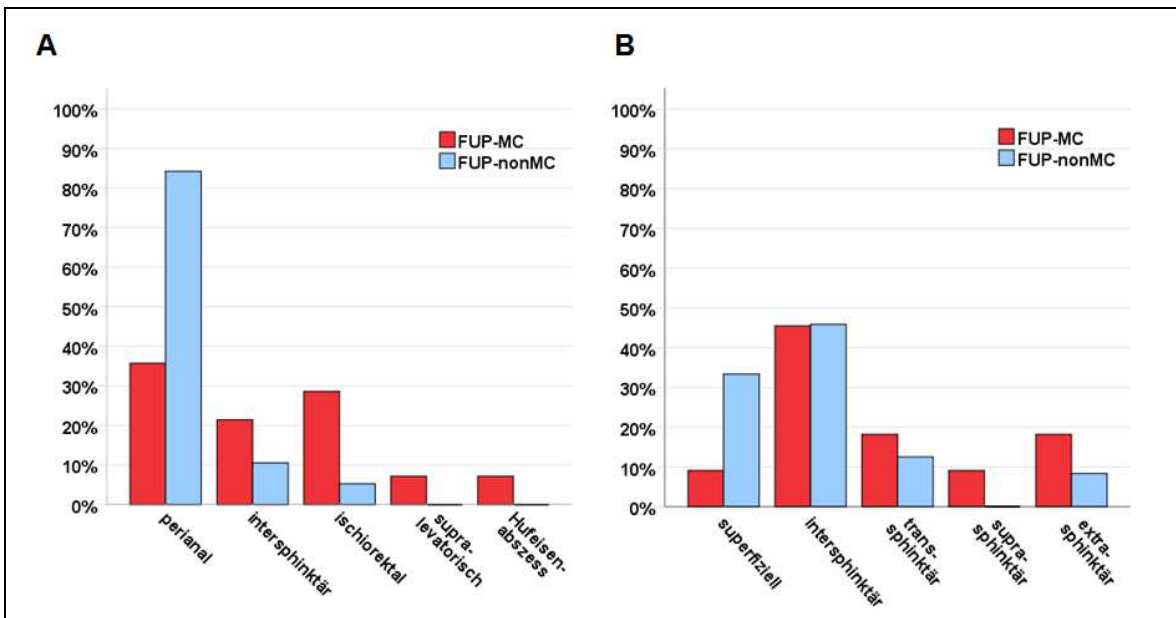


Abbildung 29: Häufigkeit und Verteilung unterschiedlicher Abszess- und Fisteltypen bei Patienten mit (FUP-MC) und ohne (FUP-nonMC) Erstdiagnose eines MC nach perianaler Operation (Daten aus Tab. 15). **A:** Häufigkeitsverteilung verschiedener Abszessformen bei FUP-MC Patienten und bei FUP-nonMC Kontrollen ($p=0,006$). **B:** Häufigkeitsverteilung verschiedener perianaler Fisteltypen bei FUP-MC Patienten und bei FUP-nonMC Kontrollen ($p=0,320$).

FUP-MC Patienten hatten gehäuft ausgedehnte Abszesse, während die Abszesse bei FUP-nonMC Patienten eher oberflächlich waren (*Abb. 29*). Die mediane Dauer des stationären Aufenthaltes der FUP-MC Patienten war um einen Tag länger, als bei den FUP-nonMC Kontrollen (*Tab. 15*). Etwa 44% der FUP-MC Patienten hatten während des Follow-up zumindest eine weitere perianale Abszess- bzw. Fisteloperation, hingegen nur 22% der Kontrollen (*Tab. 15*).

Einige Laborparameter waren zwischen den beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (*Tab. 16*). Bei FUP-MC Patienten waren Hämoglobin, MCV und MCH signifikant niedriger, Thrombozyten und Fibrinogen signifikant höher, als bei FUP-nonMC Kontrollen.

Tabelle 16: Laborwerte FUP-MC versus FUP-nonMC.

Parameter	FUP-MC		FUP-nonMC		p-Wert
	n	Wert	n	Wert	
Erythrozyten ($10^6/\mu\text{l}$)	12	4,8 ± 0,3	45	4,9 ± 0,5	0,540
Hämoglobin (g/dl)	12	13,6 ± 1,5	45	14,8 ± 1,6	0,021
Hämatokrit (%)	12	41,1 ± 4,0	45	43,8 ± 4,2	0,060
MCV (fl)	12	85,0 ± 6,8	45	88,5 ± 4,1	0,026
MCH (pg)	12	28,1 ± 3,1	45	29,9 ± 1,8	0,010
Leukozyten ($/\mu\text{l}$)	13	12096 ± 4668	45	10375 ± 4106	0,200
Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$) ¹	12	321 (260-437)	45	251 (209-291)	0,002
Fibrinogen (mg/dl)	10	586 ± 175	32	476 ± 124	0,017
1h BSG (mm)	7	27 ± 18	15	13 ± 19	0,140
2h BSG (mm)	7	53 ± 32	14	27 ± 27	0,060
CRP (mg/l) ¹	12	23 (8-80)	44	22 (5-49)	0,520

Werte sind Mittelwerte (± SD). ¹Median (IQR).

6.3.3. FUP-CU versus FUP-nonCU Kontrollen

Ein Vergleich von FUP-CU Patienten mit FUP-nonCU Kontrollen ist aufgrund der geringen Fallzahl nur sehr eingeschränkt aussagekräftig. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Häufigkeit und Komplexität der perianalen Läsionen festgestellt werden (Tab. 17). Auch waren nur von 2 FUP-CU Patienten Laborparameter verfügbar (Tab. 18).

Tabelle 17: Vergleich von FUP-CU Patienten mit FUP-nonCU Kontrollen.

Parameter	FUP-CU n=4	FUP-nonCU n=12	p-Wert
Alter (a) ¹	50 (37-59)	49 (37-62)	0,950
Geschlecht männlich	3 (75,0)	9 (75,0)	1,000
Art der perianalen Läsion			
<i>Fistel</i>	0	4 (33,3)	0,140
<i>Abszess</i>	1 (25,0)	6 (50,0)	
<i>beide Läsionen vorhanden</i>	3 (75,0)	2 (16,7)	
Anatomische Klassifizierung der Fistel			
<i>Superfiziell</i>	1 (33,3)	1 (16,7)	1,000
<i>Intersphinktär</i>	1 (33,3)	4 (66,7)	
<i>Transsphinktär</i>	1 (33,3)	1 (16,7)	
<i>Suprasphinktär</i>	0	0	
<i>Extrasphinktär</i>	0	0	
Komplexität der Fistel			
<i>Einfach</i>	3 (100)	5 (83,3)	1,000
<i>Komplex</i>	0	1 (16,7)	
Anatomische Klassifizierung des Abszess			
<i>Perianal</i>	3 (75,0)	7 (83,3)	0,580
<i>Intersphinktär</i>	0	1 (16,7)	
<i>Ischiorektal</i>	0	0	
<i>Suprlevatorisch</i>	0	0	
<i>Hufeisenabszess</i>	1 (25,0)	0	
Dauer des stationären Aufenthaltes (d) ¹	5 (5-9)	5 (4-6)	0,250
Pat. mit weiteren Fistel/Abszess-OPs	3 (75,0)	4 (33,3)	0,260
<i>Anzahl weiterer Fistel/Abszess-OPs¹</i>	2 (1-)	2 (1,25-2)	0,820

Angaben in Klammer in Prozent. ¹Median (IQR)

Tabelle 18: Laborwerte FUP-CU versus FUP-nonCU.

Parameter	FUP-CU		FUP-nonCU		p-Wert
	n	Wert	n	Wert	
Erythrozyten ($10^6/\mu\text{l}$)	2	$4,5 \pm 0,5$	10	$5,0 \pm 0,4$	0,150
Hämoglobin (g/dl)	2	$12,1 \pm 0,3$	10	$15,1 \pm 1,5$	0,022
Hämatokrit (%)	2	$37,6 \pm 0,8$	10	$45,1 \pm 4,7$	0,050
MCV (fl)	2	$84,7 \pm 8,9$	10	$90,4 \pm 4,1$	0,160
MCH (pg)	2	$27,3 \pm 3,9$	10	$30,4 \pm 1,7$	0,080
Leukozyten ($/\mu\text{l}$)	2	11150 ± 1344	10	10850 ± 3841	0,920
Thrombozyten ($10^3/\mu\text{l}$) ¹	2	342 ± 61	10	270 ± 66	0,310
1h BSG (mm)	2	43 ± 20	3	26 ± 20	0,410
2h BSG (mm)	2	73 ± 26	3	42 ± 31	0,340
CRP (mg/l) ¹	2	64 ± 69	7	34 ± 33	0,380

Werte sind Mittelwerte (\pm SD). ¹Median (IQR).

7. Diskussion

7.1. Studienkollektiv

Zum Zeitpunkt der perianalen Operation lag das mediane Alter der 975 in dieser Arbeit eingeschlossenen Patienten bei 44,7 Jahren, knapp drei Viertel davon waren Männer. Vergleichbare Studien an Patienten mit perianalen Läsionen zeigen in Bezug auf Geschlechtsverteilung und Alter der Patienten ähnlich Ergebnisse (*Tab. 19*).

Tabelle 19: Vergleich der Patientenkollektive unterschiedlicher Studien von Patienten mit perianalen Läsionen in der Literatur, mit dieser Studie.

Autor	Jahr	n	Art der Läsion	Alter	Geschlecht m/w (% m)	Prävalenz CED MC/CU
Scoma et al. (24)	1974	266	Abszess	43 (0,1-82)	179/53 (77)	9/1 (3,8%)
Marks et al. (47)	1977	793	Fistel	--	652/141 (82)	--
Read et al. (25)	1979	474	Abszess	--	303/171 (64)	2/0 (0,4%)
Ramanujam et al. (27)	1982	1023	Abszess	--	672/351 (66)	9 ¹ (0,9%)
Vasilevsky et al. (28)	1983	103	Abszess	38 (17-77)	79/24 (77)	5/1 (5,8%)
Barwood et al. (17)	1997	107	Fistel	44 (19-80)	75/32 (70)	--
Malouf et al. (16)	2002	98	Fistel	44 (15-84)	68/30 (69)	9/1 (10,2%)
Zenz	2015	975	Fistel & Abszess	45 (15-96)	710/265 (73)	52/6 (6,0%)

Alter in Jahren, Median (range). ¹ MC und CU zusammengefasst.

Insgesamt 58/975 Patienten (6%) dieser Arbeit hatten zum Zeitpunkt der Operation eine bekannte CED (52 MC, 6 CU). Auch in dieser Hinsicht sind die Resultate im Bereich der Ergebnisse aus anderen Arbeiten, die eine Prävalenz von CED bei Patienten mit Operation perianaler Läsionen zwischen 0,4 und 10,2% ergaben (*Tab. 19*). *Tab. 20 & Tab. 21* stellen die Häufigkeit der verschiedenen Abszess- und Fisteltypen der FUP-nonCED Kontrollen dieser Arbeit, Ergebnissen aus der Literatur gegenüber. Verglichen mit vorangegangenen Studien, war in der vorliegenden Arbeit eine Häufung von

perianalen Abszessen zu beobachten, während ischiorektale und supralelevatorische Abszesse seltener anzutreffen waren. Hinsichtlich der einzelnen Fisteltypen zeigte sich ebenfalls, jedoch in geringem Ausmaß, ein Trend zu oberflächlichen Formen.

Tabelle 20: Häufigkeit unterschiedlicher Abszessformen in der Literatur verglichen mit FUP-nonCED Kontrollen dieser Studie.

Autor	Jahr	n	perianal	inter-sphinktär	ischio-rektal	supra-levatorisch
Buchan et al. (23)	1973	183	55,7	--	42,1	0,0
Scoma et al. (24)	1974	266 ¹	75,0	13,0	6,0	4,0
Read et al. (25) ²	1979	474	42,0	11,0	20,0	7,0
Prasad et al. (26)	1981	506	48,0	17,0	22,0	9,0
Ramanujam et al. (27)	1984	1023	42,7	21,4	22,7	7,3
Vasilevsky et al. (28)	1984	103	19,0	61,0	18,0	2,0
Knoefel et al. (30)	2000	158	--	71,0	22,0	6,0
Zenz	2015	46	85,0	10,9	4,3	0,0

Angaben in Prozent. ¹14 der 266 Patienten hatten Abszesse anderer Ätiologien (MC, TBC, Leukämie, CU). ² Die fehlenden 20% auf 100% entfallen auf andere Abszessstypen und Ätiologien.

Tabelle 21: Häufigkeit unterschiedlicher kryptoglandulärer Fistelformen in der Literatur verglichen mit FUP-nonCED Kontrollen dieser Studie.

Autor	Jahr	n	super-fiziell	inter-sphinkt.	trans-sphinkt.	supra-sphinkt.	extra-sphinkt.
Parks et al. (45)	1976	400	--	45	30	20	5
Marks et al. (47)	1977	793	16	54	21	3	3
Barwood et al. (17)	1997	107	15	43	35	7	--
Malouf et al. (16)	2002	98	11	31	53	3	2
Zenz	2015	30	30	50	13	0	7

Angaben in Prozent. sphinkt = sphinktär.

Insgesamt ist das Kollektiv sämtlicher 975 Patienten der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie, hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung und Prävalenz von CED gut mit den Studienkollektiven aus anderen Arbeiten vergleichbar. Bei den 66 FUP-nonCED Kontrollen waren anatomisch oberflächliche Abszessformen häufiger anzutreffen, als in den meisten Studien aus der Literatur.

7.2. Häufigkeit postoperativer Erstdiagnosen einer CED

Mehrere Studien konnten zeigen, dass perianale Läsionen bei 2,2-81,5% der Patienten mit einem MC bereits vor oder bei Erstdiagnose der CED vorhanden waren (Tab. 22; siehe dazu auch Kapitel 3.3.2.1.).

Tabelle 22: Auftreten von perianalen Läsionen bei MC Patienten in zeitlicher Relation zum Auftreten der Grundkrankheit.

Autor	Jahr	n ¹	Art der perianalen Läsion(en)	Perianale Läsion vor ED MC
Hellers et al. (83)	1980	184	nur Fistel	46,2% ²
Williams et al. (89)	1981	242	Abszess, Fistel, Fissur	36,0%
Keighley et al. (84)	1986	110	Abszess, Fistel, Fissur, u.a.	30,0%
Nordgren et al. (85)	1992	27	nur Fistel	22,2%
Makowiec et al (163)	1995	90	nur Fistel	2,2%
Pescatori et al. (90)	1995	225	Abszess, Fistel, Fissur, u.a.	18,8%
Platell et al. (108)	1996	129	Abszess, Fistel, Fissur, u.a.	27,0%
Schwartz et al. (86)	2002	33	nur Fistel	45,0%

ED= Erstdiagnose. ¹n = Anzahl der MC Patienten in den jeweiligen Studien mit perianalen Läsionen.
²Bei 46,2% ED im Zeitraum von mehr als 2 Jahren präoperativ, bis 3 Monate postoperativ.

Im Gegensatz zu obengenanntem Szenario, bei dem die Häufigkeit perianaler Läsionen von Patienten mit bekanntem MC ermittelt wurde, ist bisher die Häufigkeit eines undiagnostizierten MC bei Patienten mit Operation vermeintlich kryptoglandulärer Läsionen noch nicht gezielt untersucht worden. Dies erfolgte erstmals im Rahmen dieser Diplomarbeit. Dabei wurde bei 22 der insgesamt 917 nonCED Patienten (2,4%) während des postoperativen Follow-up, die Erstdiagnose einer CED gestellt (18 FUP-MC 2%; 4 FUP-CU 0,4%).

Überraschend war, dass perianale Läsionen gelegentlich auch vor Erstdiagnose einer CU auftraten. Ein möglicher Zusammenhang zwischen perianalen Läsionen und CU wird in *Kapitel 7.5.* eingehend erörtert.

7.3. Zeitlicher Verlauf postoperativer Erstdiagnosen einer CED

Hinsichtlich der zeitlichen Differenz zwischen perianaler Operation und Erstdiagnose der CED, konnte bei FUP-MC Patienten eine Häufung der Diagnosestellungen kurz nach der Operation festgestellt werden (*Abb. 23*). Bei 6 der 18 FUP-MC Patienten (33%) wurde die Erstdiagnose im ersten Monat postoperativ gestellt, bei 8 FUP-MC Patienten (44%) innerhalb der ersten 2 Monate nach der Operation. Nach 2 Jahren war bereits bei 14 der 18 FUP-MC Patienten (78%) ein MC diagnostiziert. Lediglich 3 FUP-MC Patienten (17%) erhielten die Erstdiagnose 5 Jahre postoperativ oder später.

In allgemeiner Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen, zeigte eine Untersuchung von Hellers et al. (**83**) bei Patienten mit MC ein gehäuftes Auftreten von perianalen Fisteln in zeitlicher Nähe zur Erstdiagnose der CED. Unter 184 Patienten mit MC und perianalen Fisteln traten die Fisteln bei 85 (46,2%) Patienten bereits vor, oder spätestens 3 Monate nach der definitiven Erstdiagnose auf. Analog zu Hellers et al. wurden in einer Studie von Williams et al. (**89**) perianale Läsionen bei Patienten mit MC in zeitliche Relation zur Erstdiagnose der CED gestellt. 88 der insgesamt 242 Patienten (36%) entwickelten die perianale Läsion (Abszess, Fistel oder Fissur) vor der Diagnosestellung des MC, davon 52 Patienten (59%) innerhalb des ersten Jahres postoperativ und weitere 33 Patienten (37%) innerhalb von zwei Jahren nach der Operation.

Diese operationsnahe Häufung der Erstdiagnosen ist möglicherweise dadurch bedingt, dass perianale Läsionen die Erstmanifestation eines MC darstellen können und in seltenen Fällen die alleinige Manifestation eines MC repräsentieren (**92,164**). Es ist gut vorstellbar, dass sich bei einigen Patienten im Rahmen des stationären Aufenthaltes oder von postoperativen Kontrollen, Hinweise für das Vorliegen einer CED als Grunderkrankung ergeben haben, die weitere Untersuchungen stimulierten und letztlich zur Diagnose der CED führten. Solche Hinweise umfassen typische klinische Symptome (rezidivierende abdominelle Schmerzen, chronische Diarrhoe und Gewichtsverlust), extraintestinale Manifestationen (z.B. Erythema nodosum, Uveitis, Arthralgien), Abweichungen im Labor (wie z.B. Anämie, Eisenmangel, und erhöhte Entzündungsparameter), sowie eine positive Familienanamnese bezüglich CED.

Auch eine erhöhte Komplexität der perianalen Läsionen, der histologische Befund (165), ein Ausbleiben der Wundheilung, sowie häufig und rasch rezidivierende Läsionen können auf einen MC hinweisen (138,141,166).

Bei FUP-CU Patienten dieser Studie konnte keine zeitliche Häufung der CED-Erstdiagnosen wie bei FUP-MC Patienten beobachtet werden (Abb. 23). Weiters wurde bei FUP-CU Patienten die CED-Erstdiagnose um 15 Monate später gestellt, als bei FUP-MC Patienten (Median; 9 Monate FUP-MC vs. 24 Monate FUP-CU). Diese Unterschiede im zeitlichen Zusammenhang zwischen perianaler Erkrankung und Erstdiagnose der CED, weisen auf eine unterschiedliche Rolle der Darmerkrankungen in der Ätiopathogenese der Perianalerkrankung hin.

7.4. Vergleich der perianalen Läsionen von FUP-MC Patienten versus MC-Patienten aus der Literatur

Häufigkeit analer Abszesse und Fisteln und deren kombiniertes Auftreten

In der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie, wurden bei 18 FUP-MC Patienten insgesamt 25 perianalen Läsionen gefunden, davon entfielen 11 (44%) auf eine Fistel und 14 (56%) auf einen Abszess. Die Ergebnisse dieser Arbeit liegen im Bereich vorangegangener Studien, die recht homogene Ergebnisse zeigten (Tab. 23).

Tabelle 23: Anale Abszesse und Fisteln bei MC Patienten in der Literatur, verglichen mit FUP-MC Patienten dieser Studie.

Autor	Jahr	n	Abszess	Fistel	Kombination Abszess & Fistel
Rankin et al. (82)	1979	80 ¹	23,7	76,3	--
Williams et al. (89)	1981	124 ¹	44,4	55,6	20 ³
Keighley et al. (84)	1986	105 ¹	49,5	50,5	--
Pescatori et al. (90)	1995	244 ²	32,8	67,2	30,2
Solomon (167)	1996	86 ²	41,9	58,1	--
Zenz	2015	25	56,0	44,0	38,9

Angaben in Prozent. ¹n= Anzahl der Patienten mit Abszessen und Fisteln. ²n= Anzahl der Fisteln und Abszesse. ³Bei 20% der 242 Patienten mit perianalen Läsionen (Abszesse, Fisteln, Fissuren), traten diese kombiniert auf.

7 der 18 FUP-MC Patienten (38,9%) waren bei der Indexoperation sowohl von einem Abszess, als auch von einer Fistel betroffen, ähnlich viele wie in der Studie von Pescatori et al. (Tab. 23).

Häufigkeit verschiedener Typen analer Abszesse

Die Häufigkeiten der einzelnen Abszesstypen bei MC Patienten in der Literatur sind sehr heterogen und in Tab. 24 dargestellt. Verglichen mit den Ergebnissen dieser Arbeit, wurden in den Studien von Keighley et al. (84) und Solomon et al. (167) häufiger oberflächliche perianale und intersphinktäre Abszesse gefunden, während anatomisch ausgedehnte Abszesstypen wie ischiorektale, supralevatorische und Hufeisenabszesse seltener anzutreffen waren. In der Studie von Makowiec et al. waren jedoch oberflächliche Abszesse seltener und anatomisch ausgedehnte Abszesstypen häufiger, als in dieser Arbeit.

Tabelle 24: Häufigkeit unterschiedlicher Abszesstypen bei Patienten mit MC in der Literatur und bei FUP-MC Patienten dieser Studie

Autor	Jahr	n ¹	perianal	inter-sphinktär	ischio-rektal	supra-levatorisch	Hufeisen-abszess
Keighley et al. (84)	1984	53	60,4	13,2	15,1	11,3	--
Solomon (167)	1996	36	30,6	38,9	27,8	--	--
Makowiec et al. (166)	1997	145	33,1	12,4	45,8	11,7	9,0 ²
Zenz	2015	14	35,7	21,4	28,6	7,1	7,1

Angaben in Prozent. ¹n= Anzahl der Abszesse. ² Hufeisenabszesse wurden in der Studie von Makowiec et al. nicht als eigene Entität verstanden, sondern als Anteil der perianalen, intersphinktären und ischiorektalen Abszesse mit hufeisenförmigem Verlauf.

Häufigkeit verschiedener Typen perianaler Fisteln

Die Häufigkeiten unterschiedlicher perianaler Fisteltypen in der Literatur waren ebenfalls sehr heterogen und sind in Tab. 25 mit den Häufigkeiten der einzelnen Fisteln dieser Arbeit verglichen. Die verschiedenen Fisteltypen der FUP-MC Patienten in dieser Studie waren ähnlich verteilt wie in der Studie von Solomon (167). In anderen Studien waren supra- und extrasphinktäre Fisteln seltener und transsphinktäre Fisteln häufiger.

Tabelle 25: Häufigkeit unterschiedlicher Fisteltypen bei Patienten mit MC in der Literatur und bei FUP-MC Patienten dieser Studie

Autor	Jahr	n	superfiziell	intersphinkt.	transsphinkt.	suprasphinkt.	extrasphinkt.
Makowiec et al. (163)	1995	90	26,7	4,4	56,0	1,1	--
Solomon (167)	1996	50 ¹	--	50,0		16,0	16,0
Makowiec et al. (166)	1997	124 ¹	25,8		56,5	--	--
Caprioli et al. (168)	2006	31	--	23,0	77,0	--	--
Iesalnieks et al. (136)	2009	76 ¹	6,6	19,7	55,3	1,3	--
Zenz	2015	11	9,1	45,5	18,2	9,1	18,2

Angaben in Prozent. ¹n= Anzahl der Fisteln. sphinkt. = sphinktär.

Die möglichen Ursachen für Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung verschiedener Abszess- und Fisteltypen in den diversen Studien sind vielfältig. Eine wichtige Rolle dürfte die Verwendung verschiedener Klassifikationen der perianalen Läsionen spielen. Weiters sind die Studienkollektive sehr heterogen und bei Studien in spezialisierten Zentren, ist mit einer Häufung von komplizierten Fällen, d.h. komplexen Fisteltypen zu rechnen. In diesem Zusammenhang könnten auch lokale Unterschiede in der Häufigkeit ambulanter Eingriffe bei leichten Fällen eine Rolle spielen. Außerdem ist zu berücksichtigen, dass es sich beim Kollektiv der Diplomarbeit um Patienten ohne Diagnose eines MC zum Zeitpunkt der Operation handelt, während die Patienten in den anderen Studien meist seit mehreren Jahren unter einem bekannten MC litten. Zuletzt ist die Anzahl der FUP-MC Patienten deutlich kleiner, als die Zahl der MC Patienten in anderen Studien.

Komplexität der perianalen Fisteln

Tab. 26 vergleicht die Häufigkeit komplexer perianaler Fisteln von FUP-MC Patienten der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie, mit MC Patienten aus der Literatur. Unter den FUP-MC Patienten waren die Fisteln bei 45% komplex, in der Literatur schwankten die Häufigkeiten komplexer Fisteln zwischen 4% und 72%. Die Vergleichbarkeit der Daten ist jedoch durch das Fehlen einheitlicher Kriterien für die Klassifikation einer Fistel als „komplex“ und Unterschiede in den untersuchten

Populationen stark limitiert. Es zeigt sich in den unterschiedlichen Arbeiten ein Trend für eine Häufung komplexer Fisteln bei jungen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des MC (Tab. 26).

Tabelle 26: Komplexität von Fisteln bei MC Patienten in der Literatur und bei FUP-MC Patienten dieser Studie

Autor	Jahr	n	Geschlecht (m/w in %)	Alter bei ED MC	Anteil komplexer Fisteln (%)
Makowiec et al. (163)	1995	90	41/59	--	16 ²
Bell et al. (107)	2003	110 ¹	47/53	23	72 ³
Platell et al. (108)	2006	129	72/28	32	4
Iesalnieks et al. (136)	2009	76 ¹	51/49	21	55
Zenz (diese Studie)	2015	11	61/39	25 ⁴	45

Alter in Jahren, Mittelwert. ¹ n= Anzahl Fisteln. ² Komplexität auch aufgrund nicht-anatomischer Kriterien. ³ Sämtliche transsphinktäre Fisteln wurden als "komplex" bezeichnet. ⁴ Median.

7.5. Stellenwert der CU in der Entwicklung analer Abszesse und Fisteln

Anale Abszesse und Fisteln können, wenn auch viel seltener als bei MC, ebenfalls im Rahmen einer CU auftreten. Die Rolle der CU in der Ätiopathogenese dieser perianalen Läsionen ist jedoch nicht vollständig geklärt. Zur weiteren Untersuchung dieser Frage ist es dienlich, Häufigkeit, morphologische Charakteristika und epidemiologische Daten von perianalen Läsionen bei CU Patienten mit kryptoglandulären Läsionen, sowie mit Abszessen und Fisteln bei MC Patienten zu vergleichen.

Vergleich von perianalen Läsionen bei CU mit kryptoglandulären Läsionen in der Literatur

Die Häufigkeit perianaler Läsionen bei Patienten mit CU in der Literatur ist in *Kapitel 3.3.2.* - *Tab. 8* ersichtlich. Ein Abszesses wurde bei 1,7-6% der CU Patienten beobachtet, eine Fistel bei 0,9-5,4% (**154,155,156**). Richard et al. (**156**) beschrieben perianale Läsionen bei Patienten mit CU: Das Durchschnittsalter der 20 Patienten mit perianalen Läsionen lag bei 35 Jahren, beide Geschlechter waren etwa gleich häufig betroffen.

Die Inzidenz kryptoglandulärer perianaler Fisteln wurde in vier Ländern der Europäischen Union (Deutschland, Italien, Spanien und England) ermittelt und liegt zwischen 1,04 und 2,32 Fällen pro 10.000 Einwohner pro Jahr (**15**). Unter der Annahme einer Inzidenz von 2 Fällen pro 10.000 Einwohner pro Jahr, beträgt die kumulative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer analen Fistel bis zum Alter von 50 Jahren somit 1 Prozent. Zur Häufigkeit von perianalen Abszessen in der Normalbevölkerung konnten keine epidemiologischen Daten gefunden werden. Das Durchschnittsalter von Patienten mit Operation einer kryptoglandulären perianalen Fistel wird in der Literatur mit 38,3-44 Jahren angegeben, das Geschlechtsverhältnis männlich zu weiblich liegt zwischen 1,8:1 und 4,6:1 (**14,16,17,47**).

Zusammenfassend sind perianale Läsionen bei Patienten mit CU deutlich häufiger, als in der Normalbevölkerung und Patienten mit kryptoglandulären perianalen Läsionen deutlich häufiger männlichen Geschlechts, als CU Patienten mit perianalen Läsionen (**156**). Diese Erkenntnisse sprechen für eine CU assoziierte Genese, da bei kryptoglandulärer Entstehung der perianalen Läsionen ohne Einfluss der CU, das Verhältnis der Geschlechter zugunsten der männlichen Patienten verschoben sein müsste.

Vergleich von perianalen Läsionen bei CU mit perianalen Läsionen bei MC in der Literatur

Die Häufigkeit von perianalen Läsionen bei MC wurde bereits in *Kapitel 3.3.1.1. - Tab.3* besprochen. Verglichen mit der Studie von Richard et al. (**156**) sind perianale Läsionen bei Patienten mit MC deutlich häufiger, als bei Patienten mit CU. Bezüglich Alter und Geschlechtsverhältnis zeigte sich, dass bei ähnlichem Geschlechtsverhältnis, MC Patienten mit perianalen Läsionen tendenziell jünger sind, als CU Patienten (*Tab. 27*). Dies ist in guter Übereinstimmung mit der allgemeinen Beobachtung, dass sich die CU durchschnittlich in einem späteren Alter als der MC klinisch manifestiert und ist im Einklang mit einer CU assoziierten Genese der perianalen Läsionen.

Tabelle 27: Vergleich von MC und CU Patienten mit perianalen Läsionen

Autor	Jahr	n	Art der CED	Geschlecht (m : w)	Alter
Hellers et al. (83)	1980	184	MC	1,3 : 1,0	--
Makowiec et al. (163)	1995	90	MC	1,0 : 1,4	--
Makowiec et al. (166)	1997	61	MC	1,0 : 1,0	32
Cosnes et al. (87) ¹	2002	945	MC	1,0 : 1,4	27
Platell et al. (108)	2006	129	MC	2,6 : 1,0	32
Richard et al. (156)	1996	52	CU	1,0 : 1,1	35

Alter in Jahren, Mittelwert. ¹penetrating disease (intraabdominelle bzw. perianale Fisteln und Abszesse). ² Median.

Vergleich von perianalen Läsionen bei CU mit perianalen Läsionen dieser Diplomarbeit

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind in grundsätzlichem Einklang mit der These, dass es sich bei Abszessen und Fisteln die im Rahmen einer CU auftreten um keine spezifische Manifestation der Erkrankung handelt. Die Patienten mit einer präoperativ bekannten CU ähnelten hinsichtlich Alter bei Operation den 917 nonCED Patienten (*Tab. 12*). Bei den FUP-CU Patienten konnte im Gegensatz zu den FUP-MC Patienten, die auffällige Häufung der Erstdiagnosen in den ersten beiden Monaten postoperativ nicht beobachtet werden (*Abb. 23*). Außerdem konnte beim Vergleich der FUP-CU Patienten mit den FUP-nonCU Kontrollen, bei keinem der untersuchten Parameter ein signifikanter Unterschied beobachtet werden (*Tab. 17 & Tab. 18*).

Basierend auf diesen Überlegungen und den limitierten vorliegenden Daten bei Patienten mit CU und perianaler Erkrankung, ist die Datenlage mit der Hypothese vereinbar, dass die CU durch einen unbekanntem Mechanismus (wie z.B. Durchfälle, Inflammation, Tenesmen) das Auftreten perianaler Läsionen kryptoglandulärer Genese fördert. Bei einigen Patienten mit der Diagnose einer CU, könnte ein Colon-Crohn als Ursache der Perianalerkrankung vorliegen.

7.6. Prädiktive Faktoren für die Erstdiagnose eines MC nach perianaler Operation

Perianale Läsionen können bei MC Patienten bereits vor enteraler Manifestation der Grundkrankheit auftreten und damit die Erstmanifestation der CED darstellen, oder selten alleiniger Ausdruck der Krankheit sein (**83,85,86,89,108,163**). Anale Abszesse und Fisteln sind bei MC Patienten mit einem schweren, progressiven Krankheitsverlauf vergesellschaftet und haben eine schlechte Prognose (**112,113,114,115,116**). In einer Arbeit von Lapidus et al. (**169**) hatten Patienten mit perianalen Fisteln, verglichen mit MC Patienten ohne perianale Erkrankung, ein höheres Risiko für die Entwicklung eines chronisch, kontinuierlichen Krankheitsverlaufs. Außerdem wurden perianale Fisteln in der Studie von Lapidus et al mit vermehrten chirurgischen Eingriffen in Verbindung gebracht und waren auch mit einem erhöhten Risiko für eine Ileostoma Operation behaftet. Die perianalen Läsionen bei MC Patienten rezidivieren häufig, wobei das erste Rezidiv bereits nach weniger als einem halben Jahr postoperativ auftreten kann (**163**). Außerdem scheint ein perianaler Befall bei MC mit einem kortikosteroidresistenten Krankheitsverlauf und mit vermehrtem Auftreten anderer extraintestinaler Manifestationen assoziiert zu sein (**82,170**). Bis zu 50% der MC Patienten mit komplexen perianalen Fisteln, die bei FUP-MC Patienten der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie etwa die Hälfte aller Fisteln ausmachten, müssen sich im Laufe der Erkrankung einer Proktokolektomie oder einer Stoma Operation unterziehen (**84,107**).

Auch das Alter der MC Patienten bei Erstdiagnose der CED scheint ein wichtiger Faktor für die Entwicklung perianaler Läsionen zu sein. Junges Alter bei ED des MC war in zwei Untersuchungen mit einem hohen Anteil komplexer Fisteln vergesellschaftet (**107,136**). Außerdem wurde das Alter bei ED des MC < 40 Jahre in zwei Untersuchungen mit schwerem Krankheitsverlauf assoziiert (**112,114**). Diese Daten prophezeien den FUP-MC Patienten dieser Arbeit mit einem durchschnittlichen Alter von 25 Jahren und einen Anteil an komplexen Fisteln von ca. 50%, einen schwierigen Verlauf der CED.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass das Auftreten perianaler Läsionen bei MC mit einem ungünstigen Krankheitsverlauf assoziiert ist und v.a. junge Patienten besonders schwer betroffen sind. Diese Patienten müssen möglichst früh identifiziert werden, damit sie rechtzeitig einer intensivierten Therapie mit Immunsuppressiva und Biologicals zugeführt werden können, die das Voranschreiten der Krankheit und weitere Komplikationen hintanhaltend (**111**).

Prädiktive Parameter für das Vorliegen eines unbekanntes MC bei Patienten mit analer Abszess- bzw. Fisteloperation, können weitere richtungweisende diagnostische Schritte stimulieren und sind deshalb von besonderer Bedeutung.

In der im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Studie konnten komplexe perianale Fisteln und anatomisch ausgedehnte Analabszesse als wichtige **prädiktive Faktoren** für einen zum Zeitpunkt der perianalen Operation noch undiagnostizierten MC identifiziert werden. Ebenfalls konnte bei FUP-MC Patienten eine Häufung von kombinierten Abszessen und Fisteln beobachtet werden. Im Labor zeigten FUP-MC Patienten niedrige Werte von Hämoglobin, Hämatokrit, MCV und MCH, sowie erhöhte Werte von Thrombozyten, Fibrinogen und 2h BSG. Ein prolongierter stationärer Aufenthalt und ein gehäuftes Auftreten von Rezidiven stellen ebenfalls prädiktive Faktoren für das Vorliegen eines undiagnostizierten MC dar.

7.7. Limitierungen der Studie

Bei den 22/917 (2,4%) Patienten mit einer zum Zeitpunkt der Abszess- bzw. Fisteloperation undiagnostizierten CED handelt es sich um eine konservative Schätzung. Mehrere Faktoren trugen dazu bei, dass möglicherweise Patienten mit einer unbekanntes CED nicht erkannt wurden.

1. Das mediane Follow-up (Beobachtungszeit), also die Zeitspanne zwischen perianaler Operation bis zum Studienende, war auf 63 Monate (IQR: 33-93 Monate) begrenzt. Es ist jedoch einschränkend anzumerken, dass die meisten operationsbedürftigen perianalen Läsionen zeitnah zur Erstdiagnose der CED auftreten (**83,89**).
2. Es wurden nur stationär und operativ behandelte Patienten in der Studie berücksichtigt. Ein Teil der Patienten mit perianalen Läsionen wird jedoch ausschließlich konservativ bzw. ambulant behandelt.
3. Patienten mit perianalen Fissuren und anderen perianalen Läsionen, wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Die Prävalenz perianaler Fissuren bei MC Patienten liegt in der Literatur bei etwa 14-28% (**82,84,108**). Die Häufigkeit eines undiagnostizierten MC bei Patienten mit Operation einer perianalen Fissur ist nicht bekannt.
4. Die Studie basiert auf retrospektiv erhobenen Daten. Es ist daher nicht auszuschließen, dass einige Patienten nicht erfasst wurden.

7.8. Konklusion

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen erstmals, dass mindestens 2-3 von 100 Patienten, mit Operation einer vermeintlich kryptoglandulären perianalen Fistel oder eines analen Abszesses, als Grunderkrankung an einer zum Zeitpunkt der Operation unbekanntem CED leiden. Hinweise auf das Vorliegen einer CED umfassen - abgesehen von charakteristischen klinischen Symptomen - junges Alter, komplexen perianalen Befall, Kombination von Abszessen und Fisteln, rezidivierenden Verlauf, sowie Entzündungszeichen und Anämie im Aufnahmelaor. Das Vorliegen eines oder mehrerer dieser Risikofaktoren sollte Anlass zur perioperativen Evaluierung hinsichtlich einer CED geben.

Literaturverzeichnis

- 1 On Fistulae by Hippocrates. Translation by Adams F. [cited 2015 Mar 08] Available at <http://classics.mit.edu/Hippocrates/fistulae.mb.txt>
- 2 Waldeyer A, Mayet A. Anatomie des Menschen, Erster Teil. 13. Auflage. Berlin: de Gruyter, 1975. Das Becken, Pelvis S 265-349
- 3 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2007. Rumpfwand S 98-235
- 4 Schünke M, Schulte E, Schumacher U. Prometheus Hals und Innere Organe. Stuttgart: Thieme, 2005. Kapitel Adomen und Becken, Organe. S 178-261
- 5 Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Moch H. Pathologie. 4. Auflage. München: Urban & Fischer; 2004. Kolon, Rektum und Analkanal. S743-773
- 6 Netter FH. Atlas of human anatomy. 4th edition. Philadelphia: Saunders, Elsevier, 2006. Section 5: Pelvis and Perineum S 351-417
- 7 Wikipedia. Abszess; [cited 2013 Nov 19]. Available from: <http://de.wikipedia.org/wiki/Abszess>
- 8 Goligher J. Fistula -in-ano. Goligher J, ed. Surgery of the anus, rectum and colon. 5th ed. Bailliere Tindall 1984;178-220
- 9 Ommer A, Herold A, Berg E, Farke S, Fürst A., et al. S3-Leitlinie: Kryptoglanduläre Analfisteln. *coloproctology* 2011 33: 295–324
- 10 Ommer A, Herold A, Berg E, Farke S, Fürst A, et. al. S3-Leitlinie: Analabszess. *Coloproctology*. 2011;33:378-392
- 11 Barker JA, Conway AM, Hill J. Supralevator fistula-in-ano in tuberculosis. *Colorectal Dis*. 2011 Feb;13(2):210-4.
- 12 Coremans G, Margaritis V, Van Poppel HP, Christiaens MR, Gruwez J, et al. Actinomycosis, a rare and unsuspected cause of anal fistulous abscess: report of three cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum*. 2005 Mar;48(3):575-81.
- 13 El-Dhuwaib Y, Ammori BJ. Perianal abscess due to *Neisseria gonorrhoeae*: an unusual case in the post-antibiotic era. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003 Jul;22(7):422-3
- 14 Sainio P. Fistula-in-ano in a defined population. Incidence and epidemiological aspects. *Ann Chir Gynaecol* 1984;73(4):219-24
- 15 Zanotti C, Martinez-Puente C, Pascual I, Pascual M, Herreros D, et al. An assessment of the incidence of fistula-in-ano in four countries of the European Union. *Int J Colorectal Dis*. 2007 Dec;22(12):1459-62.
- 16 Malouf AJ, Buchanan GN, Carapeti EA, Rao S, Guy RJ, et al. A prospective audit of fistula-in-ano at St. Mark's hospital. *Colorectal Dis*. 2002 Jan;4(1):13-19
- 17 Barwood N, Clarke G, Levitt S, Levitt M. Fistula-in-ano: a prospective study of 107 patients. *Aust N Z J Surg*. 1997 Feb-Mar;67(2-3):98-102.
- 18 Eisenhammer S. The internal anal sphincter and the anorectal abscess. *Surg Gynecol Obstet*. 1956 Oct;103(4):501-6
- 19 Parks AG. The pathogenesis and treatment of fistula-in-ano. *Br. Med. J.* 1961; 463–9
- 20 Whiteford MH. Perianal abscess/fistula disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007 May;20(2):102-9.
- 21 [Internet]. Common locations of anorectal abscess (left) and fistula in ano (right). [cited 2014 Dez 05]. Available from: http://novellaqalive2.mhhe.com/sites/dl/free/0071402357/156718/figure279_4.html
- 22 Shackelford R.T., Zuidema G.D. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract. 4th Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1996. Vol. 4: Colon, Chapter 27: Anorectal abscesses and fistula-in-ano
- 23 Buchan R, Grace RH. Anorectal suppuration: the results of treatment and the factors influencing the recurrence rate. *Br J Surg*. 1973 Jul;60(7):537-40.

- 24 Scoma JA, Salvati EP, Rubin RJ. Incidence of fistulas subsequent to anal abscesses. *Dis Colon Rectum*. 1974 May-Jun;17(3):357-9.
- 25 Read DR, Abcarian H. A prospective survey of 474 patients with anorectal abscess. *Dis Colon Rectum*. 1979 Nov-Dec;22(8):566-8
- 26 Prasad ML, Read DR, Abcarian H. Supralelevator abscess: diagnosis and treatment. *Dis Colon Rectum*. 1981 Sep;24(6):456-61.
- 27 Ramanujam PS, Prasad ML, Abcarian H, Tan AB. Perianal abscesses and fistulas. A study of 1023 patients. *Dis Colon Rectum*. 1984 Sep;27(9):593-7
- 28 Vasilevsky CA, Gordon PH. The incidence of recurrent abscesses or fistula-in-ano following anorectal suppuration. *Dis Colon Rectum*. 1984 Feb;27(2):126-30.
- 29 Ommer A, Athanasiadis S, Happel M, Köhler A, Psarakis E. Die chirurgische Behandlung des anorektalen Abszesses. *Coloproctology*. 1999 Oct;21(5):161-169
- 30 Knoefel WT, Hosch SB, Hoyer B, Izbicki JR. The initial approach to anorectal abscesses: fistulotomy is safe and reduces the chance of recurrences. *Dig Surg*. 2000;17(3):274-8.
- 31 Llera J L, Levy R C. Treatment of cutaneous abscess: a double-blind clinical study. *Ann Emerg Med*. 1985;14:15–19
- 32 Stewart M P, Laing M R, Krukowski Z H. Treatment of acute abscesses by incision, curettage and primary suture without antibiotics: a controlled clinical trial. *Br J Surg*. 1985;72:66–67.
- 33 Macfie J, Harvey J. The treatment of acute superficial abscesses: a prospective clinical trial. *Br J Surg*. 1977;64:264–266
- 34 Nomikos IN. Anorectal abscesses: need for accurate anatomical localization of the disease. *Clin Anat*. 1997;10(4):239-44
- 35 Rickard MJ. Anal abscesses and fistulas. *ANZ J Surg*. 2005 Jan-Feb;75(12):64-72.
- 36 Oliver I, Lacueva FJ, Pérez Vicente F, Arroyo A, Ferrer R, et al. Randomized clinical trial comparing simple drainage of anorectal abscess with and without fistula track treatment. *Int J Colorectal Dis*. 2003 Mar;18(2):107-10
- 37 Nelson R. Anorectal abscess fistula: what do we know? *Surg Clin North Am*. 2002 Dec;82(6):1139-51
- 38 Schouten WR, van Vroonhoven TJ. Treatment of anorectal abscess with or without primary fistulectomy. Results of a prospective randomized trial. *Dis Colon Rectum*. 1991 Jan;34(1):60-3.
- 39 Tang CL, Chew SP, Seow-Choen F. Prospective randomized trial of drainage alone vs. drainage and fistulotomy for acute perianal abscesses with proven internal opening. *Dis Colon Rectum*. 1996 Dec;39(12):1415-7.
- 40 Ho YH, Tan M, Chui CH, Leong A, Eu KW, et al. Randomized controlled trial of primary fistulotomy with drainage alone for perianal abscesses. *Dis Colon Rectum*. 1997 Dec;40(12):1435-8.
- 41 Hebjørn M, Olsen O, Haakansson T, Andersen B. A randomized trial of fistulotomy in perianal abscess. *Scand J Gastroenterol*. 1987 Mar;22(2):174-6.
- 42 Li D, Yu B. [Primary curative incision in the treatment of perianorectal abscess]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 1997 Sep;35(9):539-40. Chinese.
- 43 Milligan ETC, Morgan CN. Surgical anatomy of the anal canal with special reference to anorectal fistulae. *Lancet* 1934; ;ii:1150–6
- 44 Stelzner F. *Die anorektalen Fisteln*. Springer, Berlin Heidelberg New York, 1.Aufl. 1959, 2. Aufl. 1976, 3. Aufl. 1981
- 45 Parks AG, Gordon PH, Hardcastle JD. A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg*. 1976 Jan;63(1):1-12.
- 46 Ommer A, Herold A, Berg E, Fürst A, Schiedeck T, et al. S3-Leitlinie: Rektovaginale Fisteln. *Coloproctology* 2012 34:211–24
- 47 Marks CG, Ritchie JK. Anal fistulas at St Mark's Hospital. *Br J Surg*. 1977 Feb;64(2):84-91

- 48 Parks AG, Stitz RW. The treatment of high fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*.1976 Sep;19(6):487-99
- 49 Kodner IJ, Mazor A, Shemesh EI, Fry RD, Fleshman JW, et al. Endorectal advancement flap repair of rectovaginal and other complicated anorectal fistulas. *Surgery*. 1993 Oct;114(4):682-9; discussion 689-90.
- 50 Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, et al. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum*. 2002 Dec;45(12):1616-21
- 51 Goodsall DH, Miles WE. *Diseases of the Anus and Rectum*. London: Longman, 1900
- 52 Haubrich WS., Schaffner F., Berk J.E. *Bockus Gastroenterology*, 5th Edition. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1995. Volume 2, Chapter 94: Anorectal Diseases.
- 53 Bussen D, Sailer M, Wening S, Fuchs KH, Thiede A: Wertigkeit der analen Endosonographie in der Diagnostik anorektaler Fisteln. *Zentralbl Chir* 2004; 129:404–7.
- 54 Lengyel AJ, Hurst NG, Williams JG. Pre-operative assessment of anal fistulas using endoanal ultrasound. *Colorectal Dis*. 2002 Nov;4(6):436-40.
- 55 Ratto C, Grillo E, Parello A, Costamagna G, Doglietto GB. Endoanal ultrasound-guided surgery for anal fistula. *Endoscopy*. 2005 Aug;37(8):722-8
- 56 Gravante G, Giordano P. The role of three-dimensional endoluminal ultrasound imaging in the evaluation of anorectal diseases: a review. *Surg Endosc*. 2008 Jul;22(7):1570-8.
- 57 Buchanan GN, Halligan S, Bartram CI, Williams AB, Tarroni D, et al. Clinical examination, endosonography, and MR imaging in preoperative assessment of fistula in ano: comparison with outcome-based reference standard. *Radiology*. 2004 Dec;233(3):674-81.
- 58 Buchanan GN, Halligan S, Williams AB, Cohen CR, Tarroni D, et al. Magnetic resonance imaging for primary fistula in ano. *Br J Surg*. 2003 Jul;90(7):877-81.
- 59 Buchanan GN, Halligan S, Taylor S, Williams A, Cohen R, et al. MRI of fistula in ano: inter- and intraobserver agreement and effects of directed education. *AJR Am J Roentgenol*. 2004 Jul;183(1):135-40.
- 60 Kuijpers HC, Schulpden T. Fistulography for fistula-in-ano. Is it useful? *Dis Colon Rectum*. 1985 Feb;28(2):103-4.
- 61 Guillaumin E, Jeffrey RB Jr, Shea WJ, Asling CW, Goldberg HI. Perirectal inflammatory disease: CT findings. *Radiology*. 1986 Oct;161(1):153-7.
- 62 Schratte-Sehn AU, Lochs H, Vogelsang H, Schurawitzki H, Herold C, et al. Endoscopic ultrasonography versus computed tomography in the differential diagnosis of perianorectal complications in Crohn's disease. *Endoscopy*. 1993 Nov;25(9):582-6.
- 63 Jain BK, Vaibhaw K, Garg PK, Gupta S, Mohanty D. Comparison of a fistulectomy and a fistulotomy with marsupialization in the management of a simple anal fistula: a randomized, controlled pilot trial. *J Korean Soc Coloproctol*. 2012 Apr;28(2):78-82.
- 64 Belmonte Montes C, Ruiz Galindo GH, Montes Villalobos JL, Decanini Terán C. [Fistulotomy vs fistulectomy. Ultrasonographic evaluation of lesion of the anal sphincter function]. *Rev Gastroenterol Mex*. 1999 Oct-Dec;64(4):167-70.
- 65 Kronborg O. To lay open or excise a fistula-in-ano: a randomized trial. *Br J Surg*. 1985 Dec;72(12):970
- 66 Lindsey I, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C, Mortensen NJ, George BD. A randomized, controlled trial of fibrin glue vs. conventional treatment for anal fistula. *Dis Colon Rectum*. 2002 Dec;45(12):1608-15
- 67 Chung W, Kazemi P, Ko D, Sun C, Brown CJ, et al. Anal fistula plug and fibrin glue versus conventional treatment in repair of complex anal fistulas. *Am J Surg*. 2009 May;197(5):604-8

- 68 Eitan A, Koliada M, Bickel A. The use of the loose seton technique as a definitive treatment for recurrent and persistent high trans-sphincteric anal fistulas: a long-term outcome. *J Gastrointest Surg.* 2009 Jun;13(6):1116-9
- 69 Kolar B, Speranza J, Bhatt S, Dogra V. Crohn's disease: Multimodality Imaging of Surgical Indications, Operative Procedures, and Complications. *J Clin Imaging Sci.* 2011;1:37.
- 70 Heitland, Wolf. *Fisteln und Fissuren. Coloproctology: vol. 31(2) April 2009. 123-133*
- 71 Buchanan GN, Bartram CI, Phillips RK, Gould SW, Halligan S, et al. Efficacy of fibrin sealant in the management of complex anal fistula: a prospective trial. *Dis Colon Rectum.* 2003 Sep;46(9):1167-74.
- 72 Zmora O, Mizrahi N, Rotholtz N, Pikarsky AJ, Weiss EG, Nogueras JJ, Wexner SD. Fibrin glue sealing in the treatment of perineal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 2003 May;46(5):584-9.
- 73 Perez F, Arroyo A, Serrano P, Sánchez A, Candela F, et al. Randomized clinical and manometric study of advancement flap versus fistulotomy with sphincter reconstruction in the management of complex fistula-in-ano. *Am J Surg.* 2006 Jul;192(1):34-40
- 74 Sonoda T, Hull TL, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis. Colon Rectum* 2002; 45: 1622–8.
- 75 Schouten WR, Zimmermann DDE, Briel JW. Transanal advancement flap repair of transsphincteric fistulas. *Dis. Colon Rectum* 1999; 42: 1419–22.
- 76 Lewis WG, Finan PJ, Holdsworth PJ, Sagar PM, Stephenson BM. Clinical results and manometric studies after rectal flap advancement for infra-levator trans-sphincteric fistula-in-ano. *Int. J. Colorectal Dis.* 1995; 10: 189–92.
- 77 Hyman N. Endoanal advancement flap repair for complex anorectal fistulas. *Am J Surg.* 1999 Oct;178(4):337-40.
- 78 Greenfield L.J., Mulholland M.W., et al. *Greenfield's surgery : scientific principles and practice, 5th ed.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Chapter 70. ANORECTAL DISORDERS
- 79 Garg P, Song J, Bhatia A, Kalia H, Menon GR. The efficacy of anal fistula plug in fistula-in-ano: a systematic review. *Colorectal Dis.* 2010 Oct;12(10):965-70
- 80 Tozer PJ, Whelan K, Phillips RK, Hart AL. Etiology of perianal Crohn's disease: role of genetic, microbiological, and immunological factors. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Oct;15(10):1591-8.
- 81 Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology.* 1975 Apr;68(4 Pt 1):627-35.
- 82 Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, Kelley ML Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology.* 1979 Oct;77(4 Pt 2):914-20.
- 83 Hellers G, Bergstrand O, Ewerth S, Holmstrom B. Occurrence and outcome after primary treatment of anal fistulae in Crohn's disease. *Gut.* 1980;21:525–527
- 84 Keighley MR, Allan RN. Current status and influence of operation on perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 1986 Apr;1(2):104-7.
- 85 Nordgren S, Fasth S, Hultén L. Anal fistulas in Crohn's disease: incidence and outcome of surgical treatment. *Int J Colorectal Dis.* 1992 Dec;7(4):214-8.
- 86 Schwartz DA, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002 Apr;122(4):875-80.
- 87 Cosnes J, Cattan S, Blain A, Beaugerie L, Carbonnel F, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:244-50.

- 88 Tang LY, Rawsthorne P, Bernstein CN. Are perineal and luminal fistulas associated in Crohn's disease? A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1130–4.
- 89 Williams DR, Collier JA, Corman ML, Nugent FW, Veidenheimer MC. Anal complications in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 1981 Jan-Feb;24(1):22-4.
- 90 Pescatori M, Interisano A, Basso L, Arcanà F, Buffatti P, et al. Management of perianal Crohn's disease. Results of a multicenter study in Italy. *Dis Colon Rectum*. 1995 Feb;38(2):121-4.
- 91 Roberts PL, Schoetz Jr DJ, Pricolo R, Veidenheimer MC. Clinical course of Crohn's disease in older patients. A retrospective study. *Dis Colon Rectum* 1990;33:458–62.
- 92 Ingle SB, Loftus EV Jr. The natural history of perianal Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. 2007 Oct;39(10):963-9.
- 93 Kirsner J.B., Sandborn W.J., Sartor R.B.J. *Kirsner's inflammatory bowel diseases*. 6th ed. Edinburgh: Saunders, 2004. S289-300.
- 94 Barreiro-de Acosta M, Domínguez-Muñoz JE, Núñez-Pardo de Vera MC, Lozano-León A, Lorenzo A, et al. Relationship between clinical features of Crohn's disease and the risk of developing extraintestinal manifestations. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan;19(1):73-8.
- 95 Jones J, Tremaine W. Evaluation of Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. *Medscape General Medicine* 2005;7(2):16.
- 96 Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 1991 Jan 10;324(2):84-8.
- 97 Bengtson MB, Solberg C, Aamodt G, Sauar J, Jahnsen J, et al. Familial aggregation in Crohn's disease and ulcerative colitis in a Norwegian population-based cohort followed for ten years. *J Crohns Colitis*. 2009 Jun;3(2):92-9.
- 98 van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 15;341:c3369
- 99 von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007Apr;102(4):803-13.
- 100 Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010 Feb;4(1):63-101.
- 101 Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB. American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee. AGA technical review on perianal Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2003 Nov;125(5):1508-30. Review.
- 102 Beckingham IJ, Spencer JA, Ward J, Dyke GW, Adams C, et al. Prospective evaluation of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging in the evaluation of fistula in ano. *Br J Surg*. 1996 Oct;83(10):1396-8.
- 103 Spencer JA, Chapple K, Wilson D, Ward J, Windsor AC, et al. Outcome after surgery for perianal fistula: predictive value of MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1998 Aug;171(2):403-6.
- 104 Chapple KS, Spencer JA, Windsor AC, Wilson D, Ward J, et al. Prognostic value of magnetic resonance imaging in the management of fistula-in-ano. *Dis Colon Rectum*. 2000 Apr;43(4):511-6.
- 105 Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001 Nov;121(5):1064-72.
- 106 Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol*. 1995;20:27–32.

- 107 Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RC, et al. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1145–51.
- 108 Platell C, Mackay J, Collopy B, Fink R, Ryan P, et al. Anal pathology in patients with Crohn's disease. *Aust N Z J Surg*. 1996 Jan;66(1):5-9.
- 109 Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, et al. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. 2001 Dec;49(6):777-82.
- 110 Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, 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 Feb;6(1):8-15.
- 111 D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb 23;371(9613):660-7.
- 112 Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar;130(3):650-6.
- 113 Loly C, Belaiche J, Louis E. Predictors of severe Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008 Aug;43(8):948-54.
- 114 Yang CH, Ding J, Gao Y, Chen X, Yang ZB, et al. Risk factors that predict the requirement of aggressive therapy among Chinese patients with Crohn's disease. *J Dig Dis*. 2011 Apr;12(2):99-104.
- 115 Tarrant KM, Barclay ML, Frampton CM, Gearry RB. Perianal disease predicts changes in Crohn's disease phenotype-results of a population-based study of inflammatory bowel disease phenotype. *Am J Gastroenterol*. 2008 Dec;103(12):3082-93.
- 116 Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. 2010 Oct;139(4):1147-55.
- 117 Jakobovits J, Schuster MM. Metronidazole therapy for Crohn's disease and associated fistulae. *Am J Gastroenterol*. 1984 Jul;79(7):533-40.
- 118 Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, Frank MS. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology*. 1982 Aug;83(2):383-7.
- 119 Freeman CD, Klutman NE, Lamp KC. Metronidazole. A therapeutic review and update. *Drugs*. 1997 Nov;54(5):679-708. Review.
- 120 Thia KT, Mahadevan U, Feagan BG, Wong C, Cockeram A, et al. Ciprofloxacin or metronidazole for the treatment of perianal fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):17-24.
- 121 Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995 Jul 15;123(2):132-42.
- 122 Korelitz BI, Adler DJ, Mendelsohn RA, Sacknoff AL. Long-term experience with 6-mercaptopurine in the treatment of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 1993 Aug;88(8):1198-205.
- 123 Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med*. 1999 May 6;340(18):1398-405.
- 124 Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2004 Feb 26;350(9):876-85.
- 125 Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr;128(4):862-9.

- 126 Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2009 Jul;58(7):940-8.
- 127 Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb;130(2):323-33.
- 128 Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146(12):829-38.
- 129 Sandborn WJ. A critical review of cyclosporine therapy in inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 1995;1:48-63.
- 130 Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E, et al. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003 Aug;125(2):380-8.
- 131 Whiteford MH, Kilkenny J 3rd, Hyman N, Buie WD, Cohen J, et al. Practice parameters for the treatment of perianal abscess and fistula-in-ano (revised). *Dis Colon Rectum*. 2005 Jul;48(7):1337-42.
- 132 Preiß J.C., Bokemeyer B., Buhr H.J., Dignaß A., Häuser W., et. al. S3-Leitlinie 021/004: Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn. AWMF Online. 2014.
- 133 Marks CG, Ritchie JK, Lockhart-Mummery HE. Anal fistulas in Crohn's disease. *Br J Surg*. 1981 Aug;68(8):525-7.
- 134 Hobbiss JH, Schofield PF. Management of perianal Crohn's disease. *J R Soc Med*. 1982 Jun;75(6):414-7.
- 135 Michelassi F, Melis M, Rubin M, Hurst RD. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery*. 2000 Oct;128(4):597-603.
- 136 Iesalnieks I, Glass H, Kilger A, Ott C, Klebl F, et al. Perianale Crohn-Fisteln. *Chirurg*. 2009 Jun;80(6):549-58.
- 137 Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med*. 2001 Nov 20;135(10):906-18. Review.
- 138 Williams JG, MacLeod CA, Rothenberger DA, Goldberg SM. Seton treatment of high anal fistulae. *Br J Surg*. 1991 Oct;78(10):1159-61.
- 139 Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum*. 1996 Sep;39(9):1039-43.
- 140 Faucheron JL, Saint-Marc O, Guibert L, Parc R. Long-term seton drainage for high anal fistulas in Crohn's disease--a sphincter-saving operation? *Dis Colon Rectum*. 1996 Feb;39(2):208-11.
- 141 Sangwan YP, Schoetz DJ Jr, Murray JJ, Roberts PL, Coller JA. Perianal Crohn's disease. Results of local surgical treatment. *Dis Colon Rectum*. 1996 May;39(5):529-35.
- 142 Takesue Y, Ohge H, Yokoyama T, Murakami Y, Imamura Y, et al. Long-term results of seton drainage on complex anal fistulae in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol*. 2002;37(11):912-5.
- 143 Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum*. 2006 Dec;49(12):1837-41.
- 144 Topstad DR, Panaccione R, Heine JA, Johnson DR, MacLean AR, et al. Combined seton placement, infliximab infusion, and maintenance immunosuppressives improve healing rate in fistulizing anorectal Crohn's disease: a single center experience. *Dis Colon Rectum*. 2003 May;46(5):577-83.
- 145 van der Hagen SJ, Baeten CG, Soeters PB, Russel MG, Beets-Tan RG, et al. Anti-TNF-alpha (infliximab) used as induction treatment in case of active proctitis in a multistep strategy followed by definitive surgery of complex anal fistulas in Crohn's disease: a preliminary report. *Dis Colon Rectum*. 2005 Apr;48(4):758-67.

- 146 Lewis P, Bartolo DC. Treatment of trans-sphincteric fistulae by full thickness anorectal advancement flaps. *Br J Surg.* 1990 Oct;77(10):1187-9.
- 147 Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M. Clinical course after transanal advancement flap repair of perianal fistula in patients with Crohn's disease. *Br J Surg.* 1995 May;82(5):603-6.
- 148 Robertson WG, Mangione JS. Cutaneous advancement flap closure: alternative method for treatment of complicated anal fistulas. *Dis Colon Rectum.* 1998 Jul;41(7):884-6; discussion 886-7.
- 149 Marchesa P, Hull TL, Fazio VW. Advancement sleeve flaps for treatment of severe perianal Crohn's disease. *Br J Surg.* 1998 Dec;85(12):1695-8.
- 150 Harper PH, Kettlewell MG, Lee EC. The effect of split ileostomy on perianal Crohn's disease. *Br J Surg.* 1982 Oct;69(10):608-10.
- 151 Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg.* 2000 Oct;24(10):1258-62; discussion 1262-3.
- 152 Jackman RJ. Management of anorectal complications of chronic ulcerative colitis. *AMA Arch Intern Med.* 1954 Sep;94(3):420-4.
- 153 Bockus HL, Roth JL, Buchman E, Kalser M, Staub WR, et al. Life history of nonspecific ulcerative colitis: relation of prognosis to anatomical and clinical varieties. *Gastroenterologia.* 1956;86(5):549-81
- 154 Edwards F, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. Part III Complications. *Gut.* 1964 Feb;5:1-22.
- 155 de Dombal FT, Watts JM, Watkinson G, Goligher JC. Incidence and management of anorectal abscess, fistula and fissure, in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1966 May-Jun;9(3):201-6.
- 156 Richard CS, Cohen Z, Stern HS, McLeod RS. Outcome of the pelvic pouch procedure in patients with prior perianal disease. *Dis Colon Rectum.* 1997 Jun;40(6):647-52.
- 157 Rayner CK, McCormack G, Emmanuel AV, Kamm MA. Long-term results of low-dose intravenous ciclosporin for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 Aug 1;18(3):303-8.
- 158 Hamzaoglu I, Hodin RA. Perianal problems in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2005 Sep;11(9):856-9. Review.
- 159 Zinicola R, Nicholls RJ. Restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis having a recto-vaginal fistula. *Colorectal Dis.* 2004 Jul;6(4):261-4.
- 160 Swan NC, Geoghegan JG, O'Donoghue DP, Hyland JM, Sheahan K. Fulminant colitis in inflammatory bowel disease: detailed pathologic and clinical analysis. *Dis Colon Rectum.* 1998 Dec;41(12):1511-5.
- 161 Warren BF. Classic pathology of ulcerative and Crohn's colitis. *J Clin Gastroenterol.* 2004 May-Jun;38(5 Suppl 1):S33-5.
- 162 Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Högenauer C, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis.* 2013 Feb;7(1):58-69
- 163 Makowiec F, Jehle EC, Starlinger M. Clinical course of perianal fistulas in Crohn's disease. *Gut.* 1995 Nov;37(5):696-701.
- 164 Lockhart-Mummery HE. Symposium. Crohn's disease: anal lesions. *Dis Colon Rectum.* 1975 Apr;18(3):200-2.
- 165 Bataille F, Klebl F, Rümmele P, Schroeder J, Farkas S, et al. Morphological characterisation of Crohn's disease fistulae. *Gut.* 2004 Sep;53(9):1314-21.
- 166 Makowiec F, Jehle EC, Becker HD, Starlinger M. Perianal abscess in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum.* 1997 Apr;40(4):443-50.
- 167 Solomon MJ. Fistulae and abscesses in symptomatic perianal Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis.* 1996;11(5):222-6.

- 168 Caprioli F, Losco A, Viganò C, Conte D, Biondetti P, et al. Computer-assisted evaluation of perianal fistula activity by means of anal ultrasound in patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jul;101(7):1551-8.
- 169 Lapidus A, Bernell O, Hellers G, Löfberg R. Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology*. 1998 Jun;114(6):1151-60.
- 170 Gelbmann CM, Rogler G, Gross V, Gierend M, Bregenzer N, et al. Prior bowel resections, perianal disease, and a high initial Crohn's disease activity index are associated with corticosteroid resistance in active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2002 Jun;97(6):1438-45.