

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades der Medizinischen Wissenschaft

Die Erstmanifestation der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen im Kindesalter

vorgelegt von

Michaela Pilch

Februar 2010

Graz

Ausgeführt an der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
Abteilung für Allgemeine Pädiatrie der

Medizinischen Universität Graz

Erster Begutachter:

Univ.-Prof. Dr. Johann Deutsch

Zweiter Begutachter:

Ao. Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer

Vorwort

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. Johann Deutsch und Frau Ao. Univ.-Prof. Dr. Almuthe Hauer für die Betreuung dieser Dissertation herzlich bedanken.

Danken möchte ich außerdem Herrn Univ.-Prof. Dr. Wilhelm Müller sowie Herrn Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Muntean, an deren Klinik bzw. Abteilung ich meine Arbeit ausführen durfte.

Mein ganz besonderer Dank gilt Frau OA Dr. Ursula Goriup für die engagierte und ausgezeichnete Mitbetreuung dieser Dissertation.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der pädiatrischen Gastroenterologie, insbesondere Frau OA Dr. Andrea Deutschmann und den Schwestern, danke ich für die freundliche Unterstützung, weiters Herrn Univ.-Prof. Dr. Thomas Bauernhofer für die Zweitbegutachtung meiner Dissertation sowie Frau Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr. Andrea Berghold und Frau Dipl.-Ing. Regina Riedl für die Unterstützung in statistischen Fragen.

Nicht zuletzt danken möchte ich auch meinen Eltern, die mir meine universitäre Ausbildung ermöglicht haben und mir stets zur Seite standen.

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig 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 17. Februar 2010

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	10
2. CHRONISCH-ENTZÜNDLICHE DARMERKRANKUNGEN	12
2.1 DEFINITION	12
2.1.1 Morbus Crohn	12
2.1.2 Colitis ulcerosa	12
2.1.3 Colitis indeterminata	13
2.2 EPIDEMIOLOGIE	14
2.2.1 Alter	14
2.2.2 Inzidenz der CED im Erwachsenenalter	14
2.2.3 Inzidenz der CED im Kindesalter	14
2.2.4 Prävalenz der CED im Erwachsenenalter	14
2.2.5 Prävalenz der CED im Kindesalter	15
2.2.6 Geschlecht	15
2.2.7 Anstieg der CED-Inzidenz	15
2.2.8 geographische Verteilung	16
2.2.8.1 Nord-Süd-Gefälle	16
2.2.8.2 Ost-Europa	16
2.2.8.3 Asien, Mittlerer Osten, Lateinamerika	16
2.3 ÄTIOLOGIE UND PATHOGENESE	18
2.3.1 Intrinsische Faktoren	18
2.3.1.1 Zytogenetik	18
2.3.1.2 Immunologische Faktoren	20
2.3.1.3 Barrierestörung	21
2.3.2 Extrinsische Faktoren	22
2.3.2.1 Infektionen	23
2.3.2.1.1 Hygienehypothese	23
2.3.2.1.2 Virusinfektionen	23
2.3.2.1.3 Gastroenteritiden im frühen Kindesalter	25
2.3.2.1.4 Gastroenteritiden im Erwachsenenalter	25
2.3.2.1.5 Helicobacter pylori	25
2.3.2.1.6 Würmer	26
2.3.2.2 Impfungen	27
2.3.2.3 Ernährung	27
2.3.2.4 Stillen	28
2.3.2.5 Antibiotika	29
2.3.2.6 Orale Kontrazeptiva	30
2.3.2.7 Rauchen	30
2.3.2.8 Appendektomie	31
2.3.2.9 Sozioökonomischer Status	32
2.3.2.10 Psychosomatik	32
2.3.2.11 Sonstiges	33
2.4 LOKALISATION, MORPHOLOGIE UND HISTOLOGIE	34
2.4.1 Lokalisation der CED	34
2.4.2 Morphologie	35
2.4.2.1 Morphologie des M. Crohn	35
2.4.2.2 Morphologie der Colitis ulcerosa	36

2.4.3	<i>Histologie</i>	37
2.4.3.1	Das histologische Bild einer gesunden Mukosa	37
2.4.3.2	Begriffsdefinition „Aktive Colitis“	37
2.4.3.3	Begriffsdefinition „Chronische Colitis“	38
2.4.3.4	Das histologische Bild eines MC	38
2.4.3.5	Das histologische Bild einer CU	39
2.4.3.6	Die Unterscheidung einer CED von einer enteralen Infektion	39
2.4.3.7	Das histologische Bild in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer	40
2.4.3.8	Besonderheiten bei pädiatrischen PatientInnen	40
2.4.3.9	Der Befall des oberen Gastrointestinaltrakts	41
2.5	KLINISCHE SYMPTOME	42
2.5.1	Die Symptome eines MC	42
2.5.2	Die Symptome einer CU	43
2.5.3	Die Symptome von MC und CU im Vergleich	43
2.5.4	Verlaufsformen des MC	43
2.5.5	Verlaufsformen der Colitis ulcerosa	44
2.5.6	Extraintestinale Manifestationen (EIM)	44
2.5.6.1	Einteilung der EIM	44
2.5.6.2	Pathogenese der EIM	45
2.5.6.3	Häufigkeit der EIM im Erwachsenenalter	46
2.5.6.4	Häufigkeit der EIM im Kindes- und Jugendalter	46
2.6	LABORPARAMETER	48
2.6.1	C-reaktives Protein (CRP)	49
2.6.2	BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit)	49
2.6.3	Leukozytose	49
2.6.4	Thrombozytose	50
2.6.5	Albumin	50
2.6.6	Andere Akute-Phase-Proteine	50
2.6.7	Adipokine	50
2.6.8	Fäkale Marker	51
2.6.8.1	Calprotectin	51
2.6.8.2	Lactoferrin	52
2.6.8.3	Andere fäkale Marker	52
2.7	BILDGEBENDE VERFAHREN	53
2.7.1	Basisuntersuchungen des MC	53
2.7.2	Basisuntersuchungen der CU	53
2.7.3	Indikationen der unterschiedlichen Diagnoseverfahren	53
2.7.4	Sonographie	54
2.7.5	Radiologische Dünndarmuntersuchung	55
2.7.5.1	Dünndarmdoppelkontrast (Enteroklysm) nach Sellink	56
2.7.5.2	Magen-Darm-Passage	56
2.7.6	Magnetresonanztomographie (MRT, MR)	56
2.7.7	Videokapselendoskopie (VKE)	57
2.8	DIFFERENTIALDIAGNOSEN	59
2.8.1	Akute Diarrhö	59
2.8.2	Abdominelle Beschwerden	59
2.8.3	Hämatochezie	60
2.8.4	Enterale Infektion	60
2.8.5	Ileitis	61
2.8.6	Colitis	61

2.8.7 Proktitis	61
2.9 THERAPIE	63
2.9.1 Aminosalizylate	64
2.9.1.1 Anwendung	64
2.9.1.2 Nebenwirkungen	64
2.9.2 Kortikosteroide	65
2.9.2.1 Anwendung	65
2.9.2.2 Nebenwirkungen	65
2.9.3 Antibiotika	66
2.9.3.1 Anwendung	66
2.9.3.2 Nebenwirkungen	66
2.9.4 Immunsuppressiva	67
2.9.4.1 Purinanaloga (Thiopurine): Azathioprin und 6-Mercaptopurin	67
2.9.4.1.1 Anwendung	67
2.9.4.1.2 Nebenwirkungen	67
2.9.4.2 Methotrexat (MTX)	68
2.9.4.2.1 Anwendung	68
2.9.4.2.2 Nebenwirkungen	69
2.9.5 Infliximab	69
2.9.5.1 Anwendung	69
2.9.5.2 Nebenwirkungen	70
2.9.6 Cyclosporin A	70
2.9.6.1 Anwendung	70
2.9.6.2 Nebenwirkungen	71
2.9.7 Experimentelle Therapien	71
2.9.8 Ernährungstherapie	71
2.9.8.1 Wirkungsmechanismus	71
2.9.8.2 Indikationen und Kontraindikationen	72
2.9.8.3 Wirksamkeit bei pädiatrischen und erwachsenen PatientInnen	72
2.10 KOMPLIKATIONEN UND PROGNOSE	73
2.10.1 Toxisches Megacolon (TM)	73
2.10.2 Osteopenie	74
2.10.3 Pouchitis und Pouch failure	74
2.10.4 Malignome	75
2.11 AKTIVITÄTSINDICES	76
2.11.1 Aktivitätsindex nach Harms	76
2.11.2 Aktivitätsindex nach Hyams	77
3 PATIENTINNEN-ANALYSE	78
3.1 ZIEL DER ARBEIT	78
3.2 AUSWAHL DER PATIENTINNEN	78
3.3 DIE DIAGNOSEKRITERIEN DER PÄDIATRISCHEN GASTROENTEROLOGIE IN GRAZ IM VERGLEICH MIT DEN PORTO-KRITERIEN	78
3.3.1 Anamnese	79
3.3.1.1 Anamnese in den Porto-Kriterien	79
3.3.1.2 Anamnese für den PCDAI nach Harms	79
3.3.1.3 Anamnese für den PCDAI nach Hyams	79
3.3.1.4 Anamnese an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz	80
3.3.2 Physikalischer Status	81
3.3.2.1 Physikalischer Status in den Porto-Kriterien	81

3.3.2.2	Physikalischer Status an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz	82
3.3.3	<i>Laborparameter</i>	83
3.3.3.1	Laborparameter in den Porto-Kriterien	83
3.3.3.2	Laborparameter des PCDAI nach Harms	83
3.3.3.3	Laborparameter des PCDAI nach Hyams	83
3.3.3.4	Laborparameter an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz	83
3.3.4	<i>Endoskopie und Histologie</i>	85
3.3.4.1	Endoskopie und Histologie in den Porto-Kriterien	85
3.3.4.2	Endoskopie und Histologie an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz	85
3.3.5	<i>Radiologie</i>	85
3.3.5.1	Radiologie in den Portokriterien	85
3.3.5.2	Radiologie an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz	86
3.3.6	<i>Definitive Diagnose an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz</i>	86
3.4	ERGEBNISSE DER DATENERHEBUNG	87
3.4.1	Zahl der CED-PatientInnen	87
3.4.2	Verteilung zwischen MC, CU und IC	87
3.4.3	Tendenz der IC	87
3.4.4	Neu diagnostizierte Fälle pro Jahr	88
3.4.5	Änderung der ursprünglichen Diagnose	88
3.4.6	Geschlecht	89
3.4.7	Alter	89
3.4.7.1	Alter bei Auftreten der Erstsymptome	89
3.4.7.2	Alter bei dringendem Verdacht auf eine CED	90
3.4.7.3	Alter bei Diagnosestellung	91
3.4.8	Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und dringendem Verdacht auf CED	92
3.4.9	Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose	92
3.4.10	Familienanamnese	93
3.4.11	Appendektomie	93
3.4.12	Erstsymptome	93
3.4.13	Physikalischer Status und Symptome bei Diagnosestellung	95
3.4.13.1	Größe	98
3.4.13.1.1	z-Score	98
3.4.13.1.2	Perzentilen	98
3.4.13.2	Gewicht	98
3.4.13.2.1	z-Score	98
3.4.13.2.2	Perzentilen	98
3.4.13.3	Gewichtsverlust	99
3.4.13.4	Orale und perianale Fisteln	99
3.4.13.5	Perianale Fissuren und Ulzerationen	99
3.4.13.6	Perianale und gluteale Abszesse	99
3.4.13.7	EIM: Hautmanifestationen	100
3.4.13.8	EIM: Gelenksmanifestationen	100
3.4.13.9	EIM: PSC (primär sklerosierende Cholangitis)	100
3.4.13.10	EIM: Thrombose	100
3.4.13.11	Palpation des Abdomens	101
3.4.14	Durchschnittliche Dauer der Symptome und Befunde	102
3.4.15.1	Thrombozyten	104
3.4.15.2	Leukozyten	105
3.4.15.3	Stabkernige Granulozyten	105

3.4.15.4 Hämoglobin	106
3.4.15.5 MCV (Mean cellular volume)	106
3.4.15.6 BSG	107
3.4.15.7 C-reaktives Protein (CRP)	107
3.4.15.8 Saures α 1-Glykoprotein	108
3.4.15.9 Albumin	108
3.4.15.10 α 2-Globulin	109
3.4.15.11 Eisen	110
3.4.15.12 Transferrin	110
3.4.15.13 Transferasen	111
3.4.15.14 Blut- und Stuhlproben auf infektiöse Erreger	112
3.4.16 PCDAI nach Harms	112
3.5 LOKALISATION DER CED	113
3.5.1 Oberer Gastrointestinaltrakt	114
3.5.2 Terminales Ileum	115
3.5.3 Valvula Bauhini	117
3.5.4 Caecum und Colon ascendens	117
3.5.5 Colon transversum	118
3.5.6 Colon descendens und Sigma	119
3.5.7 Rektum	120
3.5.8 Endoskopische Lokalisation der CED im Darm	121
3.5.9 Histologische Lokalisation der CED im Darm	122
3.5.10 Epitheloidzellgranulome bei den MC-PatientInnen	122
3.5.11 Lokalisation nach Endoskopie und bildgebenden Verfahren	123
3.5.11.1 Lokalisation des MC	123
3.5.11.2 Lokalisation der CU	123
3.5.11.3 Lokalisation der IC	124
3.6 RADIOLOGISCHE DIAGNOSTIK UND LEBERBIOPSIE	125
3.6.1 Sonographie	125
3.6.2 Dünndarmdoppelkontrast	125
3.6.3 MR	126
3.6.4 CT	126
3.6.5 Leukozytenszintigraphie	127
3.6.6 Leberbiopsie, ERCP und MRCP	127
4. FALLBEISPIELE	128
4.1 VERLÄNGERTER ZEITRAUM ZWISCHEN ERSTSYMPTOMEN UND DIAGNOSESTELLUNG	128
4.1.1 Patient 7 - verlängerte Zeitspanne	128
4.1.1.1 Erste Symptome	128
4.1.1.2 Erster Verdacht auf eine CED	129
4.1.1.3 Erste Colonoskopie	129
4.1.1.3.1 Endoskopischer Befund der ersten Colonoskopie	129
4.1.1.3.2 Histologische Beschreibung der ersten Colonoskopie	129
4.1.1.3.3 Histologische Diagnose der ersten Colonoskopie	130
4.1.1.4 Interpretation	130
4.1.1.5 Therapie	130
4.1.1.6 Weiterer Verlauf	130
4.1.1.7 Zweite Colonoskopie	130
4.1.1.7.1 Endoskopischer Befund der zweiten Colonoskopie	131

4.1.1.7.2	Histologische Beschreibung der zweiten Colonoskopie	131
4.1.1.7.3	Histologischer Befund der zweiten Colonoskopie	131
4.1.1.8	Weitere Untersuchungen	131
4.1.1.9	Interpretation	132
4.1.1.10	Therapie	132
4.1.2	<i>Patientin 39 - verlängerte Zeitspanne</i>	132
4.1.2.1	Erste Symptome	133
4.1.2.2	Erster Verdacht auf eine CED	133
4.1.2.3	Zweite Vorstellung - Colonoskopie	133
4.1.2.3.1	Endoskopischer Befund	133
4.1.2.3.2	Histologische Beschreibung	134
4.1.2.3.3	Histologischer Befund	134
4.1.2.4	Weitere Untersuchungen	134
4.1.2.5	Diagnosestellung	134
4.1.2.6	Interpretation	135
4.1.2.7	Therapie	135
4.1.3	<i>Patientin 50 - verlängerte Zeitspanne</i>	135
4.1.3.1	Erste Symptome und Verlauf bis zur Colonoskopie	135
4.1.3.2	Erste Colonoskopie	136
4.1.3.2.1	Endoskopischer Befund der ersten Colonoskopie	136
4.1.3.2.2	Histologische Beschreibung der ersten Colonoskopie	136
4.1.3.2.3	Histologische Diagnose der ersten Colonoskopie	136
4.1.3.3	Interpretation	136
4.1.3.4	Therapie	137
4.1.3.5	Weiterer Verlauf	137
4.1.3.6	Zweite Colonoskopie	137
4.1.3.6.1	Endoskopischer Befund der zweiten Colonoskopie	137
4.1.3.6.2	Histologische Beschreibung der zweiten Colonoskopie	137
4.1.3.6.3	Histologische Diagnose der zweiten Colonoskopie	138
4.1.3.7	Interpretation	138
4.1.3.8	Therapie	138
4.1.4	<i>Patient 57 - verlängerte Zeitspanne</i>	138
4.1.4.1	Familienanamnese und erste Symptome	138
4.1.4.2	Erster Verdacht auf eine CED	139
4.1.4.3	Weiterer Verlauf	139
4.1.4.4	Zweite Colonoskopie	139
4.1.4.4.1	Endoskopischer Befund	139
4.1.4.4.2	Histologische Beschreibung	140
4.1.4.4.3	Histologische Diagnose	140
4.1.4.5	Weitere Untersuchungen	140
4.1.4.6	Interpretation	141
4.1.4.7	Therapie	141
4.2	COLITIS INDETERMINATA	142
4.2.1	<i>Patient 4 - IC</i>	142
4.2.1.1	Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung	142
4.2.1.2	Symptome bei Diagnosestellung	143
4.2.1.3	Colonoskopie	143
4.2.1.3.1	Endoskopischer Befund	143
4.2.1.3.2	Histologische Beschreibung	143
4.2.1.3.3	Histologische Diagnose	144

4.2.1.4 Sonstige diagnostische Verfahren	144
4.2.1.5 Interpretation	144
4.2.1.6 Therapie	144
4.2.1.7 Weiterer Verlauf	145
4.2.2 <i>Patient 8 - IC</i>	145
4.2.2.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung	145
4.2.2.2 Symptome bei Diagnosestellung	145
4.2.2.3 Colonoskopie	146
4.2.2.3.1 Endoskopischer Befund	146
4.2.2.3.2 Histologische Beschreibung	146
4.2.2.3.3 Histologische Diagnose	146
4.2.2.4 Sonstige diagnostische Verfahren	147
4.2.2.5 Interpretation	147
4.2.2.6 Therapie	147
4.2.2.7 Weiterer Verlauf	147
4.2.3 <i>Patient 12 - IC</i>	148
4.2.3.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung	148
4.2.3.2 Symptome bei Diagnosestellung	148
4.2.3.3 Colonoskopie	148
4.2.3.3.1 Endoskopischer Befund	148
4.2.3.3.2 Histologische Beschreibung	149
4.2.3.3.3 Histologische Diagnose	149
4.2.3.4 Sonstige diagnostische Verfahren	150
4.2.3.5 Interpretation	150
4.2.3.6 Weiterer Verlauf im Rahmen des stationären Aufenthalts	151
4.2.3.7 Therapie	151
4.2.4 <i>Patientin 33 - IC</i>	151
4.2.4.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung	151
4.2.4.2 Symptome bei Diagnosestellung	152
4.2.4.3 Colonoskopie	152
4.2.4.3.1 Endoskopischer Befund	152
4.2.4.3.2 Histologische Beschreibung	152
4.2.4.3.3 Histologische Diagnose	153
4.2.4.4 Sonstige diagnostische Verfahren	153
4.2.4.5 Interpretation	153
4.2.4.6 Therapie	154
4.2.4.7 Weiterer Verlauf	154
4.2.5 <i>Patient 34 - IC</i>	154
4.2.5.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung	154
4.2.5.2 Symptome bei Diagnosestellung	154
4.2.5.3 Colonoskopie	155
4.2.5.3.1 Endoskopischer Befund	155
4.2.5.3.2 Histologische Beschreibung	155
4.2.5.3.3 Histologische Diagnose	155
4.2.5.4 Sonstige diagnostische Verfahren	156
4.2.5.5 Interpretation	156
4.2.5.6 Therapie	156
4.2.5.7 Weiterer Verlauf	157
4.2.6 <i>Patientin 36 - IC</i>	157
4.2.6.1 Familienanamnese und Verlauf bis zur Diagnosestellung	157

4.2.6.2 Symptome bei Diagnosestellung	157
4.2.6.3 Colonoskopie	157
4.2.6.3.1 Endoskopischer Befund	158
4.2.6.3.2 Histologische Beschreibung	158
4.2.6.3.3 Histologische Diagnose	158
4.2.6.4 Sonstige diagnostische Verfahren	158
4.2.6.5 Interpretation	159
4.2.6.6 Therapie	159
4.2.6.7 Weiterer Verlauf	159
4.2.7 Patientin 45 - IC	159
4.2.7.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung	159
4.2.7.2 Symptome bei Diagnosestellung	159
4.2.7.3 Colonoskopie	160
4.2.7.3.1 Endoskopischer Befund	160
4.2.7.3.2 Histologische Beschreibung	160
4.2.7.3.3 Histologische Diagnose	160
4.2.7.4 Sonstige diagnostische Verfahren	160
4.2.7.5 Interpretation	161
4.2.7.6 Therapie	161
4.2.7.7 Weiterer Verlauf	161
4.2.7.8 Änderung der Diagnose IC in CU	161
4.2.7.8.1 Endoskopischer Befund der vierten Colonoskopie	161
4.2.7.8.2 Histologische Beschreibung der vierten Colonoskopie	161
4.2.7.8.3 Histologische Diagnose der vierten Colonoskopie	162
4.2.8 Patientin 49 - IC	162
4.2.8.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung	162
4.2.8.2 Symptome bei Diagnosestellung	162
4.2.8.3 Colonoskopie	162
4.2.8.3.1 Endoskopischer Befund	163
4.2.8.3.2 Histologische Beschreibung	163
4.2.8.3.3 Histologische Diagnose	163
4.2.8.4 Sonstige diagnostische Verfahren	163
4.2.8.5 Interpretation	163
4.2.8.6 Therapie	164
4.2.8.7 Weiterer Verlauf	164
5. DISKUSSION	165
5.1 DIE UNTERSCHIEDE ZWISCHEN ERSTSYMPTOMEN UND SYMPTOMEN BEI DIAGNOSESTELLUNG	165
5.1.1 Die Symptome von MC, CU und IC in der Literatur	165
5.1.2 Die Erstsymptome und Symptome bei Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz	167
5.1.3 Vergleich der Symptome bei Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit der Literatur	168
5.1.3.1 Hypothesen über das Zustandekommen der starken Schwankungsbreiten der Prozentzahlen in der Literatur	170
5.1.3.1.1 Genetische Faktoren	170
5.1.3.1.2 Alter der PatientInnen	170
5.1.3.1.3 Lokalisation	171
5.1.3.1.4 Ausdehnung	171

5.1.4 Führt die Kenntnis der Erstsymptome zu einer rascheren Diagnosestellung?	172
5.2 ZEITSPANNE BIS ZUR DIAGNOSESTELLUNG	173
5.3 GIBT ES EINE CED OHNE PATHOLOGISCHE LABORWERTE?	177
5.4 EPITHELOIDZELLGRANULOME BEIM MC	179
5.5 STUFENBIOPSIE	181
6. ZUSAMMENFASSUNG	182
7. ABSTRACT	186
8. TABELLEN	188
9. ABKÜRZUNGEN	203
10. BIBLIOGRAPHIE	205

1. Einleitung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind idiopathische, rezidivierende Erkrankungen des Verdauungstrakts [1] und umfassen drei Formen: Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und Colitis indeterminata (IC) [2]. Bei 25 - 40 % aller PatientInnen tritt die CED bereits im Kindes- oder Jugendalter auf [3].

Ätiologie und Pathogenese sind noch immer nicht geklärt. Nach heutigem Wissensstand handelt es sich um multifaktorielle Erkrankungen, denen ein Zusammenspiel aus genetischen Faktoren und Umweltfaktoren zu Grunde liegt [2, 4-6]. Letztere betreffend, konnte nur für Rauchen und Appendektomie ein signifikanter Zusammenhang mit der Entstehung der CED belegt werden [7].

Der Morbus Crohn kann den gesamten Verdauungstrakt vom Mund bis zum Anus - in Form von „skip lesions“ - betreffen [2]. Die Colitis ulcerosa ist hingegen eine Entzündung, welche sich kontinuierlich in variabler Länge vom Rektum ausgehend ins Colon ausbreitet und im terminalen Ileum eventuell eine Reaktion, die sog. „Backwash-Ileitis“ auslöst [2, 8].

Zu den Leitsymptomen eines MC zählen vor allem Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust, Hämatochezie, Fieber und perianale Läsionen. Weitere Symptome sind Wachstumsretardierung, Pubertätsverzögerung, Inappetenz, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, orale Ulzerationen, Schluckbeschwerden und extraintestinale Manifestationen [1, 3].

Zu den wichtigsten Symptomen einer CU gehören Durchfall, Hämatochezie und Bauchschmerzen [3, 9].

Die Diagnosestellung einer CED erfolgt in einer Zusammenschau von Anamnese, physikalischem Status, Laborwerten, Endoskopie, Histologie und bildgebenden Verfahren [10].

Die vorliegende Arbeit befasst sich eingehend mit der Erstmanifestation der CED im Kindes- und Jugendalter anhand von 60 PatientInnen bis 19 Jahre, die zwischen 1992 und 2005 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz erstdiagnostiziert wurden. Besprochen werden Erstsymptome, Symptome bei Diagnosestellung, Laborparameter, Endoskopie, Histologie und bildgebende Verfahren.

Ein Großteil der Publikationen über CED betrifft das Erwachsenenalter. Studien über die Erstmanifestation im Kindesalter befassen sich in erster Linie mit Symptomen, Lokalisation und Laborwerten bei Diagnosestellung [11-18].

Die vorliegende Arbeit geht im Unterschied dazu auch auf die allerersten Symptome ein, die normalerweise unberücksichtigt bleiben. Diese decken sich nicht zwangsläufig mit den Symptomen bei Diagnosestellung. Zwar dominieren in beiden Fällen Bauchschmerzen, Durchfall und Hämatochezie, zu beachten wäre aber, dass beispielsweise auch Gelenkschmerzen, Keratokonjunktivitis, Anämie, Müdigkeit, Wachstumsstillstand und Pubertätsverzögerung Hinweise auf eine CED sein können.

In der Diskussion werden die Unterschiede zwischen Erstsymptomen und Symptomen bei Diagnosestellung, die Dauer der einzelnen Symptome, die Gründe einer verzögerten Diagnosestellung, das Auftreten von Epitheloidzellgranulomen und Fälle ohne erhöhte Entzündungsparameter näher beleuchtet.

Ziel dieser Dissertation ist es, die Früherkennung der CED im Kindes- und Jugendalter zu verbessern, um mögliche Folgen wie Wachstumsretardierung, Pubertätsverzögerung und Osteoporose zu vermeiden und Komplikationen bzw. Operationen hintanzuhalten.

2. Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

2.1 Definition

Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED) sind idiopathische Krankheiten des Gastrointestinaltrakts und zeigen einen chronisch rezidivierenden Verlauf [1]. Die Gruppe der CED umfasst drei Krankheitsbilder: Morbus Crohn (MC), Colitis ulcerosa (CU) und Colitis indeterminata (indeterminate colitis, IC) [2].

Es ist noch nicht geklärt, ob es sich bei den CED tatsächlich um unterschiedliche Erkrankungen mit ähnlichem Erscheinungsbild oder aber um ein und dieselbe Erkrankung mit unterschiedlichem Erscheinungsbild handelt [2, 4]. Auf die histologischen Charakteristika von MC, CU und IC wird in Kap. 2.4.3 eingegangen.

2.1.1 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn stellt eine chronisch-rezidivierende, idiopathische, transmurale Entzündung dar, welche ein oder mehrere Segmente des gesamten Intestinaltrakts von oral bis perianal befallen kann. Zu den am häufigsten betroffenen Stellen zählen terminales Ileum, Colon und Perianalregion. Meist liegt eine fokale Entzündung vor, wobei sich kranke und gesunde Areale abwechseln („skip lesions“) [2]. Aufgrund der Beteiligung des distalen Ileums wurde 1932 durch Burril B. Crohn et al. der heute obsoletere Begriff „Ileitis terminalis“ eingeführt. Da es sich nicht nur um eine Entzündung des terminalen Ileums handelt, wurde die Bezeichnung „Ileitis terminalis“ später durch „Morbus Crohn“ ersetzt [1].

2.1.2 Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa wird charakterisiert durch eine chronisch-rezidivierende, idiopathische, auf die Schleimhaut begrenzte Entzündung, die im Rektum beginnt und sich kontinuierlich in variabler Länge nach oralwärts ins Colon ausbreitet ohne ein gesundes Areal auszusparen. Der Entzündungsprozess bleibt auf Mukosa und Submukosa des

Colons beschränkt [2]. 6 % aller Betroffenen mit mittelmäßiger bis schwerer chronischer Pancolitis weisen eine Backwash-Ileitis auf [8, 19].

2.1.3 Colitis indeterminata

In den meisten Fällen können MC und CU durch Klinik, Endoskopiebefund, Histologie und bildgebende Verfahren unterschieden werden [2]. Kann eine neu auftretende CED zum Zeitpunkt der Diagnosestellung jedoch weder MC noch CU mit Sicherheit zugeordnet werden, spricht man von einer Colitis indeterminata [3]. Diagnostische Schwierigkeiten bei der Unterscheidung zwischen MC und CU treten vor allem in der Frühphase einer CED auf. Bei Folgeuntersuchungen kann in manchen Fällen die Erstdiagnose einer IC durch MC oder CU ersetzt werden [20-22].

Die Erstdiagnose IC wird bei Kindern häufiger gestellt als bei Erwachsenen [20]. Bei der Diagnosestellung einer CED macht die IC im Kindesalter je nach Studie zwischen 5 % und 33 % der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aus [21, 23, 24]. In einer Studie, die in den USA durchgeführt wurde, lag der Prozentanteil der IC bei PatientInnen bis zum Alter von 2 Jahren bei 33 % und fiel mit zunehmendem Alter auf 9 % bei den 13- bis 17-Jährigen [21].

Der Terminus „Colitis indeterminata“ wurde jedoch nicht immer im heutigen Sinne gebraucht. Ursprünglich wurde er von PathologInnen verwendet [25, 26]. Später stand der Begriff für ein Krankheitsbild, dessen Anamnese und Befundergebnisse keine eindeutige Zuordnung zu MC oder CU erlaubten [10, 22, 27-29]. Für den/die KlinikerIn steht bei der Verwendung des Terminus die Tatsache im Vordergrund, dass einige Colitiden durch herkömmliche diagnostische Verfahren nicht bzw. gerade bei jungen PatientInnen noch nicht klassifiziert werden können. Manche AutorInnen unterteilen die IC in drei Untergruppen: IC (indeterminate colitis) favouring UC (ulcerative colitis), IC favouring CD (Crohn's disease) und ‚true‘ IC [30, 31].

Da also keine einheitliche Definition der „Colitis indeterminata“ existiert, ist beim Vergleich von Studien auf die jeweilige Definition zu achten [20].

2.2 Epidemiologie

Es liegen zahlreiche Publikationen über die Epidemiologie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in vielen einzelnen Regionen und Ländern der Erde vor [32]. Für die weltweite Inzidenz und Prävalenz existieren jedoch keine Angaben.

2.2.1 Alter

Bei 25 - 40 % aller PatientInnen manifestiert sich die CED bereits im Kindes- oder Jugendalter [3]. In den USA treten 6,4 % der pädiatrischen CED-Fälle bis zum 3. Lebensjahr auf, 9,1 % manifestieren sich im Alter zwischen 3 und 5 Jahren, 47,7 % zwischen 6 und 12 Jahren und 36,9 % zwischen 13 und 17 Jahren [21].

Die höchste Inzidenz der CED für alle Altersstufen liegt zwischen dem 15. und 35. Lebensjahr [33-40].

2.2.2 Inzidenz der CED im Erwachsenenalter

Die Inzidenz des MC schwankt weltweit je nach Region zwischen 0,1 und 16 pro 100.000 EinwohnerInnen und die der CU zwischen 0,5 und 24,5 pro 100.000 EinwohnerInnen [41].

2.2.3 Inzidenz der CED im Kindesalter

In den Industriestaaten liegt die Inzidenz der CED im Kindesalter zwischen 2,2 und 6,8 pro 100.000 EinwohnerInnen [4]. In Deutschland werden jedes Jahr 800 neue pädiatrische CED-Fälle registriert [42].

2.2.4 Prävalenz der CED im Erwachsenenalter

Die Prävalenz des MC bei Erwachsenen liegt in Nordamerika zwischen 26 und 198,5 pro 100.000 EinwohnerInnen und in Europa zwischen 8,3 und 214 pro 100.000. Die

Prävalenz der CU beträgt in Nordamerika zwischen 37,5 und 246 pro 100.000 EW und in Europa zwischen 21,4 und 243 pro 100.000 [32].

2.2.5 Prävalenz der CED im Kindesalter

Die Prävalenz der CU in Deutschland beträgt bei Kindern und Jugendlichen 29 pro 100.000 EinwohnerInnen [9]. In den USA liegt die Prävalenz des MC bei den unter 20-Jährigen für MC bei 43 pro 100.000 und für CU bei 28 pro 100.000 [43]. In Deutschland sind ca. 200.000 Menschen von einer CED betroffen, darunter 60.000 Kinder [42].

2.2.6 Geschlecht

Was die Geschlechterverteilung der CED betrifft, liegen divergente Studienergebnisse vor. Einige AutorInnen stellten bei Kindern und Jugendlichen eine männliche Prädominanz fest [15, 16, 21, 44-46], andere wiederum nicht [47, 48].

Jedoch geben die meisten epidemiologischen Studien für das Erwachsenenalter eine weibliche Prädominanz beim MC [6, 33, 36, 37, 48, 49] und eine männliche bei der CU an [34, 37, 45, 48-50]. In Nordfrankreich beispielsweise betrug das Verhältnis F:M 1994 für MC 1,3 und für CU 0,8 [49].

2.2.7 Anstieg der CED-Inzidenz

Die Inzidenzrate der CED begann Ende der späten 1930er Jahre in den USA und Ende der 1950er Jahre auch in Nord- und Westeuropa zu steigen. In den 1990er Jahren erreichte die CU-Rate in den meisten westeuropäischen Ländern ein Plateau oder sank sogar leicht, während die MC-Rate weiter anstieg [41].

In der Mitte des 20. Jh. dominierte in den USA und Westeuropa die Colitis ulcerosa. Danach stieg die Inzidenz der CED, dabei insbesondere die des MC um ein Vielfaches an [33, 46, 51-54]. Ende des 20. Jahrhunderts bzw. Anfang des 21. Jahrhunderts lag das Verhältnis MC:CU im Kindesalter bei 2 - 3:1 [9, 51].

2.2.8 geographische Verteilung

2.2.8.1 Nord-Süd-Gefälle

CED treten in nördlichen Breitenkreisen - Skandinavien, Nordeuropa bzw. Nordamerika - häufiger auf als im Süden [3, 41, 43, 55]. In einer Studie von Shivananda et al. (1996) wies Island die höchste Inzidenz für CU mit 24,5/100.000 EW auf. Die höchste Inzidenz für MC fiel die Niederlande und NW-Frankreich mit 9,2/100.000 EW. Die niedrigste Inzidenz für CU verzeichnete Süd-Portugal mit 1,6/100.000 und die niedrigste Inzidenz für MC Nordwest-Griechenland mit 0,9/100.000 [35].

Doch auch in südeuropäischen Ländern wie Griechenland [56] oder Spanien [57], wo die CED über eine längere Zeitperiode hinweg nur selten auftraten, verzeichneten sie einen Anstieg, sodass in Griechenland MC und CU in den 1990er Jahren in einzelnen Regionen sogar die Inzidenz Nordeuropas erreichten [56, 58, 59].

2.2.8.2 Ost-Europa

In Ungarn steigen Inzidenz und Prävalenz seit den 1990er Jahren an, während sie in Rumänien und Estland immer noch niedrig sind [41].

2.2.8.3 Asien, Mittlerer Osten, Lateinamerika

Die Zahl der CED-PatientInnen verzeichnete in einigen Ländern Asiens, des Mittleren Ostens und Lateinamerikas seit den 1990er Jahren einen starken Anstieg, obwohl Inzidenz und Prävalenz im Vergleich zu Europa und Nord-Amerika immer noch niedrig sind [41]. Ein Anstieg wurde beispielsweise in China, Hongkong, Japan, Korea und Puerto-Rico registriert [41]. Eine immer noch niedrige Inzidenz und Prävalenz weisen u. a. Saudiarabien, Türkei, Iran, Panama, Argentinien und Brasilien auf [41]. Zwei Ausnahmen mit hoher Inzidenz und Prävalenz bilden Israel und Nord-Indien [41]. Israel hatte zwischen 1987 und 1999 eine jährliche CU-Inzidenz von 5,05/100.000 und 1997 eine CU-Prävalenz

von 167,2/100.000 [60]. Nord-Indien verzeichnete 1999 eine CU-Inzidenz von 6,02 und eine CU-Prävalenz von 44,3/100.000 [61].

Der Anstieg der CED in Ländern mit traditionell niedriger CED-Rate wird vor allem auf die „Verwestlichung“ des Lebensstils zurückgeführt, welche Industrialisierung, Urbanisierung sowie eine Änderung der Ernährungsweise einschließt [41, 62, 63].

2.3 Ätiologie und Pathogenese

In den vergangenen Jahrzehnten wurden Ätiologie und Pathogenese der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen intensiv beforscht. Trotzdem bleibt die Ursache der CED noch ungeklärt.

Insbesondere konnte bisher kein einzelnes Agens als Auslöser gefunden werden. Nach heutigem Wissensstand handelt es sich viel mehr um eine multifaktorielle Erkrankung, der ein Zusammenspiel aus genetischen Faktoren und Umweltfaktoren zu Grunde liegt. Intrinsische Faktoren wie ethnische Zugehörigkeit, Genetik, immunologische Faktoren bzw. Barrierestörung der Darmmukosa können dabei ebenso eine Rolle spielen wie extrinsische Faktoren, zu denen Ernährung, Rauchen, orale Kontrazeptiva, Antibiotika, Verzicht auf Stillen, Infektionen, Appendektomie und sozialer Status zählen [2, 4-6]. Aufgrund der weltweiten Zunahme der CED ist es von großem Interesse, Umwelteinflüsse, die sich in der gleichen Zeit drastisch verändert haben, als potentielle Auslöser einer CED zu untersuchen.

2.3.1 Intrinsische Faktoren

2.3.1.1 Zytogenetik

Eine positive Familienanamnese liegt bei 8,6 bis 29 % der CED-PatientInnen vor [2, 15, 21, 37, 58]. Studien zeigen, dass innerhalb von Familien der Typus der CED-Erkrankung (MC oder CU) und auch ihre Lokalisation oft gleich sind. Sind innerhalb einer Familie mehr als zwei Familienmitglieder von einer CED betroffen, zeigen diese eine stärkere Konkordanz sowohl im Typus der Erkrankung, als auch in der Lokalisation verglichen mit Familien mit nur zwei Betroffenen [2]. Genetische Faktoren scheinen insbesondere bei einer frühen Manifestation der CED eine Rolle zu spielen. Rund 30 % der CED-PatientInnen, bei denen die Erkrankung vor dem 20. Lebensjahr auftritt, haben eine positive Familienanamnese. Der Prozentsatz fällt bei einem Diagnosealter von 20 bis 39 Jahren auf 19 % und bei einem Diagnosealter über 40 Jahren auf 14 % [64].

Im Rahmen zytogenetischer Analysen wurden Genloci wie IBD 1-9 (Inflammatory Bowel Disease 1-9) [65] gefunden, die mit einer erhöhten Anfälligkeit für chronisch entzündliche Darmerkrankungen in Verbindung stehen.

Einen der wichtigsten dabei stellt der IBD1-Locus auf Chromosom 16 dar, der 1996 erstmals von Hugot et al. beschrieben wurde [66]. Am IBD1-Locus liegt das NOD2/CARD15 (Nucleotid Oligodimerisation Domain2/Caspase-Activation Recruitment Domains15)-Gen, dessen drei Varianten R702W, G908R und L1007fs mit einem erhöhten Risiko für MC und Beteiligung des Ileums einhergehen [67-70]. NOD2 codiert für einen intrazellulären Lipopolysaccharid-Rezeptor in Monozyten und Makrophagen, der auf Lipopolysaccharide der äußeren Membran von Bakterien anspricht [71]. Er ist an der Aktivierung des NFκB (Nucleotide Binding Factor κB) beteiligt, einem Entzündungsmediator, der die Transkription proinflammatorischer Zytokine reguliert [1].

Der IBD2-Locus [72, 73] auf Chromosom 12 ist mit CU assoziiert, während IBD3 auf Chromosom 6 mit MC und CU in Verbindung gebracht wird [74] und für den MHC (Major Histocompatibility Complex) I und II [74-76] sowie die TNF (Tumor Nekrose Faktoren) α und β [77] codiert. IBD4 [78-80] liegt auf Chromosom 14 und wurde ebenso wie IBD5 [81, 82] auf Chromosom 5 und IBD 6 auf Chromosom 19 [83] bei einigen PatientInnen mit MC gefunden.

Die Assoziation zwischen einem bestimmten Allel und dem gesteigerten Risiko für eine CED variiert je nach ethnischer Zugehörigkeit und geographischer Lage [2]. Die starke ethnische und geographische Abhängigkeit einer Assoziation bestimmter Genloci mit CED lässt auf eine polygene Natur der Erkrankung schließen [2]. Beispielsweise scheint das Auftreten einer CU in Kalifornien mit HLA-DR2 in Zusammenhang zu stehen, sowie ein MC mit einer Kombination aus DR1 und Dqw5. Eine Verbindung zwischen HLA-DR2 und CU wurde in Pittsburgh hingegen nicht gefunden. In England ist eine CU mit DRB1 assoziiert, nicht jedoch mit DR2, während CED in Japan gehäuft bei Vorliegen des Allels DQB 1 *04 auftreten, nicht jedoch bei den in den USA und Europa ätiologisch wichtigen NOD2-Varianten [2, 84]. Juden und Jüdinnen, insbesondere die Aschkenasen, haben im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen genetisch bedingt eine höhere Wahrscheinlichkeit, an CED zu erkranken. Bei der jüdischen Bevölkerung liegen die für eine CED mitverantwortlichen Gene auf Chromosom 4q und 16 [2], und es besteht eine Assoziation zwischen einer CU und HLA DRB1*1502 [85].

Genetische Faktoren beeinflussen auch Zeitpunkt der Erstmanifestation, Lokalisation und Verlauf der CED.

Ein Genlocus, der beispielsweise in den USA mit einem frühen Auftreten des MC in Verbindung steht, liegt auf 5q31-33 (IBD5) [82]. Dieser Locus ist auch mit einer perianalen Symptomatik des MC (Relatives Risiko 1,7) assoziiert [86]. Drei Varianten des Gens NOD2/CARD 15 (R702W, G908R, L1007fs) gehen mit einer Erkrankung des Ileums (Odds Ratio 5) [67-70], geringerem Gewicht pädiatrischer PatientInnen bei Diagnosestellung (Odds Ratio 4,5) [67] sowie der Ausbildung von Strikturen und Penetrationen (88 % der Genträger mit MC vs. 56 % der restlichen MC-PatientInnen) [70] einher. Insbesondere bei der Konstellation HLA DR B 1*0103 treten im Rahmen einer CU gehäuft extraintestinale Manifestationen wie Uveitis, Arthritis, Aphthen und Arthropathien der kleinen Gelenke auf [2].

Da für die Entstehung der CED nicht nur polygenetische Faktoren verantwortlich sind, sondern es sich um eine multifaktorielle Erkrankung handelt, kann durch Bestimmung einzelner Allele der individuelle Krankheitsverlauf nicht vorausgesagt werden.

2.3.1.2 Immunologische Faktoren

Bei CED-PatientInnen wurde eine Vielzahl zirkulierender Auto-Antikörper nachgewiesen, z. B. pANCA (perinukleäre anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper) [2], ASCA (Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*) [2], unspezifische Anticolon-Antikörper, die auch mit Gallenblasenepithel reagieren [87], Antikörper gegen Zytoskelett-Proteine [88], Antierythrozyten-Ak [89] etc.

ANCA bzw. pANCA und ASCA sind nicht CED-spezifisch, sondern können auch bei infektiösen Durchfallserkrankungen, eosinophiler Colitis, kollagener Colitis, Sarkoidose, strahleninduzierter Proktitis und auch bei gesunden Kontrollpersonen gefunden werden [90].

In einer amerikanischen Studie waren 44 % der MC-PatientInnen im Kindes- und Jugendalter ASCA-positiv und 70 % der CU-PatientInnen pANCA-positiv [91]. Das Vorliegen von ASCA schließt eine CU nicht aus, und das Vorliegen von pANCA spricht

nicht von vornherein gegen einen MC. ASCA treten nämlich auch bei 21 % der CU-PatientInnen [92] und pANCA bei 18 % der MC-PatientInnen [91] auf.

Bei Kindern besitzt die Kombination aus ANCA-positiv und ASCA-negativ eine Sensitivität von 70 %, eine Spezifität von 86 % und einen positiven Voraussagewert von 82 % für eine Colitis ulcerosa. Die Kombination aus ASCA-positiv und ANCA-negativ hat eine Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 92 % und einen positiven Voraussagewert von 75 % für einen Morbus Crohn [92].

An der Entzündungsreaktion im Rahmen einer CED sind Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen und Entzündungsmediatoren beteiligt, wobei eine gestörte T-Zell-Reaktion im Vordergrund steht. Beim M. Crohn herrscht unter den CD4+-Lymphozyten der Th1-Phänotyp (T-Helferzellen Typ 1) vor, während bei der Colitis ulcerosa ein atypischer Th2-Phänotyp dominiert (T-Helferzellen Typ 2). Durch Th1-Zytokine werden Makrophagen aktiviert, welche die Th1-Antwort weiter stimulieren und den TNF- α (Tumor Nekrose Faktor α) produzieren, welcher die Entzündung unterhält [1].

Im Darm findet eine aktive Kommunikation zwischen Darmflora, Epithel und Immunzellen statt. Eine Störung dieser komplexen Interaktion kann zur Entstehung eines chronischen Entzündungsprozesses führen [93]. Den CED liegt eine inadäquate und anhaltende Aktivierung des intestinalen Immunsystems zugrunde, wobei noch unklar ist, wodurch die Entzündung ausgelöst wird [1]. CED-PatientInnen weisen eine vermehrte Adhärenz von Bakterien an der Colonschleimhaut sowie eine erhöhte intrazelluläre Keimzahl auf. Bakterien oder andere Antigene können bei einer CED durch eine Barrierestörung des Mukosaepithels leichter in die Mukosa aufgenommen werden. Antibiotika beeinflussen den Verlauf von Entzündungsschüben günstig [1]. Auch wiederholte Gastroenteritiden [94, 95] im Kindesalter und Antibiotika [96, 97] können die Darmflora verändern und möglicherweise die Entstehung einer CED fördern.

2.3.1.3 Barrierestörung

Ein unversehrtes Epithel mit funktionsfähigen Tight Junctions stellt eine wirksame Barriere gegen luminale Antigene dar. Ist die Barriere gestört, so kann eine vermehrte

Aufnahme bakterieller Antigene oder von Antigenen aus der Nahrung zu einer chronischen Entzündungsreaktion führen [98].

Sowohl MC- als auch CU-PatientInnen weisen eine vermehrte Permeabilität der Darmmukosa auf. Es ist noch nicht geklärt, ob diese erhöhte Permeabilität bereits primär zur Pathogenese beiträgt oder eine sekundäre Reaktion auf die Entzündung ist [99].

Die Störung der epithelialen Barriere kann unterschiedliche Ursachen haben: eine verminderte Regenerationsfähigkeit nach Verletzungen, exogene Faktoren wie NSAR (nicht-steroidale Antirheumatika) [98], eine Störung im Aufbau der Epithelschicht wie z. B. der Tight Junctions oder ein Abwehrdefekt intrazellulärer Antigene im Darmepithel [99].

Antigene aus Nahrung und Darmbakterien stimulieren im Darmepithel die Produktion von Zytokinen und Chemokinen, die die mukosalen Abwehrzellen aktivieren. Aktiviert werden sowohl die klassischen antigen-präsentierenden Zellen wie dendritische Zellen, als auch Th1-Zellen bei MC bzw. atypische Th2-Zellen bei CU [98].

2.3.2 Extrinsische Faktoren

Da die Inzidenz der CED im 20. Jahrhundert stark anstieg, was durch die Genetik nicht erklärbar ist, wird die Ursache in Umweltfaktoren gesucht, die sich gleichzeitig mit dem starken Anstieg der CED veränderten [7].

Bisher konnte bei zwei Faktoren, nämlich Rauchen und Appendektomie ein signifikanter Zusammenhang mit dem Entstehen der CED belegt werden. Viele weitere Faktoren wurden in Betracht gezogen, aber mit inkonsistenten Ergebnissen. Infektionen, Impfungen, Ernährung, technische Entwicklungen wie Kühlschränke sowie verbesserte Hygienebedingungen und damit ein verminderter Kontakt zu Keimen rückten ins Zentrum des Forschungsinteresses [7].

2.3.2.1 Infektionen

Einerseits werden gehäufte Infektionen, insbesondere im frühen Kindesalter, andererseits zu strenge Hygienemaßnahmen im frühen Kindesalter mit der Entstehung der CED in Verbindung gebracht. Beide Bedingungen führen möglicherweise zu einer Fehlsteuerung des Immunsystems [7].

2.3.2.1.1 Hygienehypothese

Die sog. Hygienehypothese besagt, dass Menschen, die in ihrer frühen Kindheit zu wenig Kontakt mit infektiösen Erregern hatten, bei späterer Exposition möglicherweise eine inadäquate Immunantwort bzw. eine CED entwickeln [7].

Strachen et al. stellten 1989 einen inversen Zusammenhang zwischen Familiengröße und dem Auftreten von Allergien fest. Infektionen werden in größeren Familien unter den Familienmitgliedern leichter übertragen. Ihre natürliche Abwehr stellt eventuell einen Schutz vor späteren allergischen Erkrankungen dar [100].

Die mikrobielle Exposition im frühen Kindesalter scheint die Reaktion des Immunsystems auf spätere Infektionen zu primen [7]. Ein früher Kontakt des Organismus mit pathogenen Keimen führt zu einem immunologischen Gleichgewicht zwischen pro-inflammatorischen Th1-Zellen und Immuntoleranz induzierenden regulatorischen T-Zellen [101]. Die zunehmend verbesserten Hygienebedingungen bewirken aber eine limitierte Exposition gegenüber Mikroorganismen, die für die Entwicklung einer gesunden Immunantwort wichtig zu sein scheinen [7].

2.3.2.1.2 Virusinfektionen

Viren können sich in die DNA ihrer Wirtszellen integrieren, dort persistieren und mit dem Immunsystem interagieren. Eine Infektion mit dem Zytomegalievirus (CMV) beispielsweise bewirkt eine Aktivierung des nukleären Faktors kappa B (NF- κ B), der die Expression von Zytokinen, Chemokinen und zellulären Adhäsionsmolekülen fördert.

Ähnliche Mechanismen sind auch bei CED präsent, wo die Aktivierung pro-inflammatorischer Zytokine (z. B. Interferon gamma, IFN γ) durch Transkriptionsfaktoren wie den NF- κ B erfolgt [102].

Da man mittels Anwendung von Elektronenmikroskopie, in-situ Hybridisierung und Immunhistochemie in Gewebeproben von MC-PatientInnen scheinbar Masernviren identifizierte [103, 104], fokusierte sich das Interesse Mitte der 90er-Jahre auf das Masernvirus [7]. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Masernvirus im mesenterialen Endothel persistieren und eine granulomatöse Entzündungsreaktion im Sinne eines MC induzieren könne [105]. Allerdings konnten in Studien, bei denen die Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction, PCR) verwendet wurde, keine Masern-, Mumps- oder Rötelnviren in Gewebeproben von MC- und CU-PatientInnen gefunden werden [106, 107].

1996 versuchten Ekblom et al. einen Zusammenhang zwischen MC und Masernexposition in utero bzw. perinatal zu erkennen, da vier Fälle bekannt wurden, deren Mütter während der Schwangerschaft eine Maserninfektion hatten, und drei davon später einen MC bekamen [108]. Allerdings war die Diagnose „Masern“ nur klinisch gestellt wurden, und darüber hinaus trat ein Selection Bias auf [7]. Zudem wurde auch keine erhöhte CED-Inzidenz in Jahrgängen mit hohen Masernraten gefunden [109]. Aus all diesen Gegebenheiten besteht also kein gesicherter Anhalt für eine Assoziation zwischen Maserninfektion und CED, sodass diese Theorie wieder fallen gelassen werden musste [7].

Da in Biopsaten von MC-PatientInnen immunzytochemisch u. a. kältetolerierende (psychrotrophe) Bakterien wie Listerien nachgewiesen worden waren [110] und außerdem der Anstieg der CED-Inzidenz parallel mit der nun weitverbreitet gewordenen Verwendung von Kühlschränken stattfand, untersuchte man einen diesbezüglichen Zusammenhang. Die sog. „cold chain-Hypothese“ von Hugot et al. besagt, dass ein MC durch oftmaligen Kontakt mit psychrotrophen Bakterien wie z. B. *Listeria monocytogenes* oder *Yersinia enterocolitica* entstehen kann [111]. Derzeit gibt es jedoch keinen Beweis für einen tatsächlichen Zusammenhang. Nicht außer Acht zu lassen wären auch andere Einflussfaktoren wie maschinelle Lebensmittelverarbeitung und Konservierungsmethoden [7].

2.3.2.1.3 Gastroenteritiden im frühen Kindesalter

Was die Rolle der gastrointestinalen Infektionen als möglicher ätiologischer Faktor der CED betrifft, liegen widersprüchliche Forschungsergebnisse vor.

Eine auf Fragebögen basierende Studie aus dem Jahr 1979 ergab einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Gastroenteritis in den ersten sechs Lebensmonaten und dem späteren Auftreten eines MC [94]. Dieses Ergebnis wurde von einer ebenfalls auf Fragebögen basierenden internationalen Fall-Kontroll-Studie durch Gilat et al. 1987 nicht bestätigt. Es wurde keine Assoziation zwischen schweren Gastroenteritiden in der Kindheit und CED gefunden [112]. Eine tatsächliche Beteiligung gastroenteraler Infektionen in der Kindheit an der Entstehung der CED kann derzeit nicht belegt werden.

2.3.2.1.4 Gastroenteritiden im Erwachsenenalter

Der sog. „hit-and-run-Hypothese“ gemäß haben infektiöse Erreger jedoch eine Triggerfunktion. Sie bewirken eine Störung der Mukosabarriere im Darm, sodass luminale Antigene eindringen können und bei genetisch prädisponierten Personen eine Entzündungsreaktion initiieren, die dann weiter unterhalten wird [113]. Dafür spricht auch eine Kohortenstudie von 2006, in der für Erwachsene innerhalb von 3,5 Jahren nach einer Gastroenteritis ein signifikant erhöhtes Risiko für eine CED (Hazard Ratio 2,4) festgestellt wurde [114].

2.3.2.1.5 Helicobacter pylori

Studien zeigten bei CED-PatientInnen eine signifikant geringere Prävalenz von Antikörpern gegen *Helicobacter pylori* (*H. pylori*, *H. p.*) in Blutproben im Vergleich zu Kontrollpersonen [115-117], wobei eine *H. p.*-Infektion bei einem MC seltener als bei einer CU vorkommt [116, 117]. Väre et al. berichten, dass bei *H. p.*-positiven PatientInnen das Alter der Erstmanifestation mit 40 Jahren signifikant höher ist als bei seronegativen mit 30 Jahren [117]. Weder Salazopyrine noch andere 5-ASA-(Aminosalizylsäure)-Präparate, die bei einer CED gegeben werden, erlangen eine ausreichend hohe

Konzentration im Magen, um eine H. p.-Eradikation zu bewirken, sodass sie nicht als Confounder in Frage kommen [7].

Die negative Assoziation zwischen Antikörpern gegen H. pylori und Auftreten einer CED legt eine protektive Rolle des H. pylori nahe. Es muss jedoch in weiteren Studien untersucht werden, ob es sich um einen direkten Einfluss auf das Immunsystem handelt, oder ob eine H. p.-Infektion durch mangelnde hygienische Verhältnisse in der Kindheit zustande kommt [7].

2.3.2.1.6 Würmer

Mit einer Verbesserung der hygienischen Bedingungen in den letzten Jahrzehnten nahm der Wurmbefall der Menschen in der westlichen Welt ständig ab, während die Inzidenz der CED anstieg [118].

Helminthen induzieren im Wirtsorganismus eine Th2-Immunreaktion, welche einer Th1-Reaktion (T-Helferzellen Typ 1), die bei einem MC vorherrscht, entgegen wirkt. Zytokine der Th2-Zellen wie IL-4, IL-13 und IL-10 hemmen Hypersensitivitätsreaktionen vom verzögerten Typ, Makrophagen-Aktivierung und zytotoxische Reaktionen [119]. Darauf basierend stellten Elliott et al. als erste die Hypothese auf, dass der Verlust von Helminthen durch bessere Hygiene das Risiko für einen M. Crohn aufgrund einer verminderten Th2-(T-Helferzellen Typ 2)-Aktivierung steigern könnte [119].

Zwei Studien - eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte mit 54 PatientInnen und eine offene mit 29 PatientInnen - zeigten einen signifikanten, nebenwirkungsfreien Therapieerfolg in der Behandlung von MC und CU mit Eiern des Schweinepeitschenwurms (*Trichuris suis ova*) im Sinne einer Abnahme der Krankheitsaktivität und der subjektiven Beschwerden [120, 121]. Nach diesen vielversprechenden ersten Ergebnissen müssen noch breit angelegte Studien folgen, bis die Helminthen routinemäßig als Therapeutikum eingesetzt werden können.

2.3.2.2 Impfungen

Da die Inzidenz der CED stark anstieg, seit die Masern-Lebendimpfung routinemäßige Anwendung fand, untersuchten Thompson et al., ob die Masernimpfung mit der Entstehung der CED in Zusammenhang stehen könnte [122]. Ihre Kohortenstudie mit über 3.000 TeilnehmerInnen zeigte bei Geimpften ein 3-fach erhöhtes Risiko für einen MC und ein 2,5-fach erhöhtes Risiko für eine CU im Vergleich zu nicht Geimpften. Allerdings wurden aufgrund methodischer Fehler diese Studienergebnisse in Frage gestellt [7, 123]. Darauf folgende Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen Masern-Impfung bzw. Masern-Mumps-Röteln (MMR)-Impfung und CED [124-128]. Unter den CED-PatientInnen fanden sich beispielsweise 56,4 % Geimpfte, während in der gesunden Kontrollgruppe 57,1 % geimpft worden waren [126].

Auch ist zu beachten, dass ein Anstieg der Inzidenz von MC seit den 1940er Jahren berichtet wird - also zwanzig Jahre vor der Einführung der Masern-Impfung [7].

Der Verdacht einer positiven Assoziation zwischen Masern-Impfung bzw. MMR-Impfung und CED kann mit diesen Studien nicht mehr aufrecht erhalten werden [7].

2.3.2.3 Ernährung

Die Ernährung stellt einen wichtigen Umweltfaktor beim Auftreten der CED dar. Vor allem in Ländern mit traditionell niedriger Inzidenz wie Japan, China, Indien oder Korea brachte die „Verwestlichung“ der Ernährungsgewohnheiten in den letzten Jahrzehnten einen Anstieg der CED mit sich [61-63, 129].

Es ist wichtig, bei Studien zu berücksichtigen, ob bestimmte Ernährungsgewohnheiten bereits vor Krankheitsbeginn anzutreffen waren oder aber eine Folge der Erkrankung sind. So könnten PatientInnen in einem frühen Krankheitsstadium versuchen, ihren Energie- und Gewichtsverlust mit erhöhtem Zuckerkonsum zu kompensieren. Ein verminderter Genuss von Obst kann darauf zurückzuführen sein, dass ballaststoffreiche Ernährung bei beginnender CED Beschwerden verursacht. Auch ist es möglich, dass beim Ausfüllen von Fragebögen unbeabsichtigt ungenaue Angaben im Sinne

eines Recall Bias gemacht werden, da der Effekt der Ernährung auf die Erkrankung über- oder unterschätzt wird [130].

Erwachsene CED-PatientInnen konsumieren vor Krankheitsbeginn mehr Zucker [131-134], Fett [132, 134] und Fastfood [131] als die Normalbevölkerung. Dafür nahmen sie weniger Obst [132, 133], Gemüse [132, 133], Vitamin C [132, 134], Spurenelemente [132] bzw. Ballaststoffe [131, 133] zu sich. Ähnliches gilt für Kinder, bei denen ein regelmäßiger Konsum von Obst, Gemüse, Fisch und Ballaststoffen bzw. ein zugunsten der Omega-3-Fettsäuren verschobenes Omega-3-/Omega-6-Fettsäuren-Verhältnis negativ mit dem Auftreten eines MC assoziiert sind [135].

D'Souza et al. untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie, ob die Kombination bestimmter Nahrungsmittel mit dem gehäuften Auftreten eines MC bei Kindern und Jugendlichen assoziiert ist. Für die Analyse trennten sie Buben und Mädchen und ordneten ihnen gewisse Ernährungsmuster zu, wobei die beiden Geschlechter unterschiedliche Ernährungsgewohnheiten zeigten. Das „kluge Muster“ (Obst, Gemüse, Joghurt, Reis,...) hatte bei beiden Geschlechtern einen negativen Zusammenhang mit dem Auftreten von CED. Das „westliche Muster“ der Mädchen (Fleisch, Fastfood, Süßigkeiten,...) war positiv mit der Entwicklung eines MC assoziiert. Eine fleischreiche Ernährung der Buben war kein exaktes Äquivalent zum „westlichen Muster“ der Mädchen, was die positive Assoziation mit dem Auftreten eines MC das weibliche Geschlecht betreffend, erklären könnte. [136].

Die verminderte Einnahme von Vitamin-, Elektrolyt- und Eisenpräparaten während der Schwangerschaft wurde von Gilat et al. als CED-Risikofaktor für das Kind beschrieben [112].

Eine prospektive europäische Kohortenstudie von 2008 [137] und eine Fall-Kontroll-Studie von 1980 [138] zeigten keinen Unterschied in der Ernährung von CU-PatientInnen vor Krankheitsbeginn und gesunder Bevölkerung.

2.3.2.4 Stillen

Stillen schützt das Neugeborene vor Infektionen und trägt zur normalen Entwicklung der Darmmukosa bei [139]. Kinder, die nur kurz bzw. gar nicht gestillt wurden, haben ein erhöhtes Risiko, im späteren Leben an einer CED zu erkranken [94,

139-142]. Mögliche Erklärungen dafür wären eine Sensibilisierung gegen Kuhmilchproteine aufgrund einer vermehrten Permeabilität der Darmwand bzw. eine Veränderung der Darmflora durch Flaschennahrung, wobei sich das Immunsystem gegen diese Flora richtet [94].

2.3.2.5 Antibiotika

Veränderungen der Darmflora spielen eine essentielle Rolle bei der Pathogenese der CED [98]. Da Antibiotika zumindest eine vorübergehende Veränderung der Darmflora bewirken, könnten sie als potentieller Risikofaktor für die Entstehung von MC und CU in Frage kommen [97].

Zwei kleinere retrospektive Studien fanden tatsächlich eine positive Assoziation zwischen der Einnahme von Antibiotika und dem Auftreten eines MC [112, 143]. Beide Studien waren jedoch durch einen Recall Bias beeinflusst. Außerdem könnten die Antibiotika vor Krankheitsbeginn aufgrund der unspezifischen Erstsymptome des MC verschrieben worden und nicht umgekehrt der MC aufgrund der Antibiotika aufgetreten sein [7]. In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2004 (587 MC-PatientInnen und 1460 Kontrollen), bei der Daten aus der englischen General Practice Research Database ausgewertet wurden, nahmen MC-PatientInnen mit 71 % vor Auftreten der CED signifikant öfter Antibiotika ein als die Kontrollgruppe mit 58 % (OR 1,32) [97]. Allerdings wurde in dieser Studie auch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von Kontrazeptiva, Medikamenten gegen neurologische Erkrankungen bzw. Medikamenten gegen kardiovaskuläre Erkrankungen gefunden, was aufgrund fehlender Spezifität gegen einen kausalen Zusammenhang sprechen könnte [7].

Derzeit können folglich keine sicheren Aussagen über eine Assoziation zwischen Antibiotikagebrauch und CED gemacht werden. Da aber in der Studie von Card et al. ein besonders starker Zusammenhang mit Tetrazyklinen (OR 1,33) bestand, sollten noch weitere Studien folgen, um Klarheit zu schaffen [7].

2.3.2.6 Orale Kontrazeptiva

Godet et al. [144] führten 1995 eine Meta-Analyse von 9 Studien durch, um den Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und der Entstehung von MC und CU zu untersuchen. Dabei werteten sie Daten von 1975 bis 1993 aus, welche eine positive Assoziation zeigten. Die einzelnen Studien waren jedoch klein und von Studientyp und Patientinnengut her uneinheitlich. Es bestand nur eine schwach positive Assoziation, sodass die AutorInnen selbst einen kausalen Zusammenhang in Frage stellten.

Einzelne Studien zeigten inkonsistente Ergebnisse [95, 142, 145-150], sodass es derzeit keinen gesicherten Anhalt für ein erhöhtes CED-Risiko bei Einnahme oraler Kontrazeptiva gibt.

2.3.2.7 Rauchen

Die potentiellen Mechanismen, durch die das Rauchen die CED beeinflusst, sind vielfältig und bislang noch nicht geklärt. Wahrscheinlich ist das Nikotin der maßgebliche Bestandteil. Auch warum sich Rauchen auf MC und CU unterschiedlich auswirkt (siehe unten) ist bisher noch unklar [151].

Rauchen übt einen immunmodulatorischen Effekt auf die zelluläre und humorale Abwehr aus. Es bewirkt eine vermehrte bzw. verminderte Produktion bestimmter Zytokine und reduziert die Produktion einiger Prostaglandine und Leukotriene. RaucherInnen weisen eine vermehrte Bildung freier Radikaler und eine verminderte Bildung von Antioxidantien auf. Tabakrauch fördert die Freisetzung endogener Glukokortikoide, beeinflusst die Schleimbildung im Colon und verändert die Darmpermeabilität. Des weiteren wird durch das Rauchen die Darmmotilität gefördert und die Durchblutung im Rektum bei CU vermindert [151].

Studien belegen, dass RaucherInnen - mit Ausnahme der jüdischen Bevölkerung Israels [152, 153] - ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Morbus Crohn aufweisen [5, 142, 145, 154-157]. Im Gegensatz dazu tritt eine Colitis ulcerosa bemerkenswerterweise häufiger bei NichtraucherInnen auf [5, 154, 157-161]. Die

Wahrscheinlichkeit, eine CU zu entwickeln, liegt jedoch bei ehemaligen RaucherInnen höher als bei Kontrollgruppen [5, 142, 154, 157, 158]. Dasselbe gilt auch für das Auftreten eines MC [5].

Kontroverسيelle Ergebnisse erbrachten Studien über Rauchen in der Schwangerschaft: Während manche AutorInnen für das Kind ein erhöhtes Risiko für einen M. Crohn feststellen [162, 163], nicht jedoch für eine Colitis ulcerosa [162], sprechen andere wiederum von einer erhöhten Inzidenz für CU [163]. Eine einzelne Studie ergab gar keine Assoziation zwischen Rauchen in der Schwangerschaft und einem gehäuftem Auftreten von CED [141].

Passivrauchen in der Kindheit scheint das Risiko für einen Morbus Crohn in der Kindheit [163] bzw. im späteren Leben [154, 162] ebenfalls zu erhöhen. Für die CU liegen divergente Ergebnisse vor [160, 163].

Bei NichtraucherInnen mit MC wurde ein früherer Krankheitsbeginn als bei RaucherInnen und ehemaligen RaucherInnen festgestellt [155, 162]. Das durchschnittliche Alter zum Diagnosezeitpunkt lag bei einer auf einem Fragebogen basierenden Studie mit 250 MC-PatientInnen bei NichtraucherInnen mit 24,5 Jahren unter dem von RaucherInnen (30 Jahre bei ≤ 10 Zigaretten/Tag bzw. 27 Jahre bei > 10 Zigaretten/Tag) und ehemaligen RaucherInnen (38 Jahre) [155]. Rauchen führt jedoch zu häufigeren Rezidiven, Schmerzen, Krankenhausaufenthalten, Operationen, Fisteln und Abszessen bzw. höheren Leukozytenzahlen [155, 161]. Im Gegensatz dazu kann Nikotin-Konsum bei akuter CU die Symptome mildern, trägt aber nicht zur Erhaltung einer Remission bei [164, 165]. Obwohl der Nikotinkonsum im Rahmen einer CU die Symptome abschwächt, sollte trotzdem allen CED-PatientInnen im Hinblick auf die bekannten Gesundheitsrisiken des Rauchens geraten werden, das Rauchen einzustellen [161].

2.3.2.8 Appendektomie

Zwischen einer Appendektomie im Kindesalter und dem Auftreten einer CU besteht ein negativer Zusammenhang, was einen protektiven Effekt der Operation nahe legt [166-170]. Laut einer Studie von Andersson et al. [167] hatten PatientInnen, die vor dem

20. Lebensjahr wegen einer Appendizitis oder einer mesenterialen Lymphadenitis appendektomiert wurden, ein geringeres Risiko, an einer Colitis ulcerosa zu erkranken. Das gilt jedoch nicht für jene, bei denen der operative Eingriff aufgrund unspezifischer Bauchschmerzen vorgenommen wurde. Ein signifikanter Anstieg der MC-Inzidenz nach Appendektomie [171, 172] kann darauf zurückzuführen sein, dass PatientInnen beim Auftreten von Bauchschmerzen als Erstsymptomatik eines MC aufgrund differentialdiagnostischer Probleme appendektomiert werden [173].

Warum die Appendektomie negativ mit dem Auftreten einer CU korreliert, ist bislang - ebenso wie die Pathogenese der Appendizitis - noch nicht geklärt. Infektiöse Erreger oder andere Antigene in der Appendix bzw. immunologische Faktoren könnten aber eine Rolle spielen [166, 167].

2.3.2.9 Sozioökonomischer Status

Studienergebnisse über einen Zusammenhang zwischen sozialer Schicht und dem Auftreten von CED sind inkonsistent. Es wurden positive Assoziationen sowohl für Angehörige niedrigerer Schichten [112, 171, 174], als auch für Angehörige höherer Schichten [175, 176] gefunden.

Zu beachten ist, dass ein höherer sozioökonomischer Status mit weniger Personen im Haushalt, besserer Hygiene und somit weniger Kontakt zu infektiösen Erregern einher geht [176]. Da sich aber die Hygienebedingungen im Laufe des 20. Jahrhunderts allgemein stark verbesserten, hat der sozioökonomische Status als Risikofaktor für CED an Bedeutung verloren [7]. Eine Studie aus dem Jahr 2001 fand keine Assoziation zwischen sozioökonomischem Status und dem Auftreten von CED [177].

2.3.2.10 Psychosomatik

Die Theorie einer psychosomatischen Ursache der CED, wie ab den 1930er Jahren vertreten, wurde in den 60er Jahren mit der Entdeckung autoimmunologischer Vorgänge und der Einführung einer Steroid-Medikation wieder fallen gelassen [178, 179]. Auch die

Hypothese, dass vor allem Kinder überfürsorglicher Eltern an CED leiden, konnte von Gilat et al. nicht bestätigt werden [112].

2.3.2.11 Sonstiges

Einigen Studien zufolge ist die Stadtbevölkerung im Vergleich zur Landbevölkerung einem höheren Risiko ausgesetzt, an MC und CU zu erkranken [48, 50, 55, 59, 143, 180] - ein Ergebnis, das von anderen AutorInnen nicht bestätigt werden konnte [15, 38, 57].

Ob andere Faktoren wie körperliche Aktivität [95, 148] mit der Entstehung einer CED negativ assoziiert sind oder aber das Auftreten von Ekzemen [112, 169] in der Kindheit bzw. einer Psoriasis [148, 171] einen Risikofaktor darstellen, kann derzeit nicht eindeutig beantwortet werden.

2.4 Lokalisation, Morphologie und Histologie

2.4.1 Lokalisation der CED

Der Morbus Crohn kann den gesamten Verdauungstrakt vom Mund bis zum Anus - in Form von „skip lesions“ - befallen. Zu den am öftesten betroffenen Stellen gehören terminales Ileum, Colon und Perianalregion [2]. Die Colitis ulcerosa hingegen stellt ausschließlich eine Entzündung des Dickdarms dar, welche sich kontinuierlich in variabler Länge vom Rektum ausgehend ins Colon ausbreitet und im terminalen Ileum eventuell eine Reaktion, die sog. „Backwash-Ileitis“ bewirkt [2, 8]. Vor allem bei jungen Kindern kann bei der Erstmanifestation das Rektum jedoch ausgespart bleiben, was unter Umständen diagnostisch irreführend sein kann [19].

Studienergebnisse über die häufigsten Lokalisationen der CED bei pädiatrischen PatientInnen zeigen keine einheitlichen Ergebnisse. Man kann jedoch sagen, dass sowohl der MC als auch die CU bei Kindern eine größere Ausdehnung als bei Erwachsenen, im Sinne einer Pancolitis bzw. Ileocolitis, aufweisen [16, 44, 181]. Bei 50 % der pädiatrischen MC-PatientInnen sind Dünndarm und Dickdarm betroffen, bei 33 % der Dickdarm alleine und bei 7 % der Dünndarm alleine. Eine Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts ist bei 10 % der pädiatrischen MC-PatientInnen zu finden [42]. Bei 65 % der pädiatrischen CU-PatientInnen liegt eine Pancolitis vor, bei 10 % eine subtotale Colitis und bei 25 % eine linksseitige Colitis. Eine alleinige Proktitis kommt im Kindesalter so gut wie nicht vor [42].

Ca. ein Drittel der Crohn-PatientInnen weist auch perianale Läsionen im Sinne von Fissuren und Fisteln auf, die den Anus mitunter völlig zerstören können [15, 17].

Angaben über die Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts schwanken zwischen 14 % und 26 % [15, 17], wobei die Häufigkeit des gastroduodenalen MC mit zunehmendem Alter ansteigt [21].

Extraintestinale Manifestationen sind bei Diagnosestellung einer CED im Kindesalter selten: Eine PSC tritt bei 0,3 % der MC-, 6 % der CU- und 0,3 % der IC-

PatientInnen auf und eine Pankreatitis bei 0,31 % der CED-PatientInnen [12]. Eine PSC kommt bei männlichen MC- und CU-PatientInnen häufiger vor als bei weiblichen [182, 183]. Des Weiteren haben unter den pädiatrischen MC-PatientInnen bei Diagnosestellung 2 % eine Arthritis, 1 % ein Erythema nodosum und 5 % eine Pyoderma gangraenosum [15].

2.4.2 Morphologie

2.4.2.1 Morphologie des M. Crohn

Der M. Crohn wird durch „skip lesions“ charakterisiert, wobei sich gesunde und erkrankte Darmabschnitte abwechseln. Die Länge des erkrankten Areals reicht von wenigen Zentimetern bis zu einer Pancolitis [184].

Der MC beginnt mit einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und der Ausbildung von Erosionen und Ulzerationen der bedeckenden Schleimhaut. Betrifft die Hyperplasie kleine Lymphfollikel, sind colonoskopisch aphthoide Läsionen zu erkennen. Betrifft die Hyperplasie die Peyer'schen Plaques, so entwickeln sich breite Ulzera. Mit der Neubildung von lymphatischem Gewebe im weiteren Verlauf treten größere, landkartenartig begrenzte oder spaltförmige Ulzera auf. Die dazwischen gelegene erhaltene Schleimhaut ist durch ein Ödem bzw. das neugebildete lymphatische Gewebe verdickt, und es ergibt sich das Bild eines Pflastersteinreliefs [185].

Im weiteren Verlauf breitet sich die Entzündung auf tiefere Wandschichten aus, sodass eine transmurale Entzündung entsteht. Gleichzeitig treten eine Bindegewebsvermehrung und eine zunehmende Fibrosierung auf. Die Entzündung greift auch auf das Peritoneum über und führt zu einer fibrosierenden Serositis [185].

Der befallene Darmabschnitt hat bei chronischem Verlauf eine verdickte Wand und ähnelt schließlich einem starren Rohr [184]. Es kommt des Weiteren zu einer narbigen Schrumpfung der Darmwand mit segmentaler Stenosierung und eventueller prästenotischer Dilatation. Ca. ein Drittel der PatientInnen entwickelt einen Subileus oder Ileus. Durch Schrumpfung des Darms und der Serosa wird das mesenteriale Fettgewebe gleichsam über

den Darm gezogen [185]. Auf mögliche andere Ursachen dieser Fettgewebsüberwucherung geht Kapitel 2.4.7 („Adipokine“) näher ein.

Ein Hauptcharakteristikum des M. Crohn ist neben der Stenosierung die Tendenz zur Fissuren-Bildung und Fistulierung, wobei die transmuralen Fissuren zur Bildung von Abszessen und Fisteln prädisponieren. Perforation und Peritonitis sind bei einem MC seltene, aber lebensbedrohliche Ereignisse [184].

2.4.2.2 Morphologie der Colitis ulcerosa

Bei der CU breitet sich die Entzündung vom Rektum nach proximal aus und hinterlässt dazwischen keine gesunde Schleimhaut. Der betroffene Darmabschnitt behält seine normale, glatte Serosa-Oberfläche bei, da die Entzündung auf die Mukosa beschränkt bleibt. Bei einem fulminanten Verlauf sind allerdings alle Wandschichten betroffen [184].

In der Regel findet man einen abrupten Übergang von erkrankter zu gesunder Mukosa. Im frühen Krankheitsstadium zeigt die betroffene Mukosa ein granuläres, hyperämisches Bild, im weiteren Verlauf entstehen dann Ulzera. Liegen lineare Ulzera vor, spricht man auch von einem ‚tram-line‘-Effekt. Pseudopolypen bilden sich insbesondere bei schwerer Erkrankung und können nach Abheilung der akuten Entzündung bestehen bleiben. Solch eine Pseudopolyposis ist vorwiegend im proximalen Colon zu finden, während das Rektum ausgespart bleibt [184].

Eine akute fulminante Colitis, auch „toxisches Megacolon“ genannt, betrifft normalerweise das Colon transversum oder sigmoideum, während das distale Sigma und das Rektum oft ausgespart bleiben. Die Mukosa ist stark ulzeriert, die Darmwand dünn und dilatiert mit akuter Perforationsgefahr und Zeichen einer Peritonitis auf der Serosa-Oberfläche [184].

Der erkrankte Darmabschnitt ist bei CU-PatientInnen nach längerer Krankheitsdauer verkürzt und verengt, und besonders häufig ist davon das Colon sigmoideum betroffen [184].

2.4.3 Histologie

Die histologische Diagnose einer CED ist schwierig. Vor allem in der Frühphase kann eine CED manchmal nicht von einer enteralen Infektion unterschieden werden [186]. Auch bestehen bei einer CED histologische Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen [24, 187].

Im vorliegenden Kapitel soll auf diese Unterschiede ebenso eingegangen werden wie auf allgemeine Charakteristika von MC und CU sowie die differentialdiagnostische Abgrenzung zu enteralen Infektionen.

2.4.3.1 Das histologische Bild einer gesunden Mukosa

Eine unauffällige Mukosa ist gekennzeichnet durch normale Kryptendichte (7 - 8 Krypten pro mm), erhaltene Kriptenarchitektur, glatte Mukosaoberfläche, intaktes Epithel, normale Zahl an Becherzellen, eine Lamina propria ohne Granulome oder Riesenzellen und keine Infiltration mit neutrophilen Granulozyten [186].

Lymphozyten und Plasmazellen in oberflächlichen und tiefen Schichten der Lamina propria des Caecums und proximalen Colon ascendens entsprechen einem Normalbefund. Weiter distal liegen Lymphozyten und Plasmazellen nur mehr in der oberen Hälfte der Lamina propria. Auch Paneth-Zellen vom Caecum bis zum proximalen Colon transversum entsprechen einem Normalbefund [24].

2.4.3.2 Begriffsdefinition „Aktive Colitis“

Eine aktive Colitis ist gekennzeichnet durch neutrophile Granulozyten in der Lamina propria, neutrophile Granulozyten im Kryptenepithel (Kryptitis [186]), neutrophile Granulozyten im Kryptenlumen (Kriptenabszesse [186]), Verlust des Epithels (Erosionen [186]) und tiefergehende Defekte (Ulzerationen [186]) [24]. Sie tritt fokal oder diffus auf [24].

Eine aktive Colitis kommt sowohl bei enteralen Infektionen, als auch bei CED vor [24].

2.4.3.3 Begriffsdefinition „Chronische Colitis“

Eine Vermehrung der Plasmazellen um die Krypten, basal der Krypten bzw. bis in die Muscularis mucosae reichend (basale Plasmazytose [188]) distal des Caecums ist ein guter Marker für eine chronische Entzündung. Sie fehlt aber in der Frühphase einer CED bei der Mehrheit der Fälle und kann bei inaktiver Erkrankung wieder verschwinden [24, 188]. Eine chronische Colitis ist außerdem gekennzeichnet durch eine abnormale Form der Krypten (Kryptendistorsion [24]), eine verminderte Länge und/oder Zahl der Krypten (Kryptenatrophie [24]), eine Paneth-Zell-Metaplasie distal des proximalen Colon transversum und villöse Veränderungen der Mukosa [24]. Das Bild der villösen Mukosa entsteht durch eine Ausweitung der Kryptenöffnungen [188].

Die Diagnose einer chronischen Colitis ist nicht gleichbedeutend mit einer CED, denn sie kann auch nach einer schweren nekrotisierenden Enterocolitis oder einer Colitis im Rahmen eines M. Hirschsprung auftreten [24].

2.4.3.4 Das histologische Bild eines MC

Bei einem MC handelt es sich um eine transmurale Entzündung mit Fistelbildung als mögliche Komplikation. Die Entzündung zeigt ein fokales oder diffuses Verteilungsmuster. Betroffen sein können Dickdarm, Dünndarm und oberer Gastrointestinaltrakt [24].

In 60 % der Fälle ist die Kryptenarchitektur gestört, bei 45 % besteht eine Kryptitis, bei 33 % Kryptenabszesse, bei 10 % eine Kryptenatrophie und bei 86 % Erosionen oder Ulzerationen [189]. Bei 71 % liegen ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat, bei 57 % eine Vermehrung der Histiozyten und bei 24 % kleine Gruppen von Histiozyten (Mikrogranulome) vor [189]. All diese Veränderungen können auch bei einer CU gefunden werden, wenn auch in unterschiedlicher Häufigkeit [189]. Epitheloidzellgranulome (EZG) können auf einen MC hinweisen, schließen aber andere Erkrankungen nicht aus, da sie

auch bei Sarkoidose, Tuberkulose, primär chronischer Polyarthrit, Fremdkörperreaktionen und Infektionen wie Toxoplasmose, Yersiniose, Parasitosen, Bucellose, Listeriose, Salmonellose,... zu finden sind [190]. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sind EZG bei 61 % der pädiatrischen MC-PatientInnen anzutreffen. Bei 23,2 % liegen sie ausschließlich im terminalen Ileum, bei 20,5 % ausschließlich im Colon und bei 13,4 % ausschließlich im oberen Gastrointestinaltrakt. Die restlichen 43 % der PatientInnen weisen mehr als eine Lokalisation der EZG auf [191].

2.4.3.5 Das histologische Bild einer CU

Bei einer CU bleibt die Entzündung auf Mukosa und Submukosa beschränkt. Es besteht eine diffuse, kontinuierliche, sich vom Rektum nach proximal ausbreitende Entzündung, die keine dazwischenliegenden gesunden Areale aufweist [24].

In 95 % der Fälle ist die Kryptenarchitektur gestört, bei 86 % besteht eine Kryptitis, bei 69 % Kryptenabszesse, bei 43 % eine Kryptenatrophie, bei 7 % Mikrogranulome und bei 100 % Erosionen bzw. Ulzerationen [189]. Bei 93 % liegen ein lymphoplasmazelluläres Infiltrat und bei 36 % eine Vermehrung der Histozyten vor [189]. EZG treten bei der CU nicht auf [189].

2.4.3.6 Die Unterscheidung einer CED von einer enteralen Infektion

Die histologische Unterscheidung zwischen CED und enteraler Infektion ist schwierig, da Veränderungen, die bei einer CED zu finden sind, auch bei Infektionen mit Salmonellen, Campylobacter, Shigellen oder E.coli vorkommen können - wenn auch mit geringerer Häufigkeit. Das betrifft z. B. lymphoplasmazelluläre Infiltrate, Kryptenabszesse, basale Lymphozytenaggregate, oberflächliche Erosionen und Ulzerationen, Mikrogranulome bzw. die Vermehrung von Histozyten [24, 186, 188, 189]. Bei einer enteralen Infektion bleibt die Kryptenarchitektur der Mukosa im Unterschied zu einer CED in ca. zwei Drittel der Fälle erhalten [189].

2.4.3.7 Das histologische Bild in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer

Das histologische Bild einer CED (MC und CU) ändert sich im Laufe der Erkrankung. Wird bereits in den ersten zwei Wochen nach Beginn der initialen Symptome eine Biopsie durchgeführt, ist die Kryptenarchitektur im Unterschied zum späterem Verlauf noch erhalten. Eine fokale Plasmazytose liegt nur in 38 % der Fälle vor. Nach zwei bis vier Wochen kommt es zu einer Zerstörung der Krypten mit vertikalen Verzweigungen, vergrößertem Abstand zwischen den Krypten, villöser Mukosa bzw. Mukosaatrophie. Je länger die CED dauert, desto eher tritt eine fokale oder diffuse Plasmazytose sowie eine Zerstörung der Kryptenarchitektur auf [188, 192].

2.4.3.8 Besonderheiten bei pädiatrischen PatientInnen

Bei Erwachsenen ist das Rektum im Rahmen einer CU sowohl makroskopisch als auch histologisch immer mit betroffen. Bei CU-PatientInnen bis 18 Jahre ist das Rektum bei Erstmanifestation jedoch in 9 % der Fälle makroskopisch und in 3 % der Fälle histologisch unauffällig [187]. Bei 18 % der pädiatrischen CU-PatientInnen liegen im Rektum keine Störungen der Mukosaarchitektur im Sinne einer chronischen Entzündung vor, wie z. B. Kryptendistorsionen, villöse Mukosa oder Mukosaatrophie. Bei erwachsenen CU-PatientInnen bestehen im Gegensatz dazu im Rektum immer chronisch-entzündliche Veränderungen der Mukosa-Architektur [187].

Erwachsene haben eine kontinuierliche Colitis, während 4 % der pädiatrischen PatientInnen eine diskontinuierliche Entzündung im Sinne von mindestens einem unauffälligen Biopsat, das proximal und distal von pathologischen Biopsaten (chronisch inaktive oder chronisch aktive Colitis) flankiert wird, aufweisen [187].

Das Vorhandensein einer diskontinuierlichen Entzündung bzw. die Aussparung des Rektums wirft diagnostische Probleme auf, schließt aber bei pädiatrischen PatientInnen eine CU keinesfalls aus [24, 187].

2.4.3.9 Der Befall des oberen Gastrointestinaltrakts

Eine fokale H. p.-negative Gastritis, eine fokale Duodenitis und Granulome sind Zeichen eines MC [24]. Nicht näher spezifizierte Granulome sind bei 40 % der pädiatrischen MC-PatientInnen im oberen Gastrointestinaltrakt vorhanden [193]. In Magen-Biopsaten von Kindern mit MC werden sie in 12 % der Fälle [193], im Magen erwachsener MC-PatientInnen hingegen nur in 5 % gefunden [194].

Die Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts schließt eine CU nicht von vorn herein aus, denn bei 8 % der pädiatrischen CU-PatientInnen wird eine fokale Gastritis beobachtet [195]. Eine unspezifische antrale Gastritis tritt sogar bei 75 % der pädiatrischen CU-PatientInnen auf [195].

2.5 Klinische Symptome

Die klinische Symptomatik ist von Lokalisation und Entzündungsaktivität abhängig [1]. Sind Organe außerhalb des Gastrointestinaltrakts betroffen, so spricht man von extraintestinalen Manifestationen. Diese werden in Kapitel 2.5.6 gesondert behandelt.

Der MC kann sich sehr unterschiedlich präsentieren. Im Gegensatz dazu ist die Symptomatik der CU erheblich monomorpher [9].

2.5.1 Die Symptome eines MC

Die Leitsymptome pädiatrischer MC-PatientInnen variieren je nach Studie und sind in Tab. 1 aufgelistet [11, 12, 15-18, 42].

Bauchschmerzen	67 - 86 %
Durchfall	30 - 87 %
Gewichtsverlust	55 - 75 %
Hämatochezie	14 - 67 %
Fieber	11 - 83 %
perianale Läsionen	15 - 40 %

Tab. 1: Leitsymptome pädiatrischer MC-PatientInnen

Ein MC hat oft einen schleichenden Beginn mit unspezifischen Beschwerden wie Wachstumsverzögerung, Gewichtsverlust oder Stimmungsschwankungen. Diese Tatsache kann die Diagnosestellung verzögern [42].

Als weitere Symptome eines MC wären Inappetenz, Müdigkeit, Übelkeit, Erbrechen, orale Ulzerationen, Schluckbeschwerden und extraintestinale Manifestationen zu nennen [1, 3].

Für die Inappetenz ist der Tumor Nekrose Faktor α (TNF- α), ein proinflammatorisches Zytokin, verantwortlich [196].

Die perianalen Läsionen, die der intestinalen Manifestation eventuell um Jahre vorausgehen, umfassen entzündlich veränderte Marisken, Fissuren, Ulzerationen, Fisteln und Abszesse [1].

10 % der CU- und 30 bis 50 % der MC-PatientInnen weisen bei Erstvorstellung eine Wachstumsretardierung auf, die beim MC oft mit einer Pubertätsverzögerung assoziiert ist [3]. Die Ursache der Wachstumsretardierung liegt in der Produktion proinflammatorischer Zytokine, die einen direkten wachstumshemmenden Effekt haben, da sie in der Leber die Bildung des Insulin Like Growth Factors 1 (IGF 1) hemmen [197].

2.5.2 Die Symptome einer CU

Über 90 % [3, 9] der Betroffenen haben blutige Durchfälle, während Bauchschmerzen seltener angegeben werden. Die Bauchschmerzen sind meist im Unterbauch lokalisiert und treten vor, während und nach der Defäkation als sog. Tenesmen auf [9].

Weniger als die Hälfte der PatientInnen gibt einen Gewichtsverlust an [9].

Bei Fieber und perianalen Läsionen, welche bei der CU eine Ausnahme bilden, sollte differentialdiagnostisch an einen MC gedacht werden [9].

2.5.3 Die Symptome von MC und CU im Vergleich

Vergleicht man die Symptomatik von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, so kommen Fieber, Bauchschmerzen, Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Wachstumsverzögerung, orale und perianale Läsionen beim MC häufig vor, bei einer CU jedoch nur selten. Durchfall tritt bei beiden Erkrankungen häufig auf, eine Hämatochezie ist aber für eine CU typischer als für einen MC [1].

2.5.4 Verlaufsformen des MC

- Ein **akuter Schub** eines MC wird definiert durch eine entsprechende klinische Symptomatik und pathologische Laborwerte (Blutsenkungsgeschwindigkeit, C-reaktives Protein, Hämoglobin/Hämatokrit und Thrombozyten) [198].

- Eine **klinische Remission** wird definiert durch fehlende klinische Zeichen eines MC und im Normbereich liegende Entzündungswerte [199].
- Ein **Rezidiv** wird definiert durch das erneute Auftreten klinischer Symptome und erhöhter Entzündungsparameter [199].
- Ein **chronisch-aktiver Verlauf** wird definiert durch eine persistierende oder rezidivierende Symptomatik über sechs Monate trotz adäquater Therapie [200].

2.5.5 Verlaufsformen der Colitis ulcerosa

- Unter einem **akuten Schub** einer CU versteht man per definitionem eine typische klinische Symptomatik wie blutige Diarrhö und Tenesmen [201].
- Ein **fulminanter Schub** wird definiert durch Fieber $> 38,5\text{ C}^\circ$, Tachykardie, blutige Diarrhöen, Gewichtsabnahme, reduzierten Allgemeinzustand und eventuell ein toxisches Megacolon. Die Laborwerte zeigen eine Anämie, erhöhte Entzündungsparameter sowie eine Hypoalbuminämie [202].
- Die **Remission** einer CU wird durch Verschwinden der initialen Krankheitssymptome und pathologischen Laborwerte (Hämoglobin, Leukozyten, BSG und CRP) definiert [201].
- Ein **chronisch-aktiver Verlauf** wird definiert durch klinische Symptome trotz adäquater medikamentöser Therapie. Es wird keine vollständige bzw. keine dauerhafte Remission (bzw. < 2 Rezidive pro Jahr) erreicht [203].

2.5.6 Extraintestinale Manifestationen (EIM)

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sind systemische Erkrankungen, da sie oft mit extraintestinalen Manifestationen (EIM) oder Autoimmunerkrankungen einhergehen. Prinzipiell kann jedes Organsystem betroffen sein. Am häufigsten sind Gelenke, Haut, Leber, Gallengänge und Augen beteiligt [182].

2.5.6.1 Einteilung der EIM

Die CED-assoziierten EIM werden von Veloso et al. in zwei große Gruppen unterteilt [204].

Die erste Gruppe umfasst die reaktiven Krankheitsbilder, die mit einer entzündlichen Aktivität im Darm einhergehen und eine gemeinsame Pathogenese mit den CED haben: Arthritis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis sowie Iritis/Uveitis [204].

Die zweite Gruppe beinhaltet im Gegensatz dazu von CED unabhängige Autoimmunerkrankungen, da eine erhöhte Prädisposition für Autoimmunphänomene vorliegt: ankylosierende Spondylitis, primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Alopecia areata, Autoimmun-Thyroiditis, Bronchiolitis obliterans, Pankreatitis, insulinabhängiger Diabetes mellitus, Polymyositis, Raynaud-Syndrom, rheumatoide Arthritis, Sjögren-Syndrom, Vitiligo, Wegener-Granulomatose, Takayasu-Arteriitis etc. [204].

Diese beiden Gruppen der EIM müssen von sekundären Komplikationen, welche durch Mangelernährung, chronische Entzündungsprozesse oder Medikamenten-Nebenwirkungen entstehen, abgegrenzt werden. Zu erwähnen wären an dieser Stelle Anämie, Thrombembolien, Osteoporose, Wachstumsverzögerung, Nephrolithiasis, Cholelithiasis, Amyloidose und Fettleber [182, 205].

2.5.6.2 Pathogenese der EIM

Die Pathogenese der EIM ist genauso wie die der CED bislang noch ungeklärt. Eine Schlüsselrolle dürfte jedoch eine partielle Antigengemeinschaft von Colon und extraintestinalen Organen in Kombination mit einer genetischen Prädisposition spielen [206]. Als bekanntes Beispiel hierfür wäre die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) im Rahmen einer CU zu nennen, bei der Anticolon-Antikörper gefunden werden, die mit Gallengangsepithel kreuzreagieren [87].

Bestimmte HLA-Konstellationen prädisponieren nicht nur für eine CED, sondern auch für extraintestinale Manifestationen. HLA-B*27 ist häufig bei PatientInnen mit Sacroileitis, Spondylitis, Enthesitis, peripherer Arthritis, Erythema nodosum, oralen Ulzera und Uveitis anzutreffen [207]. Ein Befall der Augen weist einen starken Zusammenhang mit HLA-B*27, HLA-B*58 und HLA-DRB1*0103 auf, während ein Erythema nodosum mit dem -1031 TNF- α schwach assoziiert ist [208], und bei PSC-PatientInnen vermehrt das HLA-B8-Allel vorliegt [209]. HLA-DRB1*0103 steht außerdem in Verbindung mit einer

größeren Ausdehnung einer CU, oralen Ulzera und Arthritis [210]. Das Auftreten von ANCA (anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper) prädisponiert für Erythema nodosum und Uveitis [207].

2.5.6.3 Häufigkeit der EIM im Erwachsenenalter

Die Häufigkeit von EIM im Erwachsenenalter liegt nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren zwischen 25 % und 37 % [206, 211]. Obwohl EIM dem Auftreten einer CED vorausgehen können, zeigen sie sich in der Regel erst im späteren Verlauf [206]. Die häufigsten Manifestationen sind Arthropathien mit einer Prävalenz von 7 bis 22 % [204, 211, 212]. Iritis bzw. Uveitis treten öfter bei Frauen als bei Männern auf, insbesondere im Rahmen einer CU [183, 211]. Eine ankylosierende Spondylitis hingegen ist eher bei Männern mit MC zu finden [183, 211]. Hautmanifestationen kommen häufiger bei einem MC vor [211], während eine PSC häufiger mit einer CU assoziiert ist [183, 211].

In einer Studie von Lossos et al. entwickelten 3 % der erwachsenen CED-PatientInnen mit einer bis zu 15-jährigen Krankheitsdauer neurologische Symptome wie Myelopathien, Myopathien, Myasthenia gravis oder zerebrovaskuläre Störungen [213].

2.5.6.4 Häufigkeit der EIM im Kindes- und Jugendalter

Die Angaben über die Häufigkeit von EIM bei Diagnosestellung im Kindes- und Jugendalter schwanken je nach Studie. Demnach haben 7 - 23 % der MC- und 6 - 7 % der CU-PatientInnen eine Gelenksbeteiligung, 1 - 5 % der MC- und < 1 % der CU-PatientInnen eine Hautbeteiligung (z. B. Erythema nodosum oder Pyoderma gangraenosum), 2 % der MC- und < 1 % der CU-PatientInnen eine Augenbeteiligung, < 1 % der MC- und 6 % der CU-PatientInnen eine (primär) sklerosierende Cholangitis, < 1 % der MC- und 1 % der CU-PatientInnen eine Autoimmun-Hepatitis, < 1 % der MC- und 1 % der CU-PatientInnen erhöhte Transferasen und 1 % der MC- und < 1 % der CU-PatientInnen eine Pankreatitis [12, 15, 18].

Eine PSC manifestiert sich bei mehr als der Hälfte der pädiatrischen PatientInnen erst nach Diagnosestellung von MC oder CU. Bei einem Drittel zeigt sie sich gleichzeitig (innerhalb von drei Monaten), während sie bei den restlichen PatientInnen schon vor der enteralen Manifestation in Erscheinung tritt [214].

2.6 Laborparameter

Die Bestimmung von Laborwerten ist aus mehreren Gründen wichtig. Zum einen helfen sie dabei, eine CED im Vorfeld von anderen Erkrankungen abzugrenzen und somit die Indikation für invasive Diagnoseverfahren bzw. Strahlenbelastung bei pädiatrischen PatientInnen zu stellen. Zum anderen stellen sie ein objektives Maß für die Krankheitsaktivität im Unterschied zur subjektiven Beurteilung von Symptomen dar. Außerdem dient der Laborbefund dazu, das Ansprechen auf Therapiemaßnahmen zu überwachen und das Risiko für ein Rezidiv abzuschätzen [215, 216].

Auch bei normalen Entzündungsparametern ist eine CED möglich. Mack et al. registrierten vier unauffällige Entzündungswerte (Hämoglobin, Thrombozyten, Albumin, Blutsenkungsgeschwindigkeit) im Rahmen der Diagnosestellung bei 21 % der Kinder mit leichtem MC, 54 % der Kinder mit leichter CU bzw. 3,8 % mit mittelschwerem/schwerem MC und 4,3 % mit mittelschwerer/schwerer CU [217]. CU-PatientInnen zeigten eine direkte Korrelation zwischen Schwere der Erkrankung und Ausdehnung bzw. Zahl der pathologischen Laborwerte. Bei einem MC wies eine alleinige Lokalisation im Colon signifikant häufiger normale Laborwerte auf als eine Colonbeteiligung in Kombination mit Dünndarmläsionen bzw. Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt [217]. Der Schweregrad der Erkrankung wurde in der Studie von Mack et al. vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin nach Durchführung von Anamnese und physikalischem Status nach subjektiven Kriterien bestimmt [217].

Der ideale Laborparameter sollte folgende Eigenschaften aufweisen: CED-spezifisch, gut vergleichbar, einfach, schnell und kostengünstig bestimmbar und nicht bzw. nur minimal invasiv. Er sollte Aufschluss über Krankheitsaktivität und Therapieerfolg geben und darüber hinaus die Möglichkeit einer Prognose bezüglich Rezidivwahrscheinlichkeit und Mortalität bieten. Selbstverständlich deckt kein einzelner Marker all diese Punkte ab [215]. Eine Kombination aus Anämie und Thrombozytose weist jedoch bei Kindern im Falle einer CED eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 80 % auf [216].

2.6.1 C-reaktives Protein (CRP)

Bei Entzündungen, Operationen, Verbrennungen, Nekrosen, Neoplasien, Traumen, starker Anstrengung und Geburt werden unter Zytokin-Einfluss vom Organismus zahlreiche Akute-Phase-Proteine wie CRP, Serum Amyloid A, Fibrinogen, Plasminogen, Albumin, Transferrin etc. up- bzw. downreguliert [218].

Der wichtigste Marker, das CRP, korreliert gut mit der Krankheitsaktivität. Beim MC wird ein stärkerer Anstieg (bis ca. 200 mg/l) als bei einer CU (bis ca. 55 mg/l) beobachtet. Eine mögliche Erklärung dafür könnte die transmurale Entzündung beim MC im Gegensatz zur CU sein [215, 219].

2.6.2 BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit)

Unter BSG (Blutkörperchensenkung - BKS) versteht man die Geschwindigkeit, mit der sich die Erythrozyten durch die Plasmasäule senken.

Sie wurde in den 1920er Jahren eingeführt und dient als indirekte Bestimmungsmethode der Akute-Phase-Protein-Konzentration im Plasma, in erster Linie des Fibrinogens. Starken Einfluss nehmen aber auch Größe, Form und Zahl der Erythrozyten oder Immunglobuline, wodurch das Ergebnis unpräzise oder irreführend sein kann. Auch wird mit zunehmendem Alter der Menschen eine höhere BSG im Gegensatz zum konstant bleibenden CRP gemessen [218].

Bei einer Entzündung steigt die BSG viel langsamer an als das CRP und braucht auch mehrere Tage um wieder zu sinken [218].

2.6.3 Leukozytose

Im Rahmen einer Entzündung bzw. Akute-Phase-Reaktion kommt es zu einer Leukozytose. Auch die medikamentöse Behandlung einer CED hat Einfluss auf das weiße Blutbild, denn Glukokortikoide bewirken eine Steigerung der Leukozytenzahl, während Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin zu einer Verminderung führen [215].

2.6.4 Thrombozytose

Auch eine erhöhte Thrombozytenzahl ist ein unspezifischer Indikator einer Entzündung [215]. Nach Cabrera-Abreu et al. dienen eine Thrombozytose $> 350 \times 10^9/l$ und eine BSG > 10 mm/h als guter sensitiver und spezifischer CED-Test bei Kindern [216].

2.6.5 Albumin

Das Albumin ist ein typisches Beispiel für eine Downregulation im Rahmen einer Akute-Phase-Reaktion. Es ist aber auch ein nutritiver Marker. Malnutrition und Malabsorption können verminderte Serumspiegel bewirken [215].

2.6.6 Andere Akute-Phase-Proteine

Diverse andere Akute-Phase-Proteine wie Sialsäure, saures α_1 -Glykoprotein (Orosomukoid), Fibrinogen, Laktoferrin, β_2 -Mikroglobulin, Serum-Amyloid-A, α_2 -Globulin, α_1 -Antitrypsin ergaben widersprüchliche Resultate bzw. waren bisher noch nicht ausreichend Gegenstand von Studien, um ihre Bedeutung für die CED richtig einschätzen zu können [215].

2.6.7 Adipokine

Das weiße Fettgewebe wird heute als autokrines, parakrines und endokrines Organ angesehen, welches über fünfzig verschiedene Adipokine, auch Adipozytokine genannt, produziert [220, 221]. Die Bezeichnung „Adipokine“ sollte bevorzugt verwendet werden, da es sich bei den freigesetzten Proteinen mit wenigen Ausnahmen wie TNF- α und IL-6 oder IL-8 nicht um Zytokine handelt [221].

Die Funktion der Adipokine umfasst die Regulierung von Immunsystem (z. B. TNF- α , Interleukine), Glukosehaushalt (z. B. Adiponektin, eventuell Resistin), Angiogenese (z. B. vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor), Akute-Phase- und Stressreaktion (z. B. Haptoglobin, Metallothioneine), Blutdruck (z. B. Angiotensinogen),

Fettstoffwechsel (z. B. Retinol-bindendes Protein, Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein) sowie Hämostase (z. B. Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1) [221].

So hängt beispielsweise die Akkumulation von mesenterialem Fettgewebe bei einem MC u. a. mit der Überexpression von PPAR γ (Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ) und TNF- α , die im mesenterialen Fettgewebe synthetisiert werden, zusammen [222]. Bei CED-PatientInnen ist die Resistin-Ausschüttung gesteigert und korreliert gut mit der Krankheitsaktivität [223]. Auch die Serumspiegel von Adiponektin und aktivem Ghrelin sind bei einer CED erhöht, während der Leptin-Spiegel vermindert ist. Jedoch fehlen noch Studien, um die Rolle dieser drei Adipokine bei den CED hinreichend beurteilen zu können [224].

2.6.8 Fäkale Marker

Einige Gründe, warum man nach fäkalen Markern sucht, sind, dass der Stuhl leicht zugänglich ist und fäkale Marker im Vergleich zu den Serummarkern eine höhere CED-Spezifität aufweisen [215]. Sie werden für diagnostische Zwecke, Erfassung der Krankheitsaktivität, Abschätzung von Komplikations- bzw. Rezidivrisiko und Therapieüberwachung eingesetzt [225].

2.6.8.1 Calprotectin

Der wichtigste Marker nennt sich Calprotectin, macht 60 % der Zytosol-Proteine in Granulozyten aus und verhält sich deshalb direkt proportional zur Neutrophilen-Migration in den Gastrointestinaltrakt [215]. Er wird mittels ELISA bestimmt [225]. Calprotectin ist sehr sensitiv, aber nicht gänzlich CED-spezifisch, da auch bei Infektionen, Neoplasien, Polypen und NSAR-Einnahme erhöhte Werte vorliegen können [226, 227]. Bei der Unterscheidung zwischen CED und Reizdarmsyndrom weist Calprotectin eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 97 % auf [227].

Die Vorteile des Markers liegen u. a. darin, dass nur eine einzige Stuhlprobe benötigt wird [225], die bei Raumtemperatur mindestens eine Woche gelagert werden kann [215].

2.6.8.2 Lactoferrin

Lactoferrin ist ein eisenbindendes Glykoprotein, das u. a. in den Granula der neutrophilen Granulozyten vorkommt. Im Rahmen eines Entzündungsprozesses wird es aus den Neutrophilen freigesetzt und gelangt über das Darmlumen in die Faeces [225]. Lactoferrin korreliert gut mit der Krankheitsaktivität bei einer CED [228, 229] und hilft außerdem dabei, eine CED von einem Reizdarmsyndrom zu unterscheiden [229, 230].

2.6.8.3 Andere fäkale Marker

Als weitere fäkale Marker wären beispielsweise Lysozym, Granulozyten-Elastase, Myeloperoxidase, α 2-Makroglobulin oder TNF- α zu nennen [215, 225].

Trotzdem bleiben Calprotectin und Lactoferrin die wichtigsten und am häufigsten verwendeten Marker [225]. Vor allem das Calprotectin ist aufgrund seiner Sensitivität und einfachen Handhabung sehr vielversprechend [215].

2.7 Bildgebende Verfahren

Bildgebende Verfahren helfen dabei, CED von anderen Erkrankungen abzugrenzen, einen MC von einer CU zu unterscheiden, Lokalisation, Ausdehnung und Schweregrad zu bestimmen bzw. Komplikationen wie z. B. Abszesse, Fisteln und Stenosen sichtbar zu machen.

Da die PatientInnen zum Zeitpunkt der Erstmanifestation oft jung sind und noch viele Folgeuntersuchungen vor sich haben, sind Verfahren ohne Strahlenbelastung wie Sonographie oder Magnetresonanztomographie anzustreben [231].

2.7.1 Basisuntersuchungen des MC

Zu den Basisuntersuchungen bei Verdacht auf MC zählen bei pädiatrischen PatientInnen neben der Endoskopie die Sonographie und die Dünndarmdarstellung mittels Magen-Darm-Passage/Enteroklysma oder MR [42, 232].

2.7.2 Basisuntersuchungen der CU

Verfahren der Wahl bei Verdacht auf CU ist bei pädiatrischen PatientInnen neben der Endoskopie die Sonographie [9].

2.7.3 Indikationen der unterschiedlichen Diagnoseverfahren

Die Sonographie (der Ultraschall) ist eine nichtinvasive, kostengünstige, strahlungsfreie und fast überall verfügbare Untersuchungstechnik, setzt aber eine/n erfahrene/n UntersucherIn voraus [233]. Sie kann durch den Nachweis einer Darmwandverdickung bzw. Hyperperfusion beim Dopplerverfahren den Verdacht auf eine CED erhärten, das Vorliegen einer CED aber nicht beweisen [1, 9]. Sie dient auch dem Ausschluss biliärer und gynäkologischer Organmanifestationen [1] und wird in der Basisdiagnostik von MC und CU eingesetzt [42, 232].

Die Magen-Darm-Passage bzw. das Enteroklysma nach Sellink gehören zu den etablierten und weitverbreiteten Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf Dünndarbefall im Rahmen eines MC. Mit ihrer Hilfe lassen sich Schleimhaut-Veränderungen, Stenosen und Fisteln darstellen [1, 232]. Magen-Darm-Passage bzw. Enteroklysma werden zunehmend durch das MR ersetzt [1].

Das MR erreicht die gleiche bzw. eine bessere Sensitivität und Spezifität als Magen-Darm-Passage/Enteroklysma mit dem zusätzlichen Vorteil einer extraluminale Diagnostik und fehlenden Strahlenbelastung [234-236].

Aufgrund der notwendigen Strahlendosis ist die Indikation für das CT bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auf die Diagnostik von Abszessen beschränkt [237].

Die Videokapselendoskopie kann bei symptomatischen PatientInnen mit Verdacht auf Dünndarbefall eingesetzt werden, wenn andere bildgebende Verfahren nicht möglich waren bzw. negativ blieben. Zuvor müssen Strikturen und Stenosen ausgeschlossen werden [232]. Kinder ab 9 - 10 Jahren sind in der Lage, die Kapsel zu schlucken [238]. Bei jüngeren Kindern muss sie endoskopisch in das Duodenum platziert werden [238, 239].

Positronenemissionstomographie (PET) und Szintigraphie bleiben speziellen Zentren vorbehalten.

Das PET ist kein Routinediagnoseverfahren, sondern dann sinnvoll, wenn herkömmliche Methoden nicht durchgeführt werden können. Für die Anwendung in der Kinderheilkunde liegen bislang noch keine ausreichenden Studien vor [240].

Auch für die Szintigraphie gibt es in der Kinderheilkunde kaum gesicherte Daten, weshalb dieses Untersuchungsverfahren keinen Stellenwert in der Diagnostik besitzt [241].

2.7.4 Sonographie

Bei einem gesunden Darm kann man alle Schichten der Darmwand erkennen [233]. Sie misst bei gesunden Erwachsenen $< 3 - 4$ mm [242], bei Kindern $< 2,5$ mm im terminalen Ileum [243] bzw. < 2 mm im Colon [243]. Mittels Farbdopplersonographie lässt sich bei einer Entzündung eine Hyperperfusion der Colonwand erkennen, welche beim MC stärker ausgeprägt ist als bei der CU [9].

Pathologisch veränderte Dünndarmschlingen weisen eine verminderte Peristaltik auf. Zu Beginn der Erkrankung bleibt die Schichtung noch erhalten, was sich dann bei chronischem Verlauf bzw. schwerem Krankheitsbild ändert. Eine transmurale Entzündung kann bis ins Mesenterium reichen, dessen Lymphknoten sich vergrößert und echoarm präsentieren. Die Sonographie zeigt außerdem tiefe, z. T. transmurale Ulzera, Neovaskularisationen, eine verdickte, steife Darmwand, einen Verlust der Haustren sowie eine Proliferation des mesenterialen Fettgewebes. Auch Komplikationen wie Stenosen, Abszesse und Fisteln werden sichtbar [233].

Die Sonographie weist aber auch viele Probleme auf. Zum ersten hängt das Ergebnis wesentlich von der Erfahrung des Untersuchers/der Untersucherin ab. Die Sonographie ist zeitaufwändig und eignet sich für schlanke PatientInnen besser als für adipöse. Anorektale Läsionen sind schwer zu diagnostizieren. Die Sonographie ist bei tiefer liegenden Strukturen weniger genau, und oberflächliche Läsionen wie aphthöse Ulzera und Mukosaerosionen werden oft gar nicht erkannt [233]. Es kann nicht der gesamte Gastrointestinaltrakt beurteilt werden, und es gibt nur eingeschränkte Dokumentationsmöglichkeiten [231].

2.7.5 Radiologische Dünndarmuntersuchung

Bei mehr als einem Drittel der pädiatrischen Crohn-PatientInnen ist der proximale Dünndarm betroffen [244]. Der Dünndarm ist derjenige Teil des Verdauungstrakts, der sich aufgrund von Länge, Durchmesser und Übereinanderliegen der Darmschlingen am schwierigsten untersuchen lässt. Mit Hilfe eines Enteroklysmas oder einer Magen-Darm-Passage (MDP) - auch kombiniert mit CT oder MR - können Veränderungen sichtbar gemacht werden [245]. Zwar ist auch eine Endoskopie des Dünndarms mittels Push-and-Pull-Enteroskopen technisch möglich, aber so aufwändig, dass sie nur in Ausnahmefällen durchgeführt wird [237].

2.7.5.1 Dünndarmdoppelkontrast (Enteroklysma) nach Sellink

Die Vorbereitung auf ein Enteroklysma umfasst leichte Kost, reichliche Flüssigkeitszufuhr, ein Laxans am Vortag sowie Nahrungskarenz ab Mitternacht.

Nach der Sedierung wird eine nasointestinale Sonde gelegt und ihre Lage mittels Durchleuchtung kontrolliert. Sie wird mit einer Hydraulikpumpe verbunden, welche das Kontrastmittel (KM) ins Jejunum befördert, während ein Ballon einen Reflux in den Magen verhindern kann. Verabreicht werden röntgenpositive Kontrastmittel wie Bariumsulfat, ionische Lösungen bzw. Mischungen aus einem Drittel 18 %iges Diatrizoat-Meglumin und zwei Drittel 0,1 % Bariumsulfat. Im Anschluss an das positive KM wird ein neutrales wie z. B. Methylzellulose gegeben. Das Gesamtvolumen der Infusion ist abhängig von Größe und Alter der PatientInnen [245, 246].

Nach Applikation des Kontrastmittels erfolgt in gewissen Zeitabständen eine Durchleuchtung des Abdomens [247].

Aufgrund der Strahlenbelastung sollte jedoch heutzutage dem MR der Vorzug gegeben werden [232]. Die Strahlenbelastung ist das Produkt aus Strahlendosis und Expositionszeit und wird in Milligray pro cm^2 angegeben. Die durchschnittliche von Bernstein et al. bei Erwachsenen gemessene Dosis lag bei $47,199 \text{ mGy/cm}^2$, und die Bestrahlungsdauer betrug 807 Sekunden nach nasoduodener Sondenapplikation [247].

2.7.5.2 Magen-Darm-Passage

Bei der Magen-Darm-Passage (MDP) trinkt der/die PatientIn das bariumhaltige KM, und es folgen Aufnahmen von Ösophagus, Magen und Dünndarm in aufrechter und liegender Position [247]. Die mittlere von Bernstein et al. bei Erwachsenen gemessene Strahlendosis lag bei $15,634 \text{ mGy/cm}^2$, und die mittlere Bestrahlungsdauer betrug 167 Sekunden [247].

2.7.6 Magnetresonanztomographie (MRT, MR)

In den letzten Jahren stieg die Bedeutung der Magnetresonanztomographie (MRT, MR) für Diagnostik, Aktivitätsbeurteilung und Überwachung des Therapieerfolgs der CED

stark an. Mit Hilfe des MRT können auch extraluminale Komplikationen wie Fisteln, Abszesse und mesenteriale Mitreaktionen gut dargestellt werden [236, 237]. Das MRT eignet sich sowohl zur Untersuchung des Dünndarms, als auch zur Untersuchung des Dickdarms [248].

Zur Darstellung des Dünndarms kann das Kontrastmittel entweder oral („MR-Enterographie“) oder über eine nasointestinale Sonde („MR-Sellink“, „MR-Enteroklysma“) verabreicht werden. Die Sensitivität der MR erwies sich in einer Metaanalyse von Horsthuis et al. als höher, wenn das Kontrastmittel durch eine nasointestinale Sonde anstatt oral zugeführt wurde, während die Spezifität in beiden Fällen gleich hoch war [231].

Bei der MR-Colonographie wird über eine rektal liegende Sonde 37° C warmes Wasser instilliert. Sie dient sowohl zur Diagnostik tumoröser, als auch entzündlicher Colonerkrankungen [248, 249].

2.7.7 Videokapselendoskopie (VKE)

Diese Untersuchungsmethode wird seit einigen Jahren erfolgreich zur Auffindung von Dünndarmläsionen herangezogen. Das betrifft die Erstdiagnose eines MC genauso wie Kontrolluntersuchungen oder die Detektion einer oberen gastrointestinalen Blutung ungeklärter Ursache, bei der eine Gastroösophagoduodenoskopie ohne Befund blieb [250-252]. Da Kinder die Kapsel erst ab einem Alter von 9 - 10 Jahren schlucken können, muss sie bei jüngeren Kindern endoskopisch eingeführt werden [238].

Die verwendete Videokapsel misst ca. 10 x 30 mm [239] und liefert mehr als fünf Stunden lang Aufzeichnungen. Sie wird durch die Darmperistaltik weitertransportiert und nach ungefähr 24 Stunden wieder ausgeschieden. Während der Untersuchung müssen die PatientInnen nicht stationär bleiben, sondern können ihren alltäglichen Tätigkeiten nachgehen [253]. Die Aufnahmen, welche die Minikamera macht, werden an einen digitalen Rekorder, der um die Taille getragen wird, gesendet und dort gespeichert [251].

Zu den Kontraindikationen einer VKE zählen Schwangerschaft, Fisteln, Strikturen, Obstruktionen, Herzschrittmacher, Defibrillator oder andere implantierte elektronische

Vorrichtungen. Relative Kontraindikationen stellen Zenker-Divertikel, Dysphagie, ein schwerer MC, der zu Strikturen und Fistelbildung führt, sowie vorangegangene Operationen im Becken- und Bauchraum dar [251].

Neben den Vorteilen einer hohen Sensitivität der VKE [250, 252] wären Nachteile wie hohe Kosten und die Gefahr, dass die Kapsel Strikturen nicht überwinden kann, zu nennen [19].

Die Arbeitsgruppe der NASPGHAN (North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition) empfiehlt die VKE für Kinder derzeit bei Verdacht auf einen MC des Dünndarms, der durch andere Verfahren nicht diagnostiziert werden kann [19].

2.8 Differentialdiagnosen

Dieses Kapitel geht auf Differentialdiagnosen zu den CED ein. Erkrankungen wie z. B. Divertikulitis oder ischämische Colitis betreffen Kinder im Regelfall nicht, werden aber trotzdem erwähnt, um einen möglichst vollständigen Überblick zu gewährleisten.

2.8.1 Akute Diarrhö

Ein akutes Einsetzen von Diarrhö spricht häufig für eine infektiöse Colitis, ist jedoch auch bei einer CED möglich [254]. Das klinische Bild einer CED-Erstmanifestation kann durch begleitende Infektionen bzw. Antibiotika-Einnahme in Richtung enteraler Infekt verschoben werden und diagnostische Schwierigkeiten bereiten [192].

PatientInnen mit MC und CU weisen eine erhöhte Stuhlfrequenz bzw. verminderte Stuhlkonsistenz auf. Man darf aber nicht außer Acht lassen, dass 5 bis 10 % der PatientInnen mit Proktitis an Obstipation leiden [254].

2.8.2 Abdominelle Beschwerden

Bauchschmerzen sind bei Befall des terminalen Ileums im rechten unteren Quadranten lokalisiert und können nach den Mahlzeiten exazerbieren. Differentialdiagnostisch muss hier eine Appendizitis abgegrenzt werden [254].

CU-PatientInnen berichten von krampfartigen Schmerzen (Tenesmen) im linken Unterbauch vor dem Stuhlgang, ein Symptom, das auch auf ein Reizdarmsyndrom hinweisen kann. Persistierende Schmerzen sind für eine CU unüblich, mit Ausnahme von schweren Fällen, bei denen sich die Entzündung bis in die Serosa erstreckt [254].

Sind Tenesmen das Hauptsymptom, spricht das für eine Proktitis im Rahmen einer CU, insbesondere bei gleichzeitiger Hämatochezie. Es kann aber auch ein Rektum-Prolaps vorliegen. Gegebenenfalls ist differentialdiagnostisch an eine Geschlechtskrankheit zu denken [254].

Bei einem Reizdarmsyndrom (RDS) wechseln sich Phasen von Diarrhö und Obstipation ab. Treten Durchfälle auch nachts auf, spricht dies für eine Colitis und nicht für ein RDS [254].

2.8.3 Hämatochezie

Sowohl CED, insbesondere eine CU [1], als auch eine Infektion [254] können eine Hämatochezie verursachen.

Bei rektalem Blutabgang sind außerdem Koagulopathien, Schleimhautverletzungen z. B. durch Fissuren bei einer Obstipation, intestinale Polypen [1], Rektum-Prolaps [254] und Invagination [1] in Erwägung zu ziehen.

2.8.4 Enterale Infektion

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung stellt zweifelsohne die enterale Infektion dar. Während es sich bei CED um idiopathische Erkrankungen mit ungeklärter Ätiologie und Pathogenese handelt, wird eine enterale Infektion durch Erreger wie *Campylobacter jejuni*, *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Yersinia enterocolitica*, *Aeromonas hydrophila*, *Plesiomonas shigelloides*, *Clostridium difficile* (pseudomembranöse Colitis), *E. coli*, *Entamoeba histolytica*, Schistosomen etc. verursacht [188, 254]. Insbesondere die Yersinien-Infektion kann Symptome wie bei einem MC hervorrufen [255].

Eine CED stellt im Unterschied zu einer Infektion eine rezidivierende Erkrankung dar [192]. Ein schleichender Beginn spricht eher für eine CED, ein akuter Beginn für eine enterale Infektion [192, 256].

Eine Hämatochezie tritt zwar häufiger bei einer CED, insbesondere bei einer CU auf, ist aber auch bei der Hälfte der PatientInnen mit infektiöser Diarrhö zu finden [192].

Fieber über 38 °C zeigt sich bei 75 % der PatientInnen mit enteraler Infektion innerhalb der ersten Tage nach Krankheitsbeginn. Unter den CED-PatientInnen bekommen nur 6 % bereits in der ersten Woche Fieber, ca. ein Drittel im späteren Verlauf [192].

Das Vorliegen einer enteralen Infektion ist stets durch Stuhlproben auszuschließen [10].

2.8.5 Ileitis

Eine Entzündung des terminalen Ileums kann Schmerzen im rechten Unterbauch verursachen. In solchen Fällen sollte man immer auch an eine Appendizitis oder Salpingitis denken. Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kommt als Differentialdiagnose außerdem eine lymphoide Hyperplasie in Frage. Eine chronische Ileitis entsteht durch Infektionen mit *Mycobacterium tuberculosis*, *Yersinia enterocolitica*, *Entamoeba histolytica* oder Actinomyceten. Neoplasien treten im Ileum selten auf, doch kann ein Lymphom Mukosaverdickungen sowie Ulzerationen hervorrufen [254]. Auch eine längerfristige Einnahme von NSAR verursacht Ulzerationen bzw. Strikturen [257]. Orale Kontrazeptiva, Ergotamine, Digoxin, Diuretika und Antihypertensiva verursachen ischämische Läsionen. Weiters können Vaskulitiden wie Polyarteriitis nodosa, Churg-Strauss-Syndrom, Takayasu-Arteriitis oder Thrombangitis obliterans eine Crohn-Ileitis imitieren [254, 258].

2.8.6 Colitis

Die Ursachen einer Colitis können vielfältig sein. Auf die wichtigste Differentialdiagnose, die infektiöse Colitis, wurde bereits in Kap. 2.8.4 eingegangen. Auch kollagene Colitis, lymphozytäre Colitis, Diversionocolitis, Strahlencolitis, Graft-vs.-host-Reaktionen, gastrointestinale Sarkoidose, eosinophile Gastroenteritis und medikamentös bedingte Colitiden (z. B. durch NSAR, Gold oder Penicillamine) dürfen nicht außer Acht gelassen werden [254]. Eine kuhmilchinduzierte Colitis als Allergie gegen Kuhmilchproteine kommt fast ausschließlich bei Säuglingen vor [1]. Bei älteren Menschen sollte man an eine Divertikulitis oder ischämische Colitis denken [254].

2.8.7 Proktitis

Bei einer Proktitis sollte man stets Geschlechtskrankheiten wie Infektionen mit Herpes simplex, Chlamydien, Gonorrhö, Lymphogranuloma venereum und Syphilis

ausschließen. Auch eine Verletzung oder ein Rektum-Prolaps müssen bedacht werden [254].

2.9 Therapie

Dieses Kapitel soll einen Überblick über verschiedene Therapieoptionen geben, erhebt aber keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Auf Wirkungsweise und Dosierungen wird hier nicht eingegangen.

Bei der Behandlung von Kindern ergeben sich im Vergleich mit Erwachsenen einige Besonderheiten. Zum ersten ist das Therapieziel nicht nur die Erreichung und Erhaltung einer Remission, sondern auch die Förderung von Wachstum und pubertärer Entwicklung. Weiters muss die Langzeitwirkung von Medikamenten bedacht werden, da meist eine lange dauernde Therapie nötig ist. Auch die Noncompliance, insbesondere von Jugendlichen, ist ein wichtiges Problem [4, 259]. Da es bislang aus ethischen Gründen nur wenige randomisierte, kontrollierte Medikamentenstudien bei Kindern gibt, wird meist aus Daten von Erwachsenen auf die Wirkung bei Kindern rückgeschlossen [2, 259].

Es gibt bisher noch keine kurative Therapie für die CED [4]. Die Wahl der Medikamente (siehe Tab. 2), einer lokalen oder systemischen Behandlung bzw. einer Ernährungstherapie richtet sich nach Lokalisation und Schweregrad der Erkrankung [2, 259]. Alle Handlungsschritte erfordern eine individuelle Abstimmung auf den/die PatientIn und umfassen Ernährung, medikamentöse Behandlung sowie chirurgische Maßnahmen [2].

	MC	CU
akuter Schub	Ernährungstherapie Aminosalizylate Kortikosteroide Antibiotika Methotrexat Infliximab Cyclosporin	Aminosalizylate Kortikosteroide Cyclosporin Antibiotika (fulminanter Schub)
chronisch-aktiver Verlauf	Thiopurine Infliximab	Thiopurine Kortikosteroide
Remissionserhaltung	Thiopurine Infliximab Methotrexat	Aminosalizylate Kortikosteroide Thiopurine

Tab. 2: Übersicht über die unterschiedlichen Therapeutika

2.9.1 Aminosalizylate

Zu den Aminosalizylaten zählen Sulfasalazin, Mesalazin (5-Aminosalizylsäure, 5-ASA), Olsalazin und Balsalazid (in Österreich nicht verfügbar). Sulfasalazin, Olsalazin und Balsalazid sind nur im Dickdarm wirksam, Mesalazin hingegen im Dün- und Dickdarm [260].

Sulfasalazin wurde primär zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis entwickelt und besteht aus einer antibakteriellen (Sulfapyridin) und einer antientzündlichen (5-Aminosalicylat) Komponente. Es wird durch die bakterielle Flora im Dickdarm zu Sulfapyridin und Mesalazin gespalten, wobei Mesalazin die therapeutisch wirksame Substanz darstellt und Sulfapyridin für einen Großteil der Nebenwirkungen verantwortlich ist [260].

Aminosalizylate werden entweder topisch als Suppositorien und Klysmen oder systemisch p. o. verabreicht [1]. Sulfasalazin ist kostengünstiger als Mesalazin und kann auch in flüssiger Form gegeben werden [259].

2.9.1.1 Anwendung

Morbus Crohn:

Aminosalizylate werden bei leichtem bis mittelschwerem aktiven MC verabreicht [1, 259, 261]. Zur Remissionserhaltung eines MC sind Aminosalizylate nicht wirksam [259].

Colitis ulcerosa:

Aminosalizylate werden bei leichter bis mittelschwerer aktiver CU und zur Remissionserhaltung einer CU eingesetzt [1, 261].

2.9.1.2 Nebenwirkungen

Zu den Nebenwirkungen der Aminosalizylate gehören u. a. Übelkeit, Erbrechen, Fieber, Durchfall, Arthralgien, Kopfschmerzen, Myalgien und Juckreiz [259]. Mesalazin wird, was die leichten Nebenwirkungen betrifft, in der Regel besser vertragen als

Sulfasalazin, obwohl beide auch schwere Nebenwirkungen haben können. Eine interstitielle Nephritis tritt nur bei Mesalazin auf, und eine Pankreatitis ist bei Mesalazin signifikant häufiger als bei Sulfasalazin. Hepatitis und Knochenmarksdepression treten bei Sulfasalazin öfter auf. Schwere Hautreaktionen unter Sulfasalazin-Therapie kommen zwar bei Polyarthritiden und anderen Erkrankungen vor, nicht aber bei CED. Bei CED-PatientInnen werden schwere Hautreaktionen jedoch bei Mesalazin beobachtet [262].

2.9.2 Kortikosteroide

2.9.2.1 Anwendung

Morbus Crohn:

Kortikosteroide können oral, i. v. oder rektal verabreicht werden [261]. Bei einem MC kommen sie in der Behandlung der akuten Entzündung zur Anwendung [1]. Zur Remissionserhaltung soll beim MC eine Behandlung mit Immunsuppressiva (Azathioprin, 6-Mercaptopurin oder Methotrexat) angestrebt werden [1], doch bei 36 % der pädiatrischen und erwachsenen Crohn-PatientInnen hat die Erkrankung einen steroidabhängigen Verlauf. In 20 % der Fälle besteht eine Steroid-Resistenz [263]. Obwohl die Steroid-Therapie eine klinische Remission bewirkt, kommt es bei der Mehrzahl der PatientInnen zu keiner endoskopischen Remission [259]. Das topische Steroid Budesonid mit hoher Affinität zu den Glukokortikoid-Rezeptoren der Darmmukosa und rascher Umwandlung in inaktive Metaboliten durch die Leber, wird bei Beteiligung des terminalen Ileums, des Caecums bzw. des Colons ascendens angewendet [264].

Colitis ulcerosa:

Kortikosteroide kommen bei einer CU zum Einsatz, wenn mit Aminosalizylaten keine Remission erzielt werden kann. Zur Remissionserhaltung ist eine Dosis $< 0,1$ mg/kg/Tag anzustreben. Budesonid kann bei distaler Colitis verabreicht werden [9].

2.9.2.2 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen der Kortikosteroide hängen von Dosis und Therapiedauer ab [259]. Es treten nicht nur subjektiv belastende Veränderungen wie Akne, cushingoide

Fazies, abdominale Striae und Gewichtszunahme auf, sondern auch Osteoporose, Katarakt, Wachstumsstörungen, dysphorische Verstimmungen, Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie [1, 259]. Die Nebenwirkungsrate des lokal wirksamen Kortikosteroids Budesonid ist vergleichsweise gering [1].

2.9.3 Antibiotika

Fluorchinolone wie Ciprofloxacin können bei Kindern möglicherweise Knorpelschäden auslösen. Deshalb existieren auch keine Studien über ihre Wirksamkeit bei pädiatrischen CED-PatientInnen CED [259].

2.9.3.1 Anwendung

Morbus Crohn:

Metronidazol wird über mehrere Monate gegeben und kann bei Kindern mit perianalen Läsionen eingesetzt werden. Für andere Anwendungsgebiete liegen für Kinder nicht genügend gesicherte Daten vor [259]. Nach Ende der Therapie kommt es bei mehr als der Hälfte der PatientInnen innerhalb von 1 - 2 Monaten zu einem Rezidiv [1, 259].

Bei Erwachsenen werden Antibiotika ebenfalls bei perianalen Läsionen und Fisteln angewendet, weiters auch bei einer fulminanten Colitis und einem toxischen Megacolon [259, 261].

Colitis ulcerosa:

Bei Erwachsenen mit CU werden Antibiotika bei einer fulminanten Colitis, einem toxischen Megacolon und einer Pouchitis eingesetzt. Für die Anwendung bei Kindern liegt derzeit keine Empfehlung vor [259].

2.9.3.2 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen von Metronidazol sind ein metallischer Geschmack im Mund sowie Übelkeit und Erbrechen bei 5 - 10 % der PatientInnen. Auch treten Kopfschmerzen, Mundtrockenheit, Glossitis, Stomatitis, Urtikaria,

Oberbauchschmerzen und Mykosen auf. Wird Metronidazol länger als ein halbes Jahr eingenommen, kann sich eine z. T. irreversible periphere Neuropathie entwickeln [259].

2.9.4 Immunsuppressiva

2.9.4.1 Purinanaloga (Thiopurine): Azathioprin und 6-Mercaptopurin

2.9.4.1.1 Anwendung

Morbus Crohn:

Purinanaloga werden im Falle eines steroidabhängigen oder steroidresistenten Verlaufs zur Therapie und zur Remissionserhaltung bei MC verabreicht. Die Steroidtherapie kann dann entweder reduziert oder ganz beendet werden. Auch bei perianaler Erkrankung wurde eine Wirksamkeit nachgewiesen [259]. Der Wirkungseintritt erfolgt erst nach mehreren Wochen bis Monaten. Azathioprin und 6-MP sollten über mehrere Jahre gegeben werden, denn ein Absetzen innerhalb der ersten 12 Monate führt zu einer hohen Rezidivrate [259].

Colitis ulcerosa:

Purinanaloga werden auch bei einer steroidabhängigen oder steroidresistenten CU zur Therapie und zur Remissionserhaltung eingesetzt [265].

2.9.4.1.2 Nebenwirkungen

Unerwünschte Wirkungen werden bei einem Drittel der PatientInnen beobachtet und umfassen Infektanfälligkeit, Pankreatitis, Aktivitätssteigerung der Lebertransferasen sowie eine vorübergehende Leukopenie in 10 % der Fälle, welche sich aber spontan oder nach Dosisreduktion normalisiert [1]. Bei 0,1 % der PatientInnen liegt eine homozygot vererbte verminderte Aktivität der Thiopurin-Methyltransferase (TPMT) vor, welche für den Abbau von Azathioprin und 6-MP zuständig ist, sodass es bei diesen PatientInnen zu einer lebensbedrohlichen Knochenmarksuppression kommen kann. Deshalb sollte vor Therapiebeginn immer eine Bestimmung der Enzymaktivität erfolgen [259]. Um Nebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, wird in den ersten 2 - 4 Wochen die halbe Dosis

verabreicht, und es erfolgen engmaschige Kontrollen der Laborwerte [9, 42]. Eine Pankreatitis stellt eine lebenslange Kontraindikation dar. Die alleinige Erhöhung des Lipasewertes ohne entsprechende klinische Symptomatik oder morphologische Auffälligkeiten des Organs rechtfertigt aber nicht die Diagnose einer Pankreatitis [9, 42]. Eine Schwangerschaft stellt keine Kontraindikation für Azathioprin/6-MP dar [232].

Ob die Langzeiteinnahme von Immunsuppressiva das Karzinomrisiko, insbesondere das Lymphomrisiko, tatsächlich wie vermutet erhöht, ist bislang noch nicht geklärt [259].

2.9.4.2 Methotrexat (MTX)

2.9.4.2.1 Anwendung

MTX wird seit den frühen 50er-Jahren zur Therapie von Psoriasis und rheumatoider Arthritis eingesetzt. Erst seit den späten 80er-Jahren wird es auch bei MC verabreicht [259].

Morbus Crohn:

Das Medikament dient als Reservemittel bei einem MC, wenn Kortikosteroide und Azathioprin/6-MP nicht ausreichend wirken bzw. zu starke Nebenwirkungen zeigen. Der Wirkungseintritt erfolgt rascher als bei Azathioprin und 6-MP und schließt sowohl eine Remissionsinduktion, als auch eine Remissionserhaltung ein. Bei einem MC mit Dünndarmbeteiligung ist aufgrund ungenügender Absorption eine parenterale Gabe notwendig [259].

Colitis ulcerosa:

Bei CU-PatientInnen wird MTX nicht verabreicht [259].

2.9.4.2.2 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen umfassen Übelkeit, Appetitlosigkeit, Stomatitis, Durchfall, Kopfschmerzen, Schwindel, Müdigkeit und Stimmungsschwankungen. Eine Folsäure-Substitution verbessert die Verträglichkeit. Bei einer geringen Dosierung wie bei MC oder rheumatoider Arthritis tritt nur selten eine Knochenmarksuppression auf. MTX kann in seltenen Fällen auch opportunistische Infektionen wie Herpes zoster, Pilzinfektionen bzw. eine Infektion mit *Pneumocystis carinii* hervorrufen. Aufgrund der Nebenwirkungen, insbesondere einer dosisabhängigen Hepatotoxizität, sollten unter MTX-Therapie regelmäßige Laborkontrollen erfolgen [259]. MTX ist in der Schwangerschaft streng kontraindiziert, da es abortiv und teratogen wirkt [232].

2.9.5 Infliximab

2.9.5.1 Anwendung

Morbus Crohn:

Infliximab wird bei Erwachsenen und Kindern bei einem therapieresistenten, steroidrefraktären, mittelschweren bis schweren aktiven MC angewandt. Es induziert eine rasche klinische Remission mit Mukosaheilung und einen Fistelschluss. Es wird auch zur Remissionserhaltung infundiert [259]. Die Wirkung von Infliximab hält bei pädiatrischen PatientInnen mit einer Krankheitsdauer von weniger als 2 Jahren länger an als bei pädiatrischen PatientInnen mit einer Krankheitsdauer von mehr als 2 Jahren [266].

Colitis ulcerosa:

Infliximab wird bei erwachsenen PatientInnen mit therapierefraktärer CU eingesetzt [9]. Auch bei pädiatrischen PatientInnen mit therapierefraktärer CU wurde in mehreren kleinen Studien ein guter Effekt nachgewiesen [267, 268], jedoch müssen diese Ergebnisse durch größere Studien bestätigt werden, bevor eine Empfehlung für die Pädiatrie gegeben werden kann [9].

2.9.5.2 Nebenwirkungen

Da es sich um einen chimären Maus-Mensch-Antikörper handelt, kann es zur Bildung humaner antichimärer Antikörper kommen. Die Folgen sind Infusionsreaktionen und Wirkungsverlust des Medikaments bei weiterer Gabe. Eine gleichzeitige Verabreichung von Prednison oder Azathioprin wird empfohlen, da so die Häufigkeit der Entstehung von Antikörpern vermindert wird [1]. Unter Infliximab-Therapie werden vermehrt leichte Infekte der oberen Luftwege und das Auftreten einer aktiven Tuberkulose beobachtet. Vor Therapiebeginn sollte deshalb ein Tuberkulose-Screening stattfinden [259]. Ob das Medikament das Risiko für lymphoproliferative Erkrankungen erhöht, ist noch nicht geklärt [259, 261]. Für die Anwendung von Infliximab in der Schwangerschaft sind die vorliegenden Daten limitiert, doch wurden bisher noch keine negativen Folgen berichtet [232].

2.9.6 Cyclosporin A

Die Zeit bis zum Wirkungseintritt von Cyclosporin beträgt 2 - 3 Wochen und ist damit deutlich kürzer als die bei Anwendung der Thiopurine [259].

2.9.6.1 Anwendung

Morbus Crohn:

Cyclosporin bewirkt bei Crohn-PatientInnen zwar einen Fistelschluss, doch nach Absetzen der Therapie kommt es oft Rezidiven [259].

Colitis ulcerosa:

Der Wirkstoff wird bei schwerer akuter Therapie-refraktärer Colitis ulcerosa eingesetzt. In den meisten Fällen kann eine Colektomie aber nicht verhindert, sondern nur hinausgezögert werden [259].

2.9.6.2 Nebenwirkungen

Bei 20 % der PatientInnen treten Parästhesien auf, bei 50 % eine Hypertrichose. Beides ist nach Beendigung der Therapie reversibel. Eine z. T. irreversible Nierenschädigung entsteht durch Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen. Bei 30 % der PatientInnen wirkt Cyclosporin aufgrund einer Cholestase hepatotoxisch. Infektionen sind bei einer niedrigen Dosierung selten. Das Risiko für maligne Lymphome ist unter Cyclosporin-Therapie leicht erhöht [259].

2.9.7 Experimentelle Therapien

Für den Einsatz experimenteller Therapien wie Probiotika, Thalidomid, Antikörper wie Adalimumab, Nustalimumab bzw. CDP571, Tacrolimus, Helminthen und Weihrauch wird derzeit keine Empfehlung abgegeben. Bislang fehlen hinreichende Studien an Kindern oder es konnte keine bzw. keine signifikant bessere Wirkung gegenüber herkömmlichen Therapien nachgewiesen werden [1, 9, 120, 121, 232].

2.9.8 Ernährungstherapie

Wachstumsverzögerung, verzögerte Pubertätsentwicklung und Malnutrition bei einem MC stehen mit der Entzündungsaktivität in engem Zusammenhang. Von der entzündeten Darmschleimhaut werden Zytokine freigesetzt, die einerseits die Entzündung unterhalten und andererseits einen direkten wachstumshemmenden Effekt haben, da sie in der Leber die Bildung des Insulin Like Growth Factor 1 (IGF 1) hemmen. IGF 1 ist für den Einfluss des Wachstumshormons auf das Knochenwachstum verantwortlich [197].

2.9.8.1 Wirkungsmechanismus

Die Wirksamkeit der enteralen Ernährung als primäre Therapie des aktiven MC wurde zufällig entdeckt, als erwachsene PatientInnen präoperativ zur Verbesserung des Ernährungszustandes parenteral oder enteral mit elementarer Diät behandelt wurden [269]. Die Ernährungstherapie bewirkt einen Abfall der Zytokinproduktion in der

Darmschleimhaut [270] und hat daher einen positiven Einfluss auf den intestinalen Entzündungsprozess, die Darmpermeabilität und den intestinalen Proteinverlust [271]. Sie hilft auch dabei, einen Gewichts- und Wachstumsrückstand aufzuholen [272]. Im Gegensatz zur Kortikosteroidtherapie wurde bei der Ernährungstherapie eine makroskopische und histologische Schleimhautheilung beobachtet [270].

Die Ernährungstherapie ist eine ausschließliche Therapie, die bis zu 12 Wochen dauert. In dieser Zeit dürfen keine zusätzlichen Nahrungsmittel konsumiert werden. Nur Wasser und zuckerfreier Kaugummi sind erlaubt [273]. Polymere Diäten werden aufgrund des besseren Geschmacks und der höheren Energiedichte wesentlich besser akzeptiert als elementare und semielementare Diäten, sodass eine orale Zufuhr ohne Sonde viel öfter möglich ist [273].

2.9.8.2 Indikationen und Kontraindikationen

Die ausschließliche Ernährungstherapie mit flüssiger definierter Formulanahrung (elementare, semielementare oder nährstoffdefinierte Diät) kann sowohl bei der Erstmanifestation, als auch beim Rezidiv eines MC gegeben werden [273].

Als Kontraindikationen einer ausschließlichen oralen Ernährungstherapie gelten hochgradige Stenosen, Ileus und toxisches Megacolon [274].

2.9.8.3 Wirksamkeit bei pädiatrischen und erwachsenen PatientInnen

Bei Erwachsenen sind enterale Diäten als Monotherapie einer Steroidmedikation unterlegen [275]. Bei Kindern jedoch sind sie der Kortikosteroidgabe ebenbürtig [276]. Auch die Krankheitsdauer spielt beim Therapieerfolg eine Rolle. Neu diagnostizierte pädiatrische PatientInnen weisen unter Ernährungstherapie eine Remissionsrate von 83 % im Vergleich zu 50 % bei einem Rezidiv auf [277].

2.10 Komplikationen und Prognose

Die Mortalität von CED-PatientInnen ist im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht. Die Prognose hängt wesentlich von einer frühzeitigen Diagnose und Therapie der krankheitsassoziierten Komplikationen ab [1, 278].

2.10.1 Toxisches Megacolon (TM)

Das toxische Megacolon (TM) ist eine seltene, aber lebensbedrohliche Komplikation einer Colitis. Es kann sowohl bei CED, als auch bei enteralen Infektionen auftreten. Stickstoffmonoxid und Interleukine scheinen bei der Entstehung eine zentrale Rolle zu spielen. 1 - 2,5 % der PatientInnen mit CU und 4,4 - 6,3 % mit MC entwickeln in ihrem Krankheitsverlauf ein toxisches Megacolon [279]. Ein TM kann in jedem Alter auftreten und zeigt sich vor allem während eines fulminanten Schubs [280]. Es kommt zu einer massiven Distension des Abdomens aufgrund einer Dilatation des Colons, Fieber > 38 °C, Schüttelfrost, abdominellen Krämpfen, Hypotonie, Tachykardie > 120/min, einer (blutigen) Diarrhö oder einer verminderten Darmmotilität [280, 281]. Im Laborbefund zeigt sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung, eine Hypokaliämie und eine Hypoalbuminämie [281]. In bildgebenden Verfahren wie Röntgen oder CT hat das dilatierte Colon bei Erwachsenen einen Durchmesser über 6 cm. Im CT werden auch Perforationen und Abszesse sichtbar [281]. Zusätzlich zur intensivmedizinischen Überwachung mit parenteraler Ernährung, Elektrolyt- und Flüssigkeitssubstitution werden Kortikosteroide sowie Antibiotika für den Fall einer Perforation verabreicht [280]. Spezielle Lagerungstechniken [282], hyperbarer Sauerstoff [283] oder endoskopische Dekompression [284] zählen nicht zu den allgemein empfohlenen Standardtherapieverfahren [281]. Zu den absoluten Indikationen für eine (sub)totale Colektomie zählen progressive Dilatation, nicht beherrschbare Blutung und Perforation [280]. Die Mortalität des TM schwankt zwischen 7 % und 80 %, wobei die Prognose bei früher elektiver Colektomie deutlich besser ist als bei später Notfallscolectomie oder Perforation [281].

2.10.2 Osteopenie

Eine Osteopenie ist nicht nur bei Erwachsenen, sondern auch bei pädiatrischen CED-PatientInnen ein häufiges Problem. Die zugrunde liegenden Prozesse sind immer noch nicht ganz geklärt, aber in Verdacht stehen Steroide [285], proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-6 oder IF- γ [286] sowie eine veränderte Osteoblasten- oder Osteoklastenaktivität [285]. Die Knochendichte sollte bei Kindern mit CED insbesondere bei Steroid-Einnahme durch Messung des T-Wertes an der Lendenwirbelsäule mittels DEXA (Dual-Energy X-ray Absorptiometry) regelmäßig kontrolliert werden [232, 285]. Dabei werden alters- und geschlechtsspezifische Normwerte berücksichtigt. Bei der DEXA-Methode kann es zu Fehleinschätzungen kommen, wenn Kinder eine Wachstumsretardierung aufweisen [287, 288].

Eine weitere und neuere Methode der Knochendichtemessung stellt die Messung mittels Ultraschall dar. Die Vorteile liegen in den niedrigen Kosten, der einfachen Anwendung, der Abwesenheit von Röntgenstrahlen und der Mobilität der Geräte. Bei der Anwendung von DEXA liegt die Strahlenbelastung zwischen 0,08 und 31 μ Sv, bei der Knochendichtemessung mittels CT zwischen 50 und 100 μ Sv. Aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung eignet sich der Ultraschall besonders gut für pädiatrische PatientInnen. Gemessen wird je nach Ultraschallgerät an den proximalen Phalangen, dem Calcaneus, der Tibia, dem Radius oder den Metatarsalknochen. Als Kontaktmedium dient Wasser, Gel oder Alkohol. Die Sensitivität des Ultraschalls ist mit der Sensitivität von DEXA vergleichbar. Es ist noch die Erstellung großer Datenbanken mit Referenzwerten für Kinder aller Altersstufen notwendig, um die Messergebnisse korrekt interpretieren zu können [289].

2.10.3 Pouchitis und Pouch failure

Nach einer Colektomie wird operativ eine direkte Verbindung zwischen Ileum und Anus geschaffen. Der Pouch (englisch: Beutel, Tasche) ist ein künstlich aus Dünndarmschlingen geformtes Reservoir, das den flüssigen Darminhalt sammelt und die direkte Entleerung hinauszögert. Unter einer Pouchitis versteht man das Wiederaufflammen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung in der ileoanalen Pouchanlage. Die Entzündung kann akut, akut-rezidivierend oder chronisch verlaufen

[290]. Das Risiko für das Auftreten einer Pouchitis beträgt lt. Meagher et al. nach einem Jahr 18 % und nach 10 Jahren 48 % [291]. Es ist bei extraintestinalen Manifestationen erhöht und lässt den Schluss auf einen gemeinsamen Pathomechanismus zu [292, 293]. Wird bei Vorliegen einer klinischen Symptomatik keine Entzündung gefunden, spricht man von einem irritablen Pouch-Syndrom [294]. Eine Pouchitis wird mit Antibiotika (Metronidazol oder Ciprofloxacin) behandelt. Auch Budesonid oder 5-ASA können lokal angewandt werden. Probiotika [295] stellen eine weitere Therapieoption dar [290].

Die Wahrscheinlichkeit eines Pouch failure, z. B. durch Ischämie, chronische Sepsis, einen nicht erkannten M. Crohn, rezidivierende Beckenabszesse, erhöhte Stuhlfrequenz, Inkontinenz, Reizung des Perineums, Fisteln, Strikturen oder Pouchitis beträgt nach einem Jahr 2 % und nach 10 Jahren 9 % [291].

2.10.4 Malignome

Ein weiteres Problem stellt die Malignomentwicklung im Rahmen einer CED dar, die durch chromosomale Instabilität, Mikrosatelliteninstabilität und Hypermethylierung zustande kommt [296]. Am häufigsten ist bei einer CU das Colon betroffen [296-299], in seltenen Fällen auch der Pouch [300] oder die verbliebene Rektumschleimhaut nach Pouchanlage [301].

Die Wahrscheinlichkeit, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, beträgt bei CU-PatientInnen ca. 2 % nach einer Krankheitsdauer von 10 Jahren, 8 % nach 20 Jahren und 18 % nach 30 Jahren [297]. Eine Pancolitis bringt ein höheres Risiko als eine linksseitige Colitis oder Proktitis mit sich [298].

Eine CU mit PSC geht vermehrt mit einem Cholangiokarzinom einher, während das Risiko für ein Bronchialkarzinom vermindert ist [299].

Ein M. Crohn begünstigt in seltenen Fällen das Auftreten von Adenokarzinomen des Dünndarms [296, 302] bzw. Rektum- oder Analkarzinomen [303].

Um Karzinome frühzeitig zu erkennen, wird eine regelmäßige endoskopische Überwachung mit Stufenbiopsien in der Remissionsphase empfohlen. Bei PatientInnen mit (sub-)totaler CU, die seit mehr als 8 Jahren besteht, oder linksseitiger Colitis seit über 15 Jahren sollte eine jährliche Kontrolle erfolgen. Nach subtotaler Colektomie sind regelmäßige Rektoskopien angezeigt [304]. Sulfasalazin [305] und Ursodesoxycholsäure (UDCA) [306] vermindern das Risiko für colorektale Karzinome bei CU.

2.11 Aktivitätsindices

1976 präsentierte die National Cooperative Crohn's Disease Study Group den acht Variablen enthaltenden Crohn's Disease Activity Index (CDAI) nach Best et al. [307]. Seither wurden zahlreiche Aktivitätsindices für Erwachsene entwickelt, die aber für die Pädiatrie nicht geeignet sind. Speziell für die Kinderheilkunde adaptiert sind der Pediatric Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) von Harms et al. [308], welcher im deutschen Sprachraum verwendet wird, und der PCDAI von Hyams et al. [309], der in den angloamerikanischen Ländern und zunehmend auch im deutschen Sprachraum Anwendung findet.

2.11.1 Aktivitätsindex nach Harms

Der PCDAI nach Harms et al. wurde in den 1990er Jahren entwickelt. Der Studiengruppe gehörten ExpertInnen von 17 pädiatrischen Gastroenterologie-Zentren aus Deutschland und der Schweiz an [308].

Zur Berechnung des Index werden Appetit (1= gut, 2 = mittelmäßig, 3 = schlecht), Anzahl der Stühle pro Woche, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), Serumeisen, α_2 -Globulin und Anteil der stabkernigen Granulozyten herangezogen [308].

Der Index erfasst Änderungen der Krankheitsaktivität und beruht auf einer ausgewogenen Kombination von Laborparametern und klinischen Symptomen. Das Körpergewicht wurde nicht in den Index einbezogen, da Gewichtskontrollen in unterschiedlich großen Abständen erfolgen. Es ist aber als zusätzliches Kriterium zu beachten. Steigt die Krankheitsaktivität, so sinkt das Körpergewicht und umgekehrt [308].

$$\begin{aligned} \text{PCDAI} &= 49,7 \text{ (Koeffizient)} \\ &+ 20,2 \times \text{Appetit (1,2,3)} \\ &+ 2,4 \times \text{Anzahl der Stühle pro Woche} \\ &+ 0,8 \times \text{BSG} \\ &- 0,3 \times \text{Serumeisen } (\mu\text{g/dl}) \\ &+ 4,1 \times \alpha_2\text{-Globulin (\% des gesamten Serumproteins)} \\ &+ 1,3 \times \text{Stabkernige (\% der Leukozyten)} \end{aligned}$$

Ein PCDAI zwischen 100 und 350 Punkten spiegelt einen aktiven MC wieder. Eine geringgradige Aktivität liegt bei < 150 , eine mittelgradige bei $150 - 220$ und eine hochgradige bei > 220 [308].

2.11.2 Aktivitätsindex nach Hyams

Der Aktivitätsindex nach Hyams et al. bezieht die Anamnese (Bauchschmerzen, Stuhlfrequenz, Stuhlbeschaffenheit, Hämatochezie und generelles Wohlbefinden) mit 30 % ein. Auf die Laborparameter Hämatokrit, BSG und Albumin entfallen 20 %, auf Gewichtsveränderungen und Wachstumsgeschwindigkeit ebenfalls 20 %. Den restlichen 30 % entsprechen die Palpation des Abdomens, perianale Läsionen und extraintestinale Manifestationen [309].

Der Schweregrad wird durch ein Punktesystem ermittelt und erstreckt sich von 0 bis 100. Was die einzelnen Parameter betrifft, steht 0 für keine Beschwerden, 5 für eine leichte und 10 für eine schwere Symptomatik. Für Hämatokrit und BSG können maximal je 5 Punkte vergeben werden [309]. Ein PCDAI < 10 zeigt eine inaktive Erkrankung an, während ein Wert von 30 den Übergang von einer moderaten zu einer schweren entzündlichen Aktivität repräsentiert [310].

Die Vorteile des Aktivitätsindex nach Hyams et al. liegen in der einfachen Anwendbarkeit, der Berücksichtigung der Wachstumsgeschwindigkeit und der Einbeziehung objektiver Laborparameter als Ergänzung zur subjektiven Anamnese [309]. Obwohl der PCDAI die Wachstumsgeschwindigkeit einbezieht, eignet er sich auch zur Erfassung kurzfristiger Änderungen, z. B. zur Überprüfung des Therapieerfolgs [311]. Dieser ist bei einem Absinken des Gesamtwerts um 12,5 Punkte gewährleistet [310].

3 PatientInnen-Analyse

3.1 Ziel der Arbeit

Ziel dieser Arbeit ist es, die Erstmanifestation der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendalter im Hinblick auf Anamnese, Art und Auftreten der Erstsymptome, physikalischen Status, Laborparameter und bildgebende Verfahren retrospektiv zu erfassen und im Vergleich mit der Literatur zu diskutieren.

3.2 Auswahl der PatientInnen

Im Zeitraum 1992 bis 2005 wurden an der pädiatrischen Gastroenterologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz 64 CED-PatientInnen bis zum Alter von 19 Jahren neu diagnostiziert. Da bis 2004 nur eine Gastroenterologin in Zusammenarbeit mit Endoskopikern der Abteilung für Innere Medizin diese PatientInnen betreute, wurden 4 PatientInnen von 2005, welche von einem neuen Team diagnostiziert und behandelt wurden, nicht inkludiert, um die Einheitlichkeit der Studie zu wahren.

Weil es sich bei der Universitätsklinik für Kinderheilkunde z. T. um ein Erstversorgungskrankenhaus mit nicht vorselektiertem PatientInnengut handelt, wurde bei manchen PatientInnen zunächst abgewartet und nicht sofort eine Endoskopie angestrebt.

3.3 Die Diagnosekriterien der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz im Vergleich mit den Porto-Kriterien

Dieses Kapitel gewährt einen Überblick darüber, welche Parameter im Zuge dieser Arbeit ausgewertet wurden und vergleicht sie mit den 2005 publizierten Porto-Kriterien der IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) [10].

Da die Porto-Kriterien sehr allgemein gehalten sind und bis auf eine Tabelle für Endoskopie und Histologie kaum konkrete oder detaillierte diagnostische Hinweise geben, kann sich der hier gebotene Vergleich ebenfalls nur auf eine Übersicht beschränken.

Die Diagnosemethoden an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz (s. u.) entsprachen bereits 1992 weitestgehend den eingeforderten Porto-Kriterien.

3.3.1 Anamnese

3.3.1.1 Anamnese in den Porto-Kriterien

Den Porto-Kriterien entsprechend liegt der Verdacht auf eine CED dann vor, wenn über vier Wochen persistierend oder innerhalb von 6 Monaten mehr als zwei Episoden mit Bauchschmerzen, Diarrhö, Hämatochezie und Gewichtsverlust auftreten. Auch Krankheitsgefühl, Fieber, Wachstumsretardierung, Pubertas tarda, sekundäre Amenorrhö, Unterernährung, Übelkeit, Erbrechen, perianale Läsionen und extraintestinale Manifestationen wie psychiatrische Symptome, Arthropathien, Erythema nodosum oder aber eine positive Familienanamnese können auf eine CED hinweisen [10].

3.3.1.2 Anamnese für den PCDAI nach Harms

Der im deutschen Sprachraum verwendete pädiatrische MC-Aktivitätsindex (Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) nach Harms et al. beinhaltet die Anamnese betreffend nur die Anzahl der Stühle innerhalb der letzten Woche [308].

3.3.1.3 Anamnese für den PCDAI nach Hyams

Der im angloamerikanischen Sprachraum angewandte pädiatrische MC-Aktivitätsindex nach Hyams et al. bezieht anamnestisch Bauchschmerzen, Anzahl der Stühle/Tag und Wohlbefinden innerhalb der letzten Woche ein [309].

3.3.1.4 Anamnese an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz

Die Analysekriterien an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz decken sich größtenteils mit den in Kap. 3.3.1.1 angeführten Porto-Kriterien [10] und beinhalten anamnestisch:

- positive Familienanamnese
- Z. n. Appendektomie

und die körperlichen Symptome bzw. Untersuchungsbefunde:

- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen/Tenesmen
- Durchfall
- Übelkeit/Erbrechen
- Gewichtsverlust
- Hämatochezie
- Fieber
- orale und perianale Fisteln
- retrosternale Beschwerden/Schluckbeschwerden
- orale Läsionen
- perianale Erosionen/Fissuren/Ulzerationen
- perianale/gluteale Abszesse
- extraintestinale Manifestationen im Sinne einer Hautbeteiligung
- extraintestinale Manifestationen im Sinne einer Gelenkbeteiligung
- extraintestinale Manifestationen im Sinne einer Augenbeteiligung
- primäre Amenorrhö
- sekundäre Amenorrhö
- PSC
- Thrombose
- Pankreatitis

sowie die pathologischen Laborwerte

- Anämie
- erhöhte Entzündungsparameter
- erhöhte Transferasen

Über die Porto-Kriterien hinaus wurden an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz auch die Symptome Müdigkeit, Appetitlosigkeit, orale Läsionen, retrosternale Beschwerden, Schluckbeschwerden und pathologische Laborbefunde in der Krankengeschichte berücksichtigt.

Nicht einbezogen wurden psychische Störungen, welche auch in den Porto-Kriterien nicht näher definiert sind.

3.3.2 Physikalischer Status

3.3.2.1 Physikalischer Status in den Porto-Kriterien

Die AutorInnen der Porto-Kriterien befürworten laufende Kontrollen von Größe und Gewicht einschließlich der Bestimmung des Standard-Deviation-Scores (z-Scores). Aufzeichnungen vor Krankheitsbeginn helfen bei der Feststellung eines Gewichtsverlusts bzw. eines Wachstumsstillstands. Größe und Gewicht der Eltern dienen der Berechnung von Zielgröße und späterem Gewicht des Kindes. Zur Beurteilung des Pubertätsverlaufs werden die Tanner-Stadien, die sich an externen Geschlechtsmerkmalen wie weiblicher Brust, Geschlechtsorganen und Entwicklung des Schamhaarwuchses orientieren, empfohlen [10].

Bei der Erhebung des physikalischen Status sollte auf Blässe, Trommelschlägelfinger, Lippenschwellung, Gingivahyperplasie, orale Aphthen, Vitiligo, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Arthralgien, Arthritiden, Abwehrspannung, Druckschmerz und Resistenzen bei der Palpation des Abdomens bzw. Organomegalie besonderes Augenmerk gelegt werden [10].

3.3.2.2 Physikalischer Status an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz

In dieser Dissertation wurden Größe und Gewicht bei Diagnosestellung, Standard Deviation Score bzw. Gewichtsverlust angegeben. Die Gewichts- und Längendaten wurden aus dem Mutter-Kind-Pass und den Protokollen des/der behandelnden Arztes/Ärztin entnommen. Größe und Gewicht der Eltern wurden nicht routinemäßig festgehalten, sodass es hierfür unvollständige Daten gibt. In den PatientInnen-Akten wurde der Pubertätsstatus mit „altersentsprechend“ oder „verzögert“ dokumentiert, die Tanner-Stadien aber nicht angegeben.

Im konkreten werden in der vorliegenden Dissertation die folgenden Punkte des physikalischen Status bzw. folgende Symptome bei Diagnosestellung ausgearbeitet:

- Größe
- Gewicht bzw. Gewichtsverlust
- Müdigkeit
- Appetitlosigkeit
- Bauchschmerzen/Tenesmen
- Durchfall
- Übelkeit/Erbrechen
- Hämatochezie
- Fieber
- orale und perianale Fisteln
- retrosternale Beschwerden/Schluckbeschwerden
- orale Läsionen
- perianale Erosionen/Fissuren/Ulzerationen
- perianale/gluteale Abszesse
- extraintestinale Manifestationen im Sinne einer Hautbeteiligung
- extraintestinale Manifestationen im Sinne einer Gelenkbeteiligung
- extraintestinale Manifestationen im Sinne einer Augenbeteiligung
- primäre Amenorrhö
- sekundäre Amenorrhö
- PSC

- Thrombose
- Pankreatitis

3.3.3 Laborparameter

3.3.3.1 Laborparameter in den Porto-Kriterien

Bei den Laborparametern werden in den Porto-Kriterien Blutbild, Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Harnstoff, Kreatinin, Albumin, Serumeiweißelektrophorese, Transaminasen, ASCA (Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae*), ANCA (anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper) und für bestimmte Indikationen ein Zöliakie-Screening angeführt. Mit Hilfe einer Stuhluntersuchung sollte eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden [10].

3.3.3.2 Laborparameter des PCDAI nach Harms

Der pädiatrische Aktivitätsindex nach Harms et al. verwendet von den Laborparametern her BSG, Serumeisen, α_2 -Globulin und Anteil der stabkernigen Granulozyten (siehe auch Kap. 2.9) [308].

3.3.3.3 Laborparameter des PCDAI nach Hyams

Der pädiatrische Aktivitätsindex nach Hyams et al. bezieht von den Laborparametern her BSG, Hämatokrit und Albumin ein [309].

3.3.3.4 Laborparameter an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz

Von der umfangreichen Labordiagnostik an unserer Klinik wurden folgende Parameter zur Analyse ausgewählt, da sie für die Diagnose einer CED essentiell sind und z. T. auch zur Berechnung der Aktivitätsindices nach Harms [308] und Hyams [309] dienen:

1. Thrombozyten
2. Leukozyten
3. stabkernige Granulozyten in %
4. Hämoglobin (Hb)
5. MCV (Mean Cellular Volume, mittleres Zellvolumen der Erythrozyten)
6. BSG nach 1 Stunde
7. CRP (C-reaktives Protein)
8. saures α 1-Glykoprotein (Orosomukoid)
9. Albumin
10. α 2-Globulin (nach Serumeiweißelektrophorese)
11. Serumeisen
12. Transferrin
13. Transferasen (ASAT = Aspartat-Aminotransferase = GOT, ALAT = Alanin-Aminotransferase = GPT, GGT = Gamma-Glutamyl-Transferase)
14. Stuhluntersuchung

An der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz wird seit 2005 bei Verdacht auf eine CED auch ein Zöliakie-Screening durchgeführt. ASCA und ANCA wurden bis 2005 nicht bestimmt, da entsprechende Studien fehlten. Die Werte für Harnstoff und Kreatinin liegen zwar vor, jedoch habe ich die beiden Parameter nicht einbezogen, da sie in der primären Diagnosestellung keinen Hinweis auf eine CED bieten.

Die BSG wurde an unserer Klinik nach einer Stunde und nach zwei Stunden abgelesen. Da aber für die Berechnung des PCDAI nach Harms [308] und Hyams [309] nur der Wert nach einer Stunde maßgeblich ist, wurde der 2-Stunden-Wert in dieser Dissertation auch nicht berücksichtigt.

Infektiöse Ursachen der Beschwerden wurden durch meist drei Stuhluntersuchungen auf Yersinien, Campylobacter, E. coli, Salmonellen, Clostridium difficile, Staph. aureus, Amöben, Wurmeier und Viren (Rotaviren, Adenoviren, Noroviren) ausgeschlossen.

3.3.4 Endoskopie und Histologie

3.3.4.1 Endoskopie und Histologie in den Porto-Kriterien

In den Porto-Kriterien wird darauf hingewiesen, dass bei einer endoskopischen Untersuchung stets auch das terminale Ileum zu intubieren ist und Stufenbiopsien zu entnehmen sind. Eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) einschließlich Biopsieentnahme ist in allen Fällen angezeigt, unabhängig davon, ob Beschwerden bestehen oder nicht. Optional kann auch eine Videokapsel-Endoskopie durchgeführt werden, da mit ihrer Hilfe Dünndarmläsionen sichtbar werden, die sich einer Endoskopie entziehen und auch radiologisch nicht zu entdecken sind [10].

3.3.4.2 Endoskopie und Histologie an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz

Bei den PatientInnen unserer Klinik wurde seit 1992 eine Intubation des terminalen Ileums routinemäßig angestrebt und ebenso die Entnahme von Stufenbiopsien. Eine ÖGD wurde bis 2001 nur bei Beschwerden durchgeführt. Die Videokapselendoskopie kam bei unseren PatientInnen nicht zum Einsatz.

3.3.5 Radiologie

3.3.5.1 Radiologie in den Portokriterien

Bei einem MC sollte auf alle Fälle eine Magen-Darm-Passage oder ein Enteroklysmen durchgeführt werden, da der Dünndarm betroffen sein kann, auch wenn das terminale Ileum endoskopisch unauffällig ist. Mit Hilfe bildgebender Verfahren können Ausdehnung von Schleimhaut-Veränderungen bzw. Komplikationen wie Stenosen, Strikturen und Fisteln sichtbar gemacht werden. Ein Barium-Kontrasteinlauf ist nur bei einer endoskopisch unüberwindbaren Stenose angezeigt. Der Ultraschall ist eine

nichtinvasive Diagnosemethode, die Darmwandverdickungen, aber keine Schleimhaut-Veränderungen aufzeigt [10].

Die Leukozyten-Szintigraphie wird in den Porto-Kriterien aufgrund unzureichender Sensitivität nicht empfohlen. Für Gadolinium-Magnetresonanztomographie und MR-Enteroklysma fehlten 2005 noch entsprechende Studien an Kindern, weshalb diese Untersuchungsverfahren nicht in die Porto-Kriterien aufgenommen wurden [10].

3.3.5.2 Radiologie an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz

Die Analyse beinhaltet all jene Untersuchungsverfahren, die im Rahmen der CED-Erstdiagnostik an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz durchgeführt wurden. Dazu gehören u. a. Sonographie und Dünndarmdoppelkontrast (DDK) nach Sellink mit liegender Sonde am Treitz-Band. 2003 löste das MR-Sellink den DDK ab. Ein kontrastmittelverstärktes CT von Abdomen und Becken kommt bei Verdacht auf Abszesse, Fisteln und Perforationen zum Einsatz. Ein MR des Beckenbodens wird bei ausgeprägten Analfisteln durchgeführt. Bei Verdacht auf eine primär PSC erfolgen endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie (ERCP) und Leberbiopsie. Die Magnetresonanztomographie (MRCP) wird bei Kindern mit PSC ab 8 Jahren als Ausgangsbefund für Verlaufskontrollen herangezogen. Die Leukozytenszintigraphie kommt in Ausnahmefällen zum Einsatz, wenn andere bildgebende Verfahren nicht durchführbar sind.

3.3.6 Definitive Diagnose an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz

Die Diagnose CED wurde nach Zusammenschau von Anamnese, physikalischem Status und Laborwerten dringend verdächtig und durch Endoskopie, Histologie und Radiologie gesichert. Das angegebene Datum der Diagnosstellung ist der Tag, an dem alle Untersuchungen, die zur Diagnose führten, abgeschlossen waren.

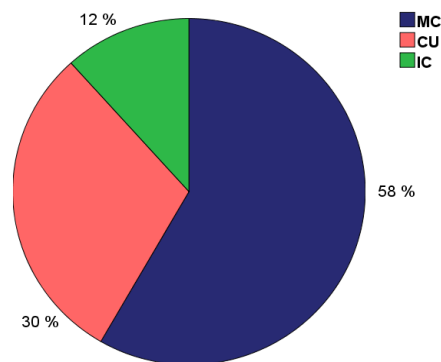
3.4 Ergebnisse der Datenerhebung

3.4.1 Zahl der CED-PatientInnen

Im Zeitraum 1992 bis 2005 wurden an der Gastroenterologie der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz 64 CED-PatientInnen im Alter bis 19 Jahre primär diagnostiziert. Von diesen 64 wurden letztendlich 60 aus den in Kapitel 3.2 genannten Gründen in die vorliegende Studie inkludiert.

3.4.2 Verteilung zwischen MC, CU und IC

Von den 60 CED-PatientInnen insgesamt entfielen bei Diagnosestellung auf MC 35 (58 %), auf CU 18 (30 %) und auf IC 7 (12 %).



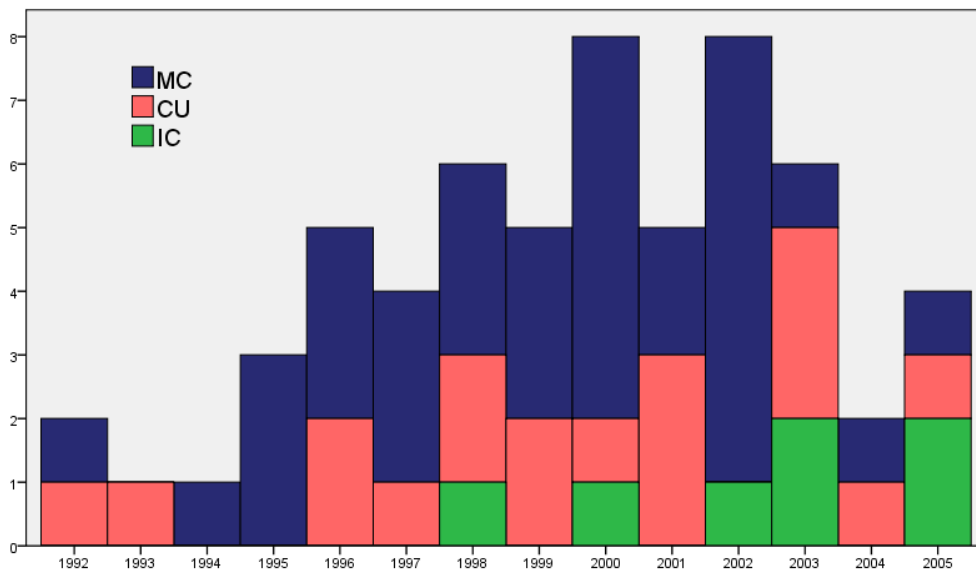
Grafik 1: %-Verteilung von MC, CU und IC

3.4.3 Tendenz der IC

Bei 4 PatientInnen tendierte die IC von Anfang an zur CU, bei einer Patientin zum MC und bei einem Patienten konnte keine Tendenz festgestellt werden.

3.4.4 Neu diagnostizierte Fälle pro Jahr

Grafik 2 bietet eine Übersicht über die Anzahl der neu diagnostizierten CED-Fälle pro Jahr. Die meisten neuen CED-PatientInnen, nämlich 8 pro Jahr, wurden 2000 und 2002 registriert, die wenigsten hingegen 1993 und 1994. Zwischen 1992 und 1997 traten keine IC-Fälle auf.



Grafik 2: Anzahl der neu diagnostizierten CED-Fälle pro Jahr

3.4.5 Änderung der ursprünglichen Diagnose

Bei 2 Patientinnen kam es im späteren Krankheitsverlauf zu einer Änderung der ursprünglichen Diagnose. Bei einer wurde nach Auftreten eines Epitheloidzellgranuloms im terminalen Ileum die Diagnose nach 6 Monaten von CU auf MC geändert. Bei der anderen wurde die Diagnose einer IC nach einem eindeutigen makroskopischen und histologischen Befund nach 33 Monaten auf CU geändert. Ausgewertet wurden die beiden Patientinnen mit der neuen Diagnose.

3.4.6 Geschlecht

Mit 30 männlichen Patienten und 30 weiblichen Patientinnen war die Verteilung der CED zwischen den beiden Geschlechtern gleich. Auf den MC bezogen betrug das Verhältnis männlich:weiblich 18:17 (M:F Ratio 1,06), bei der CU 8:10 (M:F Ratio 0,8) und bei der IC 4:3 (M:F Ratio 1,33).

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
männlich	18 (51 %)	8 (44 %)	4 (57 %)	30 (50%)
weiblich	17 (49 %)	10 (56 %)	3 (43 %)	30 (50 %)

Tab. 3: Verteilung von MC, CU und IC zwischen den Geschlechtern

3.4.7 Alter

3.4.7.1 Alter bei Auftreten der Erstsymptome

Der Median für das Auftreten der Erstsymptome lag bei 12,4 Jahren (Min. 1,2 und Max. 18,3). Für den MC betrug der Median 12,8 (Min. 2,6 und Max. 18,3), für die CU 10,5 (Min. 1,2 und Max. 15,4) und für die IC 11,9 (Min. 4,0 und Max. 16,1).

Zur Analyse der Altersverteilung wurden die PatientInnen 6 Gruppen zugeordnet (siehe Tab. 4). Gruppe 1 umfasst 0 - 3 Jahre, Gruppe 2: 3 - 6 Jahre, Gruppe 3: 6 - 9 Jahre, Gruppe 4: 9 - 12 Jahre, Gruppe 5: 12 - 15 Jahre und Gruppe 6: 15 - 19 Jahre.

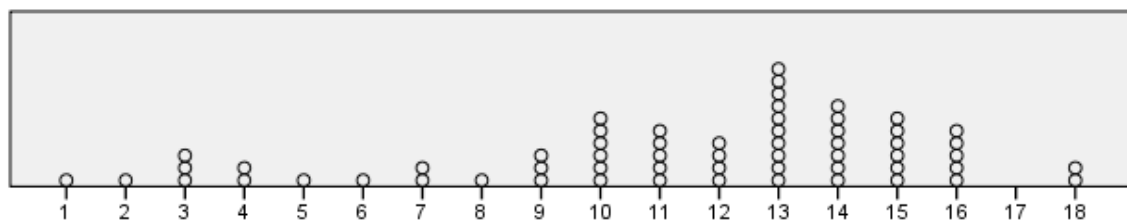
Bei den meisten CED-PatientInnen (35 %) traten die ersten Symptome im Alter zwischen 12 und 15 Jahren auf. Auf Platz zwei liegt die Gruppe 4 (9 - 12 Jahre) mit 23 % und auf Platz drei die Gruppe 6 (15 - 19 Jahre) mit 20 %.

Trennt man MC, CU und IC so zeigt sich, dass die Erstsymptome von MC und CU am häufigsten in der Altersgruppe von 12 bis 15 Jahren auftreten. Eine IC manifestiert sich am öftesten zwischen 9 und 12 Jahren.

	Alter	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Gruppe 1	0 - 3 J.	1 (3 %)	3 (17 %)	0	4 (7 %)
Gruppe 2	3 - 6 J.	1 (3 %)	2 (11 %)	1 (14 %)	4 (7 %)
Gruppe 3	6 - 9 J.	1 (3 %)	4 (22 %)	0	5 (8 %)
Gruppe 4	9 - 12 J.	11 (31 %)	0	3 (43 %)	14 (23 %)
Gruppe 5	12 - 15 J.	14 (40 %)	6 (33 %)	1 (14 %)	21 (35 %)
Gruppe 6	15 - 19 J.	7 (20 %)	3 (17 %)	2 (29 %)	12 (20 %)
		35 (58 %)	18 (30 %)	7 (12 %)	60 (100 %)

Tab.: 4: Altersverteilung der Erstsymptome bei MC, CU und IC

Die genaue Altersverteilung bei Auftreten der ersten Symptome, für alle CED-PatientInnen gemeinsam genommen, ist Grafik 3 zu entnehmen. Da das Alter in ganzen Zahlen angegeben wird, wurde bis zur Kommastelle 4 abgerundet, darüber aufgerundet.



Grafik 3: Alter aller CED-PatientInnen bei Auftreten der Erstsymptomatik

3.4.7.2 Alter bei dringendem Verdacht auf eine CED

Bei vier PatientInnen fiel der dringende Verdacht auf eine CED nicht mit der Diagnosestellung zusammen. In der Diskussion werden die Gründe dafür eingehend besprochen.

Die jüngste Patientin war bei dringendem Verdacht auf eine CED 2,8 Jahre alt, der älteste Patient 18,5. Der Median betrug 13,1 Jahre.

Der Verdacht auf einen MC war im Median mit 13,5 Jahren (Min. 3,1 und Max. 18,5) gegeben, auf eine CU mit 10,7 (Min. 2,8 und Max. 15,9) und auf eine IC mit 12,4 Jahren (Min. 4,2 und Max. 17,1).

3.4.7.3 Alter bei Diagnosestellung

Das angegebene Alter bei Diagnosestellung bezieht sich auf die Diagnose der CED. Bei zwei PatientInnen wurde später die ursprüngliche Diagnose geändert, worauf in Kapitel 3.4.5 gesondert eingegangen wurde.

Die jüngste Patientin war bei Diagnosestellung 2,8 Jahre alt, der älteste Patient 18,5. Der Median betrug 13,3 Jahre.

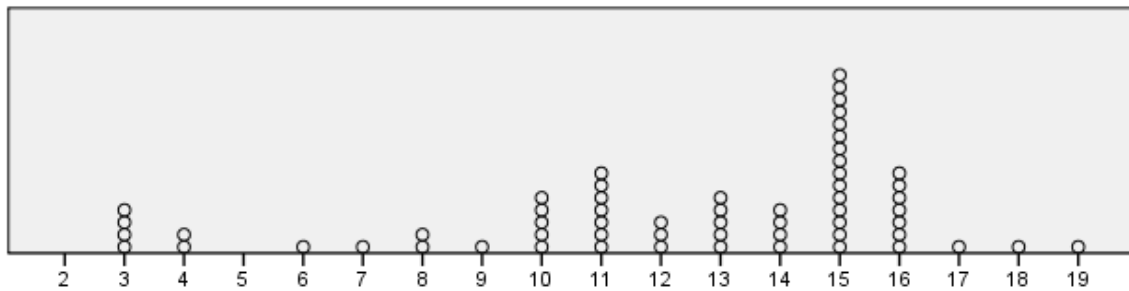
Ein MC wurde im Median mit 13,7 Jahren (Min. 3,1 und Max. 18,5) diagnostiziert, eine CU mit 11,6 Jahren (Min. 2,8 und Max. 15,9) und eine IC mit 12,4 Jahren (Min. 4,2 und Max. 17,1).

	Alter	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Gruppe 1	0 - 3 J.	0	1 (6 %)	0	1 (2 %)
Gruppe 2	3 - 6 J.	1 (3 %)	3 (17 %)	1 (14 %)	5 (8 %)
Gruppe 3	6 - 9 J.	2 (6 %)	3 (17 %)	0	5 (8 %)
Gruppe 4	9 - 12 J.	9 (26 %)	2 (11 %)	2 (29 %)	13 (22 %)
Gruppe 5	12 - 15 J.	13 (37 %)	5 (28 %)	1 (14 %)	19 (32 %)
Gruppe 6	15 - 19 J.	10 (29 %)	4 (22%)	3 (43 %)	17 (28 %)
		35 (58 %)	18 (30 %)	7 (12 %)	60 (100 %)

Tab.: 5: Altersverteilung bei Diagnosestellung

Die höchste Inzidenz für eine CED betraf die Altersgruppe von 12 bis 15 Jahren (32 %), die zweithäufigste (28 %) die Altersgruppe von 15 bis 19 Jahren und die dritthäufigste (22 %) die Altersgruppe von 9 bis 12 Jahren.

Grafik 4 zeigt die Altersverteilung der CED-PatientInnen bei Diagnosestellung. Da das Alter wie auch bei Grafik 3 in ganzen Zahlen angegeben wird, wurde bis zur Kommastelle 4 abgerundet, darüber aufgerundet.



Grafik 4: Alter aller CED-PatientInnen bei Diagnosestellung

3.4.8 Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und dringendem Verdacht auf CED

Bei vier PatientInnen fiel der dringende Verdacht auf eine CED wie bereits in Kapitel 3.4.7.3 erwähnt, nicht mit der Diagnosestellung zusammen.

Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und dem dringenden Verdacht auf eine CED betrug im Median 5,7 Monate (Min. 0,4 und Max. 41,4).

Der Verdacht auf einen MC war im Median nach 6,0 Monaten (Min. 0,6 und Max. 32,9), auf eine CU nach 4,0 Monaten (Min. 0,5 und Max. 20,9) und eine IC nach 3,1 Monaten (Min. 0,4 und Max. 41,4) gegeben.

3.4.9 Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose

Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der ersten Symptome aller CED-PatientInnen und der Diagnosestellung betrug im Median 5,8 Monate (Min. 0,4 und Max. 80,3).

Ein MC wurde im Median nach 6,0 Monaten (Min. 0,6 und Max. 36,2), eine CU nach 4,3 Monaten (Min. 0,5 und Max. 80,3) und eine IC nach 3,1 Monaten (Min. 0,4 und Max. 41,4) diagnostiziert.

In der Diskussion wird auf Gründe für eine verlängerte Zeitspanne zwischen ersten Symptomen und Diagnosestellung eingegangen.

	MC n = 35 Median (Min.-Max.)	CU n = 18 Median (Min.-Max.)	IC n = 7 Median (Min.-Max.)	CED gesamt n = 60 Median (Min.-Max.)
Alter (Jahre) bei Beginn der Erstsytome (Median)	12,8 (2,6 - 18,3)	10,5 (1,2 - 15,4)	11,9 (4,0 - 16,1)	12,4 (1,2 - 18,3)
Alter (Jahre) bei dringendem Verdacht auf eine CED	13,5 (3,1 - 18,5)	10,7 (2,8 - 15,9)	12,4 (4,2 - 17,1)	13,1 (2,8 - 18,5)
Alter (Jahre) bei Diagnosestellung (Median)	13,7 (3,1 - 18,5)	11,6 (2,8 - 15,9)	12,4 (4,2 - 17,1)	13,3 (2,8 - 18,5)
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose (Median in Monaten)	6,0 (0,6 - 36,2)	4,3 (0,5 - 80,3)	3,1 (0,4 - 41,4)	5,8 (0,4 - 80,3)
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Verdacht auf CED (Median in Monaten)	6,0 (0,6 - 32,9)	4,0 (0,5 - 20,9)	3,1 (0,4 - 41,4)	5,7 (0,4 - 41,4)

Tab. 6: Zusammenfassung von Alter und Zeitspannen

3.4.10 Familienanamnese

Eine positive Familienanamnese wurde bei 4 PatientInnen mit Morbus Crohn (7 % aller CED-PatientInnen) erhoben. In den Familien von CU- oder IC-PatientInnen waren keine CED-Fälle bekannt.

3.4.11 Appendektomie

Bei 4 PatientInnen (7 % aller CED-PatientInnen und 11 % aller MC-PatientInnen) wurde vor Diagnosestellung eine Appendektomie durchgeführt. 2 PatientInnen wurden 3 bzw. 7 Jahre vor den ersten CED-Symptomen operiert, die anderen beiden nach Beginn der CED-Erstsymptomatik. Kein Patient/keine Patientin mit CU oder IC wurde appendektomiert.

3.4.12 Erstsymptome

Bei den PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde traten 18 unterschiedliche erste Symptome auf, die an eine CED denken ließen (siehe Tab. 7). Die extraintestinalen Manifestationen (EIM) wurden weiter aufgegliedert in Haut-, Gelenks- und Augenmanifestationen. Die perianalen Läsionen teilen sich in Fissuren/Ulzerationen und Abszesse. Fisteln wurden als Erstsymptom nicht beobachtet.

Tab. 7 listet das allererste Symptom bzw. die allerersten Symptome auf. Die Symptome bei Diagnosestellung werden in Kapitel 3.4.13 gesondert behandelt.

	Morbus Crohn n = 35 (% innerhalb der MC-Gruppe)	Colitis ulcerosa n = 18 (% innerhalb der CU-Gruppe)	Colitis indeterminata n = 7 (% innerhalb der IC-Gruppe)	gesamt n = 60 (% aller CED- PatientInnen)
<i>Müdigkeit</i>	12 (34 %)	0	0	12 (20 %)
<i>Appetitlosigkeit</i>	4 (11 %)	0	0	4 (7 %)
<i>Bauchschmerzen</i>	18 (51 %)	3 (17 %)	2 (29 %)	23 (38 %)
<i>Durchfall</i>	17 (49 %)	11 (61 %)	3 (43 %)	31 (52 %)
<i>Übelkeit, Erbrechen</i>	2 (6 %)	0	0	2 (3 %)
<i>Gewichtsverlust</i>	6 (17 %)	0	0	6 (10 %)
<i>Hämatochezie</i>	4 (11 %)	11 (61 %)	2 (29 %)	17 (28 %)
<i>Fieber</i>	3 (9 %)	0	0	3 (5 %)
<i>Anämie</i>	4 (11 %)	0	0	4 (7 %)
<i>orale Läsionen</i>	0	0	1 (14 %)	1 (2 %)
<i>perianale Fissuren und Ulzerationen</i>	3 (9 %)	0	0	3 (5 %)
<i>perianale und gluteale Abszesse</i>	2 (6 %)	0	0	2 (3 %)
<i>EIM: Haut</i>	1 (3 %)	0	0	1 (2 %)
<i>EIM: Gelenke</i>	0	2 (11 %)	1 (14 %)	3 (5 %)
<i>EIM: Augen</i>	0	0	1 (14 %)	1 (2 %)
<i>erhöhte Entzündungswerte</i>	3 (9 %)	1 (6 %)	0	4 (7 %)
<i>retrosternale Beschwerden, Schluckbeschwerden</i>	3 (9 %)	0	0	3 (5 %)
<i>erhöhte Transferasen</i>	0	1 (6 %)	0	1 (2 %)

Tab. 7: Erstsymptome

Die häufigsten fünf Erstsymptome aller CED-PatientInnen gemeinsam waren Durchfall (52 %), Bauchschmerzen (38 %), Hämatochezie (28 %), Müdigkeit (20 %) und Gewichtsverlust (10 %) (siehe Tab. 8).

häufigste Erstsymptome	CED gesamt n = 60 (% innerhalb der CED-PatientInnen)
1. Durchfall	31 (52 %)
2. Bauchschmerzen	23 (38 %)
3. Hämatochezie	17 (28 %)
4. Müdigkeit	12 (20 %)
5. Gewichtsverlust	6 (10 %)

Tab. 8: Die 5 häufigsten Erstsymptome aller CED-PatientInnen

Im folgenden wurden MC, CU und IC getrennt ausgewertet (siehe Tab. 9).

Morbus Crohn n = 35 (% innerhalb der MC-PatientInnen)	Colitis ulcerosa n = 18 (% innerhalb der CU-PatientInnen)	Colitis indeterminata n = 7 (% innerhalb der IC-PatientInnen)
1. Bauchschmerzen 18 (51 %) 2. Durchfall 17 (49 %) 3. Müdigkeit 12 (34 %) 4. Gewichtsverlust 6 (17 %) 5. Appetitlosigkeit, Hämatochezie bzw. Anämie je 4 (11 %)	1. Durchfall bzw. Hämatochezie je 11 (61 %) 2. Bauchschmerzen 3 (17 %) 3. Gelenksschmerzen 2 (11 %) 4. erhöhte Entzündungswerte bzw. erhöhte Transferasen je 1 (6 %)	1. Durchfall 3 (43 %) 2. Bauchschmerzen bzw. Hämatochezie je 2 (29 %) 3. orale Läsionen, Gelenksschmerzen bzw. Augenmanifestation je 1 (14 %)

Tab. 9: Die 5 häufigsten Erstsymptome von MC, CU und IC

Beim MC standen Bauchschmerzen an erster (51 %) und Durchfall (49 %) an zweiter Stelle. Danach kamen Müdigkeit (34 %), Gewichtsverlust (17 %) und Appetitlosigkeit, Hämatochezie bzw. Anämie (jeweils 11 %).

Bei der CU dominierten Durchfall bzw. Hämatochezie (je 61 %). Danach kamen Bauchschmerzen (17 %), Gelenksschmerzen (11 %) und erhöhte Entzündungswerte bzw. erhöhte Transferasen bei jeweils 6 %.

Bei der IC standen Durchfall (43 %) und Bauchschmerzen bzw. Hämatochezie (jeweils 29 %) im Vordergrund. Je ein IC-Patient/eine IC-Patientin (14 %) hatte orale Läsionen, Gelenkschmerzen im linken Ellbogen bzw. eine Augenmanifestation im Sinne einer schweren Keratokonjunktivitis mit Ulcus corneae.

3.4.13 Physikalischer Status und Symptome bei Diagnosestellung

Eine detaillierte Übersicht über die Ergebnisse des physikalischen Status und die Symptome bei Diagnosestellung bietet die nachfolgende Tab. 10. Herausgehoben werden im folgenden nur die Punkte, zu denen es erwähnenswerte Detailinformationen gibt.

Für die Auswertung von Größe und Gewicht der CED-PatientInnen dienten sowohl die Perzentilen, als auch der z-Score (Standard Deviation Score).

Zur Ermittlung der Perzentilen wurden die an unserer Klinik in Verwendung stehenden Perzentilenkurven von Prader et al. aus den Helvetica Paediatrica Acta (Suppl. 45) von 1980 herangezogen.

Der z-Score wurde mit der Formel $z = (x - \mu) / \sigma$ (z-Score = Messwert minus Mittelwert dividiert durch Standardabweichung) berechnet. Mittelwert und Standardabweichung wurde den Helvetica Paediatrica Acta (Suppl. 52) von 1989 entnommen [312]. Der Bereich $\pm 1,98 \sigma$ entspricht 95 % der Werte einer Normalverteilung.

	Morbus Crohn n = 35 (% innerhalb der MC-Gruppe)	Colitis ulcerosa n = 18 (% innerhalb der CU-Gruppe)	Colitis indeterminata n = 7 (% innerhalb der IC-Gruppe)	gesamt n = 60 (% aller CED- PatientInnen)
<i>Müdigkeit</i>	20 (57 %)	4 (22 %)	3 (43 %)	27 (45 %)
<i>Appetitlosigkeit</i>	11 (31 %)	0	2 (29 %)	13 (22 %)
<i>Bauchschmerzen</i>	25 (71 %)	6 (33 %)	4 (57 %)	35 (58 %)
<i>Durchfall</i>	28 (80 %)	13 (72 %)	6 (86 %)	47 (78 %)
<i>Übelkeit, Erbrechen</i>	4 (11 %)	0	0	4 (7 %)
<i>Gewichtsverlust</i>	15 (43 %)	2 (11 %)	4 (57 %)	21 (35 %)
<i>Hämatochezie</i>	10 (29 %)	14 (78 %)	5 (71 %)	29 (48 %)
<i>Fieber</i>	4 (11 %)	2 (11 %)	1 (14 %)	7 (12 %)
<i>orale und perianale Fisteln</i>	3 (9 %)	0	0	3 (5 %)
<i>retrosternale Beschwerden, Schluckbeschwerden</i>	2 (6 %)	0	0	2 (3 %)
<i>orale Läsionen</i>	5 (14 %)	0	0	5 (8 %)
<i>perianale Fissuren und Ulzerationen</i>	16 (46 %)	0	1 (14 %)	17 (28 %)
<i>perianale und gluteale Abszesse</i>	1 (3 %)	0	0	1 (2 %)
<i>EIM: Haut</i>	1 (3 %)	0	0	1 (2 %)
<i>EIM: Gelenke</i>	3 (9 %)	1 (6 %)	0	4 (7 %)
<i>EIM: Augen</i>	0	0	0	0
<i>primäre Amenorrhö</i>	1 (3 %)	0	0	1 (2 %)
<i>sekundäre Amenorrhö</i>	2 (6 %)	1 (6 %)	1 (14 %)	4 (7 %)
<i>EIM: PSC</i>	0	4 (22 %)	0	4 (7 %)
<i>EIM: Thrombose</i>	0	0	1 (14 %)	1 (2 %)
<i>EIM: Pankreatitis</i>	0	0	2 (29 %)	2 (3 %)
<i>Druckschmerz Abdomen</i>	14 (40 %)	2 (11 %)	2 (29 %)	18 (30 %)

Tab. 10: Physikalischer Status und Symptome bei Diagnosestellung

Die fünf häufigsten Symptome bei Diagnosestellung aller CED-PatientInnen gemeinsam waren Durchfall (78 %), Bauchschmerzen (58 %), Hämatochezie (48 %), Müdigkeit (45 %) und Gewichtsverlust (35 %) (siehe Tab. 11).

häufigste Symptome bei Diagnosestellung	CED gesamt n = 60 (% innerhalb der CED-PatientInnen)
1. Durchfall	47 (78 %)
2. Bauchschmerzen	35 (58 %)
3. Hämatochezie	29 (48 %)
4. Müdigkeit	27 (45 %)
5. Gewichtsverlust	21 (35 %)

Tab. 11: Die 5 häufigsten Symptome aller CED-PatientInnen bei Diagnosestellung

Im folgenden wurden MC, CU und IC getrennt ausgewertet (siehe Tab. 12).

Morbus Crohn n = 35 (% innerhalb der MC-PatientInnen)	Colitis ulcerosa n = 18 (% innerhalb der CU-PatientInnen)	Colitis indeterminata n = 7 (% innerhalb der IC-PatientInnen)
1. Durchfall 28 (80 %)	1. Hämatochezie 14 (78 %)	1. Durchfall 6 (86 %)
2. Bauchschmerzen 25 (71 %)	2. Durchfall 13 (72 %)	2. Hämatochezie 5 (71 %)
3. Müdigkeit 20 (57 %)	3. Bauchschmerzen 6 (33 %)	3. Bauchschmerzen bzw. Gewichtsverlust je 4 (57 %)
4. perianale Fissuren/Ulzerationen 16 (46 %)	4. Müdigkeit bzw. PSC je 4 (22 %)	4. Müdigkeit 3 (43 %)
5. Gewichtsverlust 15 (43 %)	5. Gewichtsverlust bzw. Fieber je 2 (11 %)	5. Appetitlosigkeit bzw. Pankreatitis je 2 (29 %)

Tab. 12: Die 5 häufigsten Symptome bei Diagnosestellung von MC, CU und IC

Beim MC standen Durchfall (80 %) und Bauchschmerzen (71 %) im Vordergrund. Danach kamen Müdigkeit (57 %), perianale Fissuren/Ulzerationen (46 %) und Gewichtsverlust (43 %).

Bei der CU dominierten Hämatochezie (78 %) und Durchfall (72 %). An dritter Stelle lagen Bauchschmerzen (33 %), an vierter Müdigkeit bzw. PSC (jeweils 22 %) und an fünfter Gewichtsverlust bzw. Fieber (jeweils 11 %).

Bei der IC standen Durchfall (86 %) und Hämatochezie (71 %) im Vordergrund. Bauchschmerzen bzw. Gewichtsverlust wurden bei jeweils 57 % registriert, Müdigkeit bei 43 % und Appetitlosigkeit bzw. Pankreatitis bei jeweils 29 %.

3.4.13.1 Größe

3.4.13.1.1 z-Score

Bei allen 60 CED-PatientInnen wurde ein z-Score innerhalb von $\pm 1,98 \sigma$ registriert.

3.4.13.1.2 Perzentilen

Ein IC-Patient (14 % der IC-PatientInnen bzw. 2 % der CED-PatientInnen) lag mit seiner Körpergröße unter der 3. Perzentile. Bei ihm wurde anamnestisch eine familiäre Minderwüchsigkeit erhoben.

Eine MC-Patientin (3 % der MC-PatientInnen bzw. 2 % der CED-PatientInnen) befand sich oberhalb der 97. Perzentile.

3.4.13.2 Gewicht

3.4.13.2.1 z-Score

Bei 50 CED-PatientInnen (83 %) lag der z-Score für das Gewicht bei Erstvorstellung innerhalb von $\pm 1,98 \sigma$. 4 PatientInnen (7 %) befanden sich darüber, 6 (10 %) darunter.

3.4.13.2.2 Perzentilen

7 CED-PatientInnen (12 %) lagen bei der Erhebung des physikalischen Status mit ihrem Gewicht unter der 3. Perzentile. Von diesen 7 hatten 5 einem MC und 2 eine IC.

4 CED-PatientInnen (7 %) befanden sich bezüglich des Körpergewichts oberhalb der 97. Perzentile. 2 PatientInnen entfielen auf einen MC, eine Patientin auf eine CU und ein Patient auf eine IC.

3.4.13.3 Gewichtsverlust

Bei 21 (35 %) CED-PatientInnen - 15 (43 %) der MC-PatientInnen, 2 (11 %) der CU-PatientInnen und 4 (57 %) der IC-PatientInnen - wurde ein Gewichtsverlust objektiviert. Dieser betrug zwischen 1 kg und 20 kg.

Eine Bulimorexie-Patientin und ein adipöser Jugendlicher (beide mit MC) nahmen willentlich ab. Dieser Gewichtsverlust wurde trotzdem in die Auswertung einbezogen.

3.4.13.4 Orale und perianale Fisteln

3 (9 %) der MC-PatientInnen hatten bei Diagnosestellung Fisteln. Bei allen drei waren die Fisteln perianal lokalisiert. Eine Patientin hatte zusätzlich eine orale Fistel.

3.4.13.5 Perianale Fissuren und Ulzerationen

Perianale Läsionen wurden bei 17 (28 %) CED-PatientInnen gefunden - 16 (46 %) MC-PatientInnen und einer (14 %) IC-Patientin.

3.4.13.6 Perianale und gluteale Abszesse

Ein MC-Patient (2 % der CED-PatientInnen bzw. 3 % der MC-PatientInnen) hatte einen perianalen Abszess.

3.4.13.7 EIM: Hautmanifestationen

Eine MC-Patientin (2 % der CED-PatientInnen bzw. 3 % der MC-PatientInnen) wies eine Hautmanifestation im Sinne einer Vitiligo auf.

3.4.13.8 EIM: Gelenksmanifestationen

Bei 4 (7 %) CED-PatientInnen - 3 (9 %) MC-PatientInnen und einer (6 %) CU-Patientin - trat eine Gelenksmanifestation auf. Betroffen waren Handgelenk, Sprunggelenk Lendenwirbelsäule und bei einer Patientin das linke Bein im Sinne einer Schwellung.

3.4.13.9 EIM: PSC (primär sklerosierende Cholangitis)

4 CU-PatientInnen (22 % der CU-PatientInnen bzw. 7 % der CED-PatientInnen) fielen mit erhöhten Transferasen auf, was zum dringenden Verdacht auf eine PSC bzw. zur Diagnosestellung einer PSC führte.

Bei 2 CU-PatientInnen wurde die PSC mittels ERCP und Leberbiopsie gleichzeitig mit der CED diagnostiziert. Die definitive Diagnose der PSC erfolgte bei den anderen 1 Monat bis 2 Jahre nach Diagnose der CED. Bei allen 4 PSC-PatientInnen waren sowohl große, als auch kleine Gallengänge betroffen.

3.4.13.10 EIM: Thrombose

Bei einem 4-jährigen IC-Patienten mit foudroyanter Pancolitis trat als Komplikation eine Sinusvenenthrombose auf.

3.4.13.11 Palpation des Abdomens

18 (30 %) der insgesamt 60 CED-PatientInnen - 14 (40 %) der MC-, 2 (11 %) der CU- und 2 (29 %) der IC-PatientInnen hatten einen abdominellen Druckschmerz.

Schlüsselt man die Lokalisation genauer auf, so bestand am öftesten, nämlich bei 7 PatientInnen insgesamt (12 % der CED-PatientInnen) ein diffuser Druckschmerz. Am zweithäufigsten - bei jeweils 5 CED-PatientInnen (8 %) - war der Druckschmerz im rechten bzw. linken Unterbauch lokalisiert.

Die genaue Verteilung in Bezug auf die Diagnose MC, CU und IC ist Tab. 13 zu entnehmen. Zur Interpretation muss erwähnt werden, dass einige PatientInnen an zwei unterschiedlichen Stellen Schmerzen verspürten. Dies erklärt auch die Tatsache, dass die Summen von Tab. 10 und Tab. 13 nicht übereinstimmen.

	Morbus Crohn n (% innerhalb der MC-Gruppe)	Colitis ulcerosa n (% innerhalb der CU-Gruppe)	Colitis indeterminata n (% innerhalb der IC- Gruppe)	gesamt n (% der CED- Pat.)
<i>Tumor</i>	2 (6 %)	0	0	2 (3 %)
<i>Druckschmerz rechts</i>	4 (11 %)	1 (6 %)	0	5 (8 %)
<i>Druckschmerz links</i>	3 (9 %)	2 (11 %)	0	5 (8 %)
<i>Druckschmerz im Oberbauch</i>	0	0	1 (14 %)	1 (2 %)
<i>Druckschmerz paraumbilikal</i>	2 (6 %)	1 (6 %)	0	3 (5 %)
<i>diffuser Druckschmerz</i>	6 (17 %)	0	1 (14 %)	7 (12 %)

Tab. 13: Lokalisation des Druckschmerzes bei Palpation des Abdomens

3.4.14 Durchschnittliche Dauer der Symptome und Befunde

Nicht alle Symptome wurden sowohl als Erstsymptom, als auch als Symptom bei Diagnosestellung registriert. Tab. 14 gibt einen Überblick darüber, welche Beschwerden nur als Erstsymptom, nur bei Diagnosestellung bzw. in beiden Fällen auftraten.

Die mittlere Dauer (Median) eines Symptoms wurde nur dann berechnet, wenn es sowohl als Erstsymptom, als auch bei Diagnosestellung anzutreffen war. Dies war bei Müdigkeit, Appetitlosigkeit, Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust, Hämatochezie, Fieber, retrosternalen Beschwerden/Schluckbeschwerden, perianalen Fissuren und Ulzerationen, perianalen und glutealen Abszessen, Anämie, erhöhten Entzündungswerten und erhöhten Transferasen der Fall. Als Kriterium für eine Anämie bei Diagnosestellung wurde ein verminderter Hämoglobinwert herangezogen. Die Entzündungsparameter bei Diagnosestellung schlossen Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, BSG, CRP und saures α 1-Glykoprotein ein. Sie wurden als erhöht gezählt, wenn mindestens einer der fünf Werte nicht im Normbereich lag. Auch die Transferasen galten dann als erhöht, wenn mindestens ein Wert von ALAT, ALAT oder GGT erhöht war.

	nur als Erstsymptom MC / CU IC / CED gesamt jeweils n (%)	Symptom nur bei Diagnose MC / CU IC / CED gesamt jeweils n (%)	als Erstsymptom und bei Diagnose MC / CU IC / CED gesamt jeweils n (%)	mittlere Dauer des Symptoms MC / CU IC / CED gesamt in Monaten (Median)
<i>Müdigkeit</i>	3 (9 %) / 0 0 / 3 (5 %)	11 (31 %) / 4 (22 %) 3 (43 %) / 18 (30 %)	9 (26 %) / 0 0 / 9 (15 %)	6,0 / - - / 6,0
<i>Appetitlosigkeit</i>	0 / 0 0 / 0	7 (20 %) / 0 2 (29 %) / 9 (15 %)	4 (11 %) / 0 0 / 4 (7 %)	2,2 / - - / 2,2
<i>Bauchschmerzen</i>	1 (3 %) / 1 (6 %) 0 / 2 (3 %)	8 (23 %) / 4 (22 %) 2 (29 %) / 14 (23 %)	17 (49 %) / 2 (11 %) 2 (29 %) / 21 (35 %)	5,8 / 2,7 1,8 / 5,1
<i>Durchfall</i>	1 (3 %) / 2 (11 %) 0 / 3 (5 %)	12 (34 %) / 4 (22 %) 3 (43 %) / 19 (32 %)	16 (46 %) / 9 (50 %) 3 (43 %) / 28 (47 %)	5,9 / 4,6 3,1 / 5,5
<i>Übelkeit, Erbrechen</i>	2 (6 %) / 0 0 / 2 (3 %)	4 (11 %) / 0 0 / 4 (7 %)	0 / 0 0 / 0	-
<i>Gewichtsverlust</i>	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	10 (29 %) / 2 (11 %) 4 (58 %) / 16 (27 %)	5 (14 %) / 0 0 / 5 (8 %)	6,4 / - - / 6,4
<i>Hämatochezie</i>	1 (3 %) / 1 (6 %) 0 / 2 (3 %)	7 (20 %) / 4 (22 %) 3 (43 %) / 14 (23 %)	3 (9 %) / 10 (56 %) 2 (29 %) / 15 (25 %)	1,9 / 4,0 1,0 / 3,1
<i>Fieber</i>	2 (6 %) / 0 0 / 2 (3 %)	3 (9 %) / 2 (11 %) 1 (14 %) / 6 (10 %)	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	0,6 / - - / 0,6
<i>orale und perianale Fisteln</i>	0 / 0 0 / 0	3 (9 %) / 0 0 / 3 (5 %)	0 / 0 0 / 0	-
<i>retrosternale Beschwerden, Schluckbeschw.</i>	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	0 / 0 0 / 0	2 (6 %) / 0 0 / 2 (3 %)	3,2 / - - / 3,2
<i>orale Läsionen</i>	0 / 0 1 (14 %) / 1 (2 %)	5 (14 %) / 0 0 / 5 (8 %)	0 / 0 0 / 0	-
<i>perianale Fissuren und Ulzerationen</i>	0 / 0 0 / 0	13 (37 %) / 0 1 (14 %) / 14 (23 %)	3 (9 %) / 0 0 / 3 (5 %)	12,1 / - - / 12,1
<i>perianale und gluteale Abszesse</i>	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	0 / 0 0 / 0	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	19,1 / - - / 19,1

EIM: Haut	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	0 / 0 0 / 0	-
EIM: Gelenke	0 / 2 (11 %) 1 (14 %) / 3 (5 %)	3 (9 %) / 1 (6 %) 0 / 4 (7 %)	0 / 0 0 / 0	-
EIM: Augen	0 / 0 1 (14 %) / 1 (2 %)	0 / 0 0 / 0	0 / 0 0 / 0	-
primäre Amenorrhö	0 / 0 0 / 0	1 (3 %) / 0 0 / 1 (2 %)	0 / 0 0 / 0	-
sekundäre Amenorrhö	0 / 0 0 / 0	2 (6 %) / 1 (6 %) 1 (14 %) / 4 (7 %)	0 / 0 0 / 0	-
Anämie	0 / 0 0 / 0	21 (60 %) / 10 (56 %) 6 (86 %) / 37 (62 %)	4 (11 %) / 0 0 / 4 (7 %)	15,6 / - - / 15,6
erhöhte Entzündungswerte	0 / 0 0 / 0	29 (83 %) / 12 (67 %) 6 (86 %) / 47 (78 %)	3 (9 %) / 1 (6 %) 0 / 4 (7 %)	6,9 / 11,0 - / 9,0
erhöhte Transferasen	0 / 0 0 / 0	0 / 3 (17 %) 0 / 3 (5 %)	0 / 1 (6 %) 0 / 1 (2 %)	- / 11,0 - / 11,0
EIM: PSC	0 / 0 0 / 0	0 / 4 (22 %) 0 / 4 (7 %)	0 / 0 0 / 0	-
EIM: Thrombose	0 / 0 0 / 0	0 / 0 1 (14 %) / 1 (2 %)	0 / 0 0 / 0	-
EIM: Pankreatitis	0 / 0 0 / 0	0 / 0 2 (29 %) / 2 (3 %)	0 / 0 0 / 0	-

Tab. 14: Durchschnittliche Dauer der Symptome

Die Dauer der Symptome bewegte sich im Median zwischen 0,6 Monaten bei Fieber und 19,1 Monaten bei perianalen und glutealen Abszessen. Appetitlosigkeit (2,2 Monate), Hämatochezie (3,1 Monate), Fieber (0,6 Monate) und retrosternale Beschwerden/Schluckbeschwerden (3,2 Monate) führten zu einer raschen Diagnosestellung, während die Diagnose bei perianalen Fissuren und Ulzerationen (12,1 Monate), Abszessen (19,1 Monate) und Anämie (15,6 Monate) am längsten dauerte.

3.4.15 Laborwerte

Dieses Kapitel enthält all jene Laborparameter, die für die Diagnostik einer CED und die Erstellung des PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) relevant sind. Herangezogen wurden die Werte bei Diagnosestellung. Da nicht bei allen PatientInnen genau am Tag der Diagnose Blut abgenommen wurde, wurden in diesen Fällen die letzten Werte vor der Diagnosestellung verwendet. Spätere Laborbefunde wurden nicht mehr berücksichtigt, da diese Werte durch die bereits begonnene Therapie verfälscht wären.

Die altersabhängigen Normbereiche des Klinischen Instituts für Medizinische & Chemische Labordiagnostik der Medizinischen Universität Graz finden sich am Anfang jedes Kapitels.

3.4.15.1 Thrombozyten

	Alter	Geschlecht	Normwert
Thrombozyten	altersunabhängig	m. + f.	140.000 - 440.000/ μ l

Tab. 15 a: Normwerte Thrombozyten

Eine Thrombozytose trat bei 31 (52 %) CED-PatientInnen auf - 22 (63 %) der MC-, 5 (28 %) der CU- und 4 (57 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 15 b). Eine Thrombopenie wurde nie festgestellt. Bei 2 PatientInnen lag der Thrombozytenwert nicht vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Thrombozytenzahl im Normbereich	13 (37 %)	11 (61 %)	3 (43 %)	27 (45 %)
Thrombozytose	22 (63 %)	5 (28 %)	4 (57 %)	31 (52 %)
Wert liegt nicht vor	0	2 (11 %)	0	2 (3 %)

Tab. 15 b: Thrombozytenzahl der CED-PatientInnen

3.4.15.2 Leukozyten

	Alter	Geschlecht	Normwert
Leukozyten	bis 4 J.	m. + f.	5.500 - 14.000/ μ l
	bis 6 J.		5.000 - 13.000/ μ l
	bis 10 J.		4.500 - 12.000/ μ l
	> 10 J.		4.400 - 11.300/ μ l

Tab. 16 a: Normwerte Leukozyten

Bei 19 (32 %) CED-PatientInnen - 13 (37 %) mit MC, 4 (22 %) mit CU und 2 (29 %) mit IC war die Leukozytenzahl erhöht (siehe Tab. 16 b). Eine Leukopenie trat nicht auf.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Leukozytenzahl im Normbereich	22 (63 %)	14 (78 %)	5 (71 %)	41 (68 %)
Leukozytose	13 (37 %)	4 (22 %)	2 (29 %)	19 (32 %)

Tab. 16 b: Leukozytenzahl der CED-PatientInnen

3.4.14.3 Stabkernige Granulozyten

	Alter	Geschlecht	Normwert
Stabkernige Granulozyten	altersunabhängig	m. + f.	- 6 %

Tab. 17 a: Normwerte stabkernige Granulozyten

Die Zahl der stabkernigen Granulozyten war bei insgesamt 12 (20 %) CED-PatientInnen erhöht - 7 (20 %) der MC-, 3 (17 %) der CU- und 2 (29 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 17 b).

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Stabkernige im Normbereich	28 (80 %)	15 (83 %)	5 (71 %)	48 (80 %)
Stabkernige erhöht	7 (20 %)	3 (17 %)	2 (29 %)	12 (20 %)

Tab. 17 b: Stabkernige Granulozyten der CED-PatientInnen

3.4.15.4 Hämoglobin

	Alter	Geschlecht	Normwert
Hämoglobin	bis 6 J.	m. + f.	11,4 - 14,0 g/dl
	bis 12 J.	m. + f.	11,8 - 15,5 g/dl
	> 12 J.	m.	13,0 - 17,5 g/dl
	> 12 J.	f.	12,0 - 15,3 g/dl

Tab. 18 a: Normwerte Hämoglobin

Der Hämoglobinwert war bei 41 (68 %) der CED-PatientInnen vermindert - 25 (71 %) der MC-, 10 (56 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 18 b).

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Hämoglobin im Normbereich	10 (29 %)	8 (44 %)	1 (14 %)	19 (32 %)
Hämoglobin vermindert	25 (71 %)	10 (56 %)	6 (86 %)	41 (68 %)

Tab. 18 b: Hämoglobinwert der CED-PatientInnen

3.4.15.5 MCV (Mean cellular volume)

	Alter	Geschlecht	Normwert
MCV	bis 6 J.	m. + f.	75 - 87 fl
	bis 12 J.		77 - 93 fl
	> 12 J.		80 - 98 fl

Tab. 19 a: Normwerte MCV

Das MCV war bei 32 (53 %) der CED-PatientInnen vermindert - 24 (69 %) der MC-, 3 (17 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 19 b). Eine Makrozytose wurde nicht gesehen. Bei drei PatientInnen lag kein MCV-Wert vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
MCV im Normbereich	10 (29 %)	14 (78 %)	1 (14 %)	25 (42 %)
MCV vermindert	24 (69 %)	3 (17 %)	5 (71 %)	32 (53 %)
Wert liegt nicht vor	1 (3 %)	1 (6 %)	1 (14 %)	3 (5 %)

Tab. 19 b: MCV-Wert der CED-PatientInnen

Nicht alle PatientInnen mit erniedrigtem MCV wiesen gleichzeitig auch einen verminderten Hämoglobinwert auf. Eine Kombination aus vermindertem MCV und

vermindertem Hämoglobin wurde bei 28 (47 %) der CED-PatientInnen gefunden - 21 (60 %) der MC-, 2 (11 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 19 c).

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
MCV und Hb vermindert	21 (60 %)	2 (11 %)	5 (71 %)	28 (47 %)

Tab. 19 c: vermindertes MCV und Hb der CED-PatientInnen

3.4.15.6 BSG

	Alter	Geschlecht	Normwert
BSG 1 h	altersunabhängig	m.	- 15 mm/h
		f.	- 20 mm/h

Tab. 20 a: Normwerte BSG

Bei 46 (77 %) der gesamten CED-PatientInnen war die BSG erhöht - 31 (89 %) der MC-, 9 (50 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 20 b). Bei 3 CU-PatientInnen lag der BSG-Wert nicht vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
BSG im Normbereich	4 (11 %)	6 (33 %)	1 (14 %)	11 (18 %)
BSG erhöht	31 (89 %)	9 (50 %)	6 (86 %)	46 (77 %)
Wert liegt nicht vor	0	3 (17 %)	0	3 (5 %)

Tab. 20 b: BSG der CED-PatientInnen

3.4.15.7 C-reaktives Protein (CRP)

	Alter	Geschlecht	Normwert
CRP	altersunabhängig	m. + f.	- 8 mg/l

Tab. 21 a: Normwerte MCV

Ein erhöhtes CRP hatten 41 (68 %) aller CED-PatientInnen - 31 (89 %) der MC-, 5 (28 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 21 b). Bei einer Patientin lag der CRP-Wert nicht vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
CRP im Normbereich	4 (11 %)	12 (67 %)	2 (29 %)	18 (30 %)
CRP erhöht	31 (89 %)	5 (28 %)	5 (71 %)	41 (68 %)
Wert liegt nicht vor	0	1 (6 %)	0	1 (2 %)

Tab. 21 b: CRP der CED-PatientInnen

3.4.15.8 Saures α 1-Glykoprotein

	Alter	Geschlecht	Normwert
saures α1-Glykoprotein	> 1 J.	m.	0,55 - 1,40 g/l
	> 1 J.	f.	0,40 - 1,20 g/l

Tab. 22 a: Normwerte saures α 1-Glykoprotein

Das saure α 1-Glykoprotein war bei 42 (70 %) der CED-PatientInnen erhöht - 30 (86 %) der MC-, 7 (39 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 22 b). Bei 6 PatientInnen lag der Wert nicht vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
saures α1-Glykoprotein im Normbereich	3 (9 %)	7 (39 %)	2 (29 %)	12 (20 %)
saures α1-Gl. erhöht	30 (86 %)	7 (39 %)	5 (71 %)	42 (70 %)
Wert liegt nicht vor	2 (6 %)	4 (22 %)	0	6 (10 %)

Tab. 22 b: Saures α 1-Glykoprotein der CED-PatientInnen

3.4.15.9 Albumin

	Alter	Geschlecht	Normwert
Albumin	bis 16 J.		3,5 - 5,5 g/dl
	> 16 J.		3,5 - 5,3 g/dl

Tab. 23 a: Normwerte Albumin

Eine Hypoalbuminämie wurde bei 16 (27 %) der CED-PatientInnen festgestellt - 14 (40 %) der MC-, 0 der CU- und 2 (29 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 23 b). Bei 3 PatientInnen lag der Albuminwert nicht vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Albumin im Normbereich	21 (60 %)	16 (89 %)	4 (57 %)	41 (68 %)
Albumin vermindert	14 (40 %)	0	2 (29 %)	16 (27 %)
Wert liegt nicht vor	0	2 (11 %)	1 (14 %)	3 (5 %)

Tab. 22 b: Albuminwert der CED-PatientInnen

3.4.15.10 α 2-Globulin

α2-Globulin (ab 19. 2. 04)	Alter	Geschlecht	Normwert
	1 Jahr bis 10 Jahre		9,1 - 15,9 %
	bis 18 Jahre		8,7 - 14,6 %
	über 18 Jahre		8,0 - 13,0 %

Tab. 24 a: Normwerte α 2-Globulin

Eine Angabe über das α 2-Globulin konnte nur bei insgesamt 6 PatientInnen, bei denen die Bestimmung nach dem 19. 2. 2004 erfolgte, gemacht werden. Für Kinder gelten andere Normwerte als für Erwachsene. Die Normwerte für Kinder bis zum 19. 2. 2004 waren weder im ausgedruckten Laborbefund ersichtlich, noch am Klinischen Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik abrufbar.

In der Elektrophorese hatten 3 (5 %) der CED-PatientInnen die α 2-Globulin-Fraktion erhöht - 2 (6 %) der MC-PatientInnen und ein (14 %) IC-Patient (siehe Tab. 24 b). Bei 54 (90 %) der CED-PatientInnen waren die Referenzwerte nicht eruierbar bzw. wurde das α 2-Globulin im Rahmen der Diagnosstellung nicht bestimmt.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
α2-Globulin im Normbereich	0	2 (1 %)	1 (14 %)	3 (5 %)
α2-Glob. erhöht	2 (6 %)	0	1 (14 %)	3 (5 %)
Grenzwert nicht bekannt bzw. α2-Globulin nicht bestimmt	33 (94 %)	16 (89 %)	5 (71 %)	54 (90 %)

Tab. 24 b: α 2-Globulin der CED-PatientInnen

3.4.15.11 Eisen

	Alter	Geschlecht	Normwert
Eisen	bis 16 J.	m. + f.	60 - 180 µg/dl
	> 16 J.		50 - 160 µg/dl

Tab. 25 a: Normwerte Serumeisen

Ein verminderter Serumeisenspiegel wurde bei 49 (82 %) der CED-PatientInnen festgestellt - 31 (89 %) der MC-, 11 (61 %) der CU- und 7 (100 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 25 b). Bei 3 CU-PatientInnen lag der Eisenwert nicht vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Eisen im Normbereich	4 (11 %)	4 (22 %)	0	8 (13 %)
Eisen vermindert	31 (89 %)	11 (61 %)	7 (100 %)	49 (82 %)
Wert liegt nicht vor	0	3 (17 %)	0	3 (5 %)

Tab. 25 b: Serumeisen der CED-PatientInnen

Ein erniedrigter Eisenwert war nicht in jedem Fall mit einer Verminderung des Hämoglobins kombiniert (siehe Tab. 25 c). Bei 36 (60 %) der CED-PatientInnen - 24 (69 %) mit MC, 6 (33 %) mit CU und 6 (86 %) mit IC lag eine Kombination aus erniedrigtem Hämoglobin und erniedrigtem Serumeisen vor.

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Hb und Fe vermindert	24 (69 %)	6 (33 %)	6 (86 %)	36 (60 %)

Tab. 25 c: Kombination aus vermindertem Hämoglobin und Serumeisen

3.4.15.12 Transferrin

	Alter	Geschlecht	Normwert
Transferrin	bis 16 J.	m. + f.	2.400 - 3.600 g/l
	> 16 J.		2.000 - 3.600 g/l

Tab. 26 a: Normwerte Serumeisen

Das Transferrin war bei 26 (43 %) der PatientInnen vermindert - 20 (57 %) der MC-, 3 (17 %) der CU- und 3 (43 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 26 b). Bei 3 (5 %)

der CED-PatientInnen (jeweils eine/einer mit MC, CU und IC) war das Transferrin erhöht. Bei 3 weiteren CED-PatientInnen lag der Wert nicht vor.

	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
Transferrin im Normbereich	14 (40 %)	11 (61 %)	3 (43 %)	28 (47 %)
Transferrin erhöht	1 (3 %)	1 (6 %)	1 (14 %)	3 (5 %)
Transferrin vermindert	20 (57 %)	3 (17 %)	3 (43 %)	26 (43 %)
Wert liegt nicht vor	0	3 (17 %)	0	3 (5 %)

Tab. 26 b: Transferrin der CED-PatientInnen

3.4.15.13 Transferasen

	Alter	Geschlecht	Normwert
ASAT (GOT)	bis 16 J.	m. + f.	43 U/l
	> 16 J.	m.	35 U/l
	> 16 J.	f.	30 U/l
ALAT (GPT)	ab 24 Wochen	m.	45 U/l
		f.	35 U/l
GGT	bis 16 J.	m. + f.	38 U/l
	> 16 J.	m.	55 U/l
	> 16 J.	f.	38 U/l

Tab. 27 a: Normwerte Transferasen

Mindestens eine der drei Transferasen ASAT (GOT), ALAT (GPT) und GGT war bei 4 (22 %) der CU-PatientInnen erhöht (siehe Tab. 27 b). Bei Patientin 14 war nur die GGT erhöht und bei Patientin 22 ALAT (GPT) und GGT. Bei 16 CED-PatientInnen lag kein Wert vor.

Bei allen 4 PatientInnen mit erhöhten Transferasen wurde durch Leberbiopsie und ERCP eine PSC festgestellt.

	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
Transferasen im Normbereich	24 (69 %)	9 (50 %)	7 (100 %)	40 (67 %)
mindestens eine Transferase erhöht	0	4 (22 %)	0	4 (7 %)
Wert liegt nicht vor	11 (31 %)	5 (28 %)	0	16 (27 %)

Tab. 27 b: Transferasen der CED-PatientInnen

3.4.15.14 Blut- und Stuhlproben auf infektiöse Erreger

Bei 59 CED-PatientInnen waren Blut- und Stuhlproben auf verschiedenste Erreger wiederholt negativ. Bei einer IC-Patientin wurde einmal das Clostridium difficile Toxin A nachgewiesen, ein zweiter Test ca. eine Woche später fiel negativ aus.

3.4.16 PCDAI nach Harms

Bei 2 (6 %) der MC-PatientInnen wies die Erkrankung bei Diagnosestellung eine geringgradige Aktivität mit einem PCDAI < 150 auf, bei 14 (40 %) eine mittelgradige mit 150 - 220 Punkten und bei 18 (51 %) eine hochgradige mit > 220. Bei Patient 54 war der PCDAI nicht berechenbar, da der Wert für das α 2-Globulin fehlte.

	niedrig < 150 n (% der MC- PatientInnen)	mittel 150 - 220 n (% der MC- PatientInnen)	hoch > 220 n (% der MC- PatientInnen)	Wert fehlt
PCDAI nach Harms	2 (6 %)	14 (40 %)	18 (51 %)	1 (3 %)

Tab. 28: PCDAI der MC-PatientInnen

3.5 Lokalisation der CED

Dieses Kapitel befasst sich mit der Lokalisation der CED im Hinblick auf Endoskopie und Histologie. Auch endoskopisch unauffällige Darmabschnitte können histologisch auffällig sein. In zwei Fällen verhielt es sich sogar umgekehrt - endoskopisch auffällige Darmabschnitte waren histologisch unauffällig.

Zu den endoskopisch sichtbaren Läsionen zählen 1. aphthoide Läsionen, 2. kleinflächige Ulzera, 3. großflächige, konfluierende Ulzera, 4. Pflastersteinrelief, 5. fissurale, seichte Ulzera, 6. fissurale rinnenförmige Ulzera, 7. Stenosen, 8. Narben, 9. fibrinöse Auflagerungen, 10. hämorrhagische Läsionen, 11. fibrinös-hämorrhagische Läsionen, 12. Pseudopolypen, 13. gestörte Gefäßzeichnung, 14. granulierte Schleimhaut, 15. ödematöse bzw. verdickte Schleimhaut und 16. klaffende Valvula Bauhini.

Der genaue Typ der histologischen Läsionen ist aus Kapitel 2.4.3 zu entnehmen.

Eine komplette Ileocolonoskopie wurde bei 47 (78 %) der CED-PatientInnen durchgeführt - 29 (83 %) der MC-, 12 (67 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen. Bei 9 PatientInnen wurde eine Endoskopie bis ins Caecum/Colon ascendens und bei einem Patienten bis ins Colon transversum gemacht. Bei 3 PatientInnen konnte nur eine Rektosigmoideoskopie durchgeführt werden.

Stufenbiopsien im Darm incl. terminales Ileum wurden bei insgesamt 25 (42 %) von 60 CED-PatientInnen entnommen. Die Tatsache, dass nicht immer Stufenbiopsien gemacht wurden, kann das Bild der histologischen Lokalisation eventuell verfälschen.

Im Rahmen der ÖGD wurden Magen-Antrum und/oder Magen-Corpus und/oder Duodenum biopsiert. Aus Antrum, Corpus und Duodenum gemeinsam wurden bei 6 von 16 CED-PatientInnen Biopsien entnommen. Der Ösophagus wurde nur bei einer Patientin, die makroskopisch einen flachen Fibrinbelag aufwies, biopsiert.

3.5.1 Oberer Gastrointestinaltrakt

ÖGD	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
ja	13 (37 %)	0	3 (43 %)	16 (27 %)
nein	22 (63 %)	18 (100 %)	4 (57 %)	44 (73 %)
oberer GI-Trakt Endoskopie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
auffällig	9	keine ÖGD	1	10
unauffällig	4	keine ÖGD	2	6
oberer GI-Trakt Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
auffällig	7	keine ÖGD	1	8
unauffällig	6	keine ÖGD	2	8

Tab. 29: Endoskopischer und histologischer Befund im oberen Gastrointestinaltrakt

Eine ÖGD wurde bei 16 (27 %) CED-PatientInnen durchgeführt - 13 (37 %) der MC- und 3 (43 %) der IC-PatientInnen.

Die Endoskopie war bei 10 CED-PatientInnen (9 mit MC und 1 Patient mit IC) und die Histologie bei 8 CED-PatientInnen (7 mit MC und 1 Patient mit IC) auffällig.

endoskopische Lokalisation	Ösophagus n = 16	Magen Antrum n = 16	Magen Corpus n = 16	Duodenum n = 16
auffällig	4	5	5	6
unauffällig	11	10	10	10
nicht beurteilt	1	1	1	0
histologische Lokalisation				
auffällig	1	4	6	4
unauffällig	0	5	4	7
nicht biopsiert	15	7	6	5

Tab. 30: Endoskopische und histologische Lokalisation der CED im oberen Gastrointestinaltrakt

Bei einem MC-Patienten waren Ösophagus und Magen aufgrund einer heftigen Abwehrreaktion trotz Sedierung endoskopisch nicht beurteilbar.

Bei 4 PatientInnen (alle mit MC) fanden sich endoskopische Läsionen im Ösophagus. Diese umfassen aphthoide Läsionen, Ulzera, Fibrinbeläge bzw. eine stark gerötete Schleimhaut.

Bei 5 PatientInnen (4 mit MC, 1 Patient mit IC) fanden sich endoskopische Läsionen im Magen-Antrum. Dazu zählen aphthoide Läsionen, Ulzera, Hämorrhagien, Schleimhaut-Atrophie bzw. eine akute erosive Pangastritis.

Bei 5 PatientInnen (4 mit MC, 1 Patient mit IC) fanden sich endoskopische Läsionen im Magen-Corpus. Dazu gehören aphthoide Läsionen, Hämorrhagien, Schleimhaut-Atrophie bzw. eine akute erosive Pangastritis.

Bei 6 PatientInnen (alle mit MC) fanden sich endoskopische Läsionen im Duodenum. Diese schließen aphthoide Läsionen, Fissuren, Ulzera, fibrinöse Läsionen bzw. Hämorrhagien ein.

Bei einer MC-Patientin war histologisch der Ösophagus betroffen. Es zeigte sich ein Ulcus sowie eine geringgradige unspezifische Ösophagitis.

Bei 4 MC-PatientInnen war histologisch das Magen-Antrum betroffen. Es wurden epitheloidzellige Reaktionen, eine geringgradige chronisch-aktive Gastritis mit fokaler geringgradiger Aktivität bzw. eine geringgradige chronische Gastritis mit fokaler geringgradiger Aktivität gefunden.

Bei 6 CED-PatientInnen (MC und IC) war histologisch der Magen-Corpus betroffen. Es zeigten sich Epitheloidzellgranulome, eine hämorrhagische Gastritis mit fokalen Erosionen, eine geringgradige chronische Gastritis, eine geringgradige chronisch-aktive Gastritis, eine geringgradige chronische inaktive Gastritis, eine fokale aktive Gastritis und eine fokale chronische Gastritis.

Bei 4 MC-PatientInnen war histologisch das Duodenum betroffen. Es wurden epitheloidzellige Reaktionen, Epitheloidzellgranulome, eine chronisch-aktive unspezifische Duodenitis und eine fokale geringgradige aktive Duodenitis mit Epitheloidzellgranulomen gefunden.

3.5.2 Terminales Ileum

Das terminale Ileum wurde bei 47 (78 %) CED-PatientInnen intubiert - 29 (83 %) der MC-, 12 (67 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 31). Bei insgesamt 13 (22 %) CED-PatientInnen wurde das terminale Ileum nicht intubiert, da es technisch nicht möglich war oder die Endoskopie aufgrund erhöhter Vulnerabilität und Perforationsgefahr frühzeitig abgebrochen wurde.

Das terminale Ileum war bei 20 (33 %) CED-PatientInnen bzw. 20 (57 %) der MC-PatientInnen endoskopisch auffällig. Bei 12 (20 %) der CED-PatientInnen konnte aus den oben genannten Gründen nicht ins terminale Ileum eingesehen werden.

Bei Patient 16 und Patient 57 war das terminale Ileum zwar einsehbar, aber nicht intubierbar. Bei Patient 57 wurden im terminalen Ileum kleinfächige Ulzerationen festgestellt. Bei Patient 16 war der kurze, eingesehene Teil des terminalen Ileums unauffällig. Weiter proximal gelegene Veränderungen konnten jedoch nicht ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wurde bei Patient 16 das terminale Ileum als endoskopisch „nicht eingesehen“ gewertet, während es bei Patient 57 als „auffällig“ gewertet wurde.

Intubation des terminalen Ileums	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
ja	29 (83 %)	12 (67 %)	6 (86 %)	47 (78 %)
nein	6 (17 %)	6 (33 %)	1 (14 %)	13 (22 %)
Endoskopie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	10 (29 %)	12 (67 %)	6 (86 %)	28 (47 %)
auffällig	20 (57 %)	0	0	20 (33 %)
nicht eingesehen	5 (14 %)	6 (33 %)	1 (14 %)	12 (20 %)
Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	5 (14 %)	7 (39 %)	4 (57 %)	16 (43 %)
auffällig	21 (60 %)	3 (17 %)	2 (29 %)	26 (43 %)
nicht biopsiert	9 (26 %)	8 (44 %)	1 (14 %)	18 (30 %)
Übereinstimmung von Endoskopie u. Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
ja	18 (51 %)	7 (39 %)	5 (71 %)	30 (50 %)
nein	7 (20 %)	3 (17 %)	1 (14 %)	11 (18 %)
keine Angabe	10 (29 %)	8 (44 %)	1 (14 %)	19 (32 %)

Tab. 31: Endoskopischer und histologischer Befund des terminalen Ileums

Das terminale Ileum war bei 26 (43 %) CED-PatientInnen histologisch auffällig - 21 (60 %) der MC-, 3 (17 %) der CU- und 2 (29 %) IC-PatientInnen. Bei insgesamt 18 (30 %) der CED-PatientInnen wurde das terminale Ileum nicht biopsiert.

Eine Übereinstimmung von endoskopischem und histologischem Befund (entweder beide auffällig oder beide unauffällig) ergab sich bei 30 (50 %) der CED-PatientInnen - 18 (51 %) der MC-, 7 (39 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen. Bei insgesamt 19 (32 %) CED-PatientInnen konnte keine Angabe gemacht werden, da endoskopisch nicht eingesehen oder keine Biopsie entnommen worden war. Bei den 11 PatientInnen, bei denen Endoskopie und Histologie nicht übereinstimmten, war das terminale Ileum in 10 Fällen endoskopisch unauffällig, aber histologisch auffällig. Nur bei einem Patienten

verhielt es sich umgekehrt: Endoskopisch wurden aphthoide Läsionen, Narben und Pseudopolypen gesehen, während die Histologie unauffällig blieb.

3.5.3 Valvula Bauhini

Endoskopie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	19 (54 %)	15 (83 %)	4 (57 %)	38 (63 %)
auffällig	15 (43 %)	0	1 (14 %)	16 (27 %)
nicht eingesehen	1 (3 %)	3 (17 %)	2 (29 %)	6 (10 %)

Tab. 32: Endoskopischer Befund der Valvula Bauhini

Die Valvula Bauhini war bei 16 (27 %) CED-PatientInnen endoskopisch auffällig - 15 (43 %) MC-PatientInnen und einer (14 %) IC-Patientin. Bei 6 (10 %) der CED-PatientInnen wurde die Valvula Bauhini mit dem Endoskop nicht erreicht und deshalb auch nicht befundet.

Histologischer Befund liegt keiner vor, da die Valvula Bauhini nicht biopsiert wurde. Deshalb ist auch ein Vergleich zwischen endoskopischem und histologischem Befund nicht möglich.

3.5.4 Caecum und Colon ascendens

Endoskopie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	6 (17 %)	6 (33 %)	1 (14 %)	13 (22 %)
auffällig	29 (83 %)	9 (50 %)	5 (71 %)	43 (72 %)
nicht eingesehen	0	3 (17 %)	1 (14 %)	4 (7 %)
Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	0	3 (17 %)	1 (14 %)	4 (7 %)
auffällig	27 (77 %)	8 (44 %)	5 (71 %)	40 (67 %)
nicht biopsiert	8 (23 %)	7 (39 %)	1 (14 %)	16 (27 %)
Übereinstimmung von Endoskopie u. Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
ja	23 (66 %)	8 (44 %)	6 (86 %)	37 (62 %)
nein	4 (11 %)	3 (17 %)	0	7 (12 %)
keine Angabe	8 (23 %)	7 (39 %)	1 (14 %)	16 (27 %)

Tab. 33: Endoskopischer und histologischer Befund des Caecums und Colon ascendens

Caecum und Colon ascendens waren bei 43 (72 %) der CED-PatientInnen endoskopisch auffällig - 29 (83 %) der MC-, 9 (50 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen. Bei 4 CED-PatientInnen wurde nicht in Caecum und Colon ascendens eingesehen.

Caecum und Colon ascendens waren bei 40 (67 %) der CED-PatientInnen histologisch auffällig - 27 (77 %) der MC-, 8 (44 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen. Bei insgesamt 16 (27 %) CED-PatientInnen wurden Caecum bzw. Colon ascendens nicht biopsiert.

Eine Übereinstimmung von endoskopischem und histologischem Befund (entweder beide auffällig oder beide unauffällig) ergab sich bei 37 (62 %) der CED-PatientInnen - 23 (66 %) der MC-, 8 (44 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen. Bei insgesamt 16 (27 %) CED-PatientInnen konnte keine Angabe gemacht werden, da endoskopisch nicht eingesehen oder keine Biopsie entnommen worden war. Bei den 7 PatientInnen, bei denen Endoskopie und Histologie nicht übereinstimmten, waren Caecum und Colon ascendens in 6 Fällen endoskopisch unauffällig, aber histologisch auffällig. Nur bei einem Patienten verhielt es sich umgekehrt: Endoskopisch wurden hämorrhagische Läsionen gesehen, während die Histologie unauffällig blieb.

3.5.5 Colon transversum

Endoskopie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	11 (31 %)	7 (39 %)	1 (14 %)	19 (32 %)
auffällig	24 (69 %)	8 (44 %)	6 (86 %)	38 (63 %)
nicht eingesehen	0	3 (17 %)	0	3 (5 %)
Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	1 (3 %)	2 (11 %)	1 (14 %)	4 (7 %)
auffällig	22 (63 %)	9 (50 %)	5 (71 %)	36 (60 %)
nicht biopsiert	12 (34 %)	7 (39 %)	1 (14 %)	20 (33 %)
Übereinstimmung von Endoskopie u. Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
ja	19 (54 %)	7 (39 %)	6 (86 %)	32 (53 %)
nein	4 (11 %)	4 (22 %)	0	8 (13 %)
keine Angabe	12 (34 %)	7 (39 %)	1 (14 %)	20 (33 %)

Tab. 34: Endoskopischer und histologischer Befund des Colon transversum

Das Colon transversum war bei 38 (63 %) der CED-PatientInnen endoskopisch auffällig - 24 (69 %) der MC-, 8 (44 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen. Bei 3 CU-PatientInnen wurde nicht ins Colon transversum eingesehen.

Das Colon transversum war bei 36 (60 %) der CED-PatientInnen histologisch auffällig - 22 (63 %) der MC-, 9 (50 %) der CU- und 5 (71 %) der IC-PatientInnen. Bei insgesamt 20 (33 %) CED-PatientInnen wurde das Colon transversum nicht biopsiert.

Eine Übereinstimmung von endoskopischem und histologischem Befund (entweder beide auffällig oder beide unauffällig) ergab sich bei 32 (53 %) der CED-PatientInnen - 19 (54 %) der MC-, 7 (39 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen. Bei allen 8 PatientInnen, bei denen Endoskopie und Histologie nicht übereinstimmten, war das Colon transversum endoskopisch unauffällig, aber histologisch auffällig. Bei insgesamt 20 (33 %) der CED-PatientInnen konnte keine Angabe gemacht werden, da endoskopisch nicht eingesehen oder keine Biopsie entnommen worden war.

3.5.6 Colon descendens und Sigma

Endoskopie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	8 (23 %)	3 (17 %)	0	11 (18 %)
auffällig	27 (77 %)	14 (78 %)	7 (100 %)	48 (80 %)
nicht eingesehen	0	1 (6 %)	0	1 (2 %)
Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	1 (3 %)	0	0	1 (2 %)
auffällig	22 (63 %)	14 (78 %)	6 (86 %)	42 (70 %)
nicht biopsiert	12 (34 %)	4 (22 %)	1 (14 %)	17 (28 %)
Übereinstimmung von Endoskopie u. Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
ja	20 (57 %)	11 (61 %)	6 (86 %)	37 (62 %)
nein	3 (9 %)	3 (17 %)	0	6 (10 %)
keine Angabe	12 (34 %)	4 (22 %)	1 (14 %)	17 (28 %)

Tab. 35: Endoskopischer und histologischer Befund des Colon descendens und Sigma

Colon descendens und Sigma waren bei 48 (80 %) der CED-PatientInnen endoskopisch auffällig - 27 (77 %) der MC-, 14 (78 %) der CU- und 7 (100 %) der IC-PatientInnen. Bei einer CU-Patientin wurde nicht in Colon descendens und Sigma eingesehen.

Colon descendens und Sigma waren bei 42 (70 %) der CED-PatientInnen histologisch auffällig - 22 (63 %) der MC-, 14 (78 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen. Bei insgesamt 17 (28 %) CED-PatientInnen wurden Colon descendens und Sigma nicht biopsiert.

Eine Übereinstimmung von endoskopischem und histologischem Befund (entweder beide auffällig oder beide unauffällig) ergab sich bei 37 (62 %) der CED-PatientInnen - 20 (57 %) der MC-, 11 (61 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen. Bei insgesamt 17 (28 %) CED-PatientInnen konnte keine Angabe gemacht werden, da endoskopisch nicht eingesehen oder keine Biopsie entnommen worden war. Bei allen 6 PatientInnen, bei denen Endoskopie und Histologie nicht übereinstimmten, waren Colon descendens und Sigma endoskopisch unauffällig, aber histologisch auffällig.

3.5.7 Rektum

Endoskopie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	14 (40 %)	4 (22 %)	1 (14 %)	19 (32 %)
auffällig	21 (60 %)	14 (78 %)	6 (86 %)	41 (68 %)
Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
unauffällig	3 (9 %)	0	1 (14 %)	4 (7 %)
auffällig	23 (66 %)	17 (94 %)	6 (86 %)	46 (77 %)
nicht biopsiert	9 (26 %)	1 (6 %)	0	10 (17 %)
Übereinstimmung von Endoskopie u. Histologie	MC n (% der MC-PatientInnen)	CU n (% der CU-PatientInnen)	IC n (% der IC-PatientInnen)	gesamt n (% der CED-PatientInnen)
ja	20 (57 %)	14 (78 %)	7 (100 %)	41 (68 %)
nein	6 (17 %)	3 (17 %)	0	9 (15 %)
keine Angabe	9 (26 %)	1 (6 %)	0	10 (17 %)

Tab. 36: Endoskopischer und histologischer Befund des Rektums

Das Rektum war bei 41 (68 %) der CED-PatientInnen endoskopisch auffällig - 21 (60 %) der MC-, 14 (78 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen.

Das Rektum war bei 46 (77 %) der CED-PatientInnen histologisch auffällig - 23 (66 %) der MC-, 17 (94 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen. Bei insgesamt 10 (17 %) CED-PatientInnen wurde das Rektum nicht biopsiert.

Eine Übereinstimmung von endoskopischem und histologischem Befund (entweder beide auffällig oder beide unauffällig) ergab sich bei 41 (68 %) der CED-PatientInnen - 20 (57 %) der MC-, 14 (78 %) der CU- und 7 (100 %) der IC-PatientInnen. Bei allen 9 PatientInnen, bei denen Endoskopie und Histologie nicht übereinstimmten, war das Rektum endoskopisch unauffällig, aber histologisch auffällig. Bei 10 (17 %) der CED-PatientInnen konnte keine Angabe gemacht werden, da keine Biopsie entnommen worden war.

3.5.8 Endoskopische Lokalisation der CED im Darm

	terminales Ileum	Valvula Bauhini	Caecum/Colon asc.	Colon transversum	Colon desc./Sigma	Rektum
MC	20 (57 %)	15 (43 %)	29 (83 %)	24 (69 %)	27 (77 %)	21 (60 %)
CU	0	0	9 (50 %)	8 (44 %)	14 (78 %)	14 (78 %)
IC	0	1 (14 %)	5 (71 %)	6 (86 %)	7 (100 %)	6 (86 %)
gesamt	20 (33 %)	16 (27 %)	43 (72 %)	38 (63 %)	48 (80 %)	41 (68 %)

Tab. 37: Endoskopische Lokalisation von MC, CU und IC im Darm

Unter den MC-PatientInnen war bei 20 (57 %) das terminale Ileum, bei 15 (43 %) die Valvula Bauhini, bei 29 (83 %) das Caecum bzw. das Colon ascendens, bei 24 (69 %) das Colon transversum, bei 27 (77 %) das Colon descendens bzw. Sigma und bei 21 (60 %) das Rektum endoskopisch betroffen.

Unter den CU-PatientInnen war bei 9 (50 %) das Caecum bzw. das Colon ascendens, bei 8 (44 %) das Colon transversum, bei 14 (78 %) das Colon descendens bzw. Sigma und bei 14 (78 %) das Rektum endoskopisch betroffen. Terminales Ileum und Valvula Bauhini waren bei den CU-PatientInnen unauffällig.

Unter den IC-PatientInnen war bei einer Patientin (14 %) die Valvula Bauhini, bei 5 PatientInnen (71 %) das Caecum bzw. das Colon ascendens, bei 6 (86 %) das Colon transversum, bei 7 (100 %) das Colon descendens bzw. Sigma und bei 6 (86 %) das Rektum endoskopisch betroffen.

3.5.9 Histologische Lokalisation der CED im Darm

	terminales Ileum	Caecum/ Colon asc.	Colon transversum	Colon desc./Sigma	Rektum
MC	21 (60 %)	26 (74 %)	21 (60 %)	22 (63 %)	23 (66 %)
CU	3 (17 %)	8 (44 %)	9 (50 %)	14 (78 %)	17 (94 %)
IC	2 (29 %)	5 (71 %)	5 (71 %)	6 (86 %)	6 (86 %)
gesamt	26 (43 %)	39 (65 %)	35 (58 %)	42 (70 %)	46 (77 %)

Tab. 38: Histologische Lokalisation der CED im Darm

Unter den MC-PatientInnen war bei 21 (60 %) das terminale Ileum, bei 26 (74 %) das Caecum bzw. das Colon ascendens, bei 21 (60 %) das Colon transversum, bei 22 (63 %) das Colon descendens bzw. Sigma und bei 23 (66 %) das Rektum histologisch betroffen.

Unter den CU-PatientInnen war bei 3 (17 %) das terminale Ileum, bei 8 (44 %) das Caecum bzw. das Colon ascendens, bei 9 (50 %) das Colon transversum, bei 14 (78 %) das Colon descendens bzw. Sigma und bei 17 (94 %) das Rektum histologisch betroffen.

Unter den IC-PatientInnen war bei 2 (29 %) das terminale Ileum, bei 5 (71 %) das Caecum bzw. das Colon ascendens, bei 5 (71 %) das Colon transversum, bei 6 (86 %) das Colon descendens bzw. Sigma und bei 6 (86 %) das Rektum histologisch betroffen.

3.5.10 Epitheloidzellgranulome bei den MC-PatientInnen

	oberer GI-Trakt n (%)	terminales Ileum n (%)	Caecum/ Colon asc. n (%)	Colon transv. n (%)	Colon desc./Sig. n (%)	Rektum n (%)	gesamt n (%)
EZG bei den MC-PatientInnen	2 (6 %)	7 (20 %)	10 (29 %)	8 (23 %)	10 (29 %)	11 (31 %)	18 (51 %)

Tab. 39: Epitheloidzellgranulome

Epitheloidzellgranulome wurden bei insgesamt 18 (51 %) der MC-PatientInnen gesehen. Im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen-Corpus bzw. Duodenum) fanden sich EZG bei 2 (6 %) MC-PatientInnen, im terminalen Ileum bei 7 (20 %), im Caecum bzw. Colon ascendens bei 10 (29 %), im Colon transversum bei 8 (23 %), im Colon descendens bzw. Sigma bei 10 (29 %) und im Rektum bei 11 (31 %).

3.5.11 Lokalisation nach Endoskopie und bildgebenden Verfahren

Morbus Crohn n = 35 (% innerhalb der MC-PatientInnen)	Colitis ulcerosa n = 18 (% innerhalb der CU-PatientInnen)	Colitis indeterminata n = 7 (% innerhalb der IC-PatientInnen)
Colon 8 (23 %)	Rektum 1 (6 %)	linksseitiges Colon 1 (14 %)
Colon und Dünndarm 14 (40 %)	linksseitige Colitis 3 (17 %)	Colon mit freiem Rektum 1 (14 %)
terminales Ileum 1 (3 %)	Colon mit freiem Rektum 1 (6 %)	Pancolitis 3 (43 %)
Colon und oberer GI-Trakt 1 (3 %)	Colon mit freiem Colon transversum 1 (6 %)	Pancolitis und terminales Ileum 1 (14 %)
Colon, Dünndarm und oberer GI-Trakt 11 (31 %)	Pancolitis 8 (44 %)	Pancolitis und oberer GI-Trakt 1 (14 %)
	unauffällig 2 (11 %)	
	ausgeschlossen 2 (11 %)	

Tab. 40: Lokalisation nach Endoskopie und bildgebenden Verfahren

Zu den einbezogenen bildgebenden Verfahren zählen Sonographie, Dünndarmdoppelkontrast, MR, CT und Leukozytenszintigraphie.

3.5.11.1 Lokalisation des MC

Unter den MC-PatientInnen war bei 8 (23 %) nur das Colon betroffen, bei 14 (40 %) Colon und Dünndarm, bei einem Patienten (3 %) das terminale Ileum, bei einer Patientin (3 %) Colon und oberer Gastrointestinaltrakt und bei 11 (31 %) Colon, Dünndarm und oberer Gastrointestinaltrakt.

3.5.11.2 Lokalisation der CU

Unter den CU-PatientInnen war bei einem Patienten (6 %) nur das Rektum betroffen. Bei 3 (17 %) lag eine linksseitige Colitis vor. Bei einer Patientin mit Colitis (6 %) war das Rektum endoskopisch unauffällig und bei einem Patienten mit Colitis (6 %) das Colon transversum. Histologisch waren auch diese beiden Stellen betroffen. Bei 8 (44 %) wurde eine Pancolitis festgestellt. Bei 2 (11 %) PatientInnen war das Colon zur Gänze makroskopisch unauffällig, aber histologisch auffällig. 2 PatientInnen wurden von

der Auswertung ausgeschlossen, weil bei ihnen nur eine Rektoskopie bzw. Rektosigmoideoskopie durchgeführt worden war.

3.5.11.3 Lokalisation der IC

Unter den IC-PatientInnen hatte eine Patientin (14 %) eine linksseitige Colitis und eine Patientin (14 %) eine Pancolitis mit freiem Rektum. Bei 3 (43 %) war eine Pancolitis zu sehen, bei einer Patientin (14 %) eine Pancolitis mit Beteiligung des terminalen Ileums und bei einem Patienten (14 %) eine Pancolitis mit Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts.

3.6 Radiologische Diagnostik und Leberbiopsie

In diesem Kapitel werden all jene Untersuchungsverfahren angeführt, die im Rahmen der CED-Diagnosestellung stattfanden.

3.6.1 Sonographie

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Sonographie nein	13 (37 %)	10 (56 %)	1 (14 %)	24 (40 %)
Sonographie ja	22 (63 %)	8 (44 %)	6 (86 %)	36 (60 %)
Sonographie auffällig	14 (40 %)	4 (22 %)	3 (43 %)	21 (35 %)
nicht beurteilbar	1 (3 %)	0	0	1 (2 %)

Tab. 41: Sonographie

Die Sonographie wurde bei insgesamt 36 (60 %) CED-PatientInnen eingesetzt - 22 (63 %) der MC-, 8 (44 %) der CU- und 6 (86 %) der IC-PatientInnen (siehe Tab. 41).

Bei insgesamt 21 (35 %) der CED-PatientInnen war die Sonographie auffällig. Zu den pathologischen Sonographie-Befunden zählten eine verdickte Darmwand, Einengungen des Darmlumens, prästenotische Dilatationen, eine Hyperperfusion der Darmwand in der Dopplersonographie, vergrößerte mesenteriale Lymphknoten, Aszites, Hepato(spleno)megalie und ein erweiterter Ductus choledochus mit Wandverdickung.

Bei einer Patientin war der Darm aufgrund von Meteorismus nicht beurteilbar.

3.6.2 Dünndarmdoppelkontrast

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
DDK nein	16 (46 %)	17 (94 %)	5 (71 %)	38 (63 %)
DDK ja	19 (54 %)	1 (6 %)	2 (29 %)	22 (37 %)
DDK auffällig	12 (63 %)	0	0	12 (54 %)
nicht beurteilbar	0	0	1 (14 %)	1 (2 %)

Tab. 42: Dünndarmdoppelkontrast

Eine Dünndarmdoppelkontrast-Untersuchung wurde bei 22 (37 %) CED-PatientInnen gemacht - 19 (54 %) der MC-PatientInnen, einer CU-Patientin (6 %) und 2

(29 %) IC-PatientInnen (siehe Tab. 42). Bei 12 (54 %) der CED-PatientInnen war der DDK auffällig. Bei ihnen fanden sich Darmwandverdickungen, Verdickungen der Valvula Bauhini, Pflastersteinrelief, aphthöse Läsionen, Ulzerationen, eine Verdickung des Faltenreliefs, Stenosen sowie prästenotische Dilatationen.

Bei einem IC-Patienten war das terminale Ileum nicht beurteilbar, da der Patient erbrach, bevor genügend Methylzellulose gegeben werden konnte. Bei zwei PatientInnen war ein DDK nicht möglich, da die Sonde schon zu Beginn erbrochen wurde. Ein Patient willigte in die Durchführung eines DDK nicht ein. Bei ihm kam alternativ eine Leukozyten-Szintigraphie zum Einsatz.

3.6.3 MR

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
MR nein	32 (91 %)	18 (100 %)	5 (71 %)	55 (92 %)
MR ja	3 (9 %)	0	2 (29 %)	5 (8 %)
MR auffällig	3 (9 %)	-	2 (29 %)	5 (8 %)

Tab. 43: MR

Das MR kam bei 5 (8 %) CED-PatientInnen - 3 (9 %) der MC- und 2 (29 %) der IC-PatientInnen zum Einsatz (siehe Tab. 43). Bei allen 5 war das MR auffällig. Es wurden Darmwandverdickungen, eine Verdickung der Valvula Bauhini, eine verstärkte Kontrastmittelaufnahme, Lumeneinengungen, Haustrenverlust, Aszites, perianale Abszesse, perianale Fisteln und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten registriert.

Bei einem MC-Patienten musste das MR aufgrund von Schmerzen wegen einer Zahnspanne abgebrochen werden.

3.6.4 CT

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
CT nein	29 (83 %)	18 (100 %)	7 (100 %)	54 (90 %)
CT ja	6 (17 %)	0	0	6 (10 %)
CT auffällig	6 (17 %)	-	-	6 (10 %)

Tab. 44: CT

Ein CT wurde bei 6 (10 %) der CED-PatientInnen - 6 (17 %) der MC-PatientInnen - durchgeführt (siehe Tab. 44). Bei allen 6 PatientInnen war das CT auffällig im Sinne von Darmwandverdickungen, dilatierten Darmschlingen, vergrößerten mesenterialen und pelvinen Lymphknoten bzw. Aszites und bei einem Patienten multiplen Rundherden in der Leber. Bei einem MC-Patienten wurde das CT alternativ zum MR eingesetzt, das aufgrund von Schmerzen wegen einer Zahnspange abgebrochen werden musste.

3.6.5 Leukozytenszintigraphie

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Szintigraphie nein	34 (97 %)	18 (100 %)	7 (100 %)	59 (98 %)
Szintigraphie ja	1 (3 %)	0	0	1 (2 %)
Szintigraphie auffällig	1 (3 %)	-	-	1 (2 %)

Tab. 45: Leukozytenszintigraphie

Die ^{99m}Tc-HMPAO-Leukozytenszintigraphie kam bei einem MC-Patienten, welcher den DDK verweigert hatte, zum Einsatz. Es wurde eine pathologische Deposition markierter Leukozyten im terminalen Ileum sowie eine periphere Knochenmarkreaktion als Zeichen einer längerdauernden Entzündung registriert.

3.6.6 Leberbiopsie, ERCP und MRCP

	MC n (% der MC- PatientInnen)	CU n (% der CU- PatientInnen)	IC n (% der IC- PatientInnen)	gesamt n (% der CED- PatientInnen)
Leberbiopsie nein	35 (100 %)	16 (89 %)	7 (100 %)	58 (97 %)
Leberbiopsie ja	0	2 (11 %)	0	2 (3 %)
Leberbiopsie auffällig	-	2 (11 %)	-	2 (3 %)

Tab. 46: Leberbiopsie

Eine Leberbiopsie wurde bei 2 CU-PatientInnen mit erhöhten Transferasen im Rahmen der CED-Diagnosestellung gemacht. Bei beiden war die Leberbiopsie auffällig im Sinne einer PSC bzw. sklerosierenden Cholangitis.

ERCP und MRCP wurden erst einen Monat bis mehrere Jahre nach Diagnosestellung der CED durchgeführt.

4. Fallbeispiele

4.1 Verlängerter Zeitraum zwischen Erstsymptomen und Diagnosestellung

Bei 4 PatientInnen wurde eine CED 3 Wochen bis 11 Monate nach Beginn der Erstsymptome zwar dringend verdächtigt, die Diagnosestellung erfolgte aber erst 1,6 bis 6,7 Jahre nach Beginn der ersten Symptome. Dieses Kapitel geht auf die unterschiedlichen Gründe für die verlängerte Zeitspanne ein.

4.1.1 Patient 7 - verlängerte Zeitspanne

erste Symptome	15. 05. 1992 im Alter von 3,1 Jahren Gelenkschmerzen im rechten Knie
erster Verdacht auf eine CED	21. 07. 1992 im Alter von 3,3 Jahren
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Verdacht auf CED	2,2 Monate
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose	80,3 Monate (6,7 Jahre)
Diagnosestellung	28. 01. 1999 im Alter von 9,8 Jahren

Tab. 47: Chronologie Patient 7

4.1.1.1 Erste Symptome

Mitte Mai 1992 hatte der Patient Schmerzen im rechten Knie. Es bestand kein Fieber, und die Durchleuchtung blieb o. B. In der letzten Maiwoche setzten Durchfälle ein, die zuerst wässrig, nach einigen Tagen schleimig und dann blutig waren. Der Patient hatte bei gutem Appetit Tenesmen und intermittierende Bauchschmerzen. Auch der Bruder hatte zur selben Zeit eine Durchfallserkrankung, war aber nach wenigen Tagen wieder gesund. Im Juni 1992 war der Patient aufgrund der blutigen Durchfälle drei Tage im LKH Leoben in stationärer Behandlung. Es bestand der Verdacht auf eine protrahiert verlaufende enterale Infektion, die Stuhluntersuchungen fielen jedoch negativ aus. Die Gastroenteritis-Behandlung zeigte anfangs einen guten Erfolg, nach der Entlassung traten aber erneut blutige Stühle auf.

4.1.1.2 Erster Verdacht auf eine CED

Vom 17. 7. bis 5. 8. 1992 war der Patient an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz in stationärer Behandlung. Er war müde und hatte 6 - 7 blutige Stühle täglich. Die Leukozytenzahl betrug 10.100/ μ l, das Hämoglobin 9 mg/dl, die BSG 20/50, das CRP < 0,3 mg/dl, das Serumeisen 12 μ g/dl und das Albumin 4,8 g/dl. Die Abdomenübersichtsaufnahme zeigte eine fragliche Wandverdickung mit Aufhebung der Haustrierung im Colon descendens und eine diskrete Spiegelbildung im Sigma. Eine Meckelszintigraphie war unauffällig. In den letzten Tagen des stationären Aufenthalts traten Fieber, orale Aphthen und Gelenksbeschwerden auf.

4.1.1.3 Erste Colonoskopie

Am 21. 7. 1992 wurde an der Kinderchirurgie Graz eine Endoskopie durchgeführt. Aufgrund erhöhter Vulnerabilität wurde die Endoskopie bereits im Sigma abgebrochen.

4.1.1.3.1 Endoskopischer Befund der ersten Colonoskopie

Es fanden sich flächige submuköse Blutungen, ein Schleimhautödem, Erosionen und fetzige Beläge.

4.1.1.3.2 Histologische Beschreibung der ersten Colonoskopie

Sigma	oberflächliche kleine Epitheldefekte, die von granulozytär durchsetztem Zelldetritus bedeckt sind, kleinherdige Blutungen im Bereich der Krypten, die in kleinen Arealen auch in Form von beginnenden Kryptenabszessen destruiert werden, dichte lymphoplasmazytäre und granulozytäre Infiltration der Lamina propria, vorherrschend sind neutrophile Granulozyten, vereinzelt auch eosinophile Granulozyten, Kryptenepithel zeigt fokale geringe entzündungsassoziierte Atypien
Rektum	wie Sigma

Tabelle 48 a: Patient 7, 1. Colonoskopie am 21. 7. 1992, histologische Beschreibung

4.1.1.3 Histologische Diagnose der ersten Colonoskopie

Sigma	schwere floride unspezifische Colitis, in erster Linie infektiös
Rektum	wie Sigma

Tabelle 48 b: Patient 7, 1. Colonoskopie am 21. 7. 1992, histologische Diagnose

4.1.1.4 Interpretation

Durch Endoskopie und Histologie konnte nicht geklärt werden, ob es sich um die Erstmanifestation einer CED oder um einen protrahiert verlaufenden enteralen Infekt handelte. Alle Stuhluntersuchungen waren negativ ausgefallen.

4.1.1.5 Therapie

Der Patient wurde mit Metronidazol und Gentamycin behandelt und erhielt zwei Erythrozytenkonzentrate.

4.1.1.6 Weiterer Verlauf

Nach der Entlassung hatte der Patient noch zwei Monate lang rezidivierende blutige Durchfälle, die sich von selbst wieder normalisierten. Aufgrund eines Eisenmangels wurde im November 1992 eine Liquifer-Therapie durchgeführt. Zwischen August 1992 und Oktober 1993 hatte der Patient rezidivierende Gelenksbeschwerden, die jeweils wenige Tage dauerten und dann wieder verschwanden. Ab Oktober 1993 war er völlig beschwerdefrei.

4.1.1.7 Zweite Colonoskopie

Seit Mitte Dezember 1998 traten erneut dünnflüssige blutige Stühle mit einer Frequenz von 5 - 10/Tag auf. Über zwei Tage hinweg erbrach der Patient 2 - 3 Mal/Tag. Er war müde, gelegentlich subfebril mit 37,5 - 38 °C, hatte Tenesmen und diffuse Bauchschmerzen. Am 24. 1. 1999 erfolgte eine neuerliche stationäre Aufnahme an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. Am 27. 1. 1999 wurde an der Kinderchirurgie Graz die zweite Colonoskopie gemacht. Aufgrund erhöhter Vulnerabilität wurde die Endoskopie im Sigma abgebrochen.

4.1.1.7.1 Endoskopischer Befund der zweiten Colonoskopie

Es wurde eine hämorrhagische Schleimhaut mit Nekrosen und ulzerösen Kratern sowie blutiger Schleim gesehen.

4.1.1.7.2 Histologische Beschreibung der zweiten Colonoskopie

Sigma	hochgradige irreguläre Schleimhautarchitektur, Lamina propria mitteldicht lymphoplasmazytär und mittel- bis hochgradig neutrophil- und eosinophil-granulozytär infiltriert, an zahlreichen Stellen durchsetzen Granulozyten das Kryptenepithel und führen zu Kryptenabszessen, das Kryptenepithel zeigt an zahlreichen Stellen hochgradige entzündungs-assoziierte Epitheltypen, an der Oberfläche ist die Schleimhaut teilweise ulzeriert und von Fibrin und granulozytär durchsetztem Detritus bedeckt
Rektum	stark unregelmäßiges Schleimhaut-Relief; mittel- bis hochgradige lymphoplasmazytäre Infiltration der Lamina propria durch Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophile Granulozyten und neutrophile Granulozyten, Becherzellverlust in reaktiv verändertem Kryptenepithel, fokale oberflächliche Schleimhaut-Ulzera, diese werden von Fibrin und Granulozyten, sowie degenerativ abgeschilferten Oberflächenepithel bedeckt, beginnende Kryptenabszessbildung

Tabelle 49 a: Patient 7, 2. Colonoskopie am 27. 1. 1999, histologische Beschreibung

4.1.1.7.3 Histologischer Befund der zweiten Colonoskopie

Sigma	mittel- bis höhergradige chronische und aktive ulzeröse Colitis mit Architekturstörung und Kryptenabszessen
Rektum	mittelgradige chronische und aktive ulzeröse Colitis mit Architekturstörung und beginnenden Kryptenabszessen

Tabelle 49 b: Patient 7, 2. Colonoskopie am 27. 1. 1999, histologischer Befund

4.1.1.8 Weitere Untersuchungen

Die Sonographie zeigte langstreckige, inhomogene Wandverdickungen und kraterförmige Ulzerationen im Colon. Am stärksten waren diese im Übergangsbereich zwischen distalem Colon descendens und Sigma ausgeprägt. Dort lag auch der Verdacht auf eine Stenosierung vor. Colon transversum und Colon ascendens waren weniger stark betroffen. Es waren vergrößerte regionale Lymphknoten sichtbar. Im Colon fehlte die

Peristaltik, die z. T. erweiterten Dünndarmschlingen zeigten eine wechselnde Peristaltik. Es bestand ein ausgeprägter Aszites um den Darm. Die Dopplersonographie ergab eine unterschiedlich stark ausgeprägte Hyperämie der Darmwand.

Wiederholte Stuhlkulturen und Antikörperbestimmungen auf infektiöse Erreger blieben negativ.

4.1.1.9 Interpretation

Die blutigen Stühle 1992 können im Nachhinein als Erstmanifestation der CU betrachtet werden. Da sich der klinische Zustand des Patienten nach dem stationären Aufenthalt an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz stark gebessert hatte, und er ab Dezember 1993 völlig beschwerdefrei war, wurde vorerst auf eine weitere Colonoskopie verzichtet. Diese wurde erst 1999 im Rahmen des ersten Schubs gemacht und führte zur Diagnose einer CU.

4.1.1.10 Therapie

Die Behandlung erfolgte mit Amoxicillin/Clavulansäure, Metronidazol, Hydrocortison und Sucralfat. Nach zwei Tagen wurde auch Mesalazin eingesetzt.

4.1.2 Patientin 39 - verlängerte Zeitspanne

erste Symptome	01. 10. 1999 im Alter von 12,2 Jahren Glutealabszess, anale Ulzerationen
erster Verdacht auf eine CED	20. 10. 1999 im Alter von 12,2 Jahren
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Verdacht auf CED	0,6 Monate
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose	36,2 Monate (3 Jahre)
Diagnosestellung	10. 10. 2002 im Alter von 15,2 Jahren

Tab. 50: Chronologie Patientin 39

4.1.2.1 Erste Symptome

Anfang Oktober 1999 entwickelte Patientin 39 einen Glutealabszess sowie anale Ulzerationen, weshalb sie sich am 20. 10. 1999 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde vorstellte.

4.1.2.2 Erster Verdacht auf eine CED

Bei der ersten Vorstellung am 20. 10. 1999 wurde aufgrund des Abszesses, der analen Symptomatik und der erhöhten Entzündungsparameter (BSG 31, CRP 41 mg/l) der dringende Verdacht auf einen MC geäußert. Die Abszessspaltung erfolgte auf der Kinderchirurgie. Nach der Entlassung von der Kinderchirurgie stellte sich die Patientin jedoch nicht wieder wie vereinbart auf der pädiatrischen Gastroenterologie zum CED-Abklärung vor. Sie befand sich in dieser Zeit in der Obhut von Pflegeeltern, deren Hausarzt/Hausärztin auch der Arztbrief nicht erreichte.

4.1.2.3 Zweite Vorstellung - Colonoskopie

Im Oktober 2002 suchte die Patientin im Alter von 15,2 Jahren aufgrund einer primären Amenorrhö einen niedergelassenen Gynäkologen auf. Dieser diagnostizierte eine Anämie mit einem Hämoglobinwert von 7 g/dl und überwies sie aufgrund der Anämie an die Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde. Die Patientin war bei der Aufnahme müde, blass und schwindlig, hatte multiple anale Erosionen, einen Druckschmerz sowie eine tastbare Schwellung im rechten Unterbauch. Sie gab an, seit einem Jahr postprandiale Bauchschmerzen zu haben, die sie aber bisher kaum beachtet hatte. Am 9. 10. 2002 wurde eine Endoskopie durchgeführt.

4.1.2.3.1 Endoskopischer Befund

Im terminalen Ileum und Caecum/Colon ascendens fanden sich fissurale Ulzera und im Colon descendens hämorrhagische Läsionen. Das Lumen des Colon ascendens war eingengt.

4.1.2.3.2 Histologische Beschreibung

Eine histologische Beschreibung wurde am Institut für Pathologie nicht erstellt.

4.1.2.3.3 Histologischer Befund

terminales Ileum	ulzeriertes Granulationsgewebe
Colon ascendens	ulzeriertes Granulationsgewebe
Colon transversum	geringgradige chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität, fokale Kryptenabszesse
Colon descendens/Sigma	geringgradige chronische minimal-aktive Colitis
Rektum	geringgradiges Schleimhautödem ohne Entzündung

Tabelle 51: Patientin 39, Colonoskopie am 9. 10. 2002, histologischer Befund

4.1.2.4 Weitere Untersuchungen

Die ÖGD am 9. 10. 2002 war makroskopisch unauffällig, es ergab sich jedoch histologisch das Bild einer herdförmigen, geringgradigen, chronischen, minimal-aktiven Corpus-Gastritis. Probeexzisionen wurden aus Magen und Duodenum entnommen.

Die Sonographie zeigte eine Wandverdickung von 7 mm vom ileocaecalen Übergang bis zur linken Flexur, ein minimales Darmlumen im wandverdickten Bereich und kleine Lymphknoten im dazugehörigen Mesenterium.

Wiederholte Stuhlkulturen und Antikörperbestimmungen auf infektiöse Erreger blieben negativ.

Eine Dünndarmdoppelkontrastuntersuchung war nicht möglich, da die Patientin die Sonde erbrach.

4.1.2.5 Diagnosestellung

In einer Zusammenschau der klinischen Symptomatik, des Laborbefundes (Thrombozyten 561.000/ μ l, Hämoglobin 6,8 g/dl, BSG 26, CRP 20 mg/l, saures α 1-Glykoprotein 2,34 g/l, Serumeisen 3 μ g/dl) bzw. des endoskopischen und histologischen Befundes bestätigte sich der Verdacht auf einen MC.

4.1.2.6 Interpretation

Die Zeitspanne von 3 Jahren zwischen erstem Verdacht auf CED und Diagnosestellung kam dadurch zustande, dass sich die Patientin nach der Abszessspaltung auf der Kinderchirurgie nicht wie vereinbart auf der pädiatrischen Gastroenterologie zur CED-Abklärung vorstellte und auch der Arztbrief die damaligen Pflegeeltern nicht erreichte.

4.1.2.7 Therapie

Die Patientin bekam eine ausschließliche Ernährungstherapie.

4.1.3 Patientin 50 - verlängerte Zeitspanne

erste Symptome	01. 04. 1992 im Alter von 6,6 Jahren Durchfall
erster Verdacht auf eine CED	24. 02. 1993 im Alter von 7,5 Jahren
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Verdacht auf CED	10,8 Monate
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose	48,6 Monate (4,1 Jahre)
Diagnosestellung	22. 04. 1996 im Alter von 10,7 Jahren

Tabelle 52: Chronologie Patientin 50

4.1.3.1 Erste Symptome und Verlauf bis zur Colonoskopie

Seit 1. 4. 1992 hatte die Patientin intermittierende Durchfälle. Ab 15. 5. 1992 hatte sie durchgehend Durchfall mit einer Frequenz von 6 - 7/Tag, abdominelle Beschwerden, Tenesmen und zuletzt auch blutige Stühle, weshalb sie von 31. 5. 1992 bis 5. 6. 1992 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in stationärer Behandlung war. Es wurde damals eine enterale Infektion vermutet, aber bereits der Verdacht auf die Differentialdiagnose einer CU ausgesprochen. Wiederholte Stuhluntersuchungen fielen negativ aus. Da die Patientin in gutem Allgemeinzustand war, kein Gewicht verloren hatte und die Beschwerden erst kurze Zeit bestanden, wurde vorerst von einer Colonoskopie Abstand genommen. Zwischen Juni und Oktober 1992 hatte die Patientin intermittierend

blutige Durchfälle, hatte aber einen guten Appetit und verlor kein Gewicht. Von August 1992 bis Jänner 1993 war sie beschwerdefrei. Im Jänner 1993 traten dann neuerlich Durchfälle auf, Anfang Februar blutige Stühle, Fieber bis 38,5 °C und ein Gewichtsverlust von 1 kg. Von 8. 2. bis 4. 3. 1993 war die Patientin wieder in stationärer Behandlung an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde in Graz. Ein Test auf Rotaviren fiel einmal positiv aus.

4.1.3.2 Erste Colonoskopie

Am 24. 2. 1993 wurde die 1. Colonoskopie durchgeführt.

4.1.3.2.1 Endoskopischer Befund der ersten Colonoskopie

Endoskopisch bestand eine fibrinöse Pancolitis mit freiem terminalem Ileum.

4.1.3.2.2 Histologische Beschreibung der ersten Colonoskopie

Caecum	ödematöse Auflockerung der Lamina propria, hier schütterte Infiltration durch Plasmazellen und wenige eosinophile Granulozyten, Krypten unregelmäßig, im Interstitium stellenweise neutrophile und eosinophile Granulozyten
Colon transversum	wie oben, Krypten ausgeweitet, ihr Epithel mit geringer Hyperchromasie der Kerne
Rektum	wie oben

Tabelle 53 a: Patientin 50, 1. Colonoskopie am 24. 2. 1993, histologische Beschreibung

4.1.3.2.3 Histologische Diagnose der ersten Colonoskopie

Caecum	mittelschwere uncharakteristische Colitis
Colon transversum	schwere, ältere, uncharakteristische und floride Colitis
Rektum	ältere, uncharakteristische Proktitis

Tabelle 53 b: Patientin 50, 1. Colonoskopie am 24. 2. 1993, histologische Diagnose

4.1.3.3 Interpretation

Die Erkrankung wurde als nicht klassifizierbare Colitis eingestuft, wobei auch die Möglichkeit einer Frühform einer CU in Betracht gezogen wurde.

4.1.3.4 Therapie

Die Patientin wurde mit Cortison behandelt.

4.1.3.5 Weiterer Verlauf

Zwischen März 1993 und Februar 1996 traten mehrere Episoden mit Durchfällen auf. Im Mai 1994 hatte die Patientin ein Rezidiv, kam aber mit Cortison, 6-MP und Mesalazin rasch in Remission. Von 26. 2. 1996 bis 5. 3. 1996 war sie in stationärer Behandlung, da sie seit 5 Wochen Durchfall mit einer Frequenz von 3 - 4/Tag hatte. Es bestanden weder Hämatochezie noch Tenesmen. Es konnte auch kein Erreger nachgewiesen werden.

4.1.3.6 Zweite Colonoskopie

Am 22. 4. 1996 wurde die zweite Colonoskopie durchgeführt, da die Patientin schleimige Stühle, Bauchschmerzen und Tenesmen hatte. Sie fühlte sich außerdem müde.

4.1.3.6.1 Endoskopischer Befund der zweiten Colonoskopie

Die Endoskopie ergab eine fibrinös-hämorrhagische Pancolitis und ein freies terminales Ileum.

4.1.3.6.2 Histologische Beschreibung der zweiten Colonoskopie

Caecum	geringgradige lymphoplasmozytäre und mitteldichte neutrophil-granulozytäre Infiltrate der Lamina propria
linke Flexur	fokal geringgradige bis mittelgradige lymphoplasmozytäre, eosinophil- und neutrophil-granulozytäre Infiltration der Lamina propria
Sigma	herdförmig geringgradige lymphoplasmozytäre und neutrophil- und eosinophil-granulozytäre Infiltration der Lamina propria
Rektum	fokal geringgradige lymphoplasmozytäre Infiltration der Lamina propria und der Lamina muscularis mucosae, geringgradige eosinophil- und neutrophil-granulozytäre Infiltrate

Tabelle 54 a: Patientin 50, 2. Colonoskopie am 22. 4. 1996, histologische Beschreibung

4.1.3.6.3 Histologische Diagnose der zweiten Colonoskopie

Caecum	geringgradige unspezifische chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität und Eosinophilie
linke Flexur	mittelgradige unspezifische chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität und Eosinophilie
Sigma	geringgradige unspezifische chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität und Eosinophilie
Rektum	geringgradige unspezifische chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität und Eosinophilie

Tabelle 54 b: Patientin 50, 2. Colonoskopie am 22. 4. 1996, histologische Diagnose

4.1.3.7 Interpretation

Nach der ersten Colonoskopie 1993 war die Erkrankung als nicht klassifizierbare Colitis eingestuft, aber bereits wie eine CED behandelt worden. Erst 1996 konnte durch den histologischen Befund im Rahmen der zweiten Colonoskopie der Beweis für eine CU erbracht werden.

4.1.3.8 Therapie

Die Patientin wurde mit Prednisolon, 6-MP und Sulfasalazin behandelt.

4.1.4 Patient 57 - verlängerte Zeitspanne

erste Symptome	15. 03. 1999 im Alter von 9 Jahren Analabszesse
erster Verdacht auf eine CED	23. 02. 2000 im Alter von 10 Jahren
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Verdacht auf CED	11,3 Monate
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose	19,1 Monate (1,6 Jahre)
Diagnosestellung	19. 10. 2000 im Alter von 10,6 Jahren

Tabelle 55: Chronologie Patient 57

4.1.4.1 Familienanamnese und erste Symptome

Bei der Mutter des Patienten ist seit Jänner 2004 ein MC bekannt. Auch zwei Cousins haben eine CED. Ab März 1999 traten beim Patienten rezidivierende Analabszesse auf. Es folgten vier Abszessspaltungen auf der Kinderchirurgie.

4.1.4.2 Erster Verdacht auf eine CED

Am 23. 2. 2000 wurde auf der Kinderchirurgie eine ÖGD und eine Colonoskopie gemacht. Die ÖGD war endoskopisch und histologisch unauffällig. Aufgrund von Stuhlresten konnte die Darmschleimhaut bei der Colonoskopie nicht beurteilt werden. Es wurden auch keine Probeexzisionen entnommen. Die als Alternative zur frustranen Colonoskopie durchgeführte Irrigoskopie zeigte vom Sigma bis zum Colon ascendens multiple aphthoide und ulzeröse Läsionen, im Caecum ein Pflastersteinrelief und Knopfkragengulzera und im terminalen Ileum aphthoide Ulzera und ein Pflastersteinrelief.

Es wurde die Verdachtsdiagnose eines MC gestellt, welche aber nicht durch Endoskopie und Histologie bestätigt worden war.

4.1.4.3 Weiterer Verlauf

Der Patient wurde auf der Kinderchirurgie mit Mesalazin, Metronidazol und Klysmol behandelt und in häusliche Pflege entlassen. Die weitere medizinische Betreuung erfolgte in Klagenfurt. Am 9. 10. 2000 wurde in Klagenfurt ein MR-Sellink durchgeführt, welches das terminale Ileum mit einer Wanddicke von 4 mm und einem Kontrastmittel-Enhancement darstellte.

4.1.4.4 Zweite Colonoskopie

Da der Patient wieder einen Analabszess sowie eine sezernierende anale Fistel entwickelt hatte, wurde er im Oktober 2000 an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz vorgestellt.

4.1.4.4.1 Endoskopischer Befund

Am 19. 10. 2000 wurde an der pädiatrischen Gastroenterologie in Graz eine Colonoskopie bis ins Caecum gemacht. Das terminale Ileum war nicht intubierbar, aber einsehbar. Es zeigten sich Ulzera im terminalen Ileum, an der Valvula Bauhini und am

Appendixabgang. Im Caecum und Colon ascendens waren Narben und im Rektum winzige Aphthen zu sehen.

4.1.4.4.2 Histologische Beschreibung

Valvula Bauhini/ Colon ascendens	Krypten reichen bis zur Muscularis mucosae, Lamina propria immer wieder wechselnd dicht lymphoplasmozytär infiltriert, eingestreut neutrophile Granulozyten, diese auch im Oberflächenepithel, das stellenweise zugrunde geht, im Kryptenlumen neutrophile Granulozyten, daneben ein Ulcusgrundanteil, der höhergradig neutrophil-granulozytär infiltriert ist, stellenweise nekrotisches Material, daneben sehr kapillarreiches Bindegewebe
Colon transv./ Colon descendens	Lamina propria wechselnd dicht immer wieder fokalt betont bis mittelgradig lymphoplasmozytär infiltriert, eingestreut eosinophile Granulozyten und neutrophile Granulozyten, die stellenweise auch im Kryptenlumen liegen, Kryptenepithel geht an mehreren Stellen zugrunde
Sigma	Lamina propria wechselnd dicht bis geringgradig lymphoplasmozytär infiltriert, eingestreut wenige neutrophile Granulozyten, an einzelnen Stellen neutrophile Granulozyten auch im Oberflächenepithel
Rektum	Lamina propria wechselnd dicht fokalt geringgradig lymphoplasmozytär infiltriert, eingestreut neutrophile Granulozyten

Tabelle 56 a: Patient 57, Colonoskopie am 19. 10. 2000, histologische Beschreibung

4.1.4.4.3 Histologische Diagnose

Valvula Bauhini/ Colon ascendens	ulzeröse mittelgradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität
Colon transv./ Colon descendens	geringgradige chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität und Kryptenabszessen
Sigma	geringgradige chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität
Rektum	geringgradige chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität

Tabelle 56 b: Patient 57, Colonoskopie am 19. 10. 2000, histologische Diagnose

4.1.4.5 Weitere Untersuchungen

Die Sonographie am 17. 10. 2000 zeigte eine Hepatosplenomegalie, eine gute Darmmotilität und eine Schleimhautdicke von 2 mm, wobei hier aber die Lokalisation nicht angegeben wurde.

Ein MRT des Beckenbodens ergab paraanal bzw. in der Fossa ischiorectalis ein 2,3 cm großes Abszess mit 2 fistelartigen Ausläufern Richtung Analkanal bzw. Rektum. Eine Fistel endete im Analbereich. Das Rektum war massiv spastisch enggestellt und wandverdickt, der weiter proximal liegende Rektumabschnitt dilatiert.

4.1.4.6 Interpretation

Nach der frustranen Colonoskopie aufgrund von Stuhlresten und der alternativ durchgeführten Irrigoskopie wurde bereits am 23. 2. 2000 auf der Kinderchirurgie der Verdacht auf einen MC ausgesprochen. Die Diagnose wurde damals jedoch weder endoskopisch noch histologisch bestätigt. Die Bestätigung erfolgte erst 8 Monate später durch die Endoskopie an der pädiatrischen Gastroenterologie am 19. 10. 2000.

4.1.4.7 Therapie

Der Patient wurde mit Cortison, Azathioprin, Metronidazol und Mesalazin behandelt, was zu einem langsamen Verschwinden des Abszesses führte und keinen neuerlichen chirurgischen Eingriff mehr erforderte.

4.2 Colitis indeterminata

Bei acht PatientInnen wurde im Rahmen der CED-Erstmanifestation eine Colitis indeterminata diagnostiziert, da weder der endoskopische Befund, noch der histologische eindeutig einem MC oder einer CU zugeordnet werden konnte.

Bei einigen PatientInnen ändert sich die ursprüngliche Diagnose einer IC im weiteren Verlauf zu einem MC oder zu einer CU [20-22]. Dies war an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz bei einer Patientin der Fall. Sie Anfänglich lag eine Pancolitis vor, und erst im Rahmen der 5. Colonoskopie wurde eine CU diagnostiziert. Bei den anderen sieben PatientInnen gab es zwar bis auf eine Ausnahme eine Tendenz der IC, doch die Diagnose änderte sich bis zum Ende des für diese Dissertation gewählten Zeitrahmens (Ende 2005) nicht. Bei der Auswertung wurde die eine IC-Patientin, deren Diagnose sich später zur CU änderte, als CU-Patientin ausgewertet.

In Kapitel 4.2 soll darauf eingegangen werden, warum es sich bei den acht PatientInnen um eine Colitis indeterminata handelte und keine Zuordnung zu MC oder CU möglich war.

4.2.1 Patient 4 - IC

erste Symptome	15. 03. 1999 im Alter von 9 Jahren Analabszesse
Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose	19,1 Monate (1,6 Jahre)
Diagnosestellung	19. 10. 2000 im Alter von 10,6 Jahren

Tabelle 55: Chronologie Patient 57

4.2.1.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Im Oktober 1994 bekam der Patient im Alter von 12 Jahren eine beidseitige Keratokonjunktivitis, welche 1995 wieder ausheilte. Im November 1994 traten orale Aphthen auf. Seit Mitte November 1997 hatte der Patient rezidivierende breiig-flüssige

Durchfälle und Tenesmen. Kurz später folgten alle 3 - 4 Wochen rezidivierende Fieberschübe, die mehrere Stunden andauerten.

4.2.1.2 Symptome bei Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung am 1. 4. 1998 hatte der Patient abdominale Beschwerden und Durchfall. Der physikalische Status war bis auf eine Analfissur unauffällig.

4.2.1.3 Colonoskopie

Am 1. 4. 1998 wurde eine Colonoskopie mit Intubation des terminalen Ileums durchgeführt. Es wurden Probeexzisionen aus terminalem Ileum, Caecum und Rektum entnommen.

4.2.1.3.1 Endoskopischer Befund

Es zeigte sich eine Pancolitis mit flachen multiplen Ulzera ohne Fissuren. Die Valvula Bauhini war funktionsunfähig und das terminale Ileum frei von makroskopischen Veränderungen. Es wurden Probeexzisionen aus terminalem Ileum, Caecum und Rektum entnommen.

4.2.1.3.2 Histologische Beschreibung

terminales Ileum	in der Submukosa ein Lymphfollikel, dessen Infiltrat durch die Lamina muscularis mucosae auch in die Lamina propria vordringt und zahlreiche neutrophile Granulozyten enthält; miterfasst Ulcusgrundanteile mit geringgradiger lymphohistiozytärer und plasmazellulärer Infiltration; das Infiltrat wird auch von zahlreichen neutrophilen Granulozyten durchsetzt, Ulcusgrundanteile teilweise von Regeneratepithel bedeckt
Caecum	Lamina propria hochgradig lymphoplasmazellulär und neutrophil-granulozytär infiltriert, ebenso miterfasst Ulcusgrundanteile, die deutlich ausgedehnt von Regeneratepithel bedeckt sind, entzündliches Infiltrat reicht bis in die Submukosa
Rektum	z. T. deformierte Krypten, Lamina propria hochgradig lymphoplasmazellulär infiltriert, unter das Infiltrat mischen sich auch zahlreiche neutrophile Granulozyten, Infiltrat reicht bis in die Submukosa, fokal oberflächlich multiple Exulzerationen, ausgedehntes Regeneratepithel

Tabelle 57 a: Patient 4, 1. Colonoskopie am 1. 4. 1998, histologische Beschreibung

4.2.1.3.3 *Histologische Diagnose*

terminales Ileum	Exulzerationen und Regeneratschleimhaut
Caecum	höhergradige chronisch-aktive Colitis mit Schleimhaut-Exulzerationen
Rektum	höhergradige chronisch-aktive Colitis mit Schleimhaut-Exulzerationen und Übergreifen der Entzündung auf die Submukosa

Tabelle 57 b: Patient 4, 1. Colonoskopie am 1. 4. 1998, histologische Diagnose

4.2.1.4 **Sonstige diagnostische Verfahren**

In der Dünndarmdoppelkontrast-Untersuchung war das terminale Ileum unauffällig. Im Caecum fanden sich hochgradige entzündliche Veränderungen mit irregulärer Lumeneinengung.

In der Sonografie stellte sich das Colon descendens auf bis zu 3 mm verdickt und hyperperfundiert dar. Das terminale Ileum war unauffällig. Es bestand außerdem eine geringe Hepatomegalie, eine erhöhte Echogenität der Leber und eine Weitstellung des Ductus choledochus (Maximum 6 mm) mit Doppelkonturierung als Ausdruck einer Wandverdickung sowie Sludge in der Gallenblase.

Wiederholte Stuhluntersuchungen fielen negativ aus.

4.2.1.5 **Interpretation**

Aufgrund der Pancolitis, des freien terminalen Ileums und der fehlenden Epitheloidzellgranulome konnten MC und CU nicht unterschieden werden. Die anale Läsion sowie die oralen Aphthen und Fieberschübe in der Anamnese passten zu einem MC. Makroskopie und Histologie tendierten in Richtung CU.

4.2.1.6 **Therapie**

Der Patient wurde mit Cortison behandelt.

4.2.1.7 Weiterer Verlauf

Ende April 1998 wurden anale Ulzerationen gesehen. Im November 1998 erfolgte die Diagnose einer PSC. Auch im weiteren Verlauf konnte nach mehreren Colonoskopien keine Unterscheidung zwischen MC und CU getroffen werden.

4.2.2 Patient 8 - IC

4.2.2.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Mitte November 1999 traten bei Patient 8 im Alter von 11,9 Jahren Gelenkschmerzen im linken Ellbogen auf. Seit Anfang Jänner 2000 hatte er breiig-flüssige Durchfälle mit einer Frequenz von 5/Tag. Bei jedem 3. - 4. Stuhl war hellrotes Blut aufgelagert. Am 13. 4. 2000 erfolgte die erste Vorstellung an der gastroenterologischen Ambulanz. Es bestand eine mikrozytäre Anämie mit einem Hämoglobinwert von 11,7 g/dl und einem MCV von 74,1 fl, eine erhöhte Thrombozytenzahl von 562.000/ μ l, ein CRP von 6 mg/l, ein erhöhtes saures α 1-Glykoprotein von 1,96 g/l, eine erhöhte Amylase von 159 U/l und eine erhöhte Lipase von 1.267 U/l.

4.2.2.2 Symptome bei Diagnosestellung

Zum Diagnosezeitpunkt am 10. 5. 2000 im Alter von 12,4 Jahren hatte der Patient täglich 7 - 8 blutig-schleimige, weiche bis flüssige Stühle. Er war müde und hatte angeblich an Gewicht verloren, wobei aber keine exakte Angabe in kg erfolgte. Bei der Palpation des Abdomens hatte er einen leichten Druckschmerz im Epigastrium. Bei Diagnosestellung waren die Pankreasenzyme mit Amylase 180 U/l und Lipase 1.527 U/l angestiegen.

4.2.2.3 Colonoskopie

Am 9. 5. 2000 wurde eine Colonoskopie mit Intubation des terminalen Ileums durchgeführt. Es wurden Probeexzisionen aus terminalem Ileum, Caecum, Colon transversum und Sigma entnommen.

4.2.2.3.1 Endoskopischer Befund

Es bestand eine fibrinös-hämorrhagische Pancolitis mit freiem terminalem Ileum.

4.2.2.3.2 Histologische Beschreibung

terminales Ileum	zahlreiche aktivierte Lymphfollikel in der Lamina propria und Submukosa
Caecum	Krypten reichen bis Muscularis mucosae, Lamina propria gering- bis mittelgradig lymphoplasmozytär infiltriert, eingestreut zahlreiche eosinophile Granulozyten, entzündliches Infiltrat reicht bis in miterfasste Submukosa, stellenweise epitheloidzellige Reaktion
Colon transversum	Lamina propria mittel- bis höhergradig lymphoplasmozytär infiltriert, in Lamina propria einzelne Lymphfollikel, ins entzündliche Infiltrat eingestreut zahlreiche eosinophile Granulozyten und mäßig zahlreiche neutrophile Granulozyten, Kryptenepithelien werden von neutrophilen Granulozyten infiltriert, stellenweise geht das Kryptenepithel zugrunde, stellenweise epitheloidzellige Reaktion, entzündliches Infiltrat reicht bis in Submukosa
Sigma	Lamina propria mittel- bis höhergradig lymphoplasmozytär infiltriert, eingestreut zahlreiche eosinophile und mäßig zahlreiche neutrophile Granulozyten, neutrophile Granulozyten in Kryptenepithelien, die stellenweise zu Grunde gehen, in einzelnen Krypten Ansammlungen von neutrophilen Granulozyten, ein Lymphfollikel in der Submukosa, stellenweise epitheloidzellige Reaktion

Tabelle 58 a: Patient 8, Colonoskopie am 9. 5. 2000, histologische Beschreibung

4.2.2.3.3 Histologische Diagnose

terminales Ileum	unauffällig
Caecum	höhergradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität, Kryptenabszessen, Eosinophilie und epitheloidzelliger Reaktion
Colon transversum	wie Caecum
Sigma	wie Caecum

Tabelle 58 b: Patient 8, Colonoskopie am 9. 5. 2000, histologische Diagnose

4.2.2.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Die Sonographie am 14. 4. 2000 und der Dünndarmdoppelkontrast (DDK) am 17. 5. 2000 waren unauffällig. Das terminale Ileum konnte im DDK nicht ausreichend beurteilt werden, da der Patient erbrach bevor genügend Methylzellulose gegeben wurde.

Wiederholte Stuhlkulturen sowie Antikörperbestimmungen fielen negativ aus.

4.2.2.5 Interpretation

Das Befallsmuster der fibrinös-hämorrhagischen Pancolitis entsprach einer CU. Die Histologie mit der epitheloidzelligen Reaktion und der Befall der Submukosa sprachen mehr für einen MC. Da zusammenfassend die Makroskopie Richtung CU und die Histologie Richtung MC tendierte lautete die Diagnose IC.

4.2.2.6 Therapie

Der Patient wurde mit Cortison und Mesalazin behandelt.

4.2.2.7 Weiterer Verlauf

Seit Juni 2000 bestanden immer wieder leicht nässende anale Läsionen mit Rötungen und Erosionen. Da die Pankreasenzyme nach Behandlungsbeginn rückläufig waren (am 31. 5. 2000 Amylase 118 U/l und Lipase 1.527 U/l, am 16. 6. 2000 normalisierte Werte mit Amylase 91 U/l und Lipase 194 U/l), dürfte es sich bei der Pankreatitis um eine extraintestinale Manifestation der CED gehandelt haben. Auch die folgenden Endoskopien ließen eine Unterscheidung zwischen MC und CU nicht zu.

4.2.3 Patient 12 - IC

4.2.3.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Ab 7. 3. 2005 traten bei Patient 12 im Alter von 4 Jahren Durchfälle mit einer Frequenz von bis zu 7 Mal täglich sowie einmalig Erbrechen auf. Die Durchfälle hielten unverändert an. Am 20. 3. wurde erstmals hellrotes Blut abgesetzt, weshalb am 21. 3. die stationäre Aufnahme erfolgte. Es wurde ein Hb von 4,3 g/dl, ein Serumeisen von 2 µg/dl und ein Ferritin von 4 ng/ml festgestellt. Das Albumin war mit 3,5 g/dl ebenso wie das CRP mit 2 mg/l und die Leukozytenzahl mit 8.400/µl im Normbereich. Es bestand der Verdacht auf eine enterale Infektion, doch konnte kein Erreger nachgewiesen werden. Nach einer parenteralen und peroralen Rehydrierung sowie der Gabe von einem Erythrozytenkonzentrat und Eisen peroral besserte sich der Zustand rasch, und der Patient wurde am 25. 3. in häusliche Pflege entlassen.

4.2.3.2 Symptome bei Diagnosestellung

Die dünnflüssigen, blutigen Stühle hielten an, eine neuerliche stationäre Aufnahme erfolgte aber erst am 16. 4. 2005. Bauchschmerzen, Tenesmen oder ein Druckschmerz bei der Palpation des Abdomens bestanden nicht. Der 99 cm große Patient, der am 7. März noch 15,4 kg gewogen hatte, hatte Mitte April auf 13,2 kg abgenommen.

4.2.3.3 Colonoskopie

Am 20. 4. 2005 wurde eine Colonoskopie bis ins Colon transversum durchgeführt. Es wurden Stufenbiopsien entnommen.

4.2.3.3.1 Endoskopischer Befund

Die Mukosa imponierte massiv entzündet, ödematös, fibrinös und stark vulnerabel. Es fanden sich keine Areale mit unauffälliger Mukosa. Im Rektum zeigte sich nur eine Schwellung und Rötung der Schleimhaut ohne Ulzerationen. Die Ausdehnung der

entzündlichen Veränderungen nahm nach proximal im Sinne von flächenhaften, oberflächlich konfluierenden Ulzerationen zu. Im proximalsten Teil des eingesehenen Colons, dem Colon transversum, fanden sich fissurale Crohn-ähnliche Ulzerationen.

4.2.3.3.2 Histologische Beschreibung

261	weitgehend erhaltene Schleimhaut-Architektur, an umschriebener Stelle Lymphzellinfiltrate an der Basis zur Muscularis mucosae, herdförmig sind die Krypten verlängert und geschlängelt, miterfasst auch Anteile eines kleinen Ulcus, Mukosa herdförmig betont vermehrt mit neutrophilen Granulozyten infiltriert, die auch im Oberflächenepithel nachweisbar sind, Epithel in diesem Bereich mit entzündlicher Alteration, teilweise auch hier Destruktion von Krypten, in ihrer Umgebung einzelne epitheloide Zellen, diese aber unmittelbar untergehenden Krypten benachbart; fokal in oberflächlichen Abschnitten geringgradige Kryptendestruktionen, neutrophil-granulozytäres Infiltrat bis an die Muscularis mucosae reichend, herdförmig auch hier Kryptendestruktionen, einzelne Krypten auch oberflächennahe ausgeweitet mit abgeflachtem Epithel und neutrophil-granulozytär durchsetztem Detritus im Lumen, an der Mukosa-Oberfläche immer wieder neutrophil-granulozytär durchsetzter Detritus
262	geringgradige Kryptendistorsionen, schütter Infiltration mit neutrophilen Granulozyten, die auch im Oberflächenepithel erkennbar sind, einzelne kleinherdige Erosionen, geringgradige entzündungsassoziierte Alteration des Epithels, Lymphzellinfiltrate in Muscularis mucosae
263	geringgradige Kryptendistorsionen besonders in Abschnitten mit neutrophil-granulozytärer Infiltration, neutrophile Granulozyten auch in Kryptenlumina, Kryptenlumina ausgeweitet, kleinherdige Erosionen, Epithel mit geringgradiger entzündungs-assoziierte Alteration, neutrophil-granulozytäre Infiltrate bis an die Basis der Mukosa reichend, oberflächliches Mukosa-Ödem, aktive Entzündung fokal betont
264	Mukosa-Ödem, einzelne zystisch ausgeweitete Krypten mit neutrophil-granulozytärem Detritus im Lumen, fokal neutrophile Granulozyten um die Krypten, kleinherdige Erosionen, fokal die Mukosa gering polypoid verbreitert
265	ödematöse Mukosa, fokal in der Lamina propria einzelne neutrophile Granulozyten, neutrophile Granulozyten auch im Oberflächenepithel, neutrophil-granulozytär durchsetzter Detritus und Fibrin
266	ödematöse Mukosa, an der Oberfläche neutrophil-granulozytär durchsetzter Detritus, fokal in der Lamina propria vermehrt neutrophil-granulozytäre Infiltration und Untergang von Kryptenepithel, Schleimhautarchitektur weitgehend gewahrt, Krypten ausgeweitet, Epithel abgeflacht, im Bereich der akuten entzündlichen Veränderungen geringgradige Kryptendistorsionen, fokal Lymphzellaggregat an der Basis zur Muscularis mucosae
267	Mukosa-Ödem, fokal betonte Entzündung in Form von neutrophilen Granulozyten, die das Kryptenepithel durchwandern, dieses abgeflacht, in den Krypten granulozytär durchsetzter Detritus, oberflächlich kleinherdige Erosionen, an der Basis der Mukosa geringfügig vermehrte Lymphozyten, Lymphzellaggregate

Tabelle 59 a: Patient 12, Colonoskopie am 20. 4. 2005, histologische Beschreibung

4.2.3.3.3 Histologische Diagnose

Colon transversum	ältere fokal betonte hochaktive Colitis mit Ulzera
Colon descendens	wie Colon transversum
Sigma	wie Colon transversum
Rektum	wie Colon transversum

Tabelle 59 b: Patient 12, Colonoskopie am 20. 4. 2005, histologische Diagnose

4.2.3.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Eine am selben Tag durchgeführte Ösophagogastroduodenoskopie war sowohl makroskopisch, als auch histologisch unauffällig.

An zwei aufeinanderfolgenden Tagen (18. und 19. 4. 2005) wurde eine Sonografie durchgeführt, bei der ein Aszites und eine mit 5 - 6 mm massiv verdickte Colon-Schleimhaut sowie eine verdickte Schleimhaut aller einsehbaren Dünndarmabschnitte auffielen. Das Lumen des Colons war stark eingengt. Eine fragliche Invagination im Übergangsbereich zwischen Colon descendens und Sigma am ersten Tag bestätigte sich am folgenden Tag nicht.

Wiederholte Stuhlkulturen, Mendel-Mantoux-Test und Lumbalpunktion fielen negativ aus.

4.2.3.5 Interpretation

Das makroskopische Bild entsprach eher einem MC, da das Rektum am wenigsten betroffen war, und die Veränderungen nach proximal im Sinne von fissuralen Ulzerationen schwerer wurden. Jedoch fand sich keine Stelle mit unauffälliger Schleimhaut wie bei den für einen MC typischen skip-lesions.

Endoskopie und Sonografie, die die gesamte Darmwand einschließlich der eingesehenen Dünndarmabschnitte verdickt darstellte, sprachen eher für einen MC als für eine CU. Auch die Histologie deutete aufgrund einer fokalen Beteiligung der Submukosa mehr auf einen MC hin.

Der Eisenmangel könnte einerseits ernährungsbedingt gewesen sein, andererseits aber auch durch den rektalen Blutverlust zustande gekommen sein. Der 4-jährige Patient war bislang fast ausschließlich mit Grießbrei ernährt worden. Eine Hypoalbuminämie von 2,2 g/dl könnte ein Hinweis auf einen enteralen Proteinverlust im Rahmen eines MC gewesen sein.

Zusammenfassend handelte es sich um die foudroyante Erstmanifestation einer CED, bei der eine Unterscheidung zwischen MC und CU möglicherweise erst durch eine erneute Colonoskopie mit Intubation des terminalen Ileums getroffen werden kann.

4.2.3.6 Weiterer Verlauf im Rahmen des stationären Aufenthalts

Da sich der Allgemeinzustand des Patienten verschlechterte, wurde eine intensivmedizinische Behandlung notwendig. Der Patient entwickelte am 27. April 2005 entweder als extraintestinale Komplikation der CED oder aufgrund des ausgeprägten Flüssigkeitsverlusts eine Sinusvenenthrombose mit Hirndruckzeichen und Symptomatik der Hirnnervenausstritte.

4.2.3.7 Therapie

Nach Diagnosestellung wurde eine hochdosierte Cortison-Therapie sowie eine Ernährung mit Biosorb begonnen. Am 9. Behandlungstag wurde aufgrund des Nichtansprechens auf Cortison Infliximab verabreicht. Dadurch konnte eine gute Remissionsinduktion erreicht und die bereits in Diskussion stehende Colektomie verhindert werden.

4.2.4 Patientin 33 - IC

4.2.4.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Die Patientin entwickelte im August 1999 im Alter von 12,9 Jahren eine Anorexia nervosa. Vor der Anorexie befand sie sich mit Größe und Gewicht konstant zwischen 75. und 90. Perzentile. Im Sommer 1999 nahm sie von ca. 50 kg auf 40 kg ab. Im November 1999 war sie aufgrund der Anorexie an der psychosomatischen Abteilung der Kinderklinik Graz in stationärer Behandlung. Sie ernährte sich seit Herbst 1998 vegetarisch, seit 2002 war eine Eisenmangel-Anämie bekannt. Die Patientin hatte im Jänner 1997 mit 10,3 Jahren ihre Menarche. Seit Beginn der Anorexie im Sommer 1999 bestand eine sekundäre Amenorrhö. Im Sommer 2002 wurde wegen der sekundären Amenorrhö eine Hormontherapie begonnen, die 3 Monate dauern sollte. Die Patientin nahm aber innerhalb eines Monats von 40 kg auf 48 kg zu, weshalb die Therapie beendet wurde. Seit November 2002 traten intermittierende Durchfälle auf.

4.2.4.2 Symptome bei Diagnosestellung

Die 17-jährige Patientin hatte bei Diagnosestellung blutig-schleimige Durchfälle. Sie war 160 cm groß (25. Perzentile) und 45 kg (3. - 10. Perzentile) schwer. Sie war müde, appetitlos und hatte 3 kg (von 48 auf 45 kg) an Gewicht verloren. Seit einer Woche bestand Fieber bis 38,9 °C. Die Patientin berichtete über anale Beschwerden nach der Defäkation. Im Analsbereich fand sich eine Mariske mit einer am Grund befindlichen kleinen Läsion. Es bestand kein Druckschmerz bei der Palpation des Abdomens. Seit 1999 hatte die Patientin, wie schon vorangehend erwähnt, eine sekundäre Amenorrhö.

4.2.4.3 Colonoskopie

Am 6. 11. 2003 wurde eine Colonoskopie mit Intubation des terminalen Ileums durch die klaffende Valvula Bauhini durchgeführt. Es wurden Stufenbiopsien entnommen.

4.2.4.3.1 Endoskopischer Befund

Das terminale Ileum präsentierte sich unauffällig. Im gesamten Colon war die Gefäßzeichnung aufgehoben. Es fanden sich eine erhöhte Vulnerabilität, eine ausgeprägte Schleimhautschwellung sowie flache, konfluierende Ulzerationen. Nur das Rektum war makroskopisch unauffällig.

4.2.4.3.2 Histologische Beschreibung

terminales Ileum	unauffällig
Colon ascendens	Lamina propria mitteldicht lymphoplasmozytär infiltriert, Infiltrat auch mit neutrophilen Granulozyten und einzelnen eosinophilen Granulozyten, Infiltrat reicht bis Muscularis mucosae, Mukosa z. T. villös, Oberflächenepithel mit entzündungsassoziierten Alterationen und Regeneratzeichen, Krypten von der Muscularis mucosae abgehoben, geringgradige Kryptendistorsion, herdförmig mit neutrophilen Granulozyten durchsetzter Detritus und Fibrin
Colon transversum	mitteldichte lymphoplasmozytäre und neutrophil-granulozytäre Infiltration, fokale Erosionen, Krypten leicht unregelmäßig dicht und verzweigt, einzelne Kryptenabszesse, Epithel mit Regenerationszeichen und entzündungsassoziiertes Alteration
Colon descendens	Befund wie Colon transversum, zusätzlich verlängerte Krypten und geringgradig polypoide Mukosa, gleichmäßig stark ausgeprägte Entzündung
Colon sigmoideum	Befund wie Colon descendens
Rektum	Befund wie Colon transversum, unterschiedlich stark ausgeprägte Entzündung, keine Erosionen oder Ulzerationen

Tabelle 60 a: Patientin 33, Colonoskopie am 6. 11. 2003, histologische Beschreibung

4.2.4.3.3 Histologische Diagnose

terminales Ileum	unauffällig
Colon ascendens	mittelgradige chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität, geringgradigen Kryptendistorsionen und neutrophil-granulozytärem Detritus in der Nachbarschaft einer Exulzeration
Colon transversum	mittelgradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität, Erosionen und geringgradigen Kryptendistorsionen
Colon descendens	mittelgradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität, Erosionen und geringgradigen Kryptendistorsionen
Colon sigmoideum	mittelgradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität, Ulzerationen und Kryptendistorsionen
Rektum	mittelgradige chronische Colitis mit geringgradiger bis mittelgradiger Aktivität und geringen Kryptendistorsionen

Tabelle 60 b: Patientin 33, Colonoskopie am 6. 11. 2003, histologische Diagnose

4.2.4.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Die Ösophagogastroduodenoskopie war makroskopisch und histologisch unauffällig.

In der Sonografie stellten sich Colon ascendens und descendens mit einer auf 8 mm verdickten Schleimhaut und einem minimalen Lumen dar. Colon transversum und Sigma waren nicht beurteilbar. Am ileocaecalen Übergang fanden sich mehrere vergrößerte Lymphknoten.

Das MR-Sellink zeigte einen unauffälligen Dünndarm. Colon ascendens, Colon transversum und Colon descendens waren geringgradig verdickt und nahmen vermehrt Kontrastmittel auf. Das Colon hatte von der Mitte des Colon transversums bis zum Übergang Colon descendens-Sigma die Haustren verloren. Das Colon transversum war spastisch kontrahiert. Im Cavum Douglasi befand sich wenig freie Flüssigkeit.

Anfänglich wurde einmal das Clostridium difficile Toxin A nachgewiesen. Die zweite Untersuchung 6 Tage später fiel negativ aus.

4.2.4.5 Interpretation

Der schleichende Verlauf, die Hypoalbuminämie (2,8 g/dl), die hohe BSG (90/129), die flüssigen Stühle anfänglich ohne Blutbeimengung, die anale Läsion und die sekundäre Amenorrhö, die auch nach Gewichtszunahme bestehen blieb, sprachen klinisch eher für einen MC.

Der endoskopische und histologische Befund ließ aber eine Differenzierung zwischen MC und CU nicht zu. Die unauffällige ÖGD, das freie terminale Ileum und der im MR unauffällige Dünndarm und das Fehlen von EZG unterstützen nicht einen MC. Das Rektum war zwar makroskopisch unauffällig, histologisch bestand jedoch auch dort eine deutliche Entzündung.

Zusammenfassend handelte es sich um eine IC, die klinisch mehr in Richtung MC tendierte, endoskopisch und histologisch jedoch eine CU nicht ausschloss.

4.2.4.6 Therapie

Die Patientin wurde anfänglich mit Cortison und Sulfasalazin und nach einer Woche zusätzlich mit Azathioprin behandelt. Zur Therapie einer eventuellen pseudomembranösen Colitis wurde Metronidazol verabreicht.

4.2.4.7 Weiterer Verlauf

Auch im weiteren Verlauf ließen sich MC und CU nicht differenzieren.

4.2.5 Patient 34 - IC

4.2.5.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Im August 2002 im Alter von 9,9 Jahren traten Durchfälle und Bauchschmerzen auf. Anfang September wurden die Stühle zusätzlich blutig. Zuerst bestand der Verdacht auf eine Rhagade, weshalb Sitzbäder verordnet wurden. Für 2 - 3 Wochen kam es zu einer guten Besserung, bevor die Stühle erneut blutig wurden.

4.2.5.2 Symptome bei Diagnosestellung

Zum Diagnosezeitpunkt im Alter von 10,2 Jahren setzte der Patient täglich unter Tenesmen 4 - 5 blutige Stühle ab. Er hatte 7 kg abgenommen, war müde, inappetent und

bläss. Es bestand ein diffuser abdomineller Druckschmerz. Mund- und Analschleimhaut waren unauffällig.

4.2.5.3 Colonoskopie

4.2.5.3.1 Endoskopischer Befund

Am 4. 11. 2005 wurde eine Colonoskopie mit Intubation des terminalen Ileums durchgeführt. Es zeigte sich das Bild einer fibrinös-hämorrhagischen Pancolitis mit Aussparung des Caecums. Das terminale Ileum war nicht betroffen.

4.2.5.3.2 Histologische Beschreibung

terminales Ileum	unauffällig
Colon ascendens	fokal ödematöse Schleimhaut, in einer verzweigten Krypte neutrophile Granulozyten, einzelne eosinophile Granulozyten
Colon transversum	in einzelnen ausgeweiteten Krypten neutrophile Granulozyten, einzelne Kryptenabszesse, Kryptenarchitektur geringgradig unregelmäßig, Veränderungen herdförmig, Entzündung bis an die Basis der Mukosa reichend, in der Lamina propria Zahl der Lymphozyten und Plasmazellen leicht erhöht, Lymphozyten und Plasmazellen auch an der Basis der Mukosa, an umschriebener Stelle epitheloidzellige Reaktion neben inflammiertes Krypte
Colon descendens	Veränderungen wie im Colon transversum; zusätzlich incipiente Leistenpitzenerosionen, Entzündungsinfiltrat eher diffus
Colon sigmoideum	wie Colon descendens
Rektum	wie Colon descendens

Tabelle 61 a: Patient 34, Colonoskopie am 4. 11. 2005, histologische Beschreibung

4.2.5.3.3 Histologische Diagnose

terminales Ileum	unauffällig
Colon ascendens	fokale geringgradige aktive Colitis
Colon transversum	fokale geringgradige bis mittelgradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität und geringen Kryptendistorsionen
Colon descendens	mittelgradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität, incipienten Erosionen und geringen Kryptendistorsionen
Colon sigmoideum	wie Colon descendens
Rektum	wie Colon descendens

Tabelle 61 b: Patient 34, Colonoskopie am 4. 11. 2005, histologische Diagnose

4.2.5.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Im Rahmen einer Ösophagogastroduodenoskopie fanden sich im Magen vereinzelte Hämorrhagien. Die Histologie zeigte im Antrum-Biopsat an einer umschriebenen Stelle an der Kryptenbasis neutrophile und eosinophile Granulozyten, einzelne Lymphozyten und Histozyten. Im Corpus-Biopsat fanden sich an einer umschriebenen Stelle schütterere histiozytäre Infiltrate mit wenigen neutrophilen Granulozyten und Histozyten. Diese Beschreibung entspricht einer fokal betonten geringgradig aktiven Gastritis bzw. einer fokalen, minimalen chronischen Gastritis mit geringgradiger Aktivität. Es wurden keine EZG beobachtet. Das Duodenum blieb histologisch unauffällig.

In der Sonografie zeigten sich kollabierte Dünndarm- und Dickdarmschlingen, jedoch keine Wandverdickungen und kein Hinweis auf eine Entzündung.

Wiederholte Stuhlkulturen sowie Antikörperbestimmungen fielen negativ aus.

4.2.5.5 Interpretation

Das makroskopische Bild einer fibrinös-hämorrhagischen Colitis vom Rektum bis zum Caecum und die diffuse Entzündung in den distalen Darmabschnitten wiesen mehr in Richtung CU.

Der Befall des Magen spricht eher für einen MC, obwohl auch bei einer CU eine Gastritis auftreten kann.

Zusammenfassend passt zwar das makroskopische und histologische Bild zu einer CU, doch lag auch eine Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts vor, weshalb ein MC nicht ausgeschlossen werden konnte.

4.2.5.6 Therapie

Der Patient wurde mit Cortison und Mesalazin behandelt.

4.2.5.7 Weiterer Verlauf

Auch im weiteren Krankheitsverlauf blieb die Diagnose einer IC bestehen, da MC und CU nicht unterschieden werden konnten.

4.2.6 Patientin 36 - IC

4.2.6.1 Familienanamnese und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Der Vater der Patientin hatte rezidivierende ulzeröse Gastritiden und eine chronische Pankreatitis. Seit Mitte Februar 2003 traten bei Patientin 36 im Alter von 15,5 Jahren Schmerzen im Epigastrium bzw. beim Stuhlgang auch im Unterbauch unabhängig von der Nahrungsaufnahme auf. Sie hatte rezidivierend breiige bzw. flüssige Stühle mit einer Frequenz von 3 - 4/Tag bis 8 - 9/Tag, ab 21. 3. 2003 teilweise mit frischer und älterer Blutbeimengung.

4.2.6.2 Symptome bei Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung im Alter von 15,7 Jahren hatte die Patientin 2 kg an Gewicht verloren. Es bestand ein geringer Druckschmerz im Epigastrium. Die Entzündungsparameter (CRP 70 mg/l, BSG 58/102) waren ebenso wie Amylase (177 U/l) und Lipase (1.205 U/l) erhöht und das Hämoglobin mit 9,4 g/dl vermindert.

4.2.6.3 Colonoskopie

Am 4. 4. 2003 wurde eine Colonoskopie mit Intubation des terminalen Ileums durchgeführt. Es wurden Stufenbiopsien entnommen.

4.2.6.3.1 Endoskopischer Befund

Die Schleimhaut war im gesamten Colon war granulär, vulnerabel, besaß keine Gefäßzeichnung und zeigte Petechien, ausgedehnte Fibrinbeläge und wenige flache, konfluierende Ulzera im Colon ascendens bzw. im Bereich der rechten Flexur.

4.2.6.3.2 Histologische Beschreibung

terminales Ileum	unauffällig
Caecum/Colon ascendens	Lamina propria gering- bis mittelgradig lymphoplasmozytär infiltriert, untergemischt neutrophile Granulozyten, diese auch im Kryptenepithel, geringgradige Kryptendistorsionen, in einzelnen Krypten Epithel abgeflacht und Ansammlung von neutrophilen Granulozyten, Kryptenarchitektur geringgradig gestört, kleine herdförmige oberflächliche Erosionen
Colon transversum	wie Caecum/Colon ascendens
Colon descendens	wie Caecum/Colon ascendens
Sigma	wie Caecum/Colon ascendens, zusätzlich mit neutrophilen Granulozyten durchsetzter Detritus und Fibrin
Rektum	wie Caecum/Colon ascendens

Tabelle 62 a: Patientin 36, Colonoskopie am 4. 4. 2003, histologische Beschreibung

4.2.6.3.3 Histologische Diagnose

terminales Ileum	lymphatische Hyperplasie
Caecum/Colon ascendens	gering- bis mittelgradige chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität, Erosionen und geringgradiger Kryptenarchitekturstörung
Colon transversum	wie Caecum/Colon ascendens
Colon descendens	wie Caecum/Colon ascendens
Sigma	wie Caecum/Colon ascendens
Rektum	wie Caecum/Colon ascendens

Tabelle 62 b: Patientin 36, Colonoskopie am 4. 4. 2003, histologische Diagnose

4.2.6.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Die Sonographie am 3. 4. 2003 war unauffällig. Wiederholte Stuhlkulturen sowie Antikörperbestimmungen fielen negativ aus.

4.2.6.5 Interpretation

Es bestand eine ulzeröse Pancolitis mit Tendenz in Richtung CU. Da ein MC aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte, lautete die Diagnose IC. Als extraintestinale Manifestation trat eine Pankreatitis auf.

4.2.6.6 Therapie

Die Patientin wurde mit Cortison behandelt. Nach Normalisierung des Amylase- und Lipasewerts wurde ab 11. 4. 2003 auch Sulfasalazin gegeben.

4.2.6.7 Weiterer Verlauf

Die IC nahm bei Patientin 36 einen schweren, Cortison-resistenten chronisch-aktiven Verlauf mit idiopathischer Thrombopenie und Pyoderma gangraenosum. Es konnte trotz wiederholter Colonoskopien keine Unterscheidung zwischen MC und CU getroffen werden.

4.2.7 Patientin 45 - IC

4.2.7.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Seit Anfang Dezember 1999 hatte die Patientin drei weiche Stühle täglich, begleitet von Tenesmen. Auch zeigten sich rezidivierende dunkelrote Blutbeimengungen im Stuhl.

4.2.7.2 Symptome bei Diagnosestellung

Bei Diagnosestellung bestanden die selben Symptome wie oben beschrieben. Außerdem hatte die Patientin seit Dezember 1999 4 kg an Gewicht verloren, teils gewollt, teils ungewollt. Bauchschmerzen waren abgesehen von Tenesmen nie aufgetreten.

4.2.7.3 Colonoskopie

4.2.7.3.1 Endoskopischer Befund

Endoskopisch ergab sich das Bild einer fibrinös-hämorrhagischen Pancolitis mit freiem terminalem Ileum.

4.2.7.3.2 Histologische Beschreibung

terminales Ileum	an einer Stelle die Krypten neutrophil-granulozytär infiltriert, Fibrin aufgelagert
Caecum	höhergradige lymphoplasmozytäre Infiltration, zahlreiche neutrophile Granulozyten, Krypten z. T. torquiert, unregelmäßig, Krypten von Muscularis mucosae abgehoben, Entzündung reicht fissurartig bis in Submukosa, stellenweise Regeneratepithel, teilweise neutrophil-granulozytär infiltrierter, nekrotischer Detritus, keine Epitheloidzellgranulome
Colon ascendens/ Colon transversum	wie Caecum
Colon transversum/ Colon descendens	wie Caecum
Sigma	wie Caecum
Rektum	wie Caecum

Tabelle 63 a: Patientin 45, 1. Colonoskopie am 19. 4. 2000, histologische Beschreibung

4.2.7.3.3 Histologische Diagnose

terminales Ileum	geringgradige aktive Entzündung
Caecum	hochgradige chronische und hochgradig aktive ulzeröse Colitis mit Übergreifen der Entzündung auf die Submukosa
Colon ascendens/ Colon transversum	wie Caecum
Colon transversum/ Colon descendens	wie Caecum
Sigma	wie Caecum
Rektum	wie Caecum

Tabelle 63 b: Patientin 45, 1. Colonoskopie am 19. 4. 2000, histologische Diagnose

4.2.7.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Der DDK zeigte etwas verplumpte Kerckringfalten im terminalen Ileum.

4.2.7.5 Interpretation

Nach der ersten Colonoskopie lautete die Diagnose IC. Die Makroskopie einer fibrinös-hämorrhagischen Pancolitis ließ eine Unterscheidung zwischen MC und CU nicht zu. Die tiefen Fissuren gingen mehr in Richtung MC, jedoch fehlten Epitheloidzellgranulome.

4.2.7.6 Therapie

Die Patientin wurde mit Cortison und Mesalazin behandelt.

4.2.7.7 Weiterer Verlauf

Auch bei zwei weiteren Colonoskopien in den folgenden zwei Jahren konnten MC und CU nicht unterschieden werden. Von März 2000 bis April 2001 und von April 2002 bis September 2002 hatte die Patientin eine sekundäre Amenorrhö. Im April 2002 trat der erste Schub auf.

4.2.7.8 Änderung der Diagnose IC in CU

Am 10. 9. 2002 wurde fünf Monate nach dem ersten Schub eine Colonoskopie in klinischer Remission durchgeführt.

4.2.7.8.1 Endoskopischer Befund der vierten Colonoskopie

Im Caecum und Colon ascendens war die Gefäßzeichnung minimal gestört. Das terminale Ileum präsentierte sich unauffällig.

4.2.7.8.2 Histologische Beschreibung der vierten Colonoskopie

Eine histologische Beschreibung wurde am Institut für Pathologie nicht erstellt.

4.2.7.8.3 Histologische Diagnose der vierten Colonoskopie

terminales Ileum	fokale Ileitis mit mittelgradiger Aktivität
Colon ascendens	chronische Colitis mit mittelgradiger Aktivität, höhergradige Kryptendistorsionen
Colon transversum	chronische Colitis mit geringgradiger Aktivität, Kryptendistorsionen
Colon descendens	chronische Colitis mit Kryptendistorsionen ohne Aktivitätszeichen, geringgradige Eosinophilie
Sigma	chronische Colitis mit Kryptendistorsionen ohne Aktivitätszeichen

Tabelle 64: Patientin 45, 4. Colonoskopie am 10. 9. 2002, histologische Diagnose

4.2.8 Patientin 49 - IC

4.2.8.1 Symptome und Verlauf bis zur Diagnosestellung

Am 20. 10. 2002 hatte die Patientin 49 im Alter von 11,2 Jahren ihre Menarche. Gleichzeitig auftretende abdominelle Beschwerden und eine Blutbeimengung im Stuhl wurden von ihr primär in Zusammenhang mit der Menarche gebracht. Als sich die Beschwerden nach Sistieren der Menstruation fortsetzten, stellte sie sich an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde vor.

4.2.8.2 Symptome bei Diagnosestellung

Zum Diagnosezeitpunkt im Alter von 11,3 Jahren hatte die Patientin Bauchschmerzen und Blut im Stuhl.

4.2.8.3 Colonoskopie

Am 31. 10. 2002 wurde eine Colonoskopie bis ins terminale Ileum mit Entnahme von Stufenbiopsien durchgeführt.

4.2.8.3.1 Endoskopischer Befund

Im Rektum fanden sich minimale fibrinös-hämorrhagische Läsionen. Sigma und Colon descendens zeigten eine hämorrhagische Schleimhaut sowie an einzelnen Lokalisationen fibrinöse Auflagerungen. Es waren keine Fissuren und keine Ulzerationen zu sehen. Das restliche Colon und das terminale Ileum waren makroskopisch unauffällig.

4.2.8.3.2 Histologische Beschreibung

Eine histologische Beschreibung wurde am Institut für Pathologie nicht erstellt.

4.2.8.3.3 Histologische Diagnose

terminales Ileum	unauffällig
Colon ascendens	unauffällig
Colon transversum	unauffällig
Colon descendens	gering-bis mittelgradige unspezifische chronische Colitis mit gering- bis mittelgradiger Aktivität und incipienten Kryptenabszessen, z. T. erhebliche Architekturstörung
Colon sigmoideum	wie Colon descendens
Rektum	geringgradige unspezifische chronische Colitis mit gering- bis mittelgradiger Aktivität

Tabelle 65: Patientin 49, Colonoskopie am 31. 10. 2002, histologische Diagnose

4.2.8.4 Sonstige diagnostische Verfahren

Wiederholte Stuhlkulturen sowie Antikörperbestimmungen fielen negativ aus.

4.2.8.5 Interpretation

Da das Rektum nur im Gegensatz zum Sigma und Colon descendens nur minimal betroffen war, EZG fehlten und der histologische Befund eher einer CU entsprach, wurde die Diagnose einer IC mit Tendenz in Richtung CU gestellt.

4.2.8.6 Therapie

Die Patientin wurde mit Mesalazin, Cortison-Klysmen und Mesalazin-Suppositorien behandelt.

4.2.8.7 Weiterer Verlauf

Auch nach mehreren Colonoskopien war keine Unterscheidung zwischen MC oder CU möglich.

5. Diskussion

5.1 Die Unterschiede zwischen Erstsymptomen und Symptomen bei Diagnosestellung

Die allerersten Symptome einer CED decken sich nicht ganz mit den Symptomen bei Diagnosestellung. Das Ziel von Kapitel 5.1 soll es sein, Gemeinsamkeiten und Unterschiede herauszuarbeiten und mit der Literatur zu vergleichen.

In der Literatur wird auf die allerersten Symptome nicht gesondert eingegangen. Behandelt werden nur die Symptome bei Diagnosestellung [11, 12, 15-18] bzw. die charakteristischen Symptome einer CED [42], die sich oft, aber nicht in allen Fällen mit den Erstsymptomen decken.

5.1.1 Die Symptome von MC, CU und IC in der Literatur

Die Symptome bei Diagnosestellung wurden bereits in Kap. 2.5 bzw. Kap. 3.4.13 angeführt. Je nach Studie werden unterschiedliche Prozentzahlen angegeben. So variiert beispielsweise bei einem MC die Häufigkeit von Bauchschmerzen zum Diagnosezeitpunkt zwischen 67 und 86 %, Durchfall zwischen 30 und 87 %, Gewichtsverlust zwischen 50 und 75 %, Hämatochezie zwischen 14 und 67 %, Fieber zwischen 11 und 83 %, perianale Läsionen zwischen 15 und 40 % und Gelenksschmerzen zwischen 2 und 25 % [11, 12, 15-18, 42]. Bei einer CU schwanken die Angaben für Bauchschmerzen von 33 bis 66 %, für Durchfall von 16 bis 98 %, für Gewichtsverlust von 21 bis 48 % [12, 15-18], für Hämatochezie von 47 bis 94 % und für Fieber von 0 bis 34 %. Im Rahmen einer IC treten Bauchschmerzen bei 33 bis 75 % auf, Durchfall bei 18 bis 89 %, Gewichtsverlust bei 17 bis 35 % [12, 17, 18], Hämatochezie bei 50 bis 68 % und Fieber bei 0 bis 13 %.

Je nach Studie werden die Symptome bei Diagnosestellung der Häufigkeit nach unterschiedlich gereiht. Die nachstehende Tabelle 66 gibt einen Überblick über die fünf häufigsten Symptome der einzelnen Studien - getrennt nach MC, CU und IC.

Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Colitis indeterminata
Burbige et al. (1975) n = 58 [11] Bauchschmerzen (86 %), Fieber (83 %), Durchfall (72 %), Wachstumsretardierung (30 %), Gelenksschmerzen (25 %)	Castro et al. (2008) n = 810 [12] blutiger Durchfall (60 %), Bauchschmerzen (50 %), Hämatochezie (47 %), Gewichtsverlust (21 %), Durchfall (16 %)	Castro et al. (2008) n = 131 [12] Hämatochezie (50 %), Bauchschmerzen (46 %), blutiger Durchfall (39 %), Durchfall (18 %), Gewichtsverlust (17 %)
Castro et al. (2008) n = 635 [12] Bauchschmerzen (67 %), Gewichtsverlust (50 %), Fieber (41 %), Durchfall (36 %), Hämatochezie (27 %)	Kugathasan et al. (2003) n = 60 [15] Durchfall (98 %), Hämatochezie (83 %), Bauchschmerzen (43 %), Gewichtsverlust (38 %), aphthöse Ulzera (13 %)	Mamula et al. (2002) n = 18 [17] Durchfall (89 %), Hämatochezie (67 %), Gedeihstörung (39 %), Bauchschmerzen (33 %), Erbrechen (22 %)
Kugathasan et al. (2003) n = 129 [15] Bauchschmerzen (67 %), Gewichtsverlust (55 %), Hämatochezie (43 %), Durchfall (30 %), Müdigkeit (13 %)	Mamula et al. (2002) n = 36 [17] Hämatochezie (94 %), Durchfall (79 %), Bauchschmerzen (33 %), Gedeihstörung (11 %)	Sawczenko u. Sandhu (2003) n = 72 [18] Durchfall (78 %), Bauchschmerzen (75 %), Hämatochezie (68 %), Gewichtsverlust (35 %), Müdigkeit (14 %)
Mamula et al. (2002) n = 27 [17] Durchfall (81 %), Hämatochezie bzw. Bauchschmerzen (je 67 %), Gedeihstörung (44 %), perianale Läsionen (34 %)	Sawczenko u. Sandhu (2003) n = 172 [18] Hämatochezie (84 %), Durchfall (74 %), Bauchschmerzen (62 %), Gewichtsverlust (31 %), Müdigkeit (12 %)	
Sawczenko u. Sandhu (2003) n = 379 [18] Bauchschmerzen (72 %), Gewichtsverlust (58 %), Durchfall (56 %), Müdigkeit (27 %), Appetitlosigkeit (25 %)		

Tab. 66: Die häufigsten fünf Symptome bei Diagnosestellung - verschiedene Studien im Vergleich

Beim MC standen laut Tabelle 66 Bauchschmerzen am öftesten an erster Stelle, bei der CU Hämatochezie und bei der IC Durchfall.

Langholz et al. fanden Unterschiede in der Symptomatik abhängig vom Alter. Beim MC stand bei den PatientInnen bis 14 Jahre Durchfall mit 87 % an erster und Bauchschmerzen mit 70 % an zweiter Stelle. Bei den MC-PatientInnen über 14 Jahre lagen Bauchschmerzen mit 84 % an erster Stelle und Durchfall mit 73 % an zweiter Stelle. Danach kamen in beiden Altersgruppen Gewichtsverlust (61 % ≤ 14 Jahre bzw. 57 % > 14 Jahre), Fieber (48 % ≤ 14 Jahre bzw. 40 % > 14 Jahre) und Hämatochezie (26 % ≤ 14 Jahre bzw. 37 % > 14 Jahre). Bei der CU war die Reihenfolge der Symptome in beiden Altersgruppen gleich, wobei Hämatochezie (93 % ≤ 14 Jahre bzw. 91 % > 14 Jahre) vor Durchfall (91 % ≤ 14 Jahre bzw. 82 % > 14 Jahre), Bauchschmerzen (66 % ≤ 14 Jahre bzw. 54 % > 14 Jahre), Gewichtsverlust (48 % ≤ 14 Jahre bzw. 43 % > 14 Jahre) und Fieber (34 % ≤ 14 Jahre bzw. 26 % > 14 Jahre) kam [16].

5.1.2 Die Erstsymptome und Symptome bei Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Die häufigsten fünf Erstsymptome und Symptome bei Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz sind in Tabelle 67 gegenübergestellt. Unterschiede ergaben sich sowohl in der Reihenfolge, als auch in der Häufigkeit.

ERSTSYMPTOME		
Morbus Crohn n = 35 (% innerhalb der MC-PatientInnen)	Colitis ulcerosa n = 18 (% innerhalb der CU-PatientInnen)	Colitis indeterminata n = 7 (% innerhalb der IC-PatientInnen)
1. Bauchschmerzen 18 (51 %) 2. Durchfall 17 (49 %) 3. Müdigkeit 12 (34 %) 4. Gewichtsverlust 6 (17 %) 5. Appetitlosigkeit, Hämatochezie bzw. Anämie je 4 (11 %)	1. Durchfall bzw. Hämatochezie je 11 (61 %) 2. Bauchschmerzen 3 (17 %) 3. Gelenksschmerzen 2 (11 %) 4. erhöhte Entzündungswerte bzw. erhöhte Transferasen je 1 (6 %)	1. Durchfall 3 (43 %) 2. Bauchschmerzen bzw. Hämatochezie je 2 (29 %) 3. orale Läsionen, Gelenksschmerzen bzw. Augenmanifestation je 1 (14 %)
SYMPTOME BEI DIAGNOSESTELLUNG		
Morbus Crohn n = 35 (% innerhalb der MC-PatientInnen)	Colitis ulcerosa n = 18 (% innerhalb der CU-PatientInnen)	Colitis indeterminata n = 7 (% innerhalb der IC-PatientInnen)
1. Durchfall 28 (80 %) 2. Bauchschmerzen 25 (71 %) 3. Müdigkeit 20 (57 %) 4. perianale Fissuren/Ulzerationen 16 (46 %) 5. Gewichtsverlust 15 (43 %)	1. Hämatochezie 14 (78 %) 2. Durchfall 13 (72 %) 3. Bauchschmerzen 6 (33 %) 4. Müdigkeit bzw. PSC je 4 (22 %) 5. Gewichtsverlust, Fieber bzw. sekundäre Amenorrhö je 2 (11 %)	1. Durchfall 6 (86 %) 2. Hämatochezie 5 (71 %) 3. Bauchschmerzen bzw. Gewichtsverlust je 4 (57 %) 4. Müdigkeit 3 (43 %) 5. Appetitlosigkeit bzw. Pankreatitis je 2 (29 %)

Tab. 67: Die 5 häufigsten Erstsymptome und Symptome bei Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Vergleicht man Erstsymptome und Symptome bei Diagnosestellung (Tab. 67), so änderte sich beim MC die Reihenfolge. Als Erstsymptom standen Bauchschmerzen an erster Stelle, bei Diagnosestellung Durchfall. Appetitlosigkeit, Hämatochezie und Anämie zählten nur zu den fünf häufigsten Erstsymptomen, perianale Fissuren/Ulzerationen nur zu den fünf häufigsten Symptomen bei Diagnosestellung.

Bei der CU stand Hämatochezie sowohl als Erstsymptom, als auch bei Diagnosestellung an erster Stelle. Bei Bauchschmerzen und Durchfall änderte sich die Reihenfolge. Gelenksschmerzen, die bei den Erstsymptomen an dritter Stelle lagen, waren

unter den fünf wichtigsten Symptomen bei Diagnosestellung nicht mehr zu finden. Müdigkeit, Gewichtsverlust, Fieber und sekundäre Amenorrhö gehörten lediglich bei Diagnosestellung zu den häufigsten fünf Symptomen.

Bei der IC standen Durchfall und Hämatochezie beide Male an erster bzw. zweiter Stelle. Orale Läsionen, Gelenkschmerzen und eine Augenmanifestation traten bei den IC-PatientInnen nur als allererstes Symptom auf, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Appetitlosigkeit und Pankreatitis nur bei Diagnosestellung.

Im Vergleich zur Erstsymptomatik nahm an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde die Häufigkeit der unterschiedlichen Beschwerden bei Diagnosestellung zu (vergl. Tab. 7, 10 und 67). Besonders deutlich ist das bei den perianalen Fissuren und Ulzerationen mit 3 MC-PatientInnen vs. 16 MC-PatientInnen und 1 IC-Patientin, beim Gewichtsverlust mit 6 vs. 21 CED-PatientInnen sowie bei der Appetitlosigkeit mit 4 vs. 13 CED-PatientInnen.

Bei allen CED-PatientInnen gemeinsam trat eine Augenmanifestation ausschließlich als allererstes Symptom auf, nicht aber bei Diagnosestellung. Primäre Amenorrhö, sekundäre Amenorrhö, Thrombose und Pankreatitis hingegen wurden nur bei Diagnosestellung und nicht als Erstsymptome registriert (vergl. Tab. 7 und 10).

5.1.3 Vergleich der Symptome bei Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit der Literatur

Da es in der Literatur keine Angaben über die allerersten Symptome gibt, können nur die Symptome bei Diagnosestellung bzw. die häufigsten Symptome einer CED verglichen werden. Die Prozentzahlen der einzelnen Studien variieren sehr stark (siehe Kap. 5.1.1 bzw. Tab. 66). Zu beachten ist des Weiteren, dass an der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz (UKJG) nur 7 IC-Fälle registriert wurden, was die statistische Aussagekraft über die IC einschränkt. Im folgenden sollen die fünf Symptome Bauchschmerzen, Durchfall, Gewichtsverlust, Hämatochezie und Fieber näher beleuchtet werden.

Bauchschmerzen wurden unter den MC-PatientInnen in der Literatur bei 67 - 86 % [11, 12, 15-18, 42] registriert, an der UKJG bei 71 %, unter den CU-PatientInnen in der Literatur bei 33 - 66 % [12, 15-18], an der UKJG bei 33 %, unter den IC-PatientInnen in der Literatur bei 33 - 75 % [12, 17, 18] und an der UKJG bei 57 %.

Durchfall wurde unter den MC-PatientInnen in der Literatur bei 30 - 87 % [11, 12, 15-18, 42] beobachtet, an der UKJG bei 80 %, unter den CU-PatientInnen in der Literatur bei 16 - 98 % [12, 15-18], an der UKJG bei 72 %, unter den IC-PatientInnen in der Literatur bei 18 - 89 % [12, 17, 18] und an der UKJG bei 86 %.

Ein Gewichtsverlust wurde unter den MC-PatientInnen in der Literatur bei 50 - 75 % [12, 15, 16, 18, 42] festgestellt, an der UKJG bei 43 %, unter den CU-PatientInnen in der Literatur bei 21 - 48 % [12, 15, 16, 18], an der UKJG bei 11 %, unter den IC-PatientInnen in der Literatur bei 17 - 35 % [12, 18] und an der UKJG bei 57 %.

Eine Hämatochezie wurde unter den MC-PatientInnen in der Literatur bei 14 - 67 % [11, 12, 15, 17, 18, 42] festgestellt, an der UKJG bei 29 %, unter den CU-PatientInnen in der Literatur bei 47 - 94 % [12, 15-18], an der UKJG bei 78 %, unter den IC-PatientInnen in der Literatur bei 50 - 68 % [12, 17, 18] und an der UKJG bei 71 %.

Fieber wurde unter den MC-PatientInnen in der Literatur bei 11 - 83 % [11, 12, 16, 17, 42] registriert, an der UKJG bei 11 %, unter den CU-PatientInnen in der Literatur bei 0 - 34 % [12, 16, 17], an der UKJG bei 11 %, unter den IC-PatientInnen in der Literatur bei 0 - 13 % [12, 17] und an der UKJG bei 14 %.

Die Häufigkeit der oben genannten fünf Symptome an der UKJG deckt sich größtenteils mit den sehr stark schwankenden Prozentzahlen in der Literatur. Nur ein Gewichtsverlust wurde an der UKJG bei den MC-PatientInnen mit 43 % weniger oft registriert als in vergleichbaren Studien mit 50 - 75 % [12, 15, 16, 18, 42], ebenso bei den CU-PatientInnen mit 11 % vs. 21 - 48 % [12, 15, 16, 18]. Bei den IC-PatientInnen der UKJG kam ein Gewichtsverlust mit 57 % häufiger vor als in anderen Zentren mit 17 - 35 % [12, 18]. Auch eine Hämatochezie wurde bei den IC-PatientInnen an der UKJG mit 71 % häufiger beobachtet als in anderen Studien mit 50 - 68 % [12, 17, 18]. An dieser Stelle sei wieder auf die verminderte statistische Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl der IC-PatientInnen an der UKJG hingewiesen.

5.1.3.1 Hypothesen über das Zustandekommen der starken Schwankungsbreiten der Prozentzahlen in der Literatur

Auffallend sind die starken Schwankungsbreiten der Prozentzahlen der Symptome in den unterschiedlichen Studien. Für dieses Phänomen gibt es bisher noch keine Erklärungsversuche in der Literatur. Im folgenden werden mehrere Aspekte behandelt, die die Schwankungsbreiten teilweise erklären könnten.

5.1.3.1.1 Genetische Faktoren

Mitbeteiligt könnten zum Beispiel Unterschiede in der genetischen Konstellation der PatientInnen sein.

Der Genotyp HLA DR B 1*0103 bei CU-PatientInnen weist einen Zusammenhang mit extraintestinalen Manifestationen wie Uveitis, Arthritis oder Arthropathien auf [2]. Die drei NOD2/CARD15-Allele R702W, G908R und L1007fs sind signifikant mit einem Gewicht \leq der 5. Perzentile bei Diagnosestellung assoziiert [67]. Der H2-Haplotyp des Genlocus 5q31 geht insbesondere bei Homozygoten vermehrt mit einer perianalen Symptomatik einher [86].

Des Weiteren hat der Genotyp auch Auswirkungen auf Lokalisation der CED [67, 68], Ausdehnung [186], Schweregrad [186], Therapieerfolg [2] und die Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe [2].

5.1.3.1.2 Alter der PatientInnen

Ein weiterer Teilaspekt könnte auch das Alter der in die Studien inkludierten PatientInnen sein.

Langholz et al. beispielsweise zeigten einen Unterschied in der Symptomatik abhängig vom Alter auf [16]. Bei MC-PatientInnen \leq 14 Jahre traten Bauchschmerzen mit einer Häufigkeit von 70 % auf, bei MC-PatientInnen $>$ 14 Jahre mit einer Häufigkeit von 84 %. Unterschiede fanden sich bei den MC-PatientInnen u. a. auch bei Durchfall mit 87 % vs. 73 %, Gewichtsverlust mit 61 % vs. 57 % oder Hämatochezie mit 26 % vs. 37 % [16].

Bei den CU-PatientInnen ≤ 14 Jahre trat Durchfall bei 91 % auf, bei CU-PatientInnen > 14 Jahre bei 82 % [16].

5.1.3.1.3 Lokalisation

Genetische Faktoren können einen Einfluss auf die Lokalisation einer CED nehmen [67, 68]. Die Lokalisation wiederum beeinflusst die Symptomatik bzw. den physikalischen Status, wie die folgenden Beispiele zeigen:

Sawczenko und Sandhu stellten bei MC-PatientInnen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem Jejunum-Befall und einer Wachstumsretardierung bzw. einem niedrigem Körpergewicht im Sinne eines verminderten Z-Scores fest [18]. War das Ileum getroffen, so trat ebenfalls ein verminderter Z-Score des Körpergewichts auf, die Körpergröße blieb jedoch unbeeinflusst [18]. Auch zeigte sich eine negative Assoziation zwischen einer Ösophagus-Beteiligung und der Körpergröße der MC-PatientInnen [18].

5.1.3.1.4 Ausdehnung

In einer Studie von Langholz et al. traten Bauchschmerzen bei CU-PatientInnen ≤ 14 Jahre mit 66 % häufiger auf als bei CU-PatientInnen > 14 Jahre mit 54 %. Da jüngere CU-PatientInnen einen ausgedehnteren Befall des Colons - oft im Sinne einer Pancolitis - haben [16, 21], kann daraus eventuell die Schlussfolgerung gezogen werden, dass eine größere Ausdehnung vermehrt zu Bauchschmerzen führt [16].

Außer Zweifel steht, dass noch weitere Studien notwendig ist, um das komplexe Zusammenspiel zwischen klinischer Symptomatik und genetischen Faktoren, Alter, Lokalisation und Ausdehnung zu verstehen.

5.1.4 Führt die Kenntnis der Erstsymptome zu einer rascheren Diagnosestellung?

Es sei darauf hingewiesen, dass sich die Diagnose einer CED nicht ausschließlich anhand der klinischen Symptome stellen lässt. Vielmehr verlangt die Diagnose eine Zusammenschau aus Anamnese, physikalischem Status, Symptomen, Laborparametern, Endoskopie, Histologie und Radiologie.

Die Symptome, vor allem auch die Erstsymptome können jedoch einen wichtigen Hinweis in Richtung CED geben, wobei die Verdachtsdiagnose anhand der oben genannten Punkte dann verifiziert werden muss.

Bauchschmerzen und Durchfall weisen in den meisten Fällen auf einen enteralen Infekt hin, bedürfen jedoch einer spezifischen Abklärung falls die Symptome länger bestehen bzw. wiederholt auftreten.

Anämie, Gewichtsverlust und Müdigkeit werden oft primär nicht mit einer CED in Verbindung gebracht. Es ist jedoch wichtig, auch bei diesen unspezifischen Symptomen die Differentialdiagnose einer CED im Auge zu behalten.

Vor allem bei rezidivierenden perianalen Läsionen bzw. perianalen Abszessen sollte an einen MC gedacht werden. Bei Patient 57 beispielsweise traten ab März 1999 rezidivierende Analabszesse auf. Es folgten 4 Abszessspaltungen an der Kinderchirurgie, bevor erst im Februar 2000 ein gastroenterologisches Konsil stattfand und am 23. 2. 2000 die erste Colonoskopie an der Kinderchirurgie erfolgte. Eine sofortige Vorstellung an der pädiatrischen Gastroenterologie hätte möglicherweise zu einer rascheren Diagnosestellung geführt und durch eine adäquate Therapie mehrere Abszessspaltungen verhindern können.

Bei Patient 4 wurde die im Oktober 1994 als Erstsymptom auftretende Keratokonjunktivitis primär nicht mit einer CED in Verbindung gebracht. Im Falle dieses Patienten hätte sie jedoch bereits in Verbindung mit den im November 1994 auftretenden oralen Aphthen einen wichtigen Hinweis auf eine CED liefern können. Die Diagnosestellung erfolgte erst vier Jahre später.

5.2 Zeitspanne bis zur Diagnosestellung

Für die Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung liegen unterschiedliche Studienergebnisse vor. Eine Gemeinsamkeit findet sich aber darin, dass ein MC tendenziell später als eine CU diagnostiziert wird. Das kann zum Beispiel auf den schleichenden Beginn eines MC [42] bzw. die polymorphe, z. T. unspezifische Symptomatik im Unterschied zur CU [42] zurückzuführen sein.

Die Zeitspanne von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung eines MC liegt im Median bei 4 - 6 Monaten, die einer CU bei 2 - 4,8 Monaten und die einer IC bei 3,6 - 4 Monaten [12, 18, 181]. Wird der Mittelwert angegeben, so wird ein MC durchschnittlich nach 7,1 - 10,1 Monaten diagnostiziert, eine CU nach 5,8 - 6,7 Monaten und eine IC nach 9 - 14 Monaten [12, 14].

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz lag der Median für einen MC bei 6,0 Monaten, für eine CU bei 4,3 Monaten und eine IC bei 3,1 Monaten. Auch hier wurde ein MC später als eine CU festgestellt. Die diagnostischen Zeitspannen für MC und CU decken sich mit denen, die von anderen AutorInnen angegeben werden [12, 18, 181]. Im Unterschied zu vorangegangenen Studien [12, 18, 181] dauerte die Zeitspanne zwischen Erstsymptomatik und Diagnosestellung einer IC an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz mit einem Median von 3,1 Monaten am kürzesten. Zu beachten wäre hierbei aber die geringe Fallzahl von 7 PatientInnen, was die statistische Aussagekraft des Ergebnisses einschränkt.

Sowohl das Alter der PatientInnen, als auch die Lokalisation der CED scheinen einen Einfluss auf die Zeitspanne von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung zu haben.

Das Alter der PatientInnen korreliert dabei negativ mit der Länge der Zeitspanne [12, 18]. Bei Kindern bis 6 Jahre ist die durchschnittliche Dauer bis zur Diagnosestellung mit 22 Monaten mehr als doppelt so lang als bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 18 Jahren [12]. Der Grund dafür könnte darin liegen, dass die Symptome einer CED bei jüngeren PatientInnen unspezifischer sind. So fanden Sawczenko und Sandhu bei keinem/keiner von 9 MC-PatientInnen unter 5 Jahre die „klassische Triade“ bestehend aus

Bauchschmerzen, Durchfall und Gewichtsverlust, wohl aber bei 2 von 11 CU-PatientInnen unter 5 Jahre [18].

Burbige et al. berichteten 1975 von einem Zusammenhang zwischen Lokalisation eines MC und der Dauer von der Erstsymptomatik bis zur Diagnosestellung. Eine linksseitige Colitis verursachte charakteristische Symptome wie Durchfall und Hämatochezie und führte zur einer durchschnittlichen Zeitspanne von 1,8 Monaten. Bei einer diffusen Dünndarmlokalisation begleitet von Erbrechen und deutlichem Gewichtsverlust betrug die Zeitspanne 5,4 Monate. Ein MC des Ileums bzw. Ileocolons verursachte unspezifischere Symptome und wurde deshalb im Durchschnitt erst nach 16 Monaten diagnostiziert [11]. Die Aussagekraft der Studie von Burbige et al. (1975) ist jedoch limitiert durch die fehlende Angabe, ob es sich um den arithmetischen Mittelwert oder den Median handelt, fehlende Angaben einer statistischen Signifikanz und die Bestimmung der Lokalisation mittels Laparatomie bzw. einer nicht näher spezifizierten Röntgen-Untersuchung („x-ray examination“). Sawczenko und Sandhu fanden 2003 eine signifikante Korrelation zwischen einer Jejunum-Beteiligung im Rahmen eines MC und einer verlängerten diagnostischen Zeitspanne. Die Dauer bis zur Diagnose betrug im Median 8 Monate wenn das Jejunum betroffen war, bzw. 5 Monate wenn es nicht betroffen war [18]. Auch eine Studie von Heikenen et al. (1999) zeigte, dass die Diagnosestellung bei einem MC mit Dünndarbeteiligung (arithmetischer Mittelwert 10,5 Monate) länger dauert, als bei einer Lokalisation im Ileocolon (7,5 Monate) bzw. im Colon (6,4 Monate) [14].

Die Dauer der Zeitspanne zwischen Erstsymptomen und Diagnose wird hängt auch von den Symptomen selbst ab. In der Studie von Sawczenko und Sandhu zeigte sich für alle CED-PatientInnen mit Hämatochezie eine kürzere Zeitspanne im Vergleich zu CED-PatientInnen ohne Hämatochezie (Median 5 Monate vs. 6 Monate) [18]. Bei einem MC mit oralen und perianalen Läsionen dauerte die Diagnose im Vergleich zu einem MC ohne orale und perianale Läsionen länger (Median 8 Monate vs. 5 Monate) [18]. Am schnellsten erfolgt die Diagnosestellung einer CED, wenn Hämatochezie und Gewichtsverlust auftreten [14]. Eine Hämatochezie besteht laut Heikenen et al. bei einem MC im Median 4,1 Monate, bei einer CU 3,1 Monate und bei einer IC 0,75 Monate bis zur Diagnose [14]. Bei einem Gewichtsverlust beträgt die Zeitspanne für einen MC im Median 3,8 Monate, bei einer CU 1,9 Monate und bei einer IC 0,8 Monate [14]. Tritt eine Wachstumsretardierung auf, erfolgt die Diagnosestellung hingegen nur verzögert, d. h. bei

einem MC im Median nach 18 Monaten, bei einer CU auch nach 18 Monaten und bei einer IC nach 12 Monaten [14].

Die nachstehende Tabelle 68 bietet eine Übersicht über die Dauer der unterschiedlichen Symptome bis zur Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Einbezogen wurden nur jene Symptome, die sowohl als Erstsymptom, als auch bei Diagnosestellung vorhanden waren.

	mittlere Dauer des Symptoms MC / CU / IC / CED gesamt (Median, in Monaten)
<i>Müdigkeit</i>	6,0 / - / - / 6,0
<i>Appetitlosigkeit</i>	2,2 / - / - / 2,2
<i>Bauchschmerzen</i>	5,8 / 2,7 / 1,8 / 5,1
<i>Durchfall</i>	5,9 / 4,6 / 3,1 / 5,5
<i>Gewichtsverlust</i>	6,4 / - / - / 6,4
<i>Hämatochezie</i>	1,9 / 4,0 / 1,0 / 3,1
<i>Fieber</i>	0,6 / - / - / 0,6
<i>retrosternale Beschwerden, Schluckbeschwerden</i>	3,2 / - / - / 3,2
<i>perianale Fissuren und Ulzerationen</i>	12,1 / - / - / 12,1
<i>perianale und gluteale Abszesse</i>	19,1 / - / - / 19,1
<i>Anämie</i>	15,6 / - / - / 15,6
<i>erhöhte Entzündungswerte</i>	6,9 / 11,0 / - / 9,0
<i>erhöhte Transferasen</i>	- / 11,0 / - / 11,0

Tab. 68: Durchschnittliche Dauer der Symptome an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz

Wie bereits in Kapitel 3.4.14 erwähnt, hatten Appetitlosigkeit (2,2 Monate), Hämatochezie (3,1 Monate), Fieber (0,6 Monate) und retrosternale Beschwerden/Schluckbeschwerden eine kurze Zeitspanne vom Auftreten bis zur Diagnose einer CED. Müdigkeit (6 Monate), Bauchschmerzen (5,1 Monate), Durchfall (5,5 Monate) und Gewichtsverlust (6,4 Monate) lagen im Mittelfeld. Die längste Zeitspanne wiesen perianale Fissuren und Ulzerationen (12,1 Monate), perianale und gluteale Abszesse (19,1 Monate), Anämie (15,6 Monate), erhöhte Entzündungswerte (9,0 Monate) und erhöhte Transferasen (11 Monate) auf.

Angaben von Heikenen et al. über eine rasche Diagnostik einer CED bei Auftreten einer Hämatochezie (Median 0,75 - 4,1 Monate) [14] bestätigten sich auch an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz (Median 3,1 Monate). An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz erfolgte die Diagnose einer

CED bei Auftreten von perianalen Läsionen jedoch später als in der Studie von Sawczenko und Sandhu (12,1 Monate vs. 8 Monate) [18].

Auffällig ist, dass insbesondere pathologische Laborwerte wie vermindertes Hämoglobin, erhöhte Entzündungsparameter und erhöhte Transferrasen beim PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz eine verlängerte Zeitspanne (Median 9,0 bis 15,6 Monate) bis zur Diagnose aufwiesen. Dies kann unter anderem darauf zurückzuführen sein, dass pathologische Laborwerte sehr unspezifisch sind. Die Verdachtsdiagnose einer CED hätte sich aber eventuell trotzdem durch eine ausführliche Anamnese des Hausarztes/der Hausärztin stellen lassen. Es besteht auch die Möglichkeit, dass die erhöhten Entzündungsparameter vom Hausarzt/von der Hausärztin auf eine akute Infektion zurückgeführt wurden. Weitere Kontrollen hätten ein Persistieren gezeigt und wahrscheinlich zu einer früheren stationären Abklärung geführt.

Bisherige Publikationen bezogen sich in erster Linie auf die Symptome bzw. Laborwerte bei Diagnosestellung [11-13, 15]. Auch Heikenen et al., die die Dauer der unterschiedlichen Symptome bis zur Diagnosestellung untersuchten, gingen nicht auf Laborwerte ein [14]. Deshalb ist auch kein direkter Vergleich der diagnostischen Zeitspanne einzelner Laborparameter an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz mit den Ergebnissen an anderen Kliniken möglich.

5.3 Gibt es eine CED ohne pathologische Laborwerte?

Bei rezidivierenden Durchfällen bzw. leichten abdominellen Beschwerden ohne pathologische Laborparameter sollte man in erster Linie an ein Reizdarmsyndrom denken [217]. Unauffällige Laborparameter schließen eine CED bei Kindern jedoch keinesfalls aus. Sowohl pädiatrische MC- als auch CU-PatientInnen können im Rahmen der Erstmanifestation regelrechte Laborwerte wie Thrombozytenzahl, Leukozytenzahl, BSG, CRP, Hämoglobin, Albumin etc. aufweisen [217, 313].

Mack et al. untersuchten in einer prospektiven Studie 526 Kinder und Jugendliche bis 16 Jahre (392 mit MC und 134 mit CU) in Bezug auf Hämoglobin, Thrombozytenzahl, Albumin und BSG. Es zeigte sich, dass der Schweregrad der Erkrankung einen Einfluss auf die Anzahl der normalen bzw. pathologischen Laborparameter hatte. Der Schweregrad wurde von Mack et al. nicht nach einem Aktivitätsindex berechnet, sondern vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin nach Anamnese und physikalischem Status vor Bekanntwerden der Laborwerte beurteilt. Bei einem leichten Verlauf waren bei 21 % der MC- und 54 % der CU-PatientInnen alle vier untersuchten Laborparameter unauffällig. Bei einem mittelschweren bzw. schweren Verlauf lagen die vier Werte im Gegensatz dazu nur bei 3,8 % der MC- und 4,3 % der CU-PatientInnen in der Norm [217].

Von den 60 erstdiagnostizierten CED-PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz waren Hämoglobin, Thrombozyten, Albumin und BSG bei 7 (11 %) der CED-PatientInnen - 3 (9 %) der MC-PatientInnen und 4 (22 %) der CU-PatientInnen - in der Norm.

Ein Vergleich der Studie von Mack et al. mit den PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz ist nur bedingt möglich, da in Bezug auf den Schweregrad für die MC-PatientInnen in Graz der PCDAI verwendet und die CU nicht in Schweregrade eingeteilt wurde. Bei den 3 MC-PatientInnen mit unauffälligen Laborparametern an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz wies eine Patientin gemäß PCDAI eine geringgradige Krankheitsaktivität auf und die beiden anderen eine mittelschwere.

Thomas und Sinatra (1989) untersuchten 24 pädiatrische MC-PatientInnen bei Erstdiagnose im Hinblick auf fäkales alpha-1-Antitrypsin, BSG, Leukozytenzahl, Albumin, Hämoglobin und das qualitative Vorhandensein von Blut im Stuhl. Bei allen 24 PatientInnen fiel zumindest einer dieser Parameter aus der Norm. 21 PatientInnen wiesen ein pathologisches fäkales alpha-1-Antitrypsin auf, 19 eine erhöhte BSG, 17 ein vermindertes Hämoglobin, 14 ein vermindertes Albumin, 8 hatten Blut im Stuhl und niemand eine erhöhte Leukozytenzahl [314].

Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit der Auswertung der PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz, wo die Leukozytenzahl bei 19 (32 %) der CED-PatientInnen - 13 (37 %) der MC-, 4 (22 %) der CU- und 2 (29 %) der IC-PatientInnen - erhöht war. Das fäkale alpha-1-Antitrypsin wurde nicht bestimmt und auch ein Hämo-cult-Test nicht routinemäßig durchgeführt, was somit einen Vergleich dieser beiden Parameter mit der Studie von Thomas und Sinatra nicht ermöglicht.

Beattie et al. untersuchten die Laborparameter Hämoglobin, BSG, Albumin, Thrombozytenzahl und CRP u. a. in Bezug auf die Erstmanifestation von CED im Kindesalter. Von 26 MC-PatientInnen lagen bei niemand alle 5 Parameter in der Norm, von 17 CU-PatientInnen hingegen bei 8. Die Krankheitsaktivität wurde von den AutorInnen nicht berücksichtigt [313].

Unter den zwischen 1992 und 2005 erstdiagnostizierten CED-PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz gab es im Gegensatz zur eben genannten Studie 3 (9 %) MC-PatientInnen, bei denen alle fünf Laborparameter unauffällig waren. Auch bei 3 (17 %) der CU-PatientInnen lagen die oben genannten Parameter in der Norm.

Auch wenn unauffällige Laborparameter bei der Erstmanifestation einer CED nicht die Regel sind, können sie trotzdem sowohl bei MC, als auch bei CU vorliegen. Aus diesem Grund ist es wichtig, die Diagnose durch eine Zusammenschau aus Anamnese, physikalischem Status, Laborwerten, Endoskopie, Histologie und bildgebenden Verfahren zu stellen.

5.4 Epitheloidzellgranulome beim MC

Epitheloidzellgranulome sind hochspezifisch für einen MC [186, 189] und können radiologischen Veränderungen manchmal um Jahre vorausgehen [315].

EZG finden sich laut De Matos et al. bei 61 % der neu diagnostizierten, unbehandelten pädiatrischen MC-PatientInnen, wenn oberer Gastrointestinaltrakt, terminales Ileum und Dickdarm biopsiert werden [191]. EZG ausschließlich im terminalen Ileum sind bei 23,2 % anzutreffen, ausschließlich im Colon bei 20,5 % bis 36 % und ausschließlich im oberen Gastrointestinaltrakt bei 13,4 % [191, 316]. Darüber hinaus besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem Auftreten von EZG und Hypoalbuminämie, perianalen Läsionen bzw. Gastritis bei Erstvorstellung [191]. Die Häufigkeit der EZG sinkt bei pädiatrischen PatientInnen im Colon von proximal nach distal, steigt aber im Rektum wieder an und zeigt einen signifikanten Peak bei mittelmäßiger entzündlicher Infiltration [317].

Unter den 35 MC-PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz wurden bei 18 PatientInnen (51 %) EZG gesehen (vergl. auch Kap. 3.5.10 bzw. Tab. 38), weniger als in der Studie von De Matos et al. [191]. Bei 13 PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz waren die EZG in mehreren Darmabschnitten lokalisiert. Bei den restlichen 5, bei denen nur ein Darmabschnitt betroffen war, handelte es sich um Colon transversum, Colon descendens/Sigma und Rektum. Von den 18 MC-PatientInnen, die EZG hatten, lag bei 7 gleichzeitig eine Hypoalbuminämie vor, bei 9 wurden perianale Läsionen beobachtet und bei 2 wurde histologisch eine Gastritis festgestellt.

Zu beachten wäre hierbei aber, dass von insgesamt 35 MC-PatientInnen nur bei 7 Stufenbiopsien aus dem Darm und mindestens eine Biopsie aus dem oberen Gastrointestinaltrakt entnommen wurden. Somit ist ein unmittelbarer Vergleich mit den oben genannten Häufigkeiten der EZG je nach Lokalisation nur bedingt möglich.

Da EZG nicht in allen Biopsaten vorhanden sein müssen, sondern auf eine einzelne Lokalisation beschränkt bleiben können [191], und darüber hinaus Stufenbiopsien bei der Diagnosestellung einer CED eine höhere Sensitivität als die Biopsie eines einzelnen

Darmabschnitts haben [318], sollte stets die Entnahme von Stufenbiopsien angestrebt werden.

5.5 Stufenbiopsien

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde wurden bei 25 (40 %) von insgesamt 60 CED-PatientInnen Stufenbiopsien im Darm incl. terminales Ileum entnommen. Bei weiteren 7 PatientInnen wurden Stufenbiopsien vom Caecum bis zum Rektum entnommen, da eine Intubation des terminalen Ileums technisch nicht möglich war. Bei den restlichen PatientInnen wurden teils ohne Angabe von Gründen, teils weil die Endoskopie aufgrund erhöhter Perforationsgefahr frühzeitig abgebrochen wurde, keine Stufenbiopsien gemacht.

Es sei darauf hingewiesen, dass die CED-PatientInnen in der vorliegenden Arbeit zwischen 1992 und 2005 diagnostiziert wurden und Ileocolonoskopie bzw. Stufenbiopsien in diesem Zeitraum noch nicht zum Goldstandard zählten, wie die folgenden Referenzen belegen. Die Portokriterien [10], die eine komplette Ileocolonoskopie incl. Stufenbiopsien empfehlen, wurden erst 2005 veröffentlicht.

Anfang der 1980er Jahre wurde zur Diagnostik eines MC nur eine Rektoskopie bzw. Rektosigmoideoskopie empfohlen [319]. Auch in einer Studie Mitte der 1980er Jahre wurden zur Unterscheidung einer CED von einer infektiösen Colitis lediglich Rektumbiopsien gemacht [320]. In einer Studie von Keller et al. (1990) wurden auf der Suche nach Epitheloidzellgranulomen pro PatientIn durchschnittlich 4 Biopsien (Minimum 1 und Maximum 10) entnommen [315]. Auch in einer Publikation von Schmitz-Moormann und Schäg (1990) variierte die Anzahl der Biopsien pro PatientIn, wobei auch hier nicht immer Stufenbiopsien entnommen wurden [317]. Schumacher et al. arbeiteten 1994 anhand von Rektumbiopsien nach einer Rektosigmoideoskopie die Unterschiede zwischen infektiöser Colitis und CED heraus [188]. Auch in Studien von Washington et al. (2002) bzw. Sawczenko und Sandhu (2003) waren nicht bei allen PatientInnen Stufenbiopsien gemacht worden. Die genaue Anzahl kompletter Ileocolonoskopien incl. Stufenbiopsien bzw. die Anzahl der Rektosigmoideoskopien wurde nicht angegeben [18, 321]. Nach Veröffentlichung der Porto-Kriterien wurden von Castro et al. 2008 nur noch PatientInnen mit Ileocolonoskopie und Stufenbiopsien in ihre Studie aufgenommen [12].

6. Zusammenfassung

Ziel dieser Dissertation ist es, die Erstmanifestation der CED im Kindesalter umfassend in Hinblick auf Anamnese, Erstsymptome, Symptome bei Diagnosestellung, Laborparameter, Endoskopie, Histologie und bildgebende Verfahren zu beleuchten.

In die vorliegende Arbeit wurden 60 PatientInnen, die zwischen 1992 und 2005 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Graz im Alter bis 19 Jahre erstdiagnostiziert wurden, einbezogen. Von diesen 60 CED-PatientInnen entfielen 35 auf MC, 18 auf CU und 7 auf IC. Das Verhältnis männlich:weiblich betrug 1:1. Die ersten Symptome traten im Median im Alter von 12,4 Jahren auf (12,8 bei MC, 10,5 bei CU und 11,9 bei IC). Die Diagnosestellung erfolgte im Median mit 13,3 Jahren (13,7 bei MC, 11,6 bei CU und 12,4 bei IC). Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und dem dringenden Verdacht auf eine CED lag im Median bei 5,7 Monaten (6,0 bei MC, 4,0 bei CU und 3,1 bei IC). Die Zeitspanne zwischen dem Auftreten der Erstsymptome und der Diagnosestellung betrug im Median 5,8 Monate (6,0 bei MC, 4,3 bei CU und 3,1 bei IC). Bei vier PatientInnen fiel der erste Verdacht auf eine CED nicht mit der Diagnosestellung zusammen.

Vier MC-PatientInnen hatten eine positive Familienanamnese, und weitere 4 MC-PatientInnen wurden vor Diagnosestellung appendektomiert. Ein IC-Patient lag bei Diagnosestellung mit seiner Körpergröße unter der 3. Perzentile, eine MC-Patientin über der 97. Perzentile. Bei 7 CED-PatientInnen (5 mit MC und 2 mit IC) wurde ein Gewicht unter der 3. Perzentile registriert. 4 CED-PatientInnen (2 mit MC, eine Patientin mit CU und ein Patient mit IC) lagen über der 97. Perzentile. Insgesamt hatten 18 (30 %) CED-PatientInnen einen Druckschmerz bei der Palpation des Abdomens, wobei am häufigsten ein diffuser Druckschmerz bestand. Blut- und Stuhlproben auf infektiöse Erreger waren bei 59 CED-PatientInnen negativ. Bei einer IC-PatientIn wurde einmal das Clostridium difficile Toxin A nachgewiesen.

Die Laborparameter bei Diagnosestellung betreffend, bestand eine Thrombozytose bei 27 (45 %) der CED-PatientInnen, eine Leukozytose bei 19 (32 %), die Zahl der stabkernigen Granulozyten war bei 48 (80 %) erhöht, das Hämoglobin bei 41 (68 %)

vermindert, das MCV bei 32 (53 %) vermindert, die BSG bei 46 (77 %) erhöht, das CRP bei 41 (68 %) erhöht, das saure α 1-Glykoprotein bei 42 (70 %) erhöht, das Albumin bei 16 (27 %) vermindert, das Eisen bei 49 (82 %) vermindert, das Transferrin bei 26 (43 %) vermindert und mindestens eine Transferase bei 4 CU-PatientInnen (22 % der CU-PatientInnen) erhöht. Bei den vier letzteren CU-PatientInnen wurde eine PSC diagnostiziert.

Der MC zeigte bei 2 PatientInnen laut PCDAI nach Harms eine geringgradige Aktivität, bei 14 eine mittelgradige und bei 18 eine hochgradige. Bei einem Patienten war der PCDAI nach Harms nicht berechenbar, da der Wert für das α 2-Globulin fehlte. Da der PCDAI nach Hyams die Wachstumsgeschwindigkeit pro Jahr berücksichtigt und hierfür nur unvollständige Daten vorlagen, konnte auch dieser Aktivitätsindex nicht berechnet werden.

Bei 47 (78 %) der CED-PatientInnen wurde eine komplette Ileocolonoskopie durchgeführt. Stufenbiopsien einschließlich terminales Ileum wurden bei 25 (42 %) entnommen. Eine ÖGD wurde bei 16 (27 %) CED-PatientInnen gemacht. EZG wurden bei 19 (51 %) MC-PatientInnen gefunden.

Zur Diagnostik der CED wurden 6 unterschiedliche bildgebende Verfahren eingesetzt. Eine Sonographie wurde bei 36 (60 %) CED-PatientInnen gemacht, ein DDK bei 22 (37 %), ein MR bei 5 (8 %), ein CT bei 6 (10 %), eine Leukozytenszintigraphie bei einem Patienten (2 %) und eine Leberbiopsie bei 2 (3 %) PatientInnen.

Was die Lokalisation der CED nach Endoskopie und bildgebenden Verfahren betrifft, war bei den MC-PatientInnen bei 8 (23 %) der Dickdarm betroffen, bei 14 (40 %) Dickdarm und Dünndarm, bei einem Patienten (3 %) nur der Dünndarm, bei einer Patientin (3 %) Dickdarm und oberer Gastrointestinaltrakt und bei 11 (31 %) Dickdarm, Dünndarm und oberer Gastrointestinaltrakt.

Unter den CU-PatientInnen war bei einem Patienten (6 %) nur das Rektum betroffen, bei 3 (17 %) lag eine linksseitige Colitis vor und bei 8 (44 %) eine Pancolitis. Bei einer Patientin (6 %) war das Rektum endoskopisch unauffällig und bei einem Patienten (6 %) das Colon transversum. Histologisch waren auch diese beiden Stellen betroffen. Bei 2 (11 %) PatientInnen war das Colon zur Gänze makroskopisch unauffällig,

aber histologisch auffällig. 2 PatientInnen wurden von der Auswertung ausgeschlossen, weil bei ihnen nur eine Rektoskopie bzw. Rektosigmoideoskopie durchgeführt worden war.

Unter den IC-PatientInnen war bei einer Patientin (14 %) eine linksseitige Colitis, bei 3 (43 %) eine Pancolitis, bei einem Patienten (14 %) eine Pancolitis mit Beteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts, bei einer Patientin (14 %) eine Pancolitis mit Beteiligung des terminalen Ileums und bei einer Patientin (14 %) eine Pancolitis mit freiem Rektum zu sehen.

Auf die allerersten Symptome einer CED wird in der Literatur nicht gesondert eingegangen. Behandelt werden nur die Symptome bei Diagnosestellung [11, 12, 15-18] bzw. die charakteristischen Symptome [42] einer CED. Es wurden 18 unterschiedliche Erstsymptome registriert, die an eine CED denken ließen. Die häufigsten Erstsymptome an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz waren für MC 1. Bauchschmerzen (51 %), 2. Durchfall (49 %), 3. Müdigkeit (34 %), 4. Gewichtsverlust (17 %) und 5. Appetitlosigkeit, Hämatochezie bzw. Anämie (11 %), für CU 1. Durchfall bzw. Hämatochezie (61 %), 2. Bauchschmerzen (17 %), 3. Gelenksschmerzen (11 %) und 4. erhöhte Entzündungswerte bzw. erhöhte Transferasen (6 %), für IC 1. Durchfall (43 %), 2. Bauchschmerzen bzw. Hämatochezie (29 %) und 3. orale Läsionen, Gelenksschmerzen bzw. eine Augenmanifestation (14 %).

Die häufigsten Symptome bei Diagnosestellung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz waren für MC 1. Durchfall (80 %), 2. Bauchschmerzen (71 %), 3. Müdigkeit (57 %), 4. perianale Fissuren/Ulzerationen (46 %) und 5. Gewichtsverlust (43 %), für CU 1. Hämatochezie (78 %), 2. Durchfall (72 %), 3. Bauchschmerzen (33 %), 4. Müdigkeit bzw. PSC (22 %) und 5. Gewichtsverlust, Fieber bzw. sekundäre Amenorrhö (11 %), für IC 1. Durchfall (86 %), 2. Hämatochezie (71 %), 3. Bauchschmerzen bzw. Gewichtsverlust (57 %), 4. Müdigkeit (43 %) und 5. Appetitlosigkeit bzw. Pankreatitis (29 %).

Die Erstsymptome und Symptome bei Diagnosestellung decken sich nicht ganz mit den Symptomen bei Diagnosestellung. Auch die Häufigkeit der einzelnen Symptome nimmt im Vergleich zu.

Unauffällige Laborparameter schließen eine CED keinesfalls aus [217, 313]. Insbesondere bei einem leichten Verlauf können Laborwerte wie Hämoglobin,

Thrombozytenzahl, Albumin und BSG in der Norm liegen [217]. An der Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde Graz waren die eben genannten Werte bei 7 (11 %) der CED-PatientInnen - 3 (9 %) der MC-PatientInnen und 4 (22 %) der CU-PatientInnen in der Norm.

EZG sind hochspezifisch für einen MC [186, 189] und sind bei 61 % der neu diagnostizierten, unbehandelten pädiatrischen MC-PatientInnen zu finden, wenn oberer Gastrointestinaltrakt, terminales Ileum und Dickdarm biopsiert werden [191]. Unter den 35 MC-PatientInnen der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz wurden bei 18 (51 %) der MC-PatientInnen EZG gesehen. Zu beachten wäre hierbei aber, dass nur bei 7 der 35 MC-PatientInnen Stufenbiopsien aus dem Darm und mindestens eine Biopsie aus dem oberen Gastrointestinaltrakt entnommen wurden.

Das rasche Erkennen einer CED und die richtige Behandlung ist bei Kindern und Jugendlichen sehr wichtig, um ein optimales Wachstum und eine optimale Entwicklung zu gewährleisten und Komplikationen und Operationen hintanzuhalten.

7. Abstract

First manifestation of IBD in children and adolescents

AIM:

To define the characteristics of newly diagnosed IBD in children and adolescents.

METHODS:

This dissertation is a retrospective analysis of 60 patients less than 19 years of age diagnosed with IBD at the University Clinic of Paediatrics and Adolescent Medicine (Medical University of Graz) between 1992 and 2005. Individual case records were reviewed with regard to patient history, clinical features, laboratory findings, endoscopy, histology, and radiology.

RESULTS:

From 1992 to 2005, 60 patients presented with IBD. Out of them 35 patients (58 %) had CD, 18 (30 %) had UC, and 7 (12 %) had IC. The sex ratio (male:female) was 1. Median age at first symptoms was 12,4 years (1,2 - 18,3) for IBD as a whole, and median age at diagnosis 13,3 years (2,8 - 18,5). The median interval from onset of first symptoms to diagnosis was 5,8 months (0,4 - 80,3).

A family history of IBD was found in 4 cases. An appendectomy had been performed in 4 patients. The most common first symptoms of IBD were diarrhea (52 %), abdominal pain (38 %), rectal bleeding (28 %), fatigue (20 %), and weightloss (10 %). The chief clinical features at diagnosis included diarrhea (78 %), abdominal pain (58 %), rectal bleeding (48 %), fatigue (45 %), and weightloss (35 %).

Thrombocytosis was found in 31 (52 %) patients. White blood cell counts were elevated in 19 (32 %). The differential count showed a shift to the left in 12 (20 %). Hemoglobin level was decreased in 41 (68 %), iron levels in 49 (82 %) and mean cellular volume in 32 (53 %). Erythrocyte sedimentation rates were increased in 46 (77 %) patients, C-reactive protein in 41 (68 %), and orosomuroid in 42 (70 %). Serum albumin levels were decreased in 16 (27 %) patients. Elevated liver enzymes were found in 4 (7 %) patients.

In CD most patients (31 %) had an involvement of large intestine, small bowel and upper gastrointestinal tract. In UC and IC pancolitis was the most common finding (44 % and 43 %, resp.).

CONCLUSION:

Many children are diagnosed after prolonged delays. Improved knowledge of the presenting features and earlier investigation may help reduce growth failure, delayed puberty, and other complications.

8. Tabellen

Im folgenden sind die Tabellen für die Auswertung von Diagnose, Geschlecht, Familienanamnese, Appendektomie, Alter, Zeitspannen, Erstsymptomen, Symptomen bei Diagnosestellung, physikalischem Status, Laborparametern, Endoskopie, Histologie und bildgebenden Verfahren zu finden.

Die Zeilen 1 - 60 betreffen stets die Nummer der PatientInnen.

Die Zeitspannen zwischen ersten Symptomen und dringendem Verdacht auf CED bzw. ersten Symptomen und Diagnosestellung (Tab. 69) werden in Monaten angegeben. Folgende Abkürzungen werden in Tab. 69 außerdem verwendet:

0	nein bzw. unauffällig
1	ja bzw. auffällig
m./f.	männlich/weiblich
Alter bei 1. Sympt.	Alter bei Auftreten der ersten Symptome
Alter bei Verd. auf CED	Alter bei dringendem Verdacht auf eine CED
Zeit zw. 1. Sympt. u. Verd.	Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und dem dringenden Verdacht auf eine CED (in Monaten)
Zeit zw. 1. Sympt. u. Diagn.	Zeitspanne zwischen den ersten Symptomen und der Diagnosestellung (in Monaten)

	Diagnose	m./f.	positive Fam.- anamnese	Append- ektomie	Alter bei 1. Sympt.	Alter bei Verd. auf CED	Alter bei Diagnose	Zeit zw. 1. Sympt. u. Verd.	Zeit zw. 1. Sympt. u. Diagn.
1	MC	f.	0	1	10,7	11,1	11,1	5,5	5,5
2	MC	f.	0	1	13,9	14,5	14,5	7,5	7,5
3	MC	f.	0	0	10,9	13,5	13,5	30,7	30,7
4	IC	m.	0	0	12,0	15,4	15,4	41,4	41,4
5	MC	f.	0	0	10,1	10,3	10,3	1,9	1,9
6	MC	f.	0	0	15,8	15,9	15,9	1,4	1,4
7	CU	m.	0	0	3,1	3,3	9,8	2,2	80,3
8	IC	m.	0	0	11,9	12,4	12,4	5,8	5,8
9	MC	f.	0	0	14,0	14,5	14,5	6,0	6,0
10	MC	f.	0	0	14,4	14,8	14,8	4,6	4,6
11	MC	m.	1	0	15,8	16,1	16,1	3,2	3,2
12	IC	m.	0	0	4,0	4,2	4,2	1,4	1,4
13	MC	m.	0	0	2,6	3,1	3,1	6,9	6,9
14	CU	f.	0	0	1,2	2,8	2,8	19,4	19,4
15	CU	m.	0	0	2,2	3,1	3,1	11,0	11,0
16	MC	m.	0	0	5,0	6,0	6,0	11,7	11,7
17	MC	m.	0	0	9,0	9,5	9,5	5,8	5,8
18	MC	m.	0	0	6,1	6,6	6,6	6,0	6,0
19	CU	m.	0	0	7,4	8,4	8,4	12,1	12,1
20	MC	f.	0	0	12,6	13,3	13,3	7,9	7,9
21	MC	m.	0	0	9,7	9,8	9,8	2,3	2,3
22	CU	f.	0	0	8,7	8,7	8,7	0,6	0,6
23	MC	f.	0	0	10,6	11,1	11,1	5,8	5,8
24	MC	f.	1	0	15,3	15,8	15,8	5,1	5,1
25	CU	f.	0	0	12,5	12,6	12,6	0,8	0,8
26	MC	m.	0	0	14,7	14,8	14,8	0,9	0,9
27	CU	f.	0	0	12,5	14,0	14,0	18,2	18,2
28	MC	m.	0	0	11,2	11,7	11,7	5,1	5,1
29	CU	m.	0	0	12,3	12,7	12,7	4,0	4,0
30	MC	m.	0	0	12,9	15,1	15,1	26,0	26,0
31	CU	m.	0	0	13,0	13,3	13,3	4,0	4,0
32	MC	m.	0	0	14,0	14,5	14,5	4,9	4,9
33	IC	f.	0	0	16,1	17,1	17,1	12,1	12,1
34	IC	m.	0	0	9,9	10,2	10,2	3,1	3,1
35	MC	f.	0	1	13,4	14,5	14,5	13,5	13,5
36	IC	f.	0	0	15,5	15,7	15,7	1,6	1,6
37	MC	m.	0	0	15,1	15,2	15,2	0,9	0,9
38	MC	f.	0	0	12,8	12,9	12,9	0,6	0,6
39	MC	f.	0	0	12,2	12,2	15,2	0,6	36,2
40	MC	m.	0	0	12,8	13,7	13,7	11,0	11,0
41	MC	f.	0	0	13,5	14,6	14,6	12,5	12,5
42	CU	m.	0	0	15,4	15,4	15,4	0,5	0,5
43	MC	f.	0	0	13,1	15,8	15,8	32,9	32,9
44	CU	f.	0	0	15,3	15,3	15,3	1,0	1,0
45	CU	f.	0	0	14,2	14,6	14,6	4,6	4,6
46	CU	m.	0	0	14,2	15,9	15,9	20,9	20,9
47	MC	m.	0	0	12,5	13,5	13,5	12,1	12,1
48	CU	f.	0	0	7,8	8,4	8,4	6,3	6,3
49	IC	f.	0	0	11,2	11,3	11,3	0,4	0,4
50	CU	f.	0	0	6,6	7,5	10,7	10,8	48,6
51	MC	m.	0	0	9,9	10,9	10,9	11,3	11,3
52	CU	m.	0	0	15,1	15,4	15,4	3,4	3,4
53	MC	f.	0	0	15,5	16,0	16,0	6,9	6,9
54	MC	m.	0	0	10,1	10,6	10,6	6,4	6,4
55	MC	f.	0	1	10,2	12,3	12,3	24,6	24,6
56	MC	m.	1	0	17,5	17,6	17,6	1,2	1,2
57	MC	m.	1	0	9,0	10,0	10,6	11,3	19,1
58	MC	m.	0	0	18,3	18,5	18,5	2,1	2,1
59	CU	f.	0	0	4,0	4,3	4,3	3,9	3,9
60	CU	f.	0	0	2,7	3,0	3,0	3,1	3,1

Tab. 69: Diagnose, Geschlecht, Familienanamnese, Appendektomie, Alter und Zeitspannen

Die Spalten 1 - 24 in Tab. 70 und 71 beziehen sich auf die Erstsymptome bzw. Symptome bei Diagnosestellung, wobei die Zuordnung wie folgt lautet:

1. Müdigkeit
2. Appetitlosigkeit
3. Bauchschmerzen/Tenesmen
4. Durchfall
5. Übelkeit/Erbrechen
6. Gewichtsverlust
7. Blut im Stuhl
8. Fieber
9. orale und perianale Fisteln
10. retrosternale Beschwerden/Schluckbeschwerden
11. orale Läsionen
12. perianale Erosionen/Fissuren/Ulzerationen
13. perianale/gluteale Abszesse
14. Hautmanifestationen
15. Gelenksmanifestationen
16. Augenmanifestationen
17. primäre Amenorrhö
18. sekundäre Amenorrhö
19. Anämie
20. erhöhte Entzündungsparameter
21. erhöhte Transferasen
22. PSC
23. Thrombose
24. Pankreatitis

Die Laborparameter „Anämie“, „erhöhte Entzündungsparameter“ und „erhöhte Transferasen“ wurden nur als Erstsymptom (Tab. 70), nicht aber in Tab. 71 „Physikalischer Status und Symptome bei Diagnosestellung“ berücksichtigt. Der Grund dafür ist, dass es für die Laborwerte bei Diagnosestellung zwei separate Tabellen (Tab. 73 und 74) gibt.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	1	1	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
16	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
22	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
25	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
31	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
33	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	1	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
40	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
54	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
58	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 70: Erstsymptome

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	22	23	24
1	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
3	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	1	1	1	0	1	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	1	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
9	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
13	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
15	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
16	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	1	1	1	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
20	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
21	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0
23	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	1	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	0	0	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
28	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	1	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	1	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
34	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
35	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
37	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
38	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0
40	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	1	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
49	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
50	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
51	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
52	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
54	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
55	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
56	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
57	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
58	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
59	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
60	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tab. 71: Physikalischer Status und Symptome bei Diagnosestellung

Die folgenden drei Tabellen (Tab. 72 - 74) beziehen sich auf den physikalischen Status und die Laborparameter bei Diagnosestellung.

Tab. 72 beinhaltet die Größe in cm, das Gewicht in kg und die zu Größe und Gewicht dazugehörigen z-Scores. Auch wird hier die Lokalisation des Druckschmerzes bei der Palpation des Abdomens angegeben:

Tumor	Tumor/Schwellung
DS re	Druckschmerz im rechten Unterbauch
DS li	Druckschmerz im linken Unterbauch
DS OB	Druckschmerz im Oberbauch
DS parumb.	Druckschmerz parumbilikal
DS diffus	Druckschmerz diffus

In Tab. 73 und 74 werden für die Laborparameter folgende Abkürzungen verwendet:

Hb	Hämoglobin
MCV	Mean Corpuscular Volume
BSG 1	Blutsenkung nach einer Stunde
BSG 2	Blutsenkung nach zwei Stunden
CRP	C-reaktives Protein
Fe	Serumeisen
ASAT (GOT)	Aspartat-Aminotransferase (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)
ALAT (GPT)	Alanin-Aminotransferase (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)
GGT	Gamma-Glutamyl-Transferase
-	nicht durchgeführt bzw. Wert nicht bekannt

	Größe (cm)	Größe z-Score	Gewicht (kg)	Gewicht z-Score	Palp. Tumor	Palp. DS re	Palp. DS li	Palp. DS OB	Palp. DS parumb.	Palp. DS diffus
1	137	-1,28	27	-1,43	0	0	0	0	0	1
2	156	-1,02	37	-1,89	0	0	0	0	0	1
3	159	0,13	42	-0,7	0	0	0	0	0	0
4	157	-1,94	39	-2	0	0	0	0	0	0
5	151	1,87	46	2,44	0	0	0	0	0	0
6	160	-0,68	44	-1,25	0	0	0	0	0	0
7	144	0,69	29	-0,57	0	0	0	0	0	0
8	147	-0,69	33	-1,07	0	0	0	1	0	0
9	155	-1,2	41	-1,38	0	0	0	0	0	0
10	151	-1,98	48	-0,56	1	0	0	0	0	1
11	180	0,77	61	0,03	0	0	1	0	0	0
12	99	-1,67	11	-3,17	0	0	0	0	0	0
13	102	1,1	15	-0,09	0	0	0	0	0	0
14	90	-	14	0,12	0	0	0	0	0	0
15	95	-0,95	15	-0,2	0	0	0	0	0	0
16	108	-1,92	17	-1,62	0	0	0	0	0	0
17	129	-1,43	18	-2,86	0	0	0	0	0	0
18	113	-1,61	19	-1,24	0	0	0	0	0	0
19	129	-0,5	24	-0,92	0	0	0	0	0	0
20	149	-1,29	26	-2,61	0	0	0	0	0	0
21	137	-0,36	26	-1,19	0	0	0	0	0	0
22	132	0,02	28	0,11	0	0	0	0	0	0
23	142	-1,28	34	-0,3	0	1	1	0	0	0
24	158	-1,01	35	-2,36	0	0	0	0	0	0
25	160	0,94	37	-0,8	0	1	1	0	0	0
26	160	-1,04	38	-1,79	0	0	0	0	0	0
27	162	0,33	39	-1,37	0	0	0	0	0	0
28	159	1,55	39	0,27	0	0	0	0	0	0
29	151	-0,38	40	-0,22	0	0	0	0	0	0
30	172	0,23	43	-1,4	0	0	0	0	0	0
31	150	-0,94	41	-0,45	0	0	1	0	1	0
32	165	-0,15	41	-1,28	0	0	0	0	0	0
33	160	-0,77	45	-1,28	0	0	0	0	0	0
34	149	1,26	46	2,82	0	0	0	0	0	1
35	170	1,4	47	-0,61	0	0	0	0	0	1
36	158	-0,99	46	-0,97	0	0	0	0	0	0
37	178	0,95	49	-0,8	0	0	1	0	0	0
38	162	1,02	52	0,94	0	0	0	0	1	0
39	163	-0,01	49	-0,51	1	1	0	0	0	0
40	166	0,63	49	0,24	0	0	0	0	1	0
41	163	0,16	50	-0,25	0	0	0	0	0	0
42	175	0,44	52	-0,59	0	0	0	0	0	0
43	164	0,04	52	-0,25	0	0	0	0	0	0
44	154	-1,61	46	-0,92	0	0	0	0	0	0
45	165	0,51	55	0,38	0	0	0	0	0	0
46	170	-0,56	60	0	0	0	0	0	0	0
47	168	1,03	78	3,98	0	0	0	0	0	0
48	131	0,18	31	1,15	0	0	0	0	0	0
49	157	1,68	41	0,63	0	0	0	0	0	0
50	136	-1,06	29	-0,9	0	0	0	0	0	0
51	135	-1,45	23	-2,17	0	0	0	0	0	1
52	172	0,04	65	0,82	0	0	0	0	0	0
53	162	-0,35	45	-1,13	0	1	0	0	0	0
54	144	0,16	33	-0,14	0	0	0	0	0	0
55	158	0,98	40	-0,16	0	1	0	0	0	0
56	175	-0,25	81	1,87	0	0	0	0	0	1
57	135	-0,83	27	-1,06	0	0	0	0	0	0
58	172	-0,81	47	-1,72	0	0	0	0	0	0
59	105	0,01	21	2,2	0	0	0	0	0	0
60	95	-0,19	13	-0,83	0	0	0	0	0	0

Tab. 72: Größe, Gewicht und Palpation des Abdomens

	Thrombozyten	Leukozyten	Stabkernige	Hb	MCV	BSG 1	BSG 2	CRP	saures α1-Glykoprotein	Albumin
1	557000	18300	5	10	66,5	61	-	76	2,61	3,7
2	237000	9400	0	7,2	79	44	80	96	1,83	3,2
3	392000	6500	0	10,2	77	84	-	150	3,63	3
4	535000	7000	0	11,3	72	35	70	22	1,72	3,9
5	437000	6500	0	12,6	82,9	12	-	8	-	4,3
6	737000	12900	0	12,1	75,9	72	-	126	2,5	4,2
7	520000	14400	15	11	78,3	20	46	16	1,57	3,8
8	647000	14300	4	10,8	73,9	40	71	5	1,97	4,1
9	713000	11700	0	10,6	66,9	72	-	53	2,26	3,2
10	595000	16200	16	11,2	70,9	30	-	179	3	2,3
11	342000	9900	0	13	87,4	21	40	17	1,97	4,1
12	162000	13600	11	8,1	72,5	17	48	29	2,92	1,3
13	472000	11500	0	9,2	65,2	33	57	30	3,46	2,7
14	418000	17400	8	11,5	70,2	erhöht	-	25	1,29	4,3
15	507000	8500	0	10,7	76,8	60	-	28	1,62	4,2
16	741000	20900	4	9,7	58,2	25	62	48	2,96	3,4
17	511000	18200	2	10,7	73,1	120	-	88	2,96	4
18	614000	17200	2	11,9	79,8	38	75	17	1,81	3,2
19	373000	8100	0	11,6	85,5	58	99	5	0,7	3,8
20	774000	11300	9	9,2	65,1	50	-	51	3,67	2,5
21	657000	11600	8	10,8	68,2	67	120	165	3,35	3
22	404000	10400	0	12,2	81,5	-	-	1	-	4,2
23	272000	5500	0	11,4	80,7	65	125	22	1,43	4,1
24	850000	6200	0	10,3	69,3	56	100	12	2,32	3,4
25	453000	8400	0	12,7	81,3	45	90	6	-	4,2
26	525000	26300	16	11	62,1	46	84	161	3,24	3
27	353000	7200	0	12,6	84,9	25	59	11	1,2	4,3
28	595000	10600	0	11,9	36,9	38	70	59	2,54	3,7
29	419000	8200	0	11,3	73,6	16	36	5	0,97	4,9
30	705000	8600	0	10,4	72,3	48	-	14	1,99	3,3
31	292000	13160	2	12,2	82,6	10	26	1	1,26	3,7
32	426000	7800	0	10,6	74,2	40	-	71	1,79	3,6
33	512000	7400	0	7,9	75,7	90	129	67	3,29	2,8
34	541000	9930	2	8,1	67,6	22	52	10	1,62	4,2
35	427000	9900	0	11,5	71,6	48	86	111	2,4	3,7
36	228000	7600	10	9,4	85,4	58	102	70	1,16	3,7
37	453000	10500	6	13,8	77,9	26	49	30	1,59	4,2
38	592000	14000	1	9,2	68,7	50	-	17	2,05	3,6
39	561000	7800	0	6,8	57,7	26	-	20	2,34	3,6
40	383000	5200	0	13,7	94,8	36	66	66	2,52	2,9
41	368000	8200	2	11,5	80	20	25	5	1,06	5
42	270000	9200	0	15,2	85,1	1	5	5	0,64	4,9
43	362000	7000	0	10,8	71,1	20	-	5	1,49	4,2
44	221000	9900	0	14,7	85	-	-	1,4	-	-
45	349000	7100	0	11,7	86,4	72	-	5	1,29	4
46	286000	8600	0	16,5	83,5	11	36	13	1,64	4,5
47	494000	7800	0	15,7	82,5	11	30	61	1,26	5,2
48	408000	8600	0	10,3	77,1	20	51	1,8	1,09	5
49	301000	6900	0	12,3	-	11	25	5	1,13	-
50	513000	10200	0	13,2	82,5	20	55	7,4	1,29	3,7
51	590000	17100	7	12,3	73	72	89	67	2,84	4,2
52	-	6500	11	10,9	75,1	27	63	1,9	1,91	4,8
53	530000	14000	9	9,6	-	70	100	79	-	3,8
54	587000	11900	0	11,3	68,7	43	87	53,2	2,71	3,7
55	317000	11300	0	14	80,3	45	85	45	1,6	4,7
56	414000	8000	0	11,4	72,1	80	-	36	1,92	3,8
57	389000	13100	0	9,7	78,1	-	-	5	0,6	3,6
58	520000	9000	10	13,6	83,3	38	60	55	3,3	3,3
59	-	8400	3	11,2	-	12	30	5	0,4	4,6
60	489000	20900	0	9,6	78,1	-	-	-	-	-

Tab. 73: Laborwerte 1

	α2-Globulin	Fe	Transferrin	Ferritin	ASAT (GOT)	ALAT (GPT)	GGT
1	15,5	3	1930	52	24	7	14
2	-	6	1440	-	7	19	31
3	18,5	9	1560	260	-	-	-
4	9,4	5	3310	-	13	20	30
5	8,7	116	2670	26	12	15	9
6	12,3	8	2530	-	-	-	-
7	-	16	1760	12	10	10	10
8	10,1	27	2380	14	5	0	4
9	14,9	12	2540	23	7	2	6
10	12,8	12	1360	-	-	-	-
11	10,7	19	2230	77	8	7	7
12	17,9	4	1660	13	34	17	6
13	18,2	12	1860	-	24	17	9
14	-	10	3120	39	26	33	43
15	13,6	33	2490	39	102	79	255
16	12	9	3290	27	9	3	5
17	19,4	11	1160	-	-	-	-
18	15,2	19	2460	-	13	8	4
19	10,8	62	3450	11	96	160	181
20	14,5	11	1380	88	6	4	7
21	14	11	1660	251	9	4	10
22	-	32	2830	-	35	90	205
23	11,1	26	2290	40	26	14	15
24	13,3	25	1390	-	-	-	-
25	-	-	-	-	21	15	12
26	13,7	2	1670	-	7	4	10
27	10	56	3340	-	17	5	10
28	10,7	9	2300	-	15	9	7
29	9,5	72	3490	-	-	-	-
30	12,9	16	2190	22	7	3	8
31	11,9	35	2090	17	10	16	14
32	14,4	18	2510	32	11	5	8
33	20,7	5	2050	16	14	8	16
34	12,9	12	3440	4	21	8	11
35	15,4	13	2400	-	8	7	9
36	14,6	18	3740	5	21	13	11
37	13	36	2270	-	35	5	7
38	12	10	2040	-	-	-	-
39	11,5	3	3960	-	7	5	6
40	11,1	15	1950	-	-	-	-
41	7,7	27	2880	-	5	4	6
42	8,6	74	2650	40	10	10	9
43	11	19	3340	-	9	6	5
44	-	34	2140	-	-	-	-
45	10,4	33	3180	-	22	19	8
46	8,8	70	3650	61	10	14	9
47	4,4	148	3120	-	-	-	22
48	-	16	3460	-	11	4	4
49	-	57	3340	-	12	8	4
50	11,5	47	2630	-	11	5	8
51	13,6	17	1870	-	11	7	24
52	17	7	2730	-	-	-	-
53	13,5	10	1650	-	-	-	-
54	-	4	2290	-	-	-	-
55	10,9	86	2750	-	-	-	-
56	10,3	51	2280	41	8	8	27
57	11,6	29	2620	-	-	-	-
58	10	15	1510	-	8	7	22
59	10,9	-	-	-	-	-	-
60	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 74: Laborwerte 2

Die folgende Tab. 75 betrifft die Endoskopiebefunde. Die Abkürzungen für die Spalten lauten wie folgt:

Intub. TI	Intubation des terminalen Ileums
TI	endoskopischer Befund des terminalen Ileums
Valv.	endoskopischer Befund der Valvula Bauhini
Caecum/Colon asc.	endoskopischer Befund des Caecums/Colon ascendens
Colon transv.	endoskopischer Befund des Colon transversum
Colon desc./Sigma	endoskopischer Befund des Colon descendens/Sigma
Rektum	endoskopischer Befund des Rektums
ÖGD j/n	Ösophagogastroduodenoskopie ja/nein
ÖGD auff.	Ösophagogastroduodenoskopie auffällig
0	nein bzw. unauffällig
1	ja bzw. auffällig
n.b.	nicht beurteilbar

Bei Patient 56 waren Ösophagus und Magen aufgrund einer heftigen Abwehrreaktion trotz Sedierung endoskopisch nicht beurteilbar, das Duodenum hingegen schon. Daher der doppelte Eintrag „n.b. bzw. 0“ in der Spalte „ÖGD auff.“.

	Intub. TI	TI	Valv.	Caecum/ Colon asc.	Colon transv.	Colon desc./ Sigma	Rektum	ÖGD j/n	ÖGD auff.
1	1	1	1	1	0	0	1	0	0
2	1	1	1	1	1	1	1	1	1
3	1	1	1	1	1	1	1	1	0
4	1	0	5	1	1	1	1	0	-
5	1	0	0	0	0	1	1	0	-
6	1	1	1	1	1	1	1	0	-
7	0	5	5	5	5	1	1	0	-
8	1	0	0	1	1	1	1	0	-
9	1	1	0	1	1	1	0	1	1
10	1	1	0	1	1	1	0	1	1
11	0	5	5	1	1	1	0	1	1
12	0	5	5	5	1	1	1	1	0
13	0	5	0	1	1	1	1	1	1
14	1	0	0	1	1	1	1	0	-
15	0	5	0	0	0	0	0	0	-
16	0	5	0	1	1	1	1	0	-
17	0	5	1	1	1	0	0	0	-
18	1	1	0	0	0	1	1	1	1
19	1	0	0	1	1	1	1	0	-
20	1	1	0	1	1	1	1	0	-
21	1	1	0	1	1	0	0	1	0
22	0	5	0	0	0	0	0	0	-
23	1	0	0	1	1	1	1	0	-
24	1	1	1	1	0	0	1	0	-
25	1	0	0	1	1	1	1	0	-
26	1	1	1	1	1	1	1	0	-
27	1	0	0	1	1	1	0	0	-
28	1	1	1	1	1	1	0	0	-
29	1	0	0	0	0	1	1	0	-
30	0	5	1	1	0	1	1	0	-
31	1	0	0	1	1	1	1	0	-
32	1	1	0	0	0	0	0	0	-
33	1	0	1	1	1	1	0	1	0
34	1	0	0	1	1	1	1	1	1
35	1	1	0	1	1	1	1	1	1
36	1	0	0	1	1	1	1	0	-
37	1	0	0	1	1	1	1	0	-
38	1	0	0	0	1	1	0	1	1
39	1	1	0	1	0	1	0	1	0
40	1	0	0	0	0	0	0	1	1
41	1	0	0	1	1	1	1	0	-
42	1	0	0	0	0	0	1	0	-
43	1	0	1	1	1	1	1	0	-
44	0	5	0	0	0	1	1	0	-
45	1	0	0	1	1	1	1	0	-
46	1	0	0	1	0	1	1	0	-
47	1	1	1	0	0	1	1	0	-
48	1	0	0	0	0	1	1	0	-
49	1	0	0	0	0	1	1	0	-
50	1	0	0	1	1	1	1	0	-
51	1	0	0	1	1	1	1	0	-
52	1	0	0	1	1	1	1	0	-
53	1	1	1	1	1	1	1	0	-
54	1	1	1	1	0	1	0	0	-
55	1	0	0	1	1	0	0	0	-
56	1	0	0	1	1	1	0	1	n.b. bzw. 0
57	0	1	1	1	0	0	1	0	-
58	1	1	1	1	1	1	1	0	-
59	0	5	5	5	5	1	0	0	-
60	0	5	5	5	5	5	1	0	-

Tab. 75: Endoskopie

Die nachstehende Tab. 76 beinhaltet die histologischen Befunde der Biopsate. Die Abkürzungen lauten folgendermaßen:

Stufenbiopsien incl. TI	Stufenbiopsien einschließlich terminales Ileum
TI	histologischer Befund des terminalen Ileums
Caecum/Colon asc.	histologischer Befund des Caecums/Colon ascendens
Colon transv.	histologischer Befund des Colon transversum
Colon desc./Sigma	histologischer Befund des Colon descendens/Sigma
Rektum	histologischer Befund des Rektums
ÖGD	histologischer Befund der Ösophagogastroduodenoskopie
0	nein bzw. unauffällig
1	ja bzw. auffällig
-	nicht biopsiert
n.b.	nicht beurteilt, da eine Verwechslung des Duodenum-Biopsats mit einem Colon-Biopsat aufgetreten war

	Stufen- biopsien incl. TI	TI	Caecum/ Colon asc.	Colon transv.	Colon desc./ Sigma	Rektum	ÖGD
1	1	1	1	1	1	1	0
2	0	1	1	-	-	-	0
3	1	1	1	1	1	1	0
4	0	1	1	-	-	1	-
5	0	0	1	-	1	1	-
6	0	1	1	-	-	-	-
7	0	-	-	-	1	1	-
8	1	0	1	1	1	1	-
9	1	1	1	1	1	1	1
10	0	1	1	1	-	1	1
11	0	-	1	1	1	1	1
12	0	-	-	1	1	1	0
13	0	-	1	1	1	1	1
14	1	1	1	1	1	1	-
15	0	-	1	1	1	1	-
16	0	-	1	1	1	1	-
17	0	-	-	-	0	-	-
18	1	1	1	1	1	1	1
19	1	0	0	1	1	1	-
20	1	1	1	1	1	1	-
21	1	1	1	1	1	1	0
22	0	-	-	1	1	1	-
23	1	1	1	1	1	1	-
24	0	-	1	-	-	1	-
25	1	1	1	1	1	1	-
26	0	0	-	1	-	1	-
27	0	-	-	-	-	1	-
28	0	1	1	-	-	1	-
29	1	0	0	1	1	1	-
30	0	-	1	0	1	1	-
31	1	0	1	1	1	1	-
32	0	1	-	-	-	-	-
33	1	0	1	1	1	0	0
34	1	0	1	1	1	1	1
35	0	1	1	1	1	-	1
36	1	0	1	1	1	1	-
37	1	1	1	1	1	1	-
38	1	1	1	1	1	0	1
39	1	1	1	1	1	0	1
40	0	1	1	-	-	1	n.b.
41	0	1	-	-	-	1	-
42	1	0	1	0	1	1	-
43	1	1	1	1	1	1	-
44	0	-	0	0	1	1	-
45	1	1	1	1	1	1	-
46	1	0	1	1	1	1	-
47	0	-	-	-	1	1	-
48	0	0	-	-	-	1	-
49	1	0	0	0	1	1	-
50	0	-	1	-	1	1	-
51	0	0	-	-	1	1	-
52	0	0	-	-	-	1	-
53	0	-	-	1	-	-	-
54	0	1	1	-	1	-	-
55	0	-	1	1	-	-	-
56	1	0	1	1	1	1	0
57	0	-	1	1	1	1	-
58	0	1	-	1	-	-	-
59	0	-	-	-	1	-	-
60	0	-	-	-	-	1	-

Tab. 76: Histologie

Tab. 77 gibt einen Überblick über die bildgebenden Verfahren, die zur Diagnosestellung durchgeführt wurden. Folgende Abkürzungen wurden in den Spalten verwendet:

CT j/n	CT ja/nein
CT auff.	CT auffällig
MR j/n	MR ja/nein
MR auff.	MR auffällig
DDK j/n	Dünndarmdoppelkontrast ja/nein
DDK auff.	Dünndarmdoppelkontrast auffällig
US j/n	Ultraschall ja/nein
US auff.	Ultraschall auffällig
Leberb. j/n	Leberbiopsie ja/nein
Leberb. auff.	Leberbiopsie auffällig
0	nein bzw. unauffällig
1	ja bzw. auffällig
-	keine Angabe, da diese Untersuchung nicht gemacht wurde
n.b.	nicht beurteilbar

Bei Patientin 2 war der Darm im Ultraschall aufgrund von Meteorismus nicht beurteilbar. Bei Patient 8 war der DDK nicht aussagekräftig, da der Patient erbrach, bevor genügend Methylzellulose gegeben werden konnte.

	CT j/n	CT auff.	MR j/n	MR auff.	DDK j/n	DDK auff.	US j/n	US auff.	Leberb. j/n	Leberb. auff.
1	0	-	1	1	0	-	1	1	0	-
2	1	1	0	-	0	-	1	n.b.	0	-
3	0	-	0	-	1	1	1	1	0	-
4	0	-	0	-	1	0	1	1	0	-
5	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
6	0	-	1	1	1	1	0	-	0	-
7	0	-	0	-	0	-	1	1	0	-
8	0	-	0	-	1	n.b.	1	0	0	-
9	0	-	0	-	0	-	1	1	0	-
10	1	1	0	-	1	1	1	1	0	-
11	0	-	0	-	1	1	1	1	0	-
12	0	-	1	1	0	-	1	1	0	-
13	0	-	0	-	0	-	1	1	0	-
14	0	-	0	-	0	-	1	0	0	-
15	0	-	0	-	0	-	1	1	1	1
16	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
17	0	-	0	-	1	0	1	1	0	-
18	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
19	0	-	0	-	0	-	1	0	1	1
20	0	-	0	-	1	1	0	-	0	-
21	1	1	0	-	0	-	1	1	1	0
22	0	-	0	-	0	-	1	0	1	1
23	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
24	0	-	0	-	1	1	0	-	0	-
25	0	-	0	-	0	-	1	1	0	-
26	0	-	0	-	1	1	1	1	0	-
27	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
28	0	-	0	-	1	0	0	-	0	-
29	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
30	0	-	0	-	1	1	1	0	0	-
31	0	-	0	-	0	-	1	1	0	-
32	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
33	0	-	1	1	0	-	1	1	0	-
34	0	-	0	-	0	-	1	0	0	-
35	0	-	0	-	1	1	1	0	0	-
36	0	-	0	-	0	-	1	0	0	-
37	0	-	0	-	1	0	1	1	0	-
38	0	-	0	-	1	0	1	0	0	-
39	0	-	0	-	0	-	1	1	0	-
40	1	1	0	-	0	-	1	1	0	-
41	0	-	0	-	1	0	1	0	0	-
42	0	-	0	-	0	-	1	0	0	-
43	0	-	0	-	1	1	0	-	0	-
44	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
45	0	-	0	-	1	0	0	-	0	-
46	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
47	1	1	0	-	1	0	0	-	0	-
48	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
49	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
50	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
51	0	-	0	-	1	1	1	0	0	-
52	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
53	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
54	0	-	0	-	1	1	0	-	0	-
55	0	-	0	-	1	0	1	0	0	-
56	0	-	0	-	0	-	1	0	0	-
57	0	-	1	1	0	-	1	1	0	-
58	1	1	0	-	0	-	1	1	0	-
59	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
60	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

Tab. 77: Bildgebende Verfahren

9. Abkürzungen

5-ASA	5-Amino-Salizylsäure
ALAT	Alanin-Aminotransferase
ANCA	anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ASCA	Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
BCG	Bacille Calmette-Guérin
BKS	Blutkörperchensenkung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSR	Blutsenkungsreaktion
CD	Crohn's disease
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung(en)
CMV	Cytomegalievirus
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DDK	Dünndarmdoppelkontrast
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EBV	Epstein-Barr-Virus
E. coli	Escherichia coli
EIM	Extraintestinale Manifestationen
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
ERCP	endoskopische retrograde Cholangiopankreatikographie
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
EW	Einwohner
EZG	Epitheloidzellgranulom(e)
f.	weiblich
FDG	Fluorodeoxyglukose
GI-Trakt	Gastrointestinaltrakt
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H. p., H. pylori	Helicobacter pylori
Hb	Hämoglobin
HLA	humanes Leukozytenantigen
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IC	Colitis indeterminata, indeterminate colitis
IFN γ	Interferon gamma
IGF 1	Insulin Like Growth Factor 1
IgG	Immunglobuline der Klasse G
IL	Interleukin
i. v.	intravenös
J.	Jahre
KM	Kontrastmittel

m.	männlich
M.	Morbus
M. Crohn	Morbus Crohn
Max.	Maximum
MC	Morbus Crohn
MCV	Mean Cellular Volume
Min.	Minimum
6-MP	6-Mercaptopurin, 6-MP
MDP	Magen-Darm-Passage
MHC I und II	Major Histocompatibility Complex I und II
MMR	Masern Mumps Röteln
MR	Magnetresonanztomographie
MRCP	Magnetresonanz-Cholangiopankreatikographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
n	Anzahl
NSAR	Nicht steroidale Antirheumatika
NASPGHAN	North American Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
NOD2/CARD15	Nucleotid Oligodimerisation Domain2/ Caspase-Activation Recruitment Domains15)
NFκB	Nucleotide Binding Factor κB
NSAR	nichtsteroidale Antirheumatika
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
p. o.	per os
pANCA	perinukleäre anti-neutrophile cytoplasmatische Antikörper
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
PCR	Polymerase Chain Reaction
PET	Positronenemissionstomographie
PPARγ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptor γ
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
^{99m} Tc-HMPAO-Szintigraphie	^{99m} Technetium-Hexamethyl-Propylen-Amin-Oxim-Leukozyten-Szintigraphie
RDS	Reizdarmsyndrom
SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
SR	Senkungsreaktion
spp.	subspezies
Th1	T-Helferzellen Typ 1
Th2	T-Helferzellen Typ 2
TM	Toxisches Megacolon
TNF α und β	Tumor Nekrose Faktor α und β
TPMT	Thiopurin-Methyltransferase
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UC	ulcerative colitis
UKJG	Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz
US	Ultraschall
VKE	Videokapselendoskopie

10. Bibliographie

1. Friedt, M. and C.P. Braegger, *Morbus Crohn*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, B. Rodeck and K.-P. Zimmer, Editors. 2008. p. 275-284.
2. Buller, H., et al., *Inflammatory bowel disease in children and adolescents: Working Group Report of the First World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2002. 35: p. S151-S158.
3. Issenman, R.M., *Inflammatory bowel disease: Presentation and clinical features*. *International Seminars in Paediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1997. 6(2): p. 2-6.
4. Murch, S.H., et al., *Inflammatory Bowel Disease: Working Group Report of the Second World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004. 39: p. S647-S654.
5. Lindberg, E., et al., *Smoking and inflammatory bowel disease. A case control study*. *Gut*, 1988. 29: p. 352-357.
6. Russel, M.G. and R.W. Stockbrügger, *Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996. 31(5): p. 417-427.
7. Koloski, N.A., L. Bret, and G. Radford-Smith, *Hygiene hypothesis in inflammatory bowel disease: a critical review of the literature*. *World Journal of Gastroenterology*, 2008. 14(2): p. 165-173.
8. Goldstein, N. and M. Dulai, *Contemporary morphologic definition of backwash ileitis in ulcerative colitis and features that distinguish it from Crohn disease*. *American Journal of Clinical Pathology*, 2006. 126(3): p. 365-376.
9. Behrens, R., *Colitis ulcerosa*, in *Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung*, B. Rodeck and K.-P. Zimmer, Editors. 2008. p. 284-291.
10. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, H.a.N., *Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis -- the Porto Criteria*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2005. 41(1): p. 1-7.
11. Burbige, E., S.-S. Huang, and T.M. Bayless, *Clinical manifestations of Crohn's disease in children and adolescents*. *Pediatrics*, 1975. 55: p. 866-871.
12. Castro, M., et al., *Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Italy: data from the pediatric national IBD register (1996-2003)*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2008. 14(9): p. 1246-1252.
13. Gupta, N., et al., *Presentation and disease course in early- compared to later-onset pediatric Crohn's disease*. *American Journal of Gastroenterology*, 2008. 103(8): p. 2092-2098.
14. Heikenen, J.B., et al., *Presenting symptoms and diagnostic lag in children with inflammatory bowel disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 1999. 5(3): p. 158-160.
15. Kugathasan, S., et al., *Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study*. *The Journal of Pediatrics*, 2003. 143(4): p. 525-531.

16. Langholz, E., et al., *Inflammatory Bowel Diseases with Onset in Childhood. Clinical Features, Morbidity, and Mortality in a Regional Cohort*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1997. 32: p. 139-147.
17. Mamula, P., et al., *Inflammatory bowel disease in children 5 years of age and younger*. The American Journal of Gastroenterology, 2002. 97(8): p. 2005-2010.
18. Sawczenko, A. and B.K. Sandhu, *Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland*. Archives of Disease in Childhood, 2003. 88: p. 995-1000.
19. North American Society for Pediatric Gastroenterology, H.a.N., et al., *Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: report of a working group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2007. 44: p. 653-674.
20. Geboes, K., C. J-F, and A. Greenstein, *Indeterminate Colitis: A review of the concept - What's in a name?* Inflammatory Bowel Diseases, 2008. 14(6): p. 850-857.
21. Heyman, M.B., et al., *Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry*. 146, 2005: p. 35-40.
22. Kangas, E., M. Matikainen, and J. Mattila, *Is "indeterminate colitis" Crohn's disease in the long-term follow-up?* International Surgery, 1994. 79(2): p. 120-123.
23. Hildebrand, H., et al., *Chronic inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1991. 13(3): p. 293-297.
24. Antonioli, D.A., *Pediatric inflammatory bowel disease*. Pediatric and Developmental Pathology, 2005. 8(1): p. 2-19.
25. Price, A.B., *Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease-'colitis indeterminate'*. Journal of Clinical Pathology, 1978. 31: p. 567-577.
26. Odze, R.D., *Pathology of indeterminate colitis*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2004. 38: p. S36-S40.
27. Pozler, O., et al., *Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2006. 42(2): p. 186-189.
28. Matsui, T., T. Yao, and T. Sakurai, *Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation*. Journal of Gastroenterology, 2003. 38(7): p. 647-655.
29. Burakoff, R., *Indeterminate colitis: clinical spectrum of disease*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2004. 38: p. S41-S43.
30. Gramlich, T., et al., *Pathological subgroups may predict complications but not late failure after ileal pouch-anal anastomosis for indeterminate colitis*. Colorectal Disease, 2003. 5: p. 315-319.
31. Tekkis, P.P., et al., *Long-term outcomes of restorative proctocolectomy for Crohn's disease and indeterminate colitis*. Colorectal Disease, 2005. 7: p. 218-223.
32. Loftus Jr, E.V., *Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences*. Gastroenterology, 2004. 126(1504-1517).

33. Munkholm, P., E. Langholz, and O.H. Nielsen, *Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1992. 27(7): p. 609-614.
34. Stonnington, C.M., et al., *Chronic ulcerative colitis: incidence and prevalence in a community*. *Gut*, 1987. 28: p. 402-409.
35. Shivananda, S., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD)*. *Gut*, 1996. 39: p. 690-697.
36. Bernstein, C.N., et al., *Epidemiology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in a Central Canadian Province: A Population-based Study*. *American Journal of Epidemiology*, 1999. 149: p. 916-924.
37. Vind, I., et al., *Increasing Incidences of Inflammatory Bowel Disease and Decreasing Surgery Rates in Copenhagen City and County, 2003-2005: A Population-Based Study from the Danish Crohn Colitis Database*. *American Journal of Gastroenterology*, 2006. 101: p. 1274-1282.
38. Moum, B., et al., *Incidence of Crohn's disease in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996. 31(4): p. 355-361.
39. Moum, B., et al., *Incidence of ulcerative colitis and indeterminate colitis in four counties in southeastern Norway, 1990-93. A prospective population-based study. The Inflammatory Bowel South-Eastern Norway (IBSEN) Study Group of Gastroenterologists* *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996. 31(4): p. 362-366.
40. Thomas, G.A., et al., *Incidence of Crohn's disease in Cardiff over 60 years: 1986-1990 an update*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1995. 7(5): p. 401-405.
41. Lakatos, P.L., *Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: Up or down?* *World Journal of Gastroenterology*, 2006. 12(38): p. 6102-6108.
42. Behrens, R., et al., *Crohn's disease and ulcerative colitis in children and adolescents*. 3 ed. 2004, Freiburg: Dr. Falk Pharma. 83.
43. Kappelman, M.D., et al., *The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States*. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2007. 5(12): p. 1424-1429.
44. Bentsen, B.S., M. B, and A. Ekbohm, *Incidence of inflammatory bowel disease in children in southeastern Norway: a prospective population-based study 1990-94*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2002. 37(5): p. 540-545.
45. Nordenvall, B., et al., *Incidence of ulcerative colitis in Stockholm County 1955-1979*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1985. 20(7): p. 783-790.
46. Hildebrand, H., et al., *Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990-2001*. *Gut*, 2003. 52: p. 1432-1434.
47. Lindberg, E. and G. Järnerot, *The Incidence of Crohn's Disease Is Not Decreasing in Sweden*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1991. 26(5): p. 495-500.
48. Ekbohm, A., et al., *The epidemiology of inflammatory bowel disease: a large, population-based study in Sweden*. *Gastroenterology*, 1991. 100(2): p. 350-358.
49. Gower-Rousseau, C., et al., *Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990)*. *Gut*, 1994. 35: p. 1433-1438.

50. Loftus, E.V., et al., *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival*. *Gut*, 2000. 46: p. 336-343.
51. Sawczenko, A., et al., *Prospective survey of childhood inflammatory bowel disease in the British Isles*. *The Lancet*, 2001. 357: p. 1093-1094.
52. Barton, J.R., S. Gillon, and A. Ferguson, *Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease*. *Gut*, 1989. 30: p. 618-622.
53. Hildebrand, H., et al., *Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in children in south-western Sweden*. *Acta Paediatrica*, 1994. 83(6): p. 640-645.
54. Molinie, F., et al., *Opposite evolution in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Northern France (1988-1999)*. *Gut*, 2004. 53: p. 843-848.
55. Sonnenberg, A., D.J. McCarty, and S.J. Jacobsen, *Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States*. *Gastroenterology*, 1991. 100(1): p. 143-149.
56. Ladas, S.D., et al., *Incidence of ulcerative colitis in Central Greece: A prospective study*. *World Journal of Gastroenterology*, 2005. 11(12): p. 1785-1787.
57. Mate-Jimenez, J., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in urban and rural areas of Spain from 1981 to 1988*. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1994. 18(1): p. 27-31.
58. Manousos, O.N., et al., *Ulcerative colitis is as common in Crete as in northern Europe: a 5-year prospective study*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 1996. 8(9): p. 893-898.
59. Manousos, O.N., et al., *A prospective epidemiologic study of Crohn's disease in Heraklion, Crete. Incidence over a 5-year period*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1996. 31(6): p. 599-603.
60. Niv, Y., G. Abuksis, and G.M. Fraser, *Epidemiology of Ulcerative Colitis in Israel: A Survey of Israeli Kibbutz Settlements*. *The American Journal of Gastroenterology*, 2000. 95(3): p. 693-698.
61. Sood, A., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India*. *Gut*, 2003. 52: p. 1587-1590.
62. Yang, S.-K., et al., *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in the Songpa-Kangdong District, Seoul, Korea, 1986-1997*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000. 15: p. 1037-1042.
63. Shoda, R., et al., *Epidemiologic analysis of Crohn disease in Japan: increased dietary intake of n-6 polyunsaturated fatty acids and animal protein relates to the increased incidence of Crohn disease in Japan*. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 1996. 63: p. 741-745.
64. Polito II, J.M., et al., *Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease*. *Gastroenterology*, 1996. 111(3): p. 580-586.
65. Crawford, N.P.S., et al., *Characterization of genotype-phenotype relationships and stratification by the CARD15 variant genotype for inflammatory bowel disease susceptibility loci using multiple short tandem repeat genetic markers*. *Human Mutation*, 2005. 25(2): p. 156-166.
66. Hugot, J.P., et al., *Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16*. *Nature*, 1996. 379: p. 821-823.
67. Tomer, G., et al., *NOD2/CARD15 variants are associated with lower weight at diagnosis in children with Crohn's disease*. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003. 98(11): p. 2479-2484.

68. Vermeire, S., et al., *CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure*. American Journal of Human Genetics, 2002. 71: p. 74-83.
69. Ahmad, T., et al., *The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease*. Gastroenterology, 2002. 122(4): p. 854-866.
70. Heliö, T., et al., *CARD15/NOD2 variants are associated with familiarly occurring and complicated forms of Crohn's disease*. Gut, 2003. 52: p. 558-562.
71. Weinstock, J.V., et al., *The possible link between de-worming and the emergence of immunological disease*. The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2002. 139: p. 334-338.
72. Satsangi, J., et al., *Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12*. Nature Genetics, 1996. 14(2): p. 199-202.
73. Uthoff, S.M.S., et al., *Association of Ulcerative Colitis With the Inflammatory Bowel Disease Susceptibility Locus IBD2 in Non-Jewish Caucasians and Evidence of Genetic Heterogeneity Among Racial and Ethnic Populations With Crohn Disease*. American Journal of Medical Genetics, 2002. 113: p. 242-249.
74. Hampe, J., et al., *A Genomewide Analysis Provides Evidence for Novel Linkages in Inflammatory Bowel disease in a Large European Cohort*. American Journal of Human Genetics, 1999. 64: p. 808-816.
75. Satsangi, J., et al., *Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease*. The Lancet, 1996. 347: p. 1212-1217.
76. Yang, H., et al., *Linkage of Crohn's disease to the major histocompatibility complex region is detected by multiple non-parametric analyses*. Gut, 1999. 44: p. 519-526.
77. Plevy, S.E., et al., *Tumor Necrosis Factor Microsatellites Define a Crohn's Disease - Associated Haplotype on Chromosome 6*. Gastroenterology, 1996. 110: p. 1053-1060.
78. Ma, Y., et al., *A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease*. Inflammatory Bowel Diseases, 1999. 5(4): p. 271-278.
79. Duerr, R.H., et al., *High-Density Genome Scan in Crohn Disease Shows Confirmed Linkage to Chromosome 14q11-12*. American Journal of Human Genetics, 2000. 66: p. 1857-1862.
80. Pierik, M., et al., *The IBD International Genetics Consortium Provides Further Evidence for Linkage to IBD4 and Shows Gene-Environment Interaction*. Inflammatory Bowel Diseases, 2005. 11(1): p. 1-7.
81. Rioux, J.D., et al., *Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohn disease*. Nature Genetics, 2001. 29: p. 223-228.
82. Rioux, J.D., et al., *Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci*. American Journal of Human Genetics, 2000. 66: p. 1863-1870.
83. van Heel, D., et al., *The IBD6 Crohn's disease locus demonstrates complex interactions with CARD15 and IBD5 disease-associated variants*. Human Molecular Genetics, 2003. 12(20): p. 2569-2575.
84. Inoue, N., et al., *Lack of Common NOD2 Variants in Japanese Patients With Crohn's Disease*. Gastroenterology, 2002. 123: p. 86-91.
85. Satsangi, J., D.P. Jewell, and J.I. Bell, *The genetics of inflammatory bowel disease*. Gut, 1997. 40(5): p. 572-574.

86. Armuzzi, A., et al., *Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31*. *Gut*, 2003. 52: p. 1133-1139.
87. Chapman, R.W., et al., *Serum autoantibodies, ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis*. *Gut*, 1986. 27(1): p. 86-91.
88. Mayet, W.J., et al., *Antibodies to cytoskeletal proteins in patients with Crohn's disease*. *European Journal of Clinical Investigation*, 1990. 20(5): p. 516-524.
89. Berberian, L.S., et al., *Expression of a novel autoantibody defined by the VH3-15 gene in inflammatory bowel disease and Campylobacter jejuni enterocolitis*. *The Journal of Immunology*, 1994. 153(8): p. 3756-3763.
90. Quinton, J.-F., et al., *Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role*. *Gut*, 1998. 42: p. 788-791.
91. Zholudev, A., et al., *Serologic testing with ANCA, ASCA, and anti-OmpC in children and young adults with Crohn's disease and ulcerative colitis: diagnostic value and correlation with disease phenotype*. *American Journal of Gastroenterology*, 2004. 99: p. 2235-2241.
92. Mainardi, E., et al., *Diagnostic value of serological assays in pediatric inflammatory bowel disorders*. *Digestion*, 2007. 75: p. 210-214.
93. Elson, C.O., et al., *Challenges in IBD Research: Updating the Scientific Agendas*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2003. 9(3): p. 137-153.
94. Whorwell, P.J., et al., *Bottle feeding, early gastroenteritis, and inflammatory bowel disease*. *British Medical Journal*, 1979. 1: p. 382.
95. Halfvarson, J., et al., *Environmental Factors in Inflammatory Bowel Disease: A Co-Twin Control Study of a Swedish-Danish Twin Population*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2006. 12(10): p. 925-933.
96. Demling, L., *Is Crohn's disease caused by antibiotics?* . *Hepatogastroenterology*, 1994. 41(6): p. 549-551.
97. Card, T., et al., *Antibiotic use and the development of Crohn's disease*. *Gut*, 2004. 53: p. 246-250.
98. Podolsky, D.K., *Inflammatory bowel disease*. *The New England Journal of Medicine*, 2002. 347(6): p. 417-429.
99. Packey, C.D. and R.B. Sartor, *Interplay of commensal and pathogenic bacteria, genetic mutations, and immunoregulatory defects in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases*. *Journal of Internal Medicine*, 2008. 263(6): p. 597-606.
100. Strachan, D.P., *Hay fever, hygiene, and household size*. *British Medical Journal*, 1989. 299: p. 1259-1260.
101. Amre, D.K., et al., *Investigating the hygiene hypothesis as a risk factor in pediatric onset Crohn's disease: a case-control study*. *American Journal of Gastroenterology*, 2006. 101(5): p. 1005-1011.
102. Criscuoli, V., M.R. Rizzuto, and M. Cottone, *Cytomegalovirus and inflammatory bowel disease: is there a link?* *World Journal of Gastroenterology*, 2006. 12(30): p. 4813-4818.
103. Wakefield, A.J., R.M. Pittilo, and R. Sim, *Evidence of persistent measles virus infection in Crohn's disease*. *Journal of Medical Virology*, 1993. 39(4): p. 345-353.
104. Daszak, P., et al., *Detection and comparative analysis of persistent measles virus infection in Crohn's disease by immunogold electron microscopy*. *Journal of Clinical Pathology*, 1997. 50(4): p. 299-304.

105. Wakefield, A.J., et al., *Crohn's Disease: Pathogenesis and Persistent Measles Virus Infection*. *Gastroenterology*, 1995. 108: p. 911-916.
106. Haga, Y., et al., *Absence of measles viral genomic sequence in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction*. *Gut*, 1996. 38(2): p. 211-215.
107. Iizuka, M., et al., *Absence of measles virus in Crohn's disease*. *Lancet*, 1995. 345: p. 199.
108. Ekbom, A., et al., *Crohn's disease after in-utero measles virus exposure*. *The Lancet*, 1996. 348: p. 515-517.
109. Haslam, N., et al., *Measles, month of birth, and Crohn's disease*. *Gut*, 2000. 47(6): p. 801-803.
110. Liu, Y., et al., *Immunocytochemical evidence of Listeria, Escherichia coil, and Streptococcus antigens in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1995. 108(5): p. 1396-1404.
111. Hugot, J.P., C. Alberti, and D. Berrebi, *Crohn's disease: the cold chain hypothesis*. *Lancet*, 2003. 362: p. 2012-2015.
112. Gilat, T., et al., *Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn's disease. An international cooperative study*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1987. 22(8): p. 1009-1024.
113. Stallmach, A. and O. Carstens, *Role of infections in the manifestation or reactivation of inflammatory bowel diseases*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2002. 8(3): p. 213-218.
114. Garcia Rodriguez, L.A., A. Ruigomez, and J. Panes, *Acute gastroenteritis is followed by an increased risk of inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2006. 130(6): p. 1588-1594.
115. El-Omar, E., et al., *Low prevalence of Helicobacter pylori in inflammatory bowel disease: association with sulphasalazine*. *Gut*, 1994. 35: p. 1385-1388.
116. Halme, L., et al., *Inverse correlation between Helicobacter pylori infection and inflammatory bowel disease*. *Journal of Clinical Pathology*, 1996. 49: p. 65-67.
117. Väre, P.O., et al., *Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in inflammatory bowel disease: is Helicobacter pylori infection a protective factor?* *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 2001. 36(12): p. 1295-1300.
118. Weinstock, J.V., R. Summers, and D.E. Elliott, *Helminths and harmony*. *Gut*, 2004. 53: p. 7-9.
119. Elliott, D.E., et al., *Does the failure to acquire helminthic parasites predispose to Crohn's disease?* *The FASEB Journal*, 2000. 14: p. 1848-1855.
120. Summers, R.W., et al., *Trichuris suis therapy in Crohn's disease*. *Gut*, 2005. 54: p. 87-90.
121. Summers, R.W., et al., *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial*. *Gastroenterology*, 2005. 128: p. 825-832.
122. Thompson, N.P., et al., *Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease?* *The Lancet*, 1995. 345: p. 1071-1074.
123. Farrington, P. and E. Miller, *Measles vaccination as a risk factor for inflammatory bowel disease*. *Lancet*, 1995. 345: p. 1362.
124. Bernstein, C.N., P. Rawsthorne, and J.F. Blanchard, *Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007. 13: p. 759-762.
125. Davis, R.L., et al., *Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control*

- study from the Vaccine Safety Datalink project. Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine, 2001. 155(3): p. 354-359.*
126. Feeney, M., et al., *A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. The Lancet, 1997. 350: p. 764-766.*
 127. Morris, D., et al., *Measles vaccination and inflammatory bowel disease: a national British Cohort Study. The American Journal of Gastroenterology, 2000. 95(12): p. 3507-12.*
 128. Seagroatt, V. and M. Goldacre, *Crohn's disease, ulcerative colitis, and measles vaccine in an English population, 1979-1998. Journal of Epidemiology and Community Health, 2003. 57(11): p. 883-887.*
 129. Leong, R.W.L., J.Y. Lau, and S.J.J. Y, *The Epidemiology and Phenotype of Crohn's Disease in the Chinese Population. Inflammatory Bowel Diseases, 2004. 10(5): p. 646-651.*
 130. Persson, P.G., A. Ahlbom, and G. Hellers, *Crohn's disease and ulcerative colitis. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1987. 22: p. 385-389.*
 131. Persson, P.G., A. Ahlbom, and G. Hellers, *Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. Epidemiology, 1992. 3(1): p. 47-52.*
 132. Reif, S., et al., *Pre-illness dietary factors in inflammatory bowel disease. Gut, 1997. 40: p. 754-760.*
 133. Thornton, J.R., P.M. Emmett, and K.W. Heaton, *Diet and Crohn's disease: characteristics of the pre-illness diet. British Medical Journal, 1979. 2: p. 762-764.*
 134. Sakamoto, N., et al., *Dietary risk factors for inflammatory bowel disease: a multicenter case-control study in Japan. Inflammatory Bowel Diseases, 2005. 11(2): p. 154-163.*
 135. Amre, D.K., et al., *Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children. American Journal of Gastroenterology, 2007. 102: p. 2016-2025.*
 136. D'Souza, S., et al., *Dietary patterns and risk for Crohn's disease in children. Inflammatory Bowel Diseases, 2008. 14(3): p. 367-373.*
 137. Hart, A.R., et al., *Diet in the aetiology of ulcerative colitis: a European prospective cohort study. 2008. 77(1): p. 57-64.*
 138. Thornton, J.R., P.M. Emmett, and K.W. Heaton, *Diet and ulcerative colitis. British Medical Journal, 1980. 280: p. 293-294.*
 139. Bergstrand, O. and G. Hellers, *Breast-feeding during infancy in patients who later develop Crohn's disease. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1983. 18(7): p. 903-906.*
 140. Koletzko, S., et al., *Role of infant feeding practices in development of Crohn's disease in childhood. British Medical Journal, 1989. 298: p. 1617-1618.*
 141. Rigas, A., et al., *Breast-feeding and maternal smoking in the etiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in childhood. Annals of Epidemiology, 1993. 3(4): p. 387-392.*
 142. Corrao, G., et al., *Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. International Journal of Epidemiology, 1998. 27: p. 397-404.*
 143. Wurzelmann, J.I., C.M. Lyles, and R.S. Sandler, *Childhood infections and the risk of inflammatory bowel disease. Digestive Diseases and Sciences, 1994. 39(3): p. 555-560.*
 144. Godet, P.G., G.R. May, and L.R. Sutherland, *Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. Gut, 1995. 37: p. 668-673.*

145. Lashner, B.A., S.V. Kane, and S.B. Hanauer, *Lack of association between oral contraceptive use and Crohn's disease: a community-based matched case-control study*. *Gastroenterology*, 1989. 97(6): p. 1442-1447.
146. Lashner, B.A., S.V. Kane, and S.B. Hanauer, *Lack of association between oral contraceptive use and ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 1990. 99(4): p. 1032-1036.
147. Lesko, S.M., et al., *Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users*. *Gastroenterology*, 1985. 89(5): p. 1046-1049.
148. Persson, P.G., et al., *Risk indicators for inflammatory bowel disease*. *International Journal of Epidemiology*, 1993. 22(2): p. 268-272.
149. Logan, R.F. and C.R. Kay, *Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease--findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study*. *International Journal of Epidemiology*, 1989. 18(1): p. 105-107.
150. Vessey, M., et al., *Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age*. *British Medical Journal*, 1986. 292: p. 1101-1103.
151. Birrenbach, T. and U. Böcker, *Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2004. 10(6): p. 848-859.
152. Reif, S., et al., *Lack of Association Between Smoking and Inflammatory Bowel Disease in Jewish Patients in Israel*. *Gastroenterology*, 1995. 108: p. 1683-1687.
153. Reif, S., et al., *Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study*. *The American Journal of Gastroenterology*, 2000. 95: p. 474-478.
154. Persson, P.-G., A. Ahlbom, and G. Hellers, *Inflammatory bowel disease and tobacco smoke - a case-control study*. *Gut*, 1990. 31: p. 1377-1381.
155. Lindberg, E., G. Järnerot, and B. Huitfeldt, *Smoking in Crohn's disease: effect on localisation and clinical course*. *Gut*, 1992. 33: p. 779-782.
156. Silverstein, M.D., et al., *Cigarette smoking in Crohn's disease*. *The American Journal of Gastroenterology*, 1989. 84(1): p. 31-33.
157. Mahid, S.S., et al., *Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis*. *Mayo Clinic Proceeding*, 2006. 81(11): p. 1462-1471.
158. Boyko, E.J., et al., *Risk of ulcerative colitis among former and current cigarette smokers*. *The New England Journal of Medicine*, 1987. 316(12): p. 707-710.
159. Logan, R.F.A., et al., *Smoking and ulcerative colitis*. *British Medical Journal*, 1984. 288: p. 751-753.
160. Sandier, R.S., et al., *Childhood exposure to environmental tobacco smoke and the risk of ulcerative colitis*. *The American Journal of Epidemiology*, 1992. 135(6): p. 603-608.
161. Holdstock, G., et al., *Should patients with inflammatory bowel disease smoke?* *British Medical Journal*, 1984. 288: p. 362.
162. Mahid, S.S., et al., *Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007. 13: p. 431-438.
163. Lashner, B.A., et al., *Passive smoking is associated with an increased risk of developing inflammatory bowel disease in children*. *The American Journal of Gastroenterology*, 1993. 88(3): p. 356-359.
164. Thomas, G.A.O., et al., *Transdermal nicotine as maintenance therapy for ulcerative colitis*. *The New England Journal of Medicine*, 1995. 332: p. 988-992.

165. Pullan, R.D., et al., *Transdermal nicotine for active ulcerative colitis*. The New England Journal of Medicine, 1994. 24(330): p. 811-815.
166. Koutroubakis, I. and I.G. Vlachonikolis, *Appendectomy and the Development of Ulcerative Colitis: Results of a Metaanalysis of Published Case-Control Studies*. The American Journal of Gastroenterology, 2000. 95(1): p. 171-176.
167. Andersson, R.E., et al., *Appendectomy and protection against ulcerative colitis*. The New England Journal of Medicine, 2001. 344(11): p. 808-814.
168. Rutgeerts, P., et al., *Appendectomy protects against ulcerative colitis*. Gastroenterology, 1994. 106(5): p. 1251-1253.
169. Feeney, M.A., et al., *A case-control study of childhood environmental risk factors for the development of inflammatory bowel disease*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002. 14: p. 529-534.
170. Duggan, A.E., et al., *Appendectomy, childhood hygiene, Helicobacter pylori status, and risk of inflammatory bowel disease: a case control study*. Gut, 1998. 43: p. 494-498.
171. Van Kruiningen, H.J., et al., *Environmental Factors in Familial Crohn's Disease in Belgium*. Inflammatory Bowel Diseases, 2005. 11(4): p. 360-365.
172. Andersson, R.E., et al., *Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease*. Gastroenterology, 2003. 124: p. 40-46.
173. Frisch, M., et al., *Appendectomy and subsequent risk of inflammatory bowel diseases*. Surgery, 2001. 130(1): p. 36-43.
174. Ekblom, A., et al., *Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study*. The American Journal of Epidemiology, 1990. 132(6): p. 1111-1119.
175. Sonnenberg, A., *Disability from inflammatory bowel disease among employees in West Germany*. Gut, 1989. 30(3): p. 367-370.
176. Danese, S., M. Sans, and C. Fiocchi, *Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors*. Autoimmunity Reviews, 2004. 3(5): p. 394-400.
177. Bernstein, C.N., et al., *The relationship between inflammatory bowel disease and socioeconomic variables*. American Journal of Gastroenterology, 2001. 96(7): p. 2117-2125.
178. Aronowitz, R. and H.M. Spiro, *The rise and fall of the psychosomatic hypothesis in ulcerative colitis*. Journal of Clinical Gastroenterology, 1988. 10(3): p. 298-305.
179. Korzenik, J.R., *Past and current theories of etiology of IBD: toothpaste, worms, and refrigerators*. Journal of Clinical Gastroenterology, 2005. 39(4 (Suppl 2)): p. S59-S65.
180. Tezel, A., et al., *Epidemiological Features of Ulcerative Colitis in Trakya, Turkey*. The Journal of International Medical Research, 2003. 31: p. 141-148.
181. Auvin, S., F. Molinie, and C. Gower-Rousseau, *Incidence, clinical presentation and location at diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease: a prospective population-based study in northern France (1988-1999)*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2005. 41(1): p. 49-55.
182. Danese, S., et al., *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease*. World Journal of Gastroenterology, 2005. 11(46): p. 7227-7236.
183. Bernstein, C.N., et al., *The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study*. The American Journal of Gastroenterology, 2001. 96(4): p. 1116-1122.
184. Domizio, P., *Pathology of chronic inflammatory bowel disease in children*. Baillière's Clinical Gastroenterology, 1994. 8(1): p. 35-63.

185. Schmitz-Moormann, P., *Pathologische Anatomie und Histologie des Morbus Crohn*. Monatszeitschrift Kinderheilkunde, 1981. 129: p. 127-132.
186. Jenkins, D., et al., *Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease*. The British Society of Gastroenterology Initiative. Journal of Clinical Pathology, 1997. 50(2): p. 93-105.
187. Glickman, J.N., et al., *Pediatric patients with untreated ulcerative colitis may present initially with unusual morphologic findings*. American Journal of Surgical Pathology, 2004. 28(2): p. 190-197.
188. Schumacher, G., B. Kollberg, and B. Sandstedt, *A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1994. 29: p. 318-332.
189. Le Berre, N., et al., *Histological discrimination of idiopathic inflammatory bowel disease from other types of colitis*. Journal of Clinical Pathology, 1995. 48(8): p. 749-753.
190. Herbst, H., et al., *Entzündung*. 3 ed. Pathologie, ed. W. Böcker, H. Denk, and P.U. Heitz. 2004, München: Elsevier. 1290.
191. De Matos, V., et al., *Frequency and clinical correlations of granulomas in children with Crohn disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2008. 46(4): p. 392-398.
192. Schumacher, G., *First attack of inflammatory bowel disease and infectious colitis. A clinical, histological and microbiological study with special reference to early diagnosis*. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 1993. 198: p. S1-24.
193. Tobin, J.M., et al., *Upper gastrointestinal mucosal disease in pediatric Crohn disease and ulcerative colitis: a blinded, controlled study*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2001. 32(4): p. 443-448.
194. Parente, F., et al., *Focal gastric inflammatory infiltrates in inflammatory bowel diseases: prevalence, immunohistochemical characteristics, and diagnostic role*. American Journal of Gastroenterology, 2000. 95(3): p. 705-711.
195. Kundhal, P.S., et al., *Gastral antral biopsy in the differentiation of pediatric colitides*. American Journal of Gastroenterology, 2003. 98(3): p. 557-561.
196. McHugh, K., et al., *Characterization of suppression of food intake following acute colon inflammation in the rat*. American Journal of Physiology, 1993. 265(5 Pt 2): p. R1001-5.
197. Ballinger, A.B., et al., *Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis*. Gut, 2000. 46(5): p. 694-700.
198. Schölmerich, J., *Akuter Schub*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2003. 41: p. 27-30.
199. Fleig, W.E., *Remissionserhaltung*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2003. 41: p. 36-42.
200. Hoffmann, J. and M. Zeitz, *Chronisch-aktiver Morbus Crohn*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2003. 41: p. 31-35.
201. Reißmann, A., S.C. Bischoff, and W. Fleig, *Akuter Schub*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2004. 42: p. 994-998.
202. Hoffmann, J.C., O. Schwandner, and H.-P. Bruch, *Fulminanter Schub*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2004. 42: p. 1002-1006.
203. Dignass, A.U., K. Herrlinger, and J. Schölmerich, *Chronisch aktiver Verlauf*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2004. 42: p. 1006-1011.

204. Veloso, F.T., J. Carvalho, and F. Magro, *Immune-related systemic manifestations of inflammatory bowel disease: a prospective study of 792 patients*. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 1996. 23(1): p. 29-34.
205. Rothfuss, K.S., E.F. Stange, and K.R. Herrlinger, *Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases*. *World Journal of Gastroenterology*, 2006. 12(30): p. 4819-4831.
206. Das, K.M., *Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis*. *Digestive Diseases and Sciences*, 1999. 44(1): p. 1-13.
207. Turkcapar, N., et al., *The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease*. *Rheumatology International*, 2006. 26(7): p. 663-668.
208. Orchard, T.R., et al., *Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes*. *Gastroenterology*, 2002. 123: p. 714-718.
209. Chapman, R.W., et al., *Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8*. *Gut*, 1983. 24: p. 38-41.
210. Roussomoustakaki, M., et al., *Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis*. *Gastroenterology*, 1997. 112: p. 1845-1853.
211. Lakatos, L., et al., *Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: Results of a 25-year follow-up study*. *World Journal of Gastroenterology*, 2003. 9(10): p. 2300-2307.
212. Dekker-Saeys, B.J., et al., *Ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease. II. Prevalence of peripheral arthritis, sacroiliitis, and ankylosing spondylitis in patients suffering from inflammatory bowel disease*. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 1978. 37: p. 33-35.
213. Lossos, A., et al., *Neurologic aspects of inflammatory bowel disease*. *Neurology*, 1995. 45: p. 416-421.
214. Faubion, W.A.J., et al., *Pediatric "PSC-IBD": a descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with PSC*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2001. 33: p. 296-300.
215. Vermeire, S., G. Van Assche, and P. Rutgeerts, *Laboratory markers in IBD: useful, magic, or unnecessary toys?* *Gut*, 2006. 55: p. 426-431.
216. Cabrera-Abreu, C.J., et al., *Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic*. *Archives of Disease in Childhood*, 2004. 89(1): p. 69-71.
217. Mack, D.R., et al., *Laboratory values for children with newly diagnosed inflammatory bowel disease*. *Pediatrics*, 2007. 119(6): p. 1113-1119.
218. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. *The New England Journal of Medicine*, 1999. 340(6): p. 448-454.
219. Saverymuttu, S.H., et al., *Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Gut*, 1986. 27: p. 809-813.
220. Karmiris, K. and I.E. Koutroubakis, *Resistin: another rising biomarker in inflammatory bowel disease?* *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2007. 19: p. 1035-1037.
221. Trayhurn, P. and I.S. Wood, *Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue*. *British Journal of Nutrition*, 2004. 92: p. 347-355.
222. Desreumaux, P., et al., *Inflammatory alterations in mesenteric adipose tissue in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1999. 117: p. 73-81.

223. Konrad, A., et al., *Resistin is an inflammatory marker of inflammatory bowel disease in humans*. European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2007. 19: p. 1070-1074.
224. Karmiris, K., et al., *Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, and ghrelin in inflammatory bowel disease*. Inflammatory Bowel Diseases, 2006. 12: p. 100-105.
225. Angriman, I., et al., *Enzymes in feces: Useful markers of chronic inflammatory bowel disease*. Clinica Chimica Acta, 2007. 381: p. 63-68.
226. Tibble, J.A., et al., *High prevalence of NSAID enteropathy as shown by a simple faecal test*. Gut, 1999. 45: p. 362-366.
227. Tibble, J., et al., *A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease*. Gut, 2000. 47: p. 506-513.
228. Walker, T.R., et al., *Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker of disease activity in children and young adults with inflammatory bowel disease*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2007. 44(4): p. 414-422.
229. Langhorst, J., et al., *Noninvasive markers in the assessment of intestinal inflammation in inflammatory bowel diseases: performance of fecal lactoferrin, calprotectin, and PMN-elastase, CRP, and clinical indices*. American Journal of Gastroenterology, 2008. 103(1): p. 162-169.
230. Schöpfer, A.M., et al., *Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies*. Inflammatory Bowel Diseases, 2008. 14(1): p. 32-39.
231. Horsthuis, K., et al., *Inflammatory bowel disease diagnosed with US, MR, scintigraphy, and CT: meta-analysis of prospective studies*. Radiology, 2008. 247(1): p. 64-79.
232. Hoffmann, J.C., et al., *S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. Ergebnisse einer Evidenz-basierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zusammen mit dem Kompetenznetz Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2008. 46(9): p. 1094-1146.
233. Alison, M., et al., *Ultrasonography of Crohn disease in children*. Pediatric Radiology, 2007. 37(11): p. 1071-1082.
234. Bernstein, C.N., et al., *A prospective comparison study of MRI versus small bowel follow-through in recurrent Crohn's disease*. American Journal of Gastroenterology, 2005. 100: p. 2493-2502.
235. Schreyer, A.G., et al., *Abdominal MRI after enteroclysis or with oral contrast in patients with suspected or proven Crohn's disease*. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2004. 2(6): p. 491-497.
236. Schreyer, A.G., et al., *Modern imaging using computer tomography and magnetic resonance imaging for inflammatory bowel disease (IBD) AU1*. Inflammatory Bowel Diseases, 2004. 10(1): p. 45-54.
237. Hansmann, H.J., et al., *MRT chronisch entzündlicher Darmerkrankungen*. RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin, 2001. 173: p. 4-11.
238. Argüelles-Arias, F., et al., *The value of capsule endoscopy in pediatric patients with a suspicion of Crohn's disease*. Endoscopy, 2004. 36(10): p. 869-873.
239. Aabakken, L., et al., *Capsule endoscopy is feasible in small children*. Endoskopy, 2003. 35: p. 798.

240. Lemberg, D.A., et al., *Positron emission tomography in the investigation of pediatric inflammatory bowel disease*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2005. 11(8): p. 733-738.
241. Alberini, J.-L., et al., *Technetium-99m HMPAO-labeled leukocyte imaging compared with endoscopy, ultrasonography, and contrast radiology in children with inflammatory bowel disease*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2001. 32: p. 278-286.
242. Valette, P.-J., et al., *Ultrasonography of chronic inflammatory bowel disease*. *European Radiology*, 2001. 11(10): p. 1859-1866.
243. Faure, C., et al., *Ultrasonographic assessment of inflammatory bowel disease in children: comparison with ileocolonoscopy*. *The Journal of Pediatrics*, 1997. 130(1): p. 147-151.
244. Halligan, S., et al., *The role of small bowel radiology in the diagnosis and management of Crohn's disease*. *Acta Paediatrica*, 1995. 84(12): p. 1375-1378.
245. Rajesh, A. and D.D.T. Maglinte, *Multislice CT enteroclysis: technique and clinical applications*. *Clinical Radiology*, 2006. 61: p. 31-39.
246. Brown, S., et al., *Fluoroscopic and CT enteroclysis in children: initial experience, technical feasibility, and utility*. *Pediatric Radiology*, 2008. 38: p. 497-510.
247. Bernstein, C.N., et al., *A prospective randomized comparison between small bowel enteroclysis and small bowel follow-through in Crohn's disease*. *Gastroenterology*, 1997. 113: p. 390-398.
248. Röttgen, R., et al., *Kombination von dynamischem MR-Sellink und MR Kolonographie zur Diagnostik des Morbus Crohn*. *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2005. 177(8): p. 1131-1138.
249. Lauenstein, T.C., S.G. Rühm, and J.F. Debatin, *Aktuelle Standards der MR-Kolonographie*. *RöFo: Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 2003. 175: p. 334-341.
250. Eliakim, R., et al., *Wireless capsule video endoscopy is a superior diagnostic tool in comparison to barium follow-through and computerized tomography in patients with suspected Crohn's disease*. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2003. 15: p. 363-367.
251. Filippone, A., et al., *Obscure gastrointestinal bleeding and small bowel pathology: comparison between wireless capsule endoscopy and multidetector-row CT enteroclysis*. *Abdominal Imaging*, 2008. 33(4): p. 398-406.
252. Triester, S.L., et al., *A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease*. *American Journal of Gastroenterology*, 2006. 101: p. 954-964.
253. Iddan, G., et al., *Wireless capsule endoscopy*. *Nature*, 2000. 405: p. 417-418.
254. Sands, B.E., *From symptom to diagnosis: clinical distinctions among various forms of intestinal inflammation*. *Gastroenterology*, 2004. 126(6): p. 1518-1532.
255. Tuohy, A.M., et al., *Yersinia enterocolitis mimicking Crohn's disease in a toddler*. *Pediatrics*, 1999. 104(3): p. e36.
256. Schumacher, G., et al., *Clinical and histologic features differentiating non-relapsing colitis from first attacks of inflammatory bowel disease*. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 1991. 26(2): p. 151-161.
257. Levi, S., et al., *"Diaphragm-like" strictures of the small bowel in patients treated with non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *The British Journal of Radiology*, 1990. 63(3): p. 186-189.

258. Talley, N.J., et al., *Eosinophilic gastroenteritis: a clinicopathological study of patients with disease of the mucosa, muscle layer, and subserosal tissues*. Gut, 1990. 31: p. 54-58.
259. Escher, J.C., et al., *Treatment of inflammatory bowel disease in childhood: best available evidence*. Inflammatory Bowel Diseases, 2003. 9(1): p. 34-58.
260. Dejaco, C., et al., *Aminosalicylate und Steroide in der Behandlung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen - Konsensuspapier der Arbeitsgruppe für chronisch entzündliche Darmerkrankungen der ÖGGH*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2006. 44(6): p. 525-538.
261. Sands, B.E., *Therapy of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology, 2000. 118(2 Suppl 1): p. S68-S82.
262. Ransford, R.A.J. and M.J.S. Langman, *Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines*. Gut, 2002. 51(4): p. 536-539.
263. Munkholm, P., et al., *Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease*. Gut, 1994. 35(3): p. 360-362.
264. Griffiths, A.M. and J.-P. Hugot, *Crohn Disease*. 4 ed. Pediatric Gastrointestinal Disease, ed. W.A. Walker. Vol. 1. 2004, Ontario: Decker.
265. Escher, J.C., et al., *Value of rectosigmoidoscopy with biopsies for diagnosis of inflammatory bowel disease in children*. Inflammatory Bowel Diseases, 2002. 8(1): p. 16-22.
266. Kugathasan, S., S. Werlin, and A. Martinez, *Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease*. American Journal of Gastroenterology, 2000. 95(11): p. 3189-3194.
267. Eidelwein, A.P., et al., *Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis*. Inflammatory Bowel Diseases, 2005. 11(3): p. 213-218.
268. Mamula, P., et al., *Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2004. 38(3): p. 298-301.
269. Voitk, A., et al., *Experience with elemental diet in the treatment of inflammatory bowel disease. Is this primary therapy?* Archives of Surgery, 1973. 107(2): p. 329-333.
270. Fell, J.M.E., et al., *Mucosal healing and a fall in mucosal pro-inflammatory cytokine mRNA induced by a specific oral polymeric diet in paediatric Crohn's disease*. Alimentary Pharmacology & Therapeutics, 2000. 14(3): p. 281-289.
271. Teahon, K., et al., *The effect of elemental diet on intestinal permeability and inflammation in Crohn's disease*. Gastroenterology, 1991. 101(1): p. 84-89.
272. Seidman, E., *Nutritional therapie for Crohn's disease: lessons from the Ste.-Justine Hospital experience*. Inflammatory Bowel Diseases, 1997. 3: p. 49-53.
273. Goriup, U., *Die enterale Ernährungstherapie beim akuten Morbus Crohn im Kindes- und Jugendalter*. Nutrition & News, 2005. 9/10: p. 11-13.
274. Stein, J., *Ernährung*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2003. 41: p. 62-68.
275. Griffiths, A.M., et al., *Meta-analysis of enteral nutrition as a primary treatment of active Crohn's disease*. Gastroenterology, 1995. 108: p. 1056-1067.
276. Heuschkel, R.B., et al., *Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2000. 31(1): p. 8-15.
277. Seidman, E.G., et al., *Semi-elemental diet versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease in children and adolescents*. Gastroenterology, 1993. 104: p. A778.

278. Card, T., R. Hubbard, and R.F.A. Logan, *Mortality in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study*. *Gastroenterology*, 2003. 125: p. 1583-1590.
279. Grieco, M.B., et al., *Toxic megacolon complicating Crohn's disease*. *Annals of Surgery*, 1980. 191: p. 75-80.
280. Strauss, R.J., et al., *The surgical management of toxic dilatation of the colon: a report of 28 cases and review of the literature*. *Annals of Surgery*, 1976. 184(6): p. 682-688.
281. Gan, S.I. and P.L. Beck, *A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management*. *The American Journal of Gastroenterology*, 2003. 98(11): p. 2363-2371.
282. Panos, M.Z., M.J. Wood, and P. Asquith, *Toxic megacolon: the knee-elbow position relieves bowel distension*. *Gut*, 1993. 34: p. 1726-1727.
283. Kuroki, K., et al., *A new treatment for toxic megacolon*. *The Lancet*, 1998. 352: p. 782.
284. Riedler, L., et al., *Endoscopic decompression in "toxic megacolon"*. *Surgical Endoscopy*, 1997. 3(1): p. 51-53.
285. Cowan, F.J., et al., *Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia*. *Archives of Disease in Childhood*, 1997. 76: p. 325-329.
286. Tilg, H., et al., *Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts*. *Gut*, 2008. 57: p. 684-694.
287. Ahmed, S.F., et al., *Bone mineral assessment by dual energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2004. 38(3): p. 276-281.
288. Fewtrell, M.S., *Bone densitometry in children assessed by dual x ray absorptiometry: uses and pitfalls*. *Archives of Disease in Childhood*, 2003. 88(9): p. 795-798.
289. Baroncelli, G.I., *Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application*. *Pediatric Research*, 2008. 63(3): p. 220-228.
290. Stange, E.F. and H.-J. Buhr, *Pouchitis*. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 2004. 42: p. 1021-1024.
291. Meagher, A.P., et al., *J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients*. *British Journal of Surgery*, 1998. 85: p. 800-803.
292. Penna, C., et al., *Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis*. *Gut*, 1996. 38: p. 234-239.
293. Lohmuller, J.L., et al., *Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis*. *Annals of Surgery*, 1990. 211(5): p. 622-627.
294. Schmidt, C., et al., *Irritable pouch syndrome is associated with depressiveness and can be differentiated from pouchitis by quantification of mucosal levels of proinflammatory gene transcripts*. *Inflammatory Bowel Diseases*, 2007. 13(12): p. 1502-1508.
295. Gionchetti, P., et al., *Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial*. *Gastroenterology*, 2000. 119: p. 305-309.

296. Xie, J. and S.H. Itzkowitz, *Cancer in inflammatory bowel disease*. World Journal of Gastroenterology, 2008. 14(3): p. 378-389.
297. Eaden, J.A., K.R. Abrams, and J.F. Mayberry, *The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis*. Gut, 2001. 48: p. 526-535.
298. Gyde, S.N., et al., *Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres*. Gut, 1988. 29: p. 206-217.
299. Karlen, P., et al., *Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study*. The American Journal of Gastroenterology, 1999. 94(4): p. 1047-1052.
300. Hassan, C., et al., *Adenocarcinoma of the ileoanal pouch anastomosis: an emerging complication?* International Journal of Colorectal Disease, 2003. 18(3): p. 276-278.
301. Stern, H., et al., *Cancer in an ileoanal reservoir: a new late complication?* Gut, 1990. 31: p. 473-475.
302. Solem, C.A., et al., *Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study*. Inflammatory Bowel Diseases, 2004. 10(1): p. 32-35.
303. Connell, W.R., et al., *Lower gastrointestinal malignancy in Crohn's disease*. Gut, 1994. 35(3): p. 347-352.
304. Schmiegel, W., C. Pox, and A. Kroesen, *Karzinomprophylaxe*. Zeitschrift für Gastroenterologie, 2004. 42: p. 1014-1018.
305. Pinczowski, D., et al., *Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study*. Gastroenterology, 1994. 107(1): p. 117-120.
306. Tung, B.Y., et al., *Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis*. Annals of Internal Medicine, 2001. 134(2): p. 89-95.
307. Best, W.R., et al., *Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study*. Gastroenterology, 1976. 70(3): p. 439-444.
308. Harms, H.K., et al., *A paediatric Crohn's disease activity index (PCDAI). Is it useful? Study Group on Crohn's Disease in Children and Adolescents*. Acta Paediatrica Suppl., 1994. 395: p. 22-26.
309. Hyams, J.S., et al., *Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 1991. 12(4): p. 439-447.
310. Hyams, J., et al., *Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2005. 41(4): p. 416-421.
311. Kundhal, P.S., et al., *Pediatric Crohn Disease Activity Index: responsive to short-term change*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2003. 36: p. 83-89.
312. Prader, A., et al., *Physical growth of Swiss children from birth to 20 years of age. First Zurich longitudinal study of growth and development*. Helvetica Paediatrica Acta, 1989(52): p. 1-125.
313. Beattie, R.M., J.A. Walker-Smith, and S.H. Murch, *Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms*. Archives of Disease in Childhood, 1995. 73: p. 354-355.
314. Thomas, D.W. and F.R. Sinatra, *Screening laboratory tests for Crohn's disease*. Western Journal of Medicine, 1989. 150(2): p. 163-164.

315. Keller, K.M., et al., *Diagnostic significance of epithelioid granulomas in Crohn's disease in children*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 1990. 10(1): p. 27-32.
316. Chong, S.K., et al., *Histological diagnosis of chronic inflammatory bowel disease in childhood*. *Gut*, 1985. 26(1): p. 55-59.
317. Schmitz-Moormann, P. and M. Schäg, *Histology of the lower intestinal tract in Crohn's disease of children and adolescents. Multicentric Paediatric Crohn's Disease Study*. *Pathology, Research and Practice*, 1990. 186(4): p. 479-484.
318. Bentley, E., et al., *How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop*. *Journal of Clinical Pathology*, 2002. 55(12): p. 955-960.
319. Burdelski, M. and H.-G. Posselt, *Indikationen und diagnostische Kriterien der Endoskopie beim Morbus Crohn im Kindesalter*. *Monatszeitschrift Kinderheilkunde*, 1981. 129: p. 137-138.
320. Surawicz, C.M. and L. Belic, *Rectal biopsy helps to distinguish acute sulf-limited colitis from idiopathic inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 1984. 86(1): p. 104-113.
321. Washington, K., et al., *Histopathology of ulcerative colitis in initial rectal biopsy in children*. *American Journal of Surgical Pathology*, 2002. 26(11): p. 1441-1449.