

Diplomarbeit

**Nicht klassifizierte Chronisch Entzündliche Darmerkrankung
(Inflammatory Bowel Disease unclassified, IBDU)
bei Kindern und Jugendlichen**

Eine retrospektive Analyse und Literaturrecherche

eingereicht von

Sarah Feigl

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Drⁱⁿ. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde

unter der Anleitung von

Univ. Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. med. univ. Almuthe Christine Hauer

OA. Dr. med. univ. Jörg Jahnel

Graz, März 2015

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, März 2015

Sarah Feigl

Vorwort

Bei Chronisch Entzündlichen Darmerkrankungen (CED) handelt es sich um schubweise verlaufende Entzündung des Gastrointestinaltrakts (GIT), wobei je nach Entität der gesamte Verdauungstrakt (Morbus Crohn) oder das Kolon (Colitis Ulcerosa) betroffen sein kann.

Zusätzlich zu diesen ‚klassischen‘ CED wurde erstmals 1978 eine weitere, ‚unklassifizierte‘ Form beschrieben: Chronisch Entzündliche Darmerkrankung-unklassifiziert (CED-U) bzw. Colitis Indeterminata (CI). Seit 2005 befindet sich diese auch im Katalog der ‚International Classification of Disease‘ (ICD), jedoch gibt es bislang keine einheitlichen Diagnosekriterien für diese Entität.

Wir wollten mit dieser Arbeit versuchen herauszufinden, inwiefern sich CED-U als eigenständige Entität abgrenzen lässt und welche Kriterien vorrangig zur Diagnosestellung angewandt werden. Des Weiteren diene diese Arbeit der Analyse der Diagnosefindung, um möglicherweise Diagnosekriterien vereinheitlichen zu helfen.

Durch diese Arbeit lernte die Verfasserin im Umgang mit dem Daten-Verwaltungsprogramm ‚openMEDOCS‘ gezielt Daten zu extrahieren, zu analysieren und darzustellen. Außerdem wurde eine umfassende Literaturrecherche durchgeführt, die Ergebnisse in strukturierter Form analysiert, zusammengefasst und präsentiert.

Danksagungen

Ich möchte mich vor allem bei meiner Diplomarbeitsbetreuerin, Univ. Profⁱⁿ. Drⁱⁿ. Almuthe Christine Hauer bedanken. Ihr Engagement, ihre unerschöpfliche Geduld, ihr fachlicher Rat und vor allem auch ihre Begeisterung für das Thema und die Arbeit machten für mich die Verfassung der Diplomarbeit zu einer besonders lehrreichen und spannenden Erfahrung.

Auch meinem Zweitbetreuer, OA. Dr. Jörg Jahnel, der mir besonders am Beginn der Arbeit zur Seite stand und mich bei anfallenden Problemen unterstützte, gilt besonderer Dank.

Meiner Familie, meinen Freunden, Studienkolleginnen und -kollegen möchte ich herzlich für die fortwährende Unterstützung, den Rückhalt und die gemeinsamen Erfahrungen während meiner Studienzeit danken.

Des Weiteren möchte ich auch den Lehrenden danken, die sich täglich engagiert für Studierende einsetzen, uns mit Freude Wissen vermitteln und uns Vertrauen entgegenbringen, sie haben mir Begeisterung und Vorfreude auf den ärztlichen Beruf vermittelt.

Zusammenfassung

Hintergrund

Chronisch Entzündliche Darmerkrankung- unklassifiziert (CED-U) scheint neben Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU) seit 2005 im ICD10-Katalog als Diagnose auf, allerdings gibt es bisher keine einheitlichen Diagnosekriterien zu dieser dritten CED-Entität. Ziel dieser Arbeit war es, pädiatrische Fälle von CED-U im Vergleich zu Fällen von MC und CU retrospektiv zu untersuchen, um eventuelle Gemeinsamkeiten und Unterschiede in Bezug auf Symptome, Laboranalysen, Endoskopie- und Histologiebefunde zu erkennen und mögliche Anhaltspunkte für zukünftige Diagnosekriterien zu finden.

Methoden

Daten 45 pädiatrischer CED-PatientInnen aller 3 CED-Entitäten, jeweils nach Alter und Geschlecht gematched, (15 mit CED-U oder CED-Diagnoseänderung, 15 mit MC und 15 mit CU), die von 2004 bis inkl. 2014 am Weiterbildungszentrum für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung der Universitäts-Kinderklinik der Medizinischen Universität Graz in Behandlung waren, wurden nach Vorliegen eines positiven Ethikvotums zur Verwendung der Daten dem Verwaltungsprogramm ‚openMEDOCS‘ entnommen und in Bezug auf diagnosestützende Befunde und klinischen Verlauf analysiert und verglichen. Zusätzlich wurde eine umfassende Literaturrecherche zur Entität CED-U mithilfe der medizinischen Literaturdatenbank PubMed durchgeführt.

Ergebnisse

In 11 von 15 CED-U-Fällen wurde die Diagnose im Verlauf geändert, davon in 6 Fällen zu CU (5 ursprünglich CED-U, 1 ‚v.a. MC‘). Vier Mal wurde eine anfängliche Diagnose von MC oder ‚v.a. MC‘ zu CED-U geändert. In einem Fall wechselte die Diagnose von ‚v.a. CU‘ zu CED-U. In den verbleibenden 4 Fällen blieb die Diagnose CED-U bestehen.

Aus dem Vergleich der Krankheitsverläufe ergaben sich keine großen Unterschiede zwischen den Entitäten, bis auf 3 PatientInnen befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse alle in Remission. In Bezug auf die Therapie wurde bei CED-U und CU ein sehr ähnlicher Ansatz mit Kortikosteroiden, 5-ASA-Präparaten und Azathioprin gewählt. Leitsymptome und für Aktivitätsindizes relevante

laborchemische Parameter sowie Antikörperprofile zeigten größere Gemeinsamkeiten zwischen CED-U und CU. Die diagnostische Latenzzeit von CED-U lag zwischen jener von MC und CU (CED-U 77, MC 108, CU 47 Tage). Bei Diagnoseänderungen betrug die durchschnittliche Latenzzeit bis zur letztgültigen Diagnose 637 (16-2898) Tage.

Schlussfolgerung

Aufgrund der Diagnoseänderung in 11/15 Fällen mit unklarer CED bzw. CED-U lässt sich vermuten, dass Frühformen von CED oft nur sehr diskrete, wenig spezifische Veränderungen zeigen, die eine Diagnose MC oder CU nicht zulassen, sodass eventuell auf CED-U ausgewichen wird.

In 6 Fällen wurde die Diagnose von CED-U bzw. ‚V.a. MC‘ zu CU geändert. Die positiven ANCA-Titer in 4 dieser 6 Fälle sowie ähnliche Leitsymptome und Laborparameter waren ein zusätzlicher Hinweis für CU, sodass ursprünglich eventuell schon eine Frühform von CU vorlag.

Es findet sich in den bearbeiteten Fällen kein Hinweis darauf, dass es besonders hervorstechende Gemeinsamkeiten bei PatientInnen mit CED-U-Diagnose gibt, die auf eine gut abgrenzbare Entität hinweisen würden.

Abstract

Background

The diagnosis 'Inflammatory bowel disease unclassified' (IBDU) was included into the International Classification of Diseases Catalogue (ICD) in 2005 in addition to the 'classic' entities Crohn's Disease (CD) and Ulcerative Colitis (UC). Until now there are no unequivocal diagnostic criteria for this entity.

The aim of this thesis was to retrospectively analyze cases of pediatric IBDU in comparison to cases of CD and UC and thus possibly find similarities or differences regarding symptoms, laboratory results, endoscopic and histological findings that might be used as a basis for future diagnostic criteria.

Methods

Data of 45 pediatric IBD patients (15 IBDU or with change of diagnosis, 15 CD, 15 UC) who were treated at the Center for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition of the Pediatric Department of the Medical University Graz between 2004-2014, were collected and compared regarding diagnostic criteria, laboratory markers and progress of disease. All IBD-sub-entities were matched for age and gender, respectively.

After a positive ethics committee vote was obtained, patient data was retrieved from the administrative program 'openMEDOCS'. Additionally, a thorough literature research on Pediatric IBD using PubMed was performed.

Results

11 of 15 IBDU cases had a change in diagnosis. 6 cases received the diagnosis UC (5 of which were initial IBDU diagnoses, 1 'suspected CD'). 4 initial diagnoses of 'assumed CD' were changed to IBDU during the course of the disease, 1 'assumed UC' changed to IBDU and 4 of the initial IBDU diagnoses remained the same.

Regarding disease progression, there were no major differences between groups. At the time of data analysis, all patients were in clinical remission except 3 cases. In principal, IBDU was treated mainly like UC, i.e. with steroids, 5-ASA-medication and Azathioprin. Leading symptoms, relevant laboratory parameters and antibody profiles showed more similarities between IBDU and UC. Diagnostic lag time of IBDU was shorter than in CD and longer than in UC (IBDU 77, CD 108 and UC 47

days). In case of change of diagnosis, the average time to final diagnosis was 637 (16-2898) days.

Conclusion

Diagnosis of IBD was changed in 11 of 15 cases, thus indicating that early IBD may show only discrete and non-specific symptoms and findings, not allowing clear classification into CD or UC and therefore leading to the diagnosis of IBDU. In 6 cases, diagnosis of IBDU or 'assumed CD' was changed to UC. Positive results of ANCA-tests in 4 of these 6 IBDU cases and initial symptoms showed similarities with UC and might indicate that initially an early form of this entity was present. Of the here analyzed cases of IBDU we did not find any outstanding common features enabling to describe a clear cut sub-entity in its own right.

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	ii
Danksagungen.....	iii
Zusammenfassung.....	iv
Abstract.....	vi
Inhaltsverzeichnis.....	viii
Glossar und Abkürzungen.....	x
Abbildungsverzeichnis.....	xii
Tabellenverzeichnis.....	xiii
1 Einleitung.....	14
1.1 Epidemiologie.....	14
1.2 Geschlechterverteilung.....	23
1.3 Pathogenese.....	23
1.4 Klinische Entitäten.....	28
1.5 Diagnostik.....	33
1.6 Verlauf und Komplikationen.....	37
1.7 Therapie.....	38
1.8 Unterschiede chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter.....	43
1.9 Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa.....	44
1.10 Unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung.....	46
1.11 Unterschiede zu MC und CU.....	50
2 Material und Methoden.....	51
2.1 Datenerhebung.....	51
2.2 Datenauswertung.....	51
2.3 Literaturrecherche.....	51
2.4 Ethikvotum.....	51
3 Ergebnisse - Resultate.....	52
3.1 Verlauf der CED nach PCDAI und PUCAI.....	54
3.2 Laborparameter.....	58
3.3 Ethnizität, Alter bei Diagnose und diagnostische Latenzzeit.....	62
3.4 Leitsymptome.....	63
3.5 Dünndarm-MR.....	64
3.6 Extraintestinale Manifestationen.....	65

3.7	Stuhlkulturen	65
3.8	Geschlechterverteilung.....	65
3.9	Famillienanamnese	66
3.10	Therapieansätze.....	66
3.11	Diagnose von CED-U	68
3.12	Diagnoseänderung	73
4	Diskussion	75
5	Literaturverzeichnis.....	78

Glossar und Abkürzungen

IBDU	Inflammatory Bowel Disease Unclassified
CED	Chronisch Entzündliche Darmerkrankungen
IC	Indeterminate Colitis
CI	Colitis Indeterminata
CED-U	Chronisch Entzündliche Darmerkrankung- unklassifiziert
MC	Morbus Crohn
CU	Colitis Ulcerosa
CD	Crohn's Disease
UC	Ulcerative Colitis
UCED	Unklassifizierte Chronisch Entzündliche Darmerkrankung
GPGE	Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung
ICD	International Classification of Diseases
ESPGHAN	European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition
GALT	Gut associated lymphoid tissue
EIM	Extraintestinale Manifestationen
FA	Familienanamnese
LOD	Logarithm of the Odds
GIT	Gastrointestinaltrakt
LK	Lymphknoten
CT	Computertomographie
MR	Magnetresonanztomographie
KM	Kontrastmittel
PJ	Patientenjahre
5-ASA	5-Aminosalizylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
ASCA	Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper
C-ANCA	Zytoplasmatischer Antineutrophiler Zytoplasmatischer Antikörper
P-ANCA	Perinukleärer Antineutrophiler Zytoplasmatischer Antikörper
X-ANCA	Atypischer Antineutrophiler Zytoplasmatischer Antikörper

PR3-ANCA	Proteinase-3-Antineutrophiler Zytoplasmatischer Antikörper
CSF	Colony Stimulating Factor
CARD 15	Caspase Recruitment Domain 15
NOD 2	Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2
IL	Interleukin
TGF	Transforming Growth Factor
TNF	Tumor Nekrose Faktor
PUCAI	Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index
PCDAI	Pediatric Crohn's Disease Activity Index
MMA	Müdigkeit, Mattigkeit, Abgeschlagenheit
PSC	Primär Sklerosierende Cholangitis
RDS	Reizdarmsyndrom
PBZ	Primär Biliäre Zirrhose
V.a.	Verdacht auf
v.a.	vor allem
u.a.	unter anderem
ca.	circa
bzw.	beziehungsweise
bzgl.	bezüglich
et al.	et alii
i.e.	id est
evtl.	eventuell
inkl.	inklusive
n	Fallzahl
mg	Milligramm
g	Gramm
ml	Milliliter
dl	Deziliter
l	Liter
IE	Internationale Einheit
IU	International Unit
U	Unit
p.o.	per os
i.v.	Intravenös

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Ileokoloskopien 2004-2014.....	52
Abbildung 2: Anzahl der CED-Neudiagnosen 2004-2014	53
Abbildung 3: Krankheitsverlauf bei CED-U, bewertet nach PCDAI.	54
Abbildung 4: Krankheitsverlauf bei CED-U, bewertet nach PUCAI.	54
Abbildung 5: Krankheitsverlauf bei MC, bewertet nach PCDAI.	55
Abbildung 6: Krankheitsverlauf bei CU, bewertet nach PUCAI.....	56
Abbildung 7: Verläufe der PCDAI-Scores von CED-U und MC im Vergleich.....	57
Abbildung 8: Verläufe der PUCAI-Scores von CED-U und CU im Vergleich.	57
Abbildung 9: Boxplot Graphik der initialen CRP-Werte	58
Abbildung 10: Boxplot Graphik der initialen BSG-1-Stunden-Werte.....	59
Abbildung 11: Alpha-Glykoproteinwerte bei Diagnose	60
Abbildung 12: Albuminwerte bei Diagnose	61
Abbildung 13: Diagnostische Latenzzeit bis zur ersten histologischen CED- Diagnose	63

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CED-Inzidenzen weltweit (Im Wesentlichen pädiatrisch).....	22
Tabelle 2: LOD-Scores der untersuchten CED für den Genlocus 5q31-33 (30)...	24
Tabelle 3: Häufigste Symptome bei Erwachsenen-CED	29
Tabelle 4: Auftreten einer EIM in % (pädiatrische CED; 54).....	32
Tabelle 5: Endoskopische und histologische Befunde von MC und CU (9).....	34
Tabelle 6: Verlauf und Komplikationen pädiatrischer CED (55).....	37
Tabelle 7: Initiale Therapie pädiatrischer CED-Patientinnen und Patienten (69)..	38
Tabelle 8: Prinzipielle Therapiemöglichkeiten bei MC und CU (47).....	42
Tabelle 9: Inzidenz von CED-U bei Kindern und Erwachsenen.....	46
Tabelle 10: Prävalenz von CED-U je nach Altersgruppe (92, 97).....	47
Tabelle 11: Diagnostische Kriterien für Kinder mit unbehandelter Kolitis (57)	48
Tabelle 12: Häufigkeit der Leitsymptome in %	64
Tabelle 13: Häufigkeiten auffälliger MR-Befunde	65
Tabelle 14: Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen	65
Tabelle 15: Familienanamnese bezüglich CED	66
Tabelle 16: Remissionsinduktion je nach CED-Entität	67
Tabelle 17: Remissionserhaltung je nach CED-Entität.....	67
Tabelle 18: Weitere Therapien je nach CED-Entität.....	67
Tabelle 19: Endoskopische und histologische Befunde bei CED-U-Diagnose	69
Tabelle 20: Endoskopische und histologische Befunde bei MC-Diagnose.....	70
Tabelle 21: Endoskopische und histologische Befunde bei CU-Diagnose	71
Tabelle 22: Endoskopische und histologische Befunde bei CED-U und MC	72
Tabelle 23: Endoskopische und histologische Befunde bei CED-U und CU	72
Tabelle 24: Diagnoseänderung und Latenzzeit	73

1 Einleitung

Bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) handelt es sich um chronische Entzündungen des Verdauungstrakts mit abwechselnden Phasen von akuter Entzündung und inaktiver Phase (Remission). Ursprünglich waren CED unterteilt in zwei große Untergruppen, Morbus Crohn (MC) und Colitis Ulcerosa (CU; 1). Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten wurde CU erstmals 1923 (2) und MC erstmals 1969 (3) beschrieben. 1978 erschien noch eine dritte Bezeichnung für CED, ‚Indeterminate Colitis‘ (IC) in der Literatur (4). In deutschsprachigen Publikationen ist meist die Rede von ‚Chronisch Entzündlicher Darmerkrankung-unklassifiziert‘ (CED-U), ‚Unklassifizierter Chronisch Entzündlicher Darmerkrankung‘ (UCED) oder Colitis Indeterminata (CI). Diese Bezeichnungen werden trotz einiger Versuche, sie unterschiedlich zu definieren, in der Literatur synonym verwendet.

CED werden oft in der späten Kindheit oder im frühen Erwachsenenalter diagnostiziert. Etwa 25% der Neuerkrankungen treten in der Kindheit auf, der Rest im Laufe des Erwachsenenalters mit Erkrankungsgipfeln in der zweiten und dritten Lebensdekade (5).

1.1 Epidemiologie

1.1.1 Inzidenz und Prävalenz

Die Inzidenz einer Erkrankung wird definiert als die ‚Häufigkeit des Auftretens innerhalb eines bestimmten Zeitraums, bezogen auf eine bestimmte Personenanzahl‘ und wird als Inzidenzrate angegeben, i.e. Fälle pro 1000 Personenjahren (6). Je nach untersuchter Population ist die CED-Inzidenz sehr unterschiedlich und in den letzten Jahrzehnten auch kontinuierlich ansteigend, besonders jene von MC (7, 8).

Die höchsten CED-Inzidenzen wurden bisher in Europa und Nordamerika beobachtet (9). Die Ergebnisse unterschiedlicher Studien sind jedoch schwer miteinander zu vergleichen, da sie sich in Diagnosekriterien, Zeitperioden, Studienpopulation und Altersgruppen unterscheiden.

Prävalenz beschreibt den Anteil der aktuell an einer bestimmten Krankheit leidenden Menschen, bezogen auf die Gesamtbevölkerung und wird mit Fällen pro 100.000 Personen angegeben.

Auf der Suche nach Literatur zur Epidemiologie von CED stößt man hauptsächlich auf Artikel aus Nordamerika und Europa, wo derzeit auch die meisten Grundlagenarbeiten zu MC und CU erfolgen, wohl auch im Zusammenhang mit besonders hohen CED-Inzidenzen. Zu pädiatrischer CED gibt es weniger Publikationen als zu Erwachsenen-CED und nach Angaben über Inzidenz und Prävalenz von CED-U bzw. IBDU sucht man oft vergebens.

Zu Afrika, Asien und Australien gibt es die wenigsten epidemiologischen Daten pädiatrische CED betreffend, hier findet man eher nur Fallberichte.

Auch die Bezeichnungen ‚Chronische Entzündliche Darmerkrankung-unklassifiziert‘, ‚Colitis Indeterminata‘ und ‚unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung‘ werden je nach Belieben des jeweiligen Autors eingesetzt, ohne genau auf die Definition einzugehen. Im deutschen Schrifttum wird der Begriff ‚Chronisch Entzündliche Darmerkrankung-unklassifiziert‘ momentan am häufigsten gebraucht, weshalb wir aus Gründen der Übersichtlichkeit bei diesem Begriff bleiben.

Dieses Kapitel bietet einen kleinen Überblick über internationale epidemiologische Daten zu CED, allerdings ohne Anspruch auf Vollständigkeit, nicht zuletzt aufgrund der mangelnden Angaben zu ethnischer und geographischer Diversität und fehlender Langzeitanalysen der meisten Studien.

Mit dem Suchbegriff ‚Incidence IBD pediatric‘ erhält man im Dezember 2014 296 Ergebnisse. Fügt man diesem Begriff ‚USA‘ hinzu, so gibt es dafür 117 Treffer. Mit ‚Europe‘ sind es nur noch 59, mit ‚Asia‘ 22 und in Kombination mit ‚Africa‘ erhält man keine Ergebnisse. ‚Incidence pediatric IBD Australia‘ liefert nur 3 Ergebnisse. Dies zeigt deutlich, dass in der Regel mehr Daten aus Industriestaaten zur Verfügung stehen. Aus diesen Ländern gibt es folglich auch die meisten Studien zum Thema Pathogenese und Therapie der Erkrankung. Dabei ist aber die Studienpopulation meist auf die kaukasische Ethnizität beschränkt. Somit können die Ergebnisse nur mit Vorsicht auf andere ethnische Gruppen übertragen werden. Es bedarf weiterer umfassender Studien, um die Informationslücken in diesem Bereich zu füllen und eventuelle Unterschiede betreffend Krankheitsbild und Pathogenese zu erkennen. Schließlich inkludiert eine Hypothese zur multifaktoriellen Genese dieser Entitäten genetische Veränderungen.

Die meisten Studien stammen zudem aus großen Zentren, somit fallen sozial benachteiligte Kranke aus ihren Analysen heraus, da diese vor allem in den USA oft erschwerten Zugang zu spezialisierten Zentren haben.

1.1.2 Europa

1.1.2.1 Spanien

Der erste systematische Review, der die Inzidenz pädiatrischer CED in Spanien erfasst, wurde 2013 publiziert (10). Es wurden Daten aus 78 Zentren von 2107 Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren zusammengefasst (Zeitraum 1996-2009). Davon litten 1165 (55.3%) an MC, 788 (37.4%) an CU und 154 (7.3%) an CED-U. Während dieser 15 Jahre stieg die Inzidenz aller CED von 0.97 auf 2.8 (< 18 Jahre) an. Die Ergebnisse wurden mit einem zweiten Review zu den Jahren 1985-1995 verglichen (11) und somit die CED-Epidemiologie der letzten 25 Jahre zusammengefasst:

Von insgesamt 495 pädiatrischen Patientinnen und Patienten aus den Jahren 1985-1995 waren 278 (56.2%) mit MC, 198 (40%) mit CU und 19 (3.8%) mit CED-U diagnostiziert worden. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Diagnose lag für CU und MC zwischen 12.4 und 13.1, für CED-U allerdings bei 7.5 Jahren.

Der Vergleich mit den Fällen zwischen 1996-2009 zeigte signifikante Unterschiede mit häufigerem Vorkommen von CED-U, jüngerem Alter bei Diagnose und männlicher Prädominanz bei CED. Zudem wurde eine Zunahme der CED-Inzidenz vermerkt, mit einer Verzehnfachung der Inzidenz im untersuchten Zeitraum.

1.1.2.2 Ungarn

Eine landesweite Erhebung der pädiatrischen CED-Inzidenz durchgeführt in 27 Zentren inkludierte 420 CED-Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren (Zeitraum 2007-2009). Es wurde eine prospektive Analyse des Krankheitsverlaufs und eine erstmalige Inzidenzberechnung pädiatrischer CED der ungarischen Population durchgeführt. Die Inzidenzrate pädiatrischer CED betrug 7.48 (MC 4.72, CU 2.32, CED-U 0.45). Somit liegt die Inzidenz pädiatrischer CED in Ungarn im oberen Bereich der weltweiten Inzidenzen (12).

1.1.2.3 Island

In eine Studie aus zwei Zentren wurden 110 Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren mit CED-Diagnose inkludiert (Zeitraum 1950-2010). Hierbei wurden Daten zu CED-Inzidenz und Krankheitslokalisation gesammelt. Mittels zentralen Gesundheitsregisters erfolgte eine Analyse aller Patientinnen und Patienten aus den beiden CED-Zentren (13). Die Diagnosekriterien wurden vorab definiert, allerdings nur für MC und CU, CED-U wurde nicht berücksichtigt. Von den insgesamt 110 Kindern hatten 44 (40%) MC, 61 (55.5%) CU und 5 (4.5%) CED-U. Das mittlere Alter bei Diagnosestellung war 13.7. Zwischen 1980 und 2000 wurde eine deutliche Zunahme der Inzidenz von 1.2 auf 5.6 vermerkt. In den letzten 10 Jahren der Analyse, zwischen 2000 und 2010, wurde allerdings eine gleichbleibende Inzidenz verzeichnet.

1.1.2.4 Schweden

In Stockholm wurde die CED-Inzidenz bei Kindern und Jugendlichen ermittelt. Eingeschlossen wurden 133 Patientinnen und Patienten unter 16 Jahren (Zeitraum 2002-2007, 14). In den Jahren zuvor (1991-2001) war über einen Anstieg von CED in der Bevölkerung berichtet worden, besonders von MC. Von 133 Kindern mit CED wurden 96 (72%) Patientinnen und Patienten mit MC, 29 (22%) mit CU und 8 (6%) mit CED-U diagnostiziert. Es wurde eine Inzidenz von 12.8 berechnet (9.2 für MC und 2.8 für CU). Während des beobachteten Zeitraums war ein Anstieg der Inzidenz von CU, nicht aber von MC zu erkennen. Die höchste Inzidenz fand man bei Jugendlichen im Alter von 15-16 Jahren.

1.1.2.5 Slowenien

Um die Inzidenz und phänotypischen Charakteristika von CED bei Kindern in Nordostslowenien zu definieren, wurde eine retrospektive Analyse durchgeführt. Sie inkludierte 107 Kinder unter 18 Jahren (Zeitraum 2002-2010; 15). Die mittlere jährliche Inzidenz wurde mit 7.6 für alle CED, 4.6 für MC und 2.8 für CU berechnet. Die CED-Inzidenz stieg in den Jahren 2002-2010 von 5.7 auf 8.9, jene von MC von 3.9 auf 5.0 und jene von CU von 1.8 auf 3.4 an.

1.1.2.6 Steiermark

Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine Daten zur Epidemiologie ausschließlich pädiatrischer CED in Österreich. Die umfassendste Datenanalyse zu CED generell

betrifft die Steiermark (16). Sie ergab eine offensichtlich steigende CED-Inzidenz in dieser Region: Es wurden Daten von insgesamt 1527 Patientinnen und Patienten über einen Zeitraum von 11 Jahren (1997-2007) analysiert. Von diesen wurden 813 mit MC, 674 mit CU und 40 mit CED-U diagnostiziert. Die mittlere jährliche Inzidenz betrug bei MC 6.7 und bei CU 4.8. 8.5% der analysierten Patientinnen und Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose jünger als 18 Jahre.

Die Inzidenz nahm innerhalb dieser 11 Jahre deutlich zu. Außerdem wurde ein Unterschied der Inzidenz je nach ländlichen und städtischen Gebieten erkannt (MC 8.8 : 5.5, CU 5.8 : 4.0, Stadt : Land). Für CED-U wurden keine signifikanten Veränderungen der Inzidenz im beobachteten Zeitraum gefunden.

1.1.3 Nordamerika

1.1.3.1 CED bei hispanischen Kindern in Texas

Diese Studie ist eine der wenigen, die pädiatrische CED auf ethnische Unterschiede hin untersuchte. Es zeigten sich Abweichungen der CED-Verteilung und des Manifestationsalters zwischen Hispanics und anderen ethnischen Gruppen (17).

Am Texas Children's Hospital wurden 399 Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren, die mit CED diagnostiziert worden waren, auf Krankheitscharakteristika untersucht (Zeitraum 2004-2009). Zudem wurden sie mit kaukasischen, afroamerikanischen und ‚anderen‘ Patientinnen und Patienten verglichen in Bezug auf Demographie, Krankheitscharakteristika und initiale Therapie. Von den Patientinnen und Patienten waren 211 (52.9%) Weiße, 67 (16.8%) Afroamerikanerinnen und Afroamerikaner, 53 (13.3%) Hispanics und 68 (17%) ‚Andere‘. 246 (61.7%) litten an MC, 103 (25.8%) an CU und 50 (12.5%) an CED-U. Unter den Hispanics fand man den größten Anteil an Patientinnen und Patienten mit CU und CED-U. Außer unter Afroamerikanerinnen und Afroamerikanern waren in allen Gruppen Jungen häufiger betroffen als Mädchen. Keine/r der Hispanics hatte einen CED-Fall in der direkten Verwandtschaft. Sie wurden in jüngerem Alter mit CED diagnostiziert als die Vergleichsgruppen, berichteten aber von einem ähnlich langen Zeitraum vom Symptombeginn bis zur Diagnose. Der Erkrankungsgipfel befand sich zwischen 13 und 18 Jahren.

1.1.3.2 Langzeitbeobachtung von CED in den Vereinigten Staaten

Ein Review aus 2014 behandelte die ‚Herausforderung der Konzepterstellung zur Erhebung aussagekräftiger Daten zu CED in den Vereinigten Staaten‘ (18). Laut dieses Reviews sind folgende Gruppen in bisherigen Untersuchungen unterrepräsentiert:

- Amerikanische Ureinwohner
- Asiatische Amerikanerinnen und Amerikaner
- Immigrantinnen und Immigranten erster und zweiter Generation
- Hispanics
- Kinder
- Einwohner des südöstlichen Teils der USA

Die pädiatrische CED-Inzidenz wird in 3 Studien beschrieben (19-21) und ist dementsprechend nicht ausreichend untersucht. Laut Review mangelt es an der Erfassung von Patientinnen und Patienten unterschiedlicher geographischer Regionen und ethnischer Gruppen. Da die meisten Studien hauptsächlich weiße Populationen untersuchen, bleibt noch zu klären, ob diese Zahlen auch für andere ethnische Gruppen zutreffen.

Die pädiatrische CED-Inzidenz in den USA liegt für MC bei 4.8-6.6 und für CU bei 2.4-3.2 (19, 21). CED-U blieb in diesem Artikel unerwähnt, was wiederum die Dringlichkeit der näheren Befassung mit dieser Entität bestätigt. Die CED-Prävalenz betrug 40 für MC und 28 für CU (20). Auch hier beschränkten sich die Angaben auf eine weitgehend weiße Bevölkerung und nur bestimmte geographische Breiten.

1.1.4 Asien

1.1.4.1 China

Eine retrospektive Multizentrumsstudie aus Shanghai inkludierte 153 Fälle von CED und untersuchte CED-Inzidenz und Charakteristika in Kindheit und Adoleszenz (0-18 Jahre) im Zeitraum von 2000-2010 (22). 82 (53%) hatten MC, 71 (47%) CU. Die Geschlechterverteilung war 2.3:1, männlich zu weiblich. Die höchste Prävalenz wurde in der Altersgruppe der 10-14-Jährigen beobachtet. Die CED-Inzidenz der 0-14-Jährigen nahm im Zeitraum von 2000-2010 zu (0-0.6). Zur

Ursachenermittlung sind laut Autoren ‚nationale Studien mit Risikofaktorenevaluation‘ erforderlich.

1.1.4.2 Japan

In Japan wurde eine Studie mit 48.780 Patientinnen und Patienten zum Vergleich pädiatrischer und Erwachsenen-CED durchgeführt (Zeitraum 2003-2006; 23). Das Augenmerk lag auf Alter bei Diagnosestellung und Verlauf von Fällen, die zwischen 2003 und 2006 neu diagnostiziert wurden.

Insgesamt wurden 10.934 Patientinnen und Patienten mit MC und 37.846 mit CU eingeschlossen. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 10.6% der MC-Patientinnen und Patienten und 5.9% jener mit CU maximal 16 Jahre alt. Die Verteilung männlich zu weiblich betrug 2.6 bei Erwachsenen und 1.7 bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit MC. Bei CU gab es keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung. Pädiatrische Patientinnen und Patienten hatten öfter eine positive Familienanamnese.

In asiatischen Ländern wird von einer niedrigeren Inzidenz und Prävalenz von MC und CU ausgegangen. In dieser Studie ist die Rede davon, dass CU im asiatischen Raum häufiger vorkommt als MC, was auch die Analyse zeigte. Bei Kindern und Jugendlichen betrug die Rate CU:MC 2.7. Am häufigsten manifestierten sich CED bei japanischen Kindern und Jugendlichen nach dem 8.-10. Lebensjahr. Zur Inzidenz pädiatrischer CED wurden in diesem Artikel keine Angaben gemacht.

1.1.4.3 Kuwait

Eine retrospektive Studie untersuchte die CED-Epidemiologie von 130 Kindern und Jugendlichen zwischen 9 Monaten und 15 Jahren (Zeitraum 1998-2008; 24). Von den 130 in dieser Studie untersuchten Patientinnen und Patienten hatten 92 (71%) MC, 36 (28%) CU und 2 (1%) CED-U.

Bis vor kurzem waren CED laut dieser Studie eine seltene Erkrankung von Kindern und Jugendlichen. Die meisten Fälle von Diarrhö, die vor 1998 dokumentiert worden waren, seien infektiös bedingt gewesen. In den letzten Jahren war allerdings ein Anstieg der pädiatrischen CED-Inzidenz zu erkennen, mit einer Gesamtinzidenz von 2.16 zum Zeitpunkt der Studie.

1.1.4.4 Indien

Laut einer Studie aus 2009 mit nur 34 Kindern (Zeitraum 2000-2008) hätten pädiatrische Patientinnen und Patienten an der Gesamtprävalenz von CED einen Anteil von 7% (25). 23 (67.6%) litten an MC, 11 (32.4%) an CU.

1.1.4.5 Israel

Levi et al. ermittelten bei 953.684 Jugendlichen, die sich einer Gesundenuntersuchung unterzogen, die CED-Inzidenz (Zeitraum 1998-2010; 26). Das Durchschnittsalter betrug 17.3 Jahre. 2021 Jugendliche litten an CED (0.21% der untersuchten Population). Die Prävalenz von CED stieg von 149.4 auf 301 Fälle innerhalb dieser 13 Jahre an. Hoher sozialer Status, westliche Herkunft und männliches Geschlecht wurden als Risikofaktoren für die CED-Entstehung vermutet.

1.1.5 Australien

Aus einer retrospektiven Analyse aus Victoria aus 2003, der ersten über pädiatrische Epidemiologie von MC in Australien, geht hervor, dass es einen signifikanten Anstieg dieser Entität zu vermerken gab (7). Innerhalb von 31 Jahren wurden Daten von 351 Kindern und Jugendlichen mit MC gesammelt. Alle waren bei Diagnosestellung unter 16 Jahre alt, das Durchschnittsalter bei Diagnose betrug 11.14 Jahre (Zeitraum 1971-2001). Der Anstieg der Inzidenz war deutlich: 1971 betrug sie 0.128, im Jahr 2001 bereits 2.0.

Die Anzahl der Endoskopien stieg auch merklich an: in den 1970er Jahren lag der Anteil der untersuchten Patientinnen und Patienten bei 60%, in den 1990er Jahren schon bei 96%. Der vermehrte Einsatz von Endoskopien des oberen GIT ermöglichte die häufigere Diagnose einer Mitbeteiligung. Die bessere Verfügbarkeit und regelmäßige Durchführung von Endoskopien war möglicherweise auch ein Grund für die steigende CED-Inzidenz.

2010 wurde eine prospektive Studie zur CED-Inzidenz der gesamten australischen Bevölkerung initiiert (27): Aufgrund des ähnlichen Lebensstils und der genetischen Eigenschaften wurde angenommen, dass in Australien eine ähnliche Inzidenz und Prävalenz wie in westlichen Industrieländern zu erwarten ist.

In verschiedenen Krankenhäusern in Victoria und Melbourne wurden 76 neue Fälle von CED diagnostiziert (Zeitraum 2010-2011). Davon waren 45 (59.2%) MC, 29 (38.2%) CU und 2 (2.6%) CED-U. Die CED-Inzidenz betrug 29.4, jene von MC 17.4, von CU 11.2 und von CED-U 0.8. Mit diesen Inzidenzraten liegt Australien im oberen Bereich des internationalen Vergleichs.

Land	n	Zeitraum	Alter (Jahre)	MC	CU	CED-U	CED gesamt
Südost- Österreich	1527	1997-2007	3-87 (8.5% <18)	6.7	4.8		11.5
Island	110	1980 2000	0-16 0-16				1.2 5.6
Schweden	133		0-16	9.2	2.8		12.8
Slowenien	107	2002 2010	0-18 0-18	3.9 5.0	1.8 3.4		5.7 8.9
Spanien	2107	1985-1995 1996-2009	0-18 0-18				0.97 2.8
Ungarn	420		0-18	4.72	2.32	0.45	7.48
USA		2007 2013		4.8 6.6	2.4 3.2		
China	153	2010	0-18				0.6
Japan	16.802	1991		0.51	1.95		2.46
Kuwait	130	1998-2008	9 Monate- 15 Jahre				2.16
Australien	351	1971 2001	0-16	0.218 2.0			

Tabelle 1: CED-Inzidenzen weltweit (Im Wesentlichen pädiatrisch)

Die Betrachtung der verfügbaren Daten aus unterschiedlichen Ländern macht deutlich, dass die CED-Inzidenzen per se in den letzten 20 Jahren merklich angestiegen sind. Zum Verständnis dieser Entwicklung bedarf es ausführlicher Studien zur Pathogenese, u.a. auch Umweltfaktoren und Lebensstil betreffend. So spricht z.B. der Anstieg der Inzidenzen aus Ländern, die von starker ökonomischer Entwicklung betroffen sind, für die Hypothese des sogenannten ‚westlichen Lebensstils‘ als einem Risikofaktor für CED.

1.2 Geschlechterverteilung

Sauer et al. berichten in einem Review über die Verteilung von CED auf die Geschlechter (5). Im Erwachsenenalter sei diese ungefähr ausgeglichen. Laut aktueller Daten sind allerdings bei präpubertärem Krankheitsbeginn mehr Jungen als Mädchen von MC betroffen, in einem Verhältnis von ca. 1.5:1. Ob die hormonelle Umstellung in diesem Fall einen Einfluss auf die Erkrankung hat, ist ungeklärt (28). Bei CU gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern, Jungen und Mädchen sind gleichermaßen betroffen, CED-U wurde in diesem Artikel nicht berücksichtigt.

1.3 Pathogenese

Man vermutet u.a. genetische Prädisposition (positive Familienanamnese), Dysregulation der Immunantwort auf die Darmflora und unterschiedliche Umweltfaktoren als pathogenetische Faktoren von CED (5).

1.3.1 Genetische Komponente

Je früher die Krankheit auftritt, desto mehr scheint die genetische Prädisposition dabei eine Rolle zu spielen (5).

Vor allem für MC dürfte es einen Einfluss genetischer Prädisposition auf die Anfälligkeit für die Entwicklung der Krankheit geben. Gene, die für die Autophagie der Zelle kodieren, könnten die Entstehung von MC im Kindesalter beeinflussen (29). Bei einer Geschwisterstudie wurde ein Zusammenhang zwischen dem Genlokus ‚IBD5‘ auf Chromosom 5q31-33 mit dem Auftreten von MC vor dem 16. Lebensjahr hergestellt (siehe Tabelle 2). Besagter Genlokus kodiert für verschiedene Zytokine, Interleukine und für den Kolonie stimulierenden Faktor 2 (CSF 2). Betroffene Geschwister teilten sich dieses Gen in bis zu 70% (30).

Eine anderen Studie zeigte, dass ein größerer Teil (41.7%) der MC-Patientinnen und Patienten unter 11 Jahren Fälle von CED in der Verwandtschaft hatte als jene in der älteren Vergleichsgruppe (>11 Jahre, 19%, $p < 0.05$; 31).

CED	Anzahl untersuchter Familien	LOD Score
CED gesamt	171	2.4
CU	24	0.1
MC >16 Jahre	22	3.0
MC <16 Jahre	50	3.9

Tabelle 2: LOD-Scores der untersuchten CED für den Genlocus 5q31-33 (30)

Weitere Gene wie ‚Inflammatory Bowel Disease‘ 1 (IBD1), ‚Caspase Recruitment Domain 15‘ (CARD15) oder ‚Nucleotide-binding Oligomerization Domain 2‘ (NOD2) wurden mit MC bei Kindern in Verbindung gebracht, wobei IBD1 im Verdacht steht, bei sehr früh auftretendem MC eine Rolle zu spielen. Bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten gibt es mehr schwere Fälle von CED als bei Erwachsenen. Es wird vermutet, dass der Einfluss genetischer Faktoren zu einem schwerwiegenderen Krankheitsbild führt (32).

1.3.2 Umweltfaktoren

Als Risikofaktoren für MC und CU können genannt werden:

- Positive Familienanamnese für CED
- Entzündungen des GIT
- Rauchen, passiv oder aktiv
- Ekzem
- Konsum gesüßter Getränke („Softdrinks“)

Als protektive Faktoren gelten:

- Konsum von Gemüse und Vollkornprodukten
- Körperliche Aktivität

Über den Einfluss des Stillens von Säuglingen und Kleinkindern gibt es widersprüchliche Angaben als Risiko- beziehungsweise als protektiven Faktor für CED (33, 34).

1.3.3 Immunologische Komponente

Es wird vermutet, dass bei der Entstehung von CED eine überschießende Reaktion des Immunsystems auf die Bakterienflora und die Darmschleimhaut beteiligt ist (33). Das dem Darm assoziierte lymphatische Gewebe („Gut associated lymphoid tissue“; GALT) ist *das* intestinale Immunorgan und befindet sich in der Darmmukosa. Es setzt sich aus Zellen des angeborenen und erworbenen Immunsystems zusammen (35). Mit 70% enthält der menschliche Darm den größten Anteil von aktiven Immunzellen des Körpers (36). Am häufigsten sind T-Zellen, Plasmazellen, Makrophagen und dendritische Zellen vertreten (37). Dieses System wird durch komplexe Wechselwirkungen von regulatorischen Molekülen gesteuert. Im Darm von Gesunden besteht ein Gleichgewicht zwischen der Keimbesiedelung und dem Immunsystem. Bakterien und Immunzellen sind voneinander nur durch eine einfache Epithel- und eine Schleimschicht getrennt. Es besteht Toleranz der Immunzellen gegenüber der normalen Darmflora, gleichzeitig werden die Immunzellen allerdings aktiv, wenn sich pathogene Keime unter die gewohnten Bakterien mischen. Die genauen Mechanismen dieser Regulierung und weshalb das Immunsystem bei Patientinnen und Patienten mit CED überschießend reagiert, ist noch nicht im Detail geklärt. Es gibt aber einige Signalkaskaden, die intensiv erforscht werden (37).

So wird bei der Pathogenese von CED angenommen, dass diese Regulationsmechanismen des Immunsystems gestört sind und so die Entstehung von Entzündung erleichtert, bzw. die Hemmung der Entzündungskaskade beeinträchtigt ist (38).

1.3.4 Entstehung der Entzündungsreaktion

Als Stimulus für die Produktion von Immunmodulatoren und die dadurch verursachte Entzündungsreaktion dient vermutlich die Darmflora. Es werden für MC und CU unterschiedliche Mechanismen zur Entstehung der Entzündung diskutiert. Bei MC findet man in entzündlich veränderten Darmabschnitten vor allem T-Helferzellen und T-Helferzellen-17-Zytokine. Bei CU ist die Immunantwort weniger ausgeprägt, eine erhöhte Konzentration von Interleukinen (IL) wird jedoch vermutet.

In Abschnitten mit Gewebsschädigung sind bei CED-Patientinnen und Patienten Infiltrate mit aktivierten T-Lymphozyten nachweisbar. Ein Überschuss an Chemokinen, welche die T-Zellmigration fördern und ein langes Überleben der T-Zellen ermöglichen, fördert bei CED die Inflammation. Auf diesen Erkenntnissen beruht eine neue Therapieform, die diese Stimulatorenmoleküle selektiv blockieren und auf diesem Weg einen T-Zell-Überschuss verhindern soll. Momentan befindet sich diese Substanz allerdings noch in der Testphase.

Während bei MC Makrophagen große Mengen an Interleukin 12 (IL-12) produzieren, sind im Darm von CU-Patientinnen und Patienten die Interleukine 5 und 13, die T-Helferzellen aktivieren, vorherrschend. An IL-13 als potentiell Therapieziel für CU wird derzeit geforscht.

Leukotriene, freie Radikale und Chemokine sind von Fibroblasten und Endothelzellen produzierte Entzündungsmediatoren, die maßgeblich zur Entzündung und Gewebsschädigung beitragen. Diese Mediatoren sind im Darm von CED-Patientinnen und Patienten im Vergleich zu Gesunden deutlich erhöht (38).

1.3.5 Toleranz gegenüber Bakterien und Antigenen

Da sich im menschlichen Darm für das Überleben notwendige Bakterienpopulationen befinden, ist es essentiell, dass eine gewisse Toleranz gegenüber diesen nicht pathogenen Keimen besteht. Diese Toleranz wird u.a. durch bestimmte Moleküle vermittelt, produziert von Immun- und Epithelzellen des Darms, die aktivierte Immunzellen deaktivieren und eine Entzündungsreaktion verhindern (35).

Bei CED sind diese Mechanismen gestört, und somit ist die immunsuppressive Kapazität herabgesetzt. Die Wiederherstellung der Expression und Aktivität antiinflammatorischer Moleküle könnte in Zukunft verstärkt als Therapieansatz bei CED zum Einsatz kommen (37). Zu diesen Molekülen zählt unter anderem der von T-Regulatorzellen, Epithelzellen und Fibroblasten produzierte Faktor ‚Transforming Growth Factor beta‘ (TGF-beta). Dieser hemmt die Immunantwort der T-Helferzellen im Darm (39). Er ist sowohl im gesunden als auch im entzündlich veränderten Darm vorhanden. Aufgrund von Tiermodellen vermutet man, dass das Fehlen von TGF-beta zur Entstehung von Koliden führt (40). Es

ist allerdings nicht geklärt, ob im menschlichen Darm TGF-beta das Schlüsselmolekül im Rahmen der Supprimierung der T-Zell-Immunität ist (41).

Ein intrazelluläres, inhibitorisches Protein, ‚Smad7‘, steht in engem Zusammenhang mit der Signalkaskade, ausgelöst durch TGF-beta. Ist in einer T-Zelle Smad7 vorhanden, verhindert es die via TGF-beta vermittelte immunsuppressive Wirkung, wirkt also proinflammatorisch. In einer Studie mit CED-Patientinnen und Patienten fand man in T-Zellen eine Überexprimierung von Smad7 (42). Wird Smad7 allerdings ausgeschaltet, wie in in-vitro-Experimenten versucht, kann die Wirkung von TGF-beta wiederhergestellt werden (43).

Auch Interleukin 10 (IL-10) wurde in einem Tierversuchsmodell als maßgeblich für die Entzündungsprophylaxe erkannt, da Mäuse ohne IL-10 eine Kolitis entwickelten. Ob dieses Modell auf Menschen übertragbar ist, bleibt allerdings noch zu klären (44).

In einer genanalytischen Studie an Kindern und Jugendlichen mit CED wurden Monozyten im peripheren Blut untersucht. 4 von 9 Patientinnen und Patienten hatten nachweislich eine Mutation von Genen, die für Proteine kodieren, die IL-10-Rezeptoren bilden. Diese Mutation verhinderte laut dieser Studie IL-10-vermittelte Reaktionen. Zudem wurde eine erhöhte Sekretion von Tumornekrosefaktor-Alpha (TNF-Alpha) und anderer proinflammatorischer Zytokine der peripheren Monozyten gefunden. Dies wurde als ein fehlender negativer Rückkoppelungsmechanismus von IL-10 interpretiert. Als Folge dieses gestörten Mechanismus resultierte eine überschießende Entzündungsreaktion des Darmes (45).

1.3.6 Gestörte Barrierefunktion

Eine tragende Rolle in der Abwehr der für die Darmzellen schädlichen Bakterien spielt die Schleimschicht, produziert von den Becherzellen der Darmwand. Eine verringerte Anzahl von Becherzellen ist ein Hinweis auf eine gestörte Darmhomöostase und ist Teil des pathologischen Befundes bei CED (38). Zudem wird vermutet, dass bei CED die Barrierefunktion der Epithelzellen insuffizient ist und dadurch der Kontakt von Antigenen und immunaktiven Zellen erleichtert wird. Durch die resultierende Entzündung wird die Darmwand weiter geschädigt und die Kaskade der Inflammation weiter angefacht (37).

1.4 Klinische Entitäten

1.4.1 Klinische Manifestationen

Die klinischen Symptome bei Erstpräsentation einer pädiatrischen CED unterscheiden sich in der Häufigkeit des Auftretens von jenen erwachsener Patientinnen und Patienten.

Während bei Erwachsenen mit MC Gewichtsverlust, Abdominalschmerzen und Diarrhö häufig gleichzeitig auftreten, wiesen nur etwa 25% der 623 in einer Studie untersuchten pädiatrischen Fälle diese Kombination auf (46). Weniger als die Hälfte (45%) führte als Erstmanifestation die Kombination von Diarrhö und Gewichtsverlust an. Außerdem hatten 44% aller MC-Patientinnen und Patienten keine Diarrhö. Etwa 7% der gesamten MC-Patientinnen und Patienten litten entweder an Analabszessen, Fisteln oder Ulcera.

Viele junge Patientinnen und Patienten präsentieren untypische und unspezifische Symptome wie Unwohlsein und leichte Bauchschmerzen. Aber auch andere Symptome können auftreten, wie zum Beispiel Fieber, Wachstumsdefizit, Mangelernährung, Übelkeit und Erbrechen, psychiatrische Symptome, Arthropathien, Erythema Nodosum, sekundäre Amenorrhö, Verzögerung der Pubertät oder perianale Läsionen (9).

Es gibt vor allem bei MC einen negativen Zusammenhang zwischen der Dauer bis zur Diagnosestellung (=diagnostische Latenz) und dem Alter bei Auftreten der ersten Symptome. Dies lässt darauf schließen, dass die Merkmale insbesondere dieser CED bei jungen Patientinnen und Patienten schwieriger zu erkennen sind (46).

Symptome bei Erstmanifestation	MC (%)	CU (%)	CED-U (%)
Abdominalschmerzen	72	62	75
Gewichtsverlust	58	31	35
Diarrhö	56	74	78
Anorexie	25	6	13
Blutung	22	84	68
Analfistel	4.5	-	-
Abszess, Ulcus	2.1	-	-

Tabelle 3: Häufigste Symptome bei Erwachsenen-CED (46)

Wie sich eine CED präsentiert, hängt hauptsächlich von der Lokalisation und Ausprägung der Erkrankung ab (5).

1.4.2 Morbus Crohn

MC ist charakterisiert durch segmentale, transmurale Entzündung, die im gesamten GIT vorkommen kann (47). Selten manifestiert sich MC im Kindesalter mit Strikturen (4-25%) oder Perforationen (4-5%). Im Erwachsenenalter tritt dieser Fall häufiger ein. Bei Erwachsenen wird MC in fistelbildende, strikturierende und entzündliche Typen unterteilt (48), was bei Kindern nicht sinnvoll erscheint, da sich die Krankheit im Kindesalter meist mit rein entzündlichem Erscheinungsbild präsentiert (9). Im Vordergrund stehen Symptome wie Diarrhö und Abdominalschmerzen. Der ‚Pediatric Crohn’s Disease Activity Index‘ (PCDAI) unterteilt die Krankheitsaktivität in 3 Verlaufsformen: Schwer, mittelgradig und leicht. Dabei werden folgende Kriterien aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und unterschiedliche Laborparameter berücksichtigt (49, 50):

Anamnese:

- Abdominalschmerzen
- Anzahl flüssiger Stühle
- Körperliches Wohlbefinden

Körperliche Untersuchung:

- Palpation des Abdomens
- Perirektale Fisteln und Abszesse
- Extraintestinale Manifestationen
- Körpergröße und -gewicht

Laborparameter:

- Hämatokrit
- Albumin
- Blutsenkungsgeschwindigkeit

Für Hämatokrit und BSG werden maximal 5, für die restlichen Kriterien 0, 2.5, 5, bzw. 10 Punkte vergeben. Die Höhe der vergebenen Punkte korreliert mit der Krankheitsaktivität. Bei <10 Punkten spricht man von Remission, von 10-30 Punkten von milder, bei >30 Punkten von mäßiger bis starker Krankheitsaktivität mit einem Punktemaximum von 100 (51).

1.4.2.1 Ausbreitung und Verlauf

MC kann generell den gesamten Verdauungstrakt betreffen. Bei einer pädiatrischen Studie mit 273 Patientinnen und Patienten (28) waren bei Diagnose bei 50.5% sowohl Dünn- als auch Dickdarm betroffen. Das Kolon war in 36.3% und das Ileum in 5.9% beteiligt. Bei mehr als der Hälfte der Kinder (50.9%) erstreckte sich die Erkrankung auch bis in den oberen GIT (proximal des terminalen Ileums). In 39% der Fälle breitete sich die Entzündung innerhalb von 2 Jahren auf weitere Teile des GIT aus: In 48% war das Ileum und in 19.6% das Kolon betroffen. 24% der Patientinnen und Patienten entwickelten innerhalb von 4 Jahren Komplikationen wie Strikturen oder Penetrationen, zum Zeitpunkt der Diagnose war das nur bei 9% der Fall. Bei Kindern traten häufiger schwere Fälle, die das ganze Kolon betreffen, auf (43%). Bei Erwachsenen war die Erkrankung häufiger isoliert anzutreffen (in 31% auf Ileum, in 36% auf Kolon beschränkt). Die mittlere Dauer bis zur ersten Operation war bei Kindern länger (13.7 Jahre) als in der erwachsenen Vergleichsgruppe (7.8 Jahre; 28).

1.4.3 Colitis Ulcerosa

CU betrifft im Wesentlichen das Kolon. Bei der sogenannten ‚Backwash Ileitis‘ ist auch das Ileum betroffen. Es handelt sich um eine diffuse, auf die Mukosa begrenzte Entzündung, die sich proximal des Rektums ausbreitet (47).

Es besteht Verdacht auf CU bei folgenden Symptomen (52):

- Blutige Diarrhö
- Tenesmen
- Abdominalschmerzen
- Gewichtsverlust
- Müdigkeit
- Erbrechen

Für die Feststellung der initialen Krankheitsaktivität ist der Goldstandard die direkte Beurteilung der gastrointestinalen Mukosa durch Endoskopie und histologische Analyse. Um eine weniger invasive Form der Klassifizierung für Kinder auch für die Verlaufsbeurteilung zu entwickeln, wurde der ‚Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index‘ (PUCAI) entwickelt. Zu den Kriterien zählen unter anderem: Rektale Blutungen, Stuhlfrequenz, nächtliche Stühle, Abdominalschmerzen, Hämoglobin, abdominale Abwehrspannung, Stuhlkonsistenz, Albuminkonzentration, Einschränkung der körperlichen Aktivität und CRP. Für jedes Kriterium werden Punkte vergeben, daraus ergibt sich eine Gesamtpunkteanzahl von maximal 85. 0-10 Punkte bedeuten ‚keine‘, 10-30 ‚milde‘, 30-60 ‚mäßige‘ und >60 ‚starke‘ Krankheitsaktivität (53).

1.4.3.1 Ausbreitung und Verlauf

Bei Kindern und Jugendlichen präsentiert sich CU meist als Pankolitis (74.7-82%), nur wenige zeigen eine isolierte Proktitis. 46% der Kinder entwickelten im Verlauf der Erkrankung eine extensive Kolitis. Pädiatrische Patientinnen und Patienten bedürfen daher meist früher einer Kolektomie als jene im Erwachsenenalter (28).

1.4.4 Extraintestinale Manifestationen

Die Inzidenz der extraintestinalen Manifestationen (EIM) ist unabhängig von Art der CED, Alter bei Diagnosestellung und Ethnizität (54).

In einer Analyse von Abraham et al. (55) wurden in 2-23% der Fälle EIM angegeben. Am häufigsten betroffen waren Haut und Gelenke. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von EIM steigt mit der Dauer der Krankheit (Siehe Tabelle 4).

In einer Studie aus 2009 litten ca. 6% der pädiatrischen CED-Patientinnen und Patienten bereits vor der Diagnosestellung an EIM. Je älter das Kind bei Diagnosestellung war, desto wahrscheinlicher traten zuvor bereits EIM auf (54). Die häufigsten EIM waren Arthropathien (17-26%), Erythema Nodosum, Osteopenie, Osteoporose (15%) und Amenorrhö (46, 54). EIM können als zusätzliche Information nützlich sein, sind jedoch nicht ausreichend zur Unterscheidung der Entitäten.

Zeitpunkt nach Diagnose (Jahre)	Auftreten von EIM (%)
1	9
5	19
15	29

Tabelle 4: Auftreten einer EIM in % (pädiatrische CED; 54)

1.4.5 Endokrines System

CED beeinflussen das endokrine System und können im Kindesalter Auswirkungen auf Wachstum und Pubertät haben.

1.4.5.1 Wachstum

Besonders bei MC-Patientinnen und Patienten kann das Wachstum verzögert oder eingeschränkt sein. In einer Studie aus 2003 betrug der Prozentsatz von Kindern und Jugendlichen mit Wachstumsverzögerung zum Zeitpunkt der Diagnose 10-56%, beim follow-up immer noch 7-40%. Bei CU waren weniger Patientinnen und Patienten von Wachstumsstörungen betroffen: 0-10% zum Zeitpunkt der Diagnose, beim follow-up 0-17% (46, 56). Bei CED-U ist diese Folgeerscheinung nur wenig untersucht, in einer Studie wurde eine Wachstumsverzögerung bei 18% von insgesamt nur 17 CED-U-Patientinnen und Patienten beobachtet (55).

1.5 Diagnostik

Zwischen dem ersten Verdacht einer CED und der endgültigen Diagnosestellung müssen eine detaillierte Patientenanamnese erhoben, laborchemische und radiologische Untersuchungen, sowie Endoskopien mit Biopsien und histologischer Analyse durchgeführt werden (57).

1.5.1 Anamnese

Bei anhaltenden (>4 Wochen) bzw. wiederkehrenden (>2 Episoden in 6 Monaten) Symptomen wie Abdominalschmerzen, Diarrhö, rektalen Blutungen und Gewichtsverlust besteht der Verdacht auf eine CED. Dieser Verdacht wird bei einer positiven Familienanamnese verstärkt (9). Eine Studie aus 2008 fand bei 33.9% der Kinder mit CED weitere Fälle in der Familie (28).

1.5.2 Körperliche Untersuchung

Zur körperlichen Untersuchung zählen Bestimmung von Körpergröße und Gewicht, auch um im Weiteren den Verlauf zu dokumentieren, und eventuelle Wachstumsverzögerungen oder Mangelernährung zu erkennen. Blasse Haut und Schleimhäute können Hinweise auf eventuelle Anämie sein. Zusätzlich wird die Haut auf EIM wie Erythema Nodosum untersucht und die Lokalisationen der Läsionen dokumentiert. Die Untersuchung der Mundhöhle gibt Aufschluss über eventuelle Aphthen oder andere Schleimhautläsionen.

Bei der Palpation des Abdomens werden Spannungszustand, Resistenzen und Druckschmerzhaftigkeit untersucht. Die Analregion kann Fissuren, Fisteln und Abszesse aufweisen. Bei Gelenkschmerzen wird auf Zeichen von Arthritis (Schwellung, Rötung, Schmerzhaftigkeit) der Gelenke geachtet (9).

1.5.3 Endoskopische Untersuchungen

Bei Verdacht auf eine CED ist in allen Fällen eine Gastroduodenoskopie und Ileokoloskopie mit Biopsieentnahmen aller Abschnitte des inspizierten Verdauungstrakts (sowohl gesunde als auch entzündlich veränderte Schleimhautbezirke) indiziert (9). Die histologische Untersuchung dieser Biopsien ist wesentliches Diagnostikum zur Unterscheidung von MC und CU, außerdem dient die Endoskopie zur Beurteilung der Krankheitsausbreitung und -aktivität. Mit Ausnahme eindeutig zuordenbarer CU ist auch ein bildgebendes Verfahren zur

Dünndarmdarstellung durchzuführen. Die Diagnose einer CED-U kann erst nach vollständiger Durchführung aller diagnostischen Tests gestellt werden (57).

	Morbus Crohn	Colitis Ulcerosa
Endoskopie	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcera 	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcera
	<ul style="list-style-type: none"> • Pflastersteinrelief 	<ul style="list-style-type: none"> • Erythem
	<ul style="list-style-type: none"> • ‚Skip Lesions‘ 	<ul style="list-style-type: none"> • Verlust der vaskulären Zeichnung
	<ul style="list-style-type: none"> • Strikturen 	<ul style="list-style-type: none"> • Spontanblutungen
	<ul style="list-style-type: none"> • Fisteln 	<ul style="list-style-type: none"> • Pseudopolypen
	<ul style="list-style-type: none"> • Segmentale Entzündung 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierliche Entzündung des Kolons proximal des Rektums
	<ul style="list-style-type: none"> • Orale und/ oder perianale Läsionen 	
Histologie	<ul style="list-style-type: none"> • Submukosale/ transmurale Entzündung 	<ul style="list-style-type: none"> • Mukosabeteiligung
	<ul style="list-style-type: none"> • Ulcera, Kryptenuntergang, Kryptenabszesse 	<ul style="list-style-type: none"> • Kryptenabszesse
	<ul style="list-style-type: none"> • Granulombildung 	<ul style="list-style-type: none"> • Becherzellschwund
	<ul style="list-style-type: none"> • Fokale Veränderungen 	<ul style="list-style-type: none"> • Kontinuierlicher Befall
	<ul style="list-style-type: none"> • Fleckige Verteilung 	

Tabelle 5: Endoskopische und histologische Befunde von MC und CU (9)

Durch histologische Analyse multipler Biopsien können bis zu 66-75% aller neuen CED-Fälle korrekt zugeordnet werden. Mit zusätzlichen Daten aus Endoskopie und klinischem Erscheinungsbild gelingt die Diagnose im Großteil der Fälle. Je stärker jedoch die entzündliche Aktivität, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Fehldiagnose (bis zu 7 % der Endoskopien; 58).

1.5.3.1 Kapselendoskopie

Bei diesem diagnostischen Verfahren wird eine Kapsel, die eine Kamera enthält, geschluckt und wieder ausgeschieden (59).

Die Vorteile dieser Untersuchung sind:

- Fehlende Röntgenstrahlung
- Möglichkeit einer Beurteilung der Dünndarmschleimhaut (60)

Diese Untersuchung birgt allerdings auch Risiken und bringt Nachteile mit sich:

- Kapselretention bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit bekannter CED (61)
- Keine Möglichkeit der Gewebentnahme
- Notwendigkeit einer Kapselpositionierung via Gastroskopie bei jüngeren Patientinnen und Patienten (in Allgemeinnarkose)

1.5.4 Radiologische Untersuchungen

Bildgebende Verfahren sind zusätzliche Techniken für die CED-Diagnose und Verlaufskontrolle. So können Darmschlingen, die bei der Endoskopie nicht eingesehen werden, sichtbar gemacht und beurteilt werden. Auch für die Diagnose von EIM (Nephrolithiasis, Primär sklerosierende Cholangiitis, Sacroiliitis) sind diese bildgebenden Methoden hilfreich.

Vor allem für die Diagnose von MC, der den gesamten GIT befallen kann, ist Bildgebung essentiell (62).

Folgende Verfahren stehen zur Verfügung:

- Sonografie
- Computertomographie (CT) Enterographie/ Enteroklyse
- Magnetresonanztomographie (MR) Enterographie / Enteroklyse
- Barium Enteroklyse
- Dünndarmkontraströntgen

1.5.5 Laboruntersuchungen

1.5.5.1 Stuhluntersuchungen

Zum Ausschluss infektiöser Ursachen ist die wiederholte mikrobiologische Stuhlanalyse obligat (9). Calprotectin kann aus dem Stuhl als Entzündungsmarker bestimmt werden, es dient jedoch weniger der Unterscheidung der einzelnen CED-Entitäten. Es wird bei Verdacht auf CED bestimmt, anschließend folgen weitere Untersuchungen (Endoskopien) zur Diagnosefindung.

1.5.5.2 Serologische Untersuchungen

Bei Verdacht auf CED werden folgende Laboruntersuchungen als Standard empfohlen (9):

- Rotes und weißes Blutbild mit Differentialverteilung und Thrombozyten
- Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen
- Serumalbumin
- Alpha-Glykoprotein
- Harnstoff und Kreatinin
- Leberenzyme
- Eventuell Zöliakiescreening

Reduzierte Werte von Hämoglobin, erhöhte BSG, erhöhtes CRP sowie vermindertes Serumalbumin deuten auf eine CED hin (63). CRP ist ein besonders sensibler Marker für CED, vor allem für MC (64). Außerdem sind erhöhte Thrombozytenwerte ein aussagekräftiger Wert zur Unterscheidung von CED und infektiöser Darmerkrankung (65). Alpha-Glykoprotein (früher ‚Orosomukoid‘) zählt wie CRP zu den Akute-Phase-Proteinen. Es ist bei entzündlichen Geschehen erhöht und kann Aufschluss über die Aktivität der CED geben (66).

Serologische Marker wie ‚Perinukleäre Antineutrophile Antikörper‘ (P-ANCA) und ‚Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikörper‘ (ASCA) werden zur Unterscheidung von MC und CU herangezogen. ASCA deutet auf MC, P-ANCA auf CU hin. Jedoch beträgt ihre kombinierte Sensitivität 68% und ihre Spezifität 92%, sie schließen somit im Falle eines negativen Testergebnisses CED nicht aus (67, 68).

1.5.6 Alter bei Diagnosestellung

Eine Studie über pädiatrische CED aus dem Jahr 2003 (46) zeigte keinen signifikanten Altersunterschied zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome zwischen den einzelnen CED. Patientinnen und Patienten mit MC waren bei Diagnosestellung älter als jene mit CED-U, jedoch nicht älter als jene mit CU. Das Mittlere Alter bei Diagnose aller CED betrug 12.6 Jahre. 4% waren jünger als 5 Jahre, 17% zwischen 5 und 10 Jahre alt. Die Latenzzeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome und der Diagnosestellung betrug in etwa fünf Monate (46).

1.6 Verlauf und Komplikationen

Aus einer Zusammenfassung mehrerer Studien mit pädiatrischen CED-Patientinnen und Patienten wurden folgende Verläufe und Komplikationen erhoben (55):

	MC	CU	CED gesamt
Wachstumsdefizit	10-56%	0-10%	
Operationen	10-72%	-	
Kolektomie	-	0-50%	
Maligne Erkrankungen	6/18,270 PJ	8/18,115 PJ	
Todesfälle			63/39,719 PJ

Tabelle 6: Verlauf und Komplikationen pädiatrischer CED (55)

Bei MC sind die häufigsten Komplikationen Strikturen und Fisteln, bei CU hingegen Dysplasien bis hin zum Kolonkarzinom. Bei CU können außerdem Blutungen, toxisches Megakolon und Perforationen auftreten (47).

1.7 Therapie

Die Therapie pädiatrischer CED erfordert multidisziplinäre Zusammenarbeit von Spezialisten, wobei der Fokus auf der Entzündungskontrolle liegt. Zur Therapie gehören außerdem die Optimierung der Ernährung zur Gewährleistung adäquaten Wachstums, Verbesserung der Lebensqualität und Vermeidung krankheits- und therapieinduzierter Komplikationen (1). Die medikamentöse Therapie unterscheidet sich vom Prinzip her nur geringfügig von jener bei Erwachsenen (47).

	Alle CED (%)	MC (%)	CU (%)	CED-U (%)
Orale 5-Aminosalizylsäure (5-ASA)	69	62	79	81
Systemische Steroide	56	50	68	56
Ernährungstherapie	33	47	9	22
Metronidazol	12	15	6	14
Rektale Steroide	9	4	20	13
Azathioprin	6	5	8	7
Rektale 5-ASA	3	2	6	1
Operation	3	5	2	-
Cyclosporin	1	1	2	1

Tabelle 7: Initiale Therapie pädiatrischer CED-Patientinnen und Patienten (69)

Grundsätzlich unterscheidet man Remissionsinduktion in der aktiven Krankheitsphase und Remissionserhaltung bei inaktiver Entzündung zur Prävention einer neuerlichen akuten Phase.

1.7.1 Remissionsinduktion

1.7.1.1 Kortikosteroide

Zum ersten Mal wurde der Einsatz von Kortikosteroiden zur Remissionsinduktion bei CU im Jahre 1954 beschrieben (70). Steroide bilden die Grundlage der Remissionsinduktion bei mittelschwerer bis schwerer CU und MC. Bei Erwachsenen zeigten etwa 84% der Patientinnen und Patienten eine zumindest

teilweise Besserung der Symptome, und in etwa 49% konnte man nach einem Jahr noch eine Wirkung erkennen. Bei Kindern und Jugendlichen werden Kortikosteroide zur Remissionserhaltung aufgrund von Nebenwirkungen, insbesondere auch wegen der Gefahr einer Wachstumsretardierung nicht empfohlen (5).

1.7.1.2 Aminosalizylate

In der Therapie von CU haben Aminosalizylate einen fixen Platz sowohl für die Induktion als auch die Erhaltung der Remission eingenommen (71-73). In einer Studie wurde bei 213 pädiatrischen CU-Patientinnen und Patienten (<16 Jahre) innerhalb von 30 Tagen nach Diagnose eine Therapie mit 5-ASA initiiert. 115 erhielten zusätzlich Kortikosteroide. 86 (40%) waren beim follow-up nach einem Jahr in Remission und benötigten keine Kortikosteroide oder sonstigen Therapien (74).

Bei MC kommen Aminosalizylate nicht dauerhaft zum Einsatz, da es keinen Hinweis auf therapeutische Vorteile gibt. So war in einer placebokontrollierten cross-over Studie 5-ASA im Vergleich zu Placebo getestet worden, wobei die Wirkung von 5-ASA dem Placebo nicht überlegen war (75). Auch zur Remissionserhaltung bei MC wurden in einer Studie mit 122 pädiatrischen Patientinnen und Patienten keine deutlichen Effekte von Mesalazin gefunden (76). Da aber die Präparate relativ gut vertragen werden und ein recht günstiges Nebenwirkungsprofil haben, werden sie bei pädiatrischer CED nach wie vor eingesetzt, v.a. bei CU (5).

1.7.1.3 Antibiotika

Bei Verdacht auf bakterielle Superinfektion oder bei perianaler MC-Manifestation kommen auch Antibiotika zum Einsatz.

1.7.1.4 Ernährungstherapie

Unter Ernährungstherapie versteht man in diesem Zusammenhang die ausschließliche Verabreichung spezieller Flüssignahrung über einen Zeitraum von 6-8 Wochen hinweg. Bei ca. 80-85% der Kinder mit aktivem MC kann dadurch eine Remission erzielt werden. Praktisch gestaltet sich die Umsetzung dieser Therapie gelegentlich etwas schwierig aufgrund mangelnder Adhärenz der Kinder

und Eltern. Dennoch stellt sie den initialen Therapieversuch zur Remissionsinduktion bei pädiatrischem MC dar (77):

Eine Metaanalyse aus sechs Studien mit 192 MC-Patientinnen und Patienten, die einer Ernährungstherapie zugeführt wurden, und 160 Patientinnen und Patienten, behandelt mit Steroiden, ergab zunächst, dass die Remissionsinduktion von MC mit Steroiden erfolgreicher war als mit Ernährungstherapie (Odds Ratio 0.33; 95% Confidence Interval 0.21- 0.53). Nach dem Einschluss weiterer Abstracts, mit insgesamt 212 Patientinnen und Patienten mit Ernährungstherapie und 179 mit Steroidmedikation waren die Ergebnisse ähnlich (Odds Ratio 0.36; 95% Confidence Interval 0.23-0.56; 78). Letztlich geht aus einer noch aktuelleren Studie von 2014 hervor, dass bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten mit MC die ausschließliche Ernährungstherapie den Steroiden überlegen ist (79).

Eine Metaanalyse aus 2004 (80) fasst Ergebnisse aus 25 Studien zu intestinale Immunsystem, Ernährungstherapie und Entzündungsaktivität bei MC zusammen. Es zeigte sich, dass bei MC die Darmflora einen Einfluss auf die intestinale Entzündung zu haben scheint (81). Noch gibt es keinen Beweis für die Veränderung der Darmflora nach Ernährungstherapie, ein positiver Effekt auf Colitis bei Mäusen, behandelt mit Ernährungstherapie, wurde allerdings gezeigt (82). Der Einfluss von Ernährungstherapie auf das mukosale Immunsystem durch Veränderung des Darminhalts, sowohl bakteriell als auch nutritiv, besteht in der Veränderung der Genexpression und daraus folgender Alteration der mukosalen Immunantwort (83).

Auch zur Remissionserhaltung kann Ernährungstherapie hilfreich sein. Hierbei wurde die optimale Dauer der Ernährungstherapie aber noch nicht spezifiziert (84).

1.7.2 Remissionserhaltung

1.7.2.1 Immunmodulatoren

Aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts werden Immunmodulatoren wie 6-Mercaptopurin (6-MP) und Azathioprin (AZA) nicht zur Remissionsinduktion sondern nur nach erfolgreich induzierter Remission zu deren Erhaltung eingesetzt (5). Methotrexat wurde in einem Review als effektiv in der Remissionsinduktion bei MC bewertet (85). Nach erfolglosem Versuch der Remissionsinduktion mit Steroiden hat sich Methotrexat ebenfalls als wirksam erwiesen (86).

1.7.2.2 Tumornekrosefaktor (TNF) alpha Inhibitor Infliximab /

Remicade®

In einer großen Studie pädiatrischer MC-Patientinnen und Patienten ergab sich klare Wirksamkeit von Infliximab in der Induktion wie auch Remissionserhaltung. Die Rate des klinischen Ansprechens betrug 88%, 58.9% der Patientinnen und Patienten erreichten eine klinische Remission (87).

1.7.3 Morbus Crohn

Die Behandlung von MC im Kindesalter ist prinzipiell ähnlich dem Behandlungsschema für erwachsene Patientinnen und Patienten, wobei der Ernährungstherapie derzeit ein größerer Stellenwert zukommt (5).

1.7.3.1 Remissionsinduktion

- Ernährungstherapie
- Kortikosteroide
- TNF-Alpha Inhibitoren

1.7.3.2 Remissionserhaltung

- Immunmodulatoren (6-MP, AZA)
- Infliximab: Bei ausbleibendem Behandlungserfolg mit Immunmodulatoren

1.7.4 Colitis Ulcerosa

Auch die medikamentöse Behandlung pädiatrischer CU-Patientinnen und Patienten ist sehr ähnlich wie bei Erwachsenen. Aufgrund der höheren Inzidenz von Pankolitis bei CU im Kindesalter ist die Zeitspanne bis hin zur Operation kürzer als bei Erwachsenen. Eine aggressivere Therapie der CU ist in diesen Fällen erforderlich.

1.7.4.1 Remissionsinduktion

- Kortikosteroide: Nur als kurzzeitige Therapie aufgrund der Gefahr von Wachstumsverzögerungen
- Aminosalizylate: Bei milden Krankheitsverläufen

1.7.4.2 Remissionserhaltung

- Aminosalizylate
- Immunmodulatoren (6-MP, AZA)
- Infliximab: v.a. bei Versagen von Immunmodulatoren

1.7.4.3 Akute schwere Colitis

Hier kommen intravenöse Kortikosteroide und zusätzlich Antibiotika bei Verdacht auf Superinfektion zum Einsatz (47).

	MC	p.o.	CU	p.o.	i.v.	lokal
Remissions-induktion	• Ernährungs- therapie	x	• 5-ASA	x		x
	• Kortikosteroide	x	• Kortikosteroide	x		x
Remissions- erhaltung			• 5-ASA	x		x
1. Alternative	• AZA oder 6-MP • Methotrexat (bei AZA- Intoleranz)	x x	• AZA oder • 6-MP	x x		
2. Alternative	• Infliximab	x	• Cyclosporin A • Tacrolimus	x x	x	
Bei Versagen der konservativen Therapie			• Kolektomie			

Tabelle 8: Prinzipielle Therapiemöglichkeiten bei MC und CU (47)

1.7.5 Operative Therapie

MC kann im Gegensatz zu CU nicht durch einen operativen Eingriff geheilt werden, da MC den gesamten Verdauungstrakt befallen kann. CU ist nach einer Kolektomie geheilt, jedoch wird die Indikation zu dieser nur als letzter Ausweg bei Versagen aller konservativen Therapieversuche gestellt. In diesem Fall wird eine Kolektomie mit ileoanalem Pouch angestrebt.

Auch bei MC kann eine Resektion bei Therapieversagen sowie bei lokalen Komplikationen notwendig werden. Vor allem der Wachstumsfortschritt von Kindern und Jugendlichen, insbesondere mit MC, beeinflusst die Entscheidung über eine chirurgische Intervention (47).

1.8 Unterschiede chronisch entzündlicher Darmerkrankungen im Kindes- und Erwachsenenalter

1.8.1 Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa im Vergleich

Das Verhältnis von MC zu CU ist je nach Auftreten im Kindes- oder Erwachsenenalter unterschiedlich. Während Kinder häufiger an MC erkranken (2.8:1 MC:CU), ist bei Erwachsenen CU häufiger (0.85:1 MC:CU). Der Grund für diese Tatsache ist noch ungeklärt (5).

1.8.2 Lokalisation der Erkrankung

1.8.2.1 Morbus Crohn

Im Gegensatz zum Befallsmuster bei Erwachsenen, wo meist ausschließlich das terminale Ileum betroffen ist, zeigen Kinder häufiger einen gleichzeitigen Befall des terminalen Ileums und des Kolons, oder ausschließlich des Kolons. Während nur ca. 50% der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit MC im Laufe ihrer Erkrankung einen Kolonbefall erleiden, sind davon bis zu 80-90% der Kinder mit MC betroffen (28).

1.8.2.2 Colitis Ulcerosa

Auch bei CU unterscheidet sich die vorwiegende Lokalisation der Erkrankung bei Kindern und Erwachsenen. Die pädiatrische CU präsentiert sich häufiger als Pankolitis (80-90%), bei erwachsenen Patientinnen und Patienten ist häufiger eine Proktosigmoiditis zu finden (88). Ist ursprünglich keine Pankolitis vorhanden, entwickelt sich diese bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten oft im Verlauf der Erkrankung (28). Der Verlauf von CU im Kindesalter ist oft sehr aggressiv. Innerhalb von 10 Jahren werden etwa 40% der Kinder einer Kolektomie unterzogen. Tritt die Krankheit im Erwachsenenalter auf, werden durchschnittlich nur 20% der Patientinnen und Patienten kolektomiert (5).

1.9 Unterscheidung von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa

Die Klassifizierung der CED gestaltet sich oft schwierig, nicht zuletzt aufgrund atypischer Erscheinungsbilder, die vor allem im Kindesalter auftreten.

Die neuesten ‚Porto-Kriterien‘ der ‚European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition‘ (ESPGHAN) fassen die Klassifizierung von CED wie folgt zusammen (57):

‚Um eine CED zu klassifizieren muss man typische Merkmale von MC und CU erkennen, atypische Phänotypen identifizieren, welche trotzdem MC oder CU zugeordnet werden können, und dazu muss man über diese Faktoren Bescheid wissen, um sie der einen oder anderen Entität zuordnen zu können‘.

Die Unterscheidung zwischen MC und CU basiert auf einer Vielzahl klinischer Parameter und diagnostischer Untersuchungen.

Zu diesen zählen:

- Klinische Symptome
- Laborchemische Untersuchungen
- Radiologische Untersuchungen
- Endoskopische und histologische Untersuchungen

Außerdem spielt die mikro- und makroskopische Beurteilung von chirurgischen Biopsie- und Kolektomieproben eine entscheidende Rolle. Unterstützt wird die Diagnosestellung von den Ergebnissen humangenetischer Analysen (58). Dennoch kann in etwa 10-15% der Fälle keine definitive Diagnose gestellt werden.

Als Gründe für die Schwierigkeit der Diagnosestellung werden angegeben:

- Es sind Kriterien vorhanden, die sowohl für MC als auch für CU sprechen
- Das Untersuchungsmaterial weist weder typische Merkmale von MC noch von CU auf
- Es fehlen Informationen aufgrund ungenügender Untersuchung oder mangelhaften Biopsates

Nach bereits erfolgten Behandlungsversuchen wird als Grund für die schwierige Zuordenbarkeit der CED mit überlappenden Kriterien unter anderem die Verschleierung der Symptome durch lokale und systemische Steroidtherapie genannt. Wurde eine CED unklarer Entität bereits mit Steroiden behandelt, können in weiterer Folge fehlende Entzündung und fehlende Krankheitszeichen

die Diagnosestellung erschweren (58). Bei Präsentation einer fulminanten Erkrankung ist eine Unterscheidung der Entität besonders wichtig, da zum Beispiel bei MC ein ilealer Pouch mit analer Anastomose aufgrund des hohen Risikos fistulärer Inkontinenz, Pouchversagens oder anastomotischer Insuffizienz generell kontraindiziert ist. Auch bei CED-U-Patientinnen und Patienten mit MC-ähnlichen Merkmalen ist der ileo-anale Pouch öfter fehlerhaft und weist eine höhere Komplikationsrate auf (89). In einer Studie mit 235 CED-U-Patientinnen und Patienten traten bei 50% postoperative Komplikationen auf (38). Laut aktueller Porto Kriterien (57) gibt es Merkmale, die jeweils mit hoher Wahrscheinlichkeit CU oder MC zugeordnet werden können. Folgende Vorschläge zur Einteilung der CED wurden festgelegt:

- Kontinuierliche Entzündung der Kolonmukosa, gestörte Kryptenarchitektur ohne Dünndarmbeteiligung und fehlende Granulombildung sind charakteristisch für CU.
- Atypische Merkmale bei pädiatrischer CU sind Fehlen rektaler Entzündung, einzelne Ulcera des Magens und normale Kryptenarchitektur. Trotz atypischer Erscheinung sollte in diesen Fällen keine Änderung der Diagnose hin zu MC erfolgen, sondern die Krankheit weiter als CU behandelt werden.
- Patientinnen und Patienten mit fehlenden Anzeichen für CU und auf das Kolon beschränkter Entzündung sollen als MC eingestuft werden.
- CED-U soll bei Kolitis zur Anwendung kommen, wenn mehrere Symptome vorhanden sind, die weder typisch für MC noch für CU sind.

1.10 Unklassifizierte chronisch entzündliche Darmerkrankung

Bei der Erstbeschreibung im Jahre 1978 wurde CED-U definiert als pathologische Diagnose, die nach Kolektomie gestellt wurde, wenn aufgrund der Ergebnisse die CED weder MC noch CU eindeutig zugeordnet werden konnte (4). Seither wurde der Begriff, aus Mangel an Alternativen, sowohl für kolektomierte Patientinnen und Patienten verwendet, als auch für jene, die aufgrund der klinischen und sonstigen Befunde keiner Entität eindeutig zugeordnet werden konnten. Ein Autor unterteilte Patientinnen und Patienten mit unklassifizierter CED in die Gruppen ‚wahrscheinliche MC‘, ‚wahrscheinliche CU‘ und CED-U (90). 2005 forderten Silverberg et al. (91), dass die Diagnose von CED-U ausschließlich nach Kolektomien gestellt werden soll, wenn Merkmale von MC und CU gleichzeitig vorhanden sind. Diese Forderung wurde bisher allerdings noch nicht konsequent umgesetzt. Derzeit werden die Bezeichnungen CED-U, CI und UCED in Publikationen synonym gebraucht.

1.10.1 Epidemiologie

Diese Untergruppe betrifft in etwa 10% aller Patientinnen und Patienten mit CED. Kinder sind von dieser Erkrankung häufiger betroffen als Erwachsene (92). Bei Erwachsenen liegt der Anteil von CED-U an allen CED Diagnosen bei 3-6%, bei Kindern etwa bei 13-29% (92, 93). Da diese Entität noch unzureichend erforscht ist und außerdem die Diagnosekriterien nicht feststehen, liegen bisher nur wenige Daten zu Prävalenz und Inzidenz vor.

	Inzidenz	Prävalenz
Erwachsene (93)	1	3-7
Kinder:		
Nicholls et al. (94)	0.12-0.7	
Hassan et al. (95)	0.48	

Tabelle 9: Inzidenz von CED-U bei Kindern und Erwachsenen

In den letzten 33 Jahren war kein Rückgang in der Prävalenz dieser Erkrankung zu erkennen (96). Aufgrund des häufigeren Vorkommens von CED-U bei Kindern und Jugendlichen wird auch spekuliert, dass es sich dabei eventuell um jeweils frühe Formen von MC bzw. CU handelt (92). Je früher die CED auftritt, desto häufiger ist CED-U unter den Diagnosen vertreten.

Alter	n	Häufigkeit von CED-U
<5 Jahre	48	48% (97)
<15 Jahre	639	22-27% (97)
<18 Jahre	15.776	12.1% (92)
>18 Jahre	6.262	6% (92)

Tabelle 10: Prävalenz von CED-U je nach Altersgruppe (92, 97)

1.10.2 Klinische Symptome

Bei CED-U entspricht das Befallsmuster einer Mischung aus MC und CU. CED-U-Patientinnen und Patienten ähneln hinsichtlich ihrer Symptome jenen mit CU mehr als jenen mit MC, der Verlauf der Erkrankung scheint aber vergleichsweise schwerwiegender zu sein als bei CU-Patientinnen und Patienten (94).

1.10.3 Diagnostik

Seit 2005 ist CED-U Teil des ‚International Classification of Diseases‘ (ICD) Kataloges (96). Laut aktueller ‚Porto-Kriterien‘ gilt eine CED als unklassifiziert, wenn sie auf das Kolon beschränkt ist und nach Ausreizung aller diagnostischer Mittel keine Zuordnung zu CU oder MC erfolgen kann.

Als Hilfestellung wurde von der Porto Arbeitsgruppe der ESPGHAN eine Tabelle mit Kriterien erstellt, welche die Diagnose einer CED-U erleichtern sollen. Zu besonderer Vorsicht wird bei der Diagnose von sehr jungen Patientinnen und Patienten (<5 Jahre) geraten, da sich im Verlauf der Erkrankung oft doch eine sichere CU oder ein MC herauskristallisieren kann.

Wahrscheinlichkeit des Auftretens bei CU	Merkmal	Diagnostischer Hinweis
Klasse 1: <u>Keine</u> Anzeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Granulome im GIT • Tiefe Ulzerationen • Pflastersteinrelief • Dünndarmstenosen • Fistelbildung • ‚Skip Lesions‘ • Entzündlich veränderte anale Hautfalten 	Diagnose: MC
Klasse 2: <u>Selten</u> (<5%)	<ul style="list-style-type: none"> • Wachstumsverzögerung • Entzündung proximal > distal • Rektum ausgespart • Transmurale Entzündung ohne schwere Kolitis • Duodenale oder ösophageale Ulcera • Positive ASCA + negative P-ANCA 	Wenn mindestens 2 Kriterien vorhanden: CED-U
Klasse 3: <u>Ungewöhnlich</u> (5-10%)	<ul style="list-style-type: none"> • Aphthöse Ulzerationen in Kolon oder oberem GIT • Nichtblutige Diarrhö • Fokal aktive Kolitis aus mehr als einer Biopsie • Chronische Duodenitis 	Wenn mindestens 2-3 Kriterien vorhanden: CED-U

Tabelle 11: Diagnostische Kriterien für Kinder mit unbehandelter Kolitis (57)

Die Diagnose einer CED-U sollte nur gestellt werden, nachdem folgende Untersuchungen abgeschlossen sind:

- Ösophagogastroduodenoskopie
- Ileokoloskopie

Die Diagnose wird nach histologischer Untersuchung der Biopsien aus den Endoskopien gestellt. Laut aktueller Porto Kriterien sind bei CED-U Zeichen akuter und chronischer Entzündung mit Veränderungen der Schleimhautarchitektur vorhanden. Die Entzündung ist begrenzt auf das Kolon und es dürfen weder Zeichen allergischer Kolitis noch pathologische Dünndarmveränderungen vorhanden und das Krankheitsbild weder MC noch CU zuordenbar sein (57). Von Romano et al. wurden im Jahre 2008 fünf Kriterien aufgestellt, um CED-U bei Kindern zu definieren (98) :

- Abdominalschmerzen, blutige Diarrhö, Gewichtsverlust
- Endoskopisch makroskopische Erosionen und Ulcera im Kolon
- Pankolitis ohne rektale Beteiligung
- Früher Beginn („early onset“)
- Diffuse, transmukosale Zunahme von Lamina-Propria-Zellen und fleckförmige Ausbreitung der Entzündung

1.10.4 Therapie

1.10.4.1 Medikamentöse Therapie

Für CED-U gibt es keine prospektiven Studien zur medikamentösen Therapie. Sie besteht derzeit aus Standardtherapeutika für CU (96):

- 5-ASA
- Kortikosteroide
- AZA / 6-MP
- TNF-Alpha Inhibitoren

1.10.4.2 Operative Therapie

Es gibt momentan keine Empfehlungen zur operativen Therapie von CED-U. Studien zeigen, dass bei Patientinnen und Patienten, die einer Proktokolektomie unterzogen werden und einen ilealen Pouch mit Analanastomose erhalten, öfter Komplikationen auftreten als bei jenen mit CU (96).

1.11 Unterschiede zu MC und CU

Mithilfe der Bestimmung von ‚Anti-Saccharomyces Cerevisiae Antikörpern‘ (ASCA) und ‚Perinukleären Anti-zytoplasmatischen Antikörpern‘ (P-ANCA) kann CED-U in vielen Fällen von MC und CU unterschieden werden. Einige Patientinnen und Patienten mit CED-U entwickeln im Laufe der Zeit CU oder MC, dennoch bleiben viele Patientinnen und Patienten keiner dieser beiden anderen Entitäten zuordenbar (99).

Eine Studie aus 2012 beschreibt eine Genanalyse zur Unterscheidung von MC, CU und CED-U. Von den 20 untersuchten CED-U-Patientinnen und Patienten wurden nach der Analyse jeweils fünf mit CU oder MC diagnostiziert, zehn blieben unklassifiziert. Von der Gruppe der unklassifizierten Patientinnen und Patienten fand man in sieben Fällen Übereinstimmungen mit MC und in zwei weiteren Ähnlichkeiten mit CU (100).

Bei der Diagnosestellung sollten stets alle Aspekte inklusive Anamnese, klinische Symptomatik, histologische Befunde, Laborparameter und gegebenenfalls genetische Analysen für die Diagnosestellung herangezogen werden. Der klinische Verlauf und Reevaluierungen können bei anfangs unklarer Entität letztlich Aufschluss über eine sich entwickelnde CED geben.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

Die benötigten Patientinnen- und Patientendaten wurden aus dem Daten-Verwaltungsprogramm ‚openMEDOCS‘ erhoben.

Von Relevanz waren hierbei Symptome bei Erstpräsentation, Befunde von Ösophagogastroduodenoskopien und Ileokolonoskopien, sowie laborchemische Untersuchungen (CRP, BSG, Calprotectin, Alpha-Glykoprotein, Hämatokrit, Hämoglobin, Albumin, CARD 15, ANCA), Ergebnisse mikrobiologischer Analysen (Stuhlkulturen), radiologische Befunde (Sonografien, Bildgebung des Dünndarms) und Verlauf der CED mit den jeweiligen Aktivitätsindices.

2.2 Datenauswertung

Die gesammelten Daten wurden mit Microsoft Excel und dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet, in Tabellenform und als Graphiken dargestellt.

2.3 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte mittels PubMed, der Zeitraum der Recherche erstreckte sich von Jänner bis Dezember 2014.

2.4 Ethikvotum

Es liegt für die Verwendung der Daten ein positives Votum der Ethikkommission vor (EK-Nummer: 17-062 ex 05/06).

3 Ergebnisse - Resultate

In den Jahren 2004 bis 2014 wurden am GPGE-Weiterbildungszentrum für Pädiatrische Gastroenterologie, Hepatologie und Ernährung der Universitäts-Kinderklinik der Medizinischen Universität Graz bei 318 Patientinnen und Patienten insgesamt 376 Ileokoloskopien durchgeführt. Es wurden 126 neue CED-Diagnosen gestellt. Von diesen waren 63 MC-Diagnosen (27 weiblich, 36 männlich) und 43 CU-Diagnosen (19 weiblich, 24 männlich). Bei 20/126 handelte es sich um CED-U, mit der Verteilung weiblich: männlich 1:1. 2014 wurden 13 neue CED-Diagnosen gestellt (8 CU, 4 MC, 1 CED-U).

Das Einzugsgebiet erstreckt sich mit Ausnahme der Kinderabteilung des LKH Leoben, an welcher auch CED mit mildereren Verläufen betreut werden, über die gesamte Steiermark und die angrenzenden Bundesländer (vor allem Teile Kärntens und des Burgenlandes). Zudem sind mehrere ausländische Patientinnen und Patienten in Betreuung, wie zum Beispiel aus Serbien.

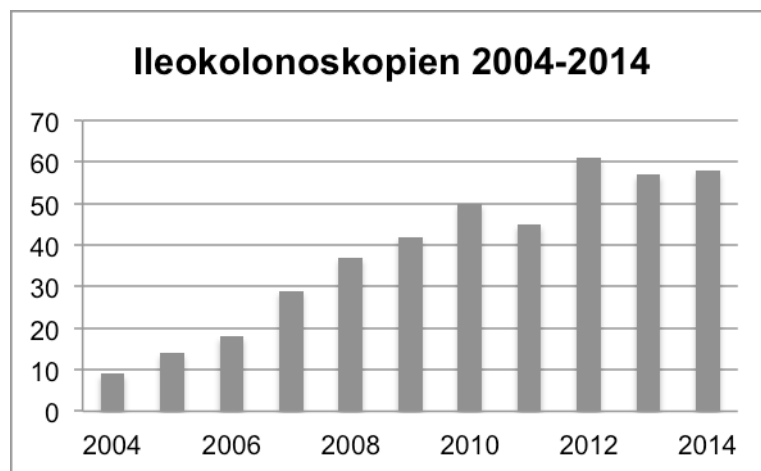


Abbildung 1: Anzahl der Ileokoloskopien 2004-2014

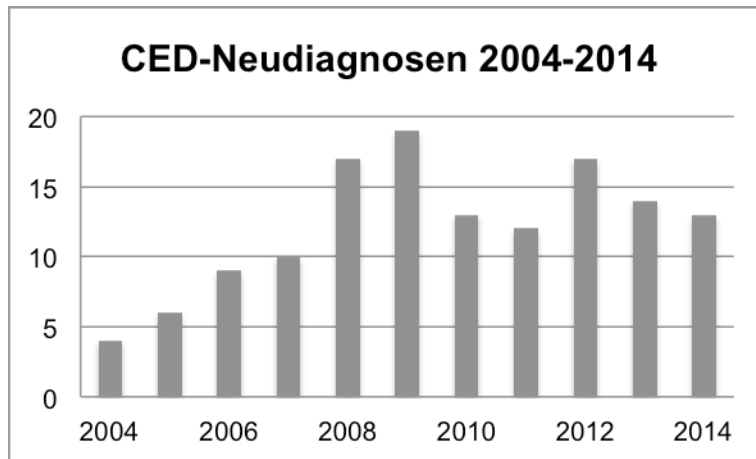


Abbildung 2: Anzahl der CED-Neudiagnosen 2004-2014

Mit der steigenden Zahl der Ileokoloskopien stieg seit 2007 die Anzahl der Neudiagnosen von CED. Im Rahmen der Diplomarbeit wurde besonderes Augenmerk auf die CED-U-Diagnosen gelegt und auf jene Patientinnen und Patienten, bei denen die ursprüngliche Diagnose im Verlauf geändert wurde.

Es wurden 15 Fälle von CED-U bzw. Diagnoseänderung mit je einem Fall von MC und CU nach Alter und Geschlecht ‚gematched‘ und in Bezug auf Alter bei Erstdiagnose, diagnostische Latenzzeit, Laborparameter und Verlauf der Erkrankung verglichen.

3.1 Verlauf der CED nach PCDAI und PUCAI

3.1.1 Chronisch Entzündliche Darmerkrankung- unklassifiziert

Bei den 15 Fällen von ursprünglich nicht zuordenbarer Kolitis (CED-U) wurde in 6 Fällen der Verlauf mittels PCDAI, in 9 Fällen mittels PUCAI bewertet.

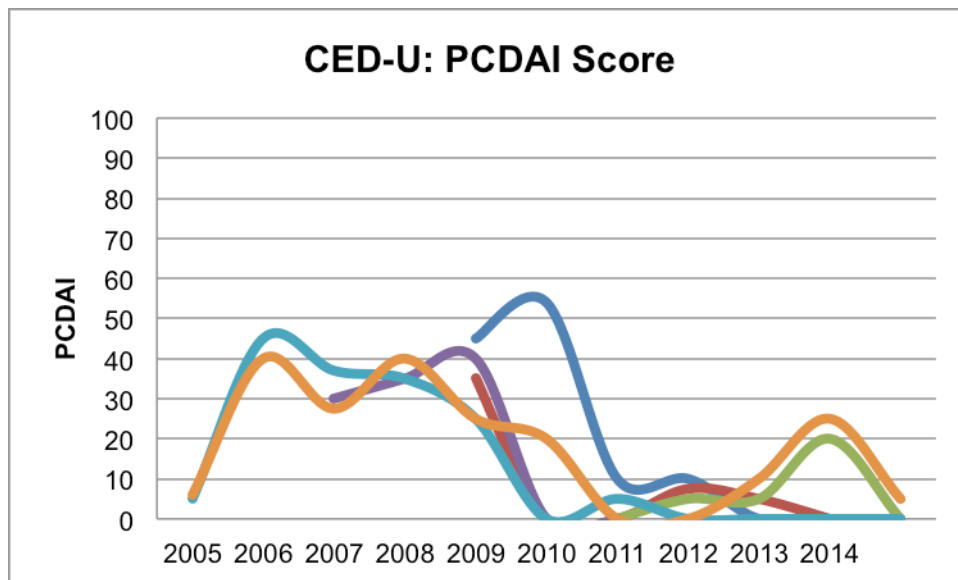


Abbildung 3: Krankheitsverlauf bei CED-U, bewertet nach PCDAI.

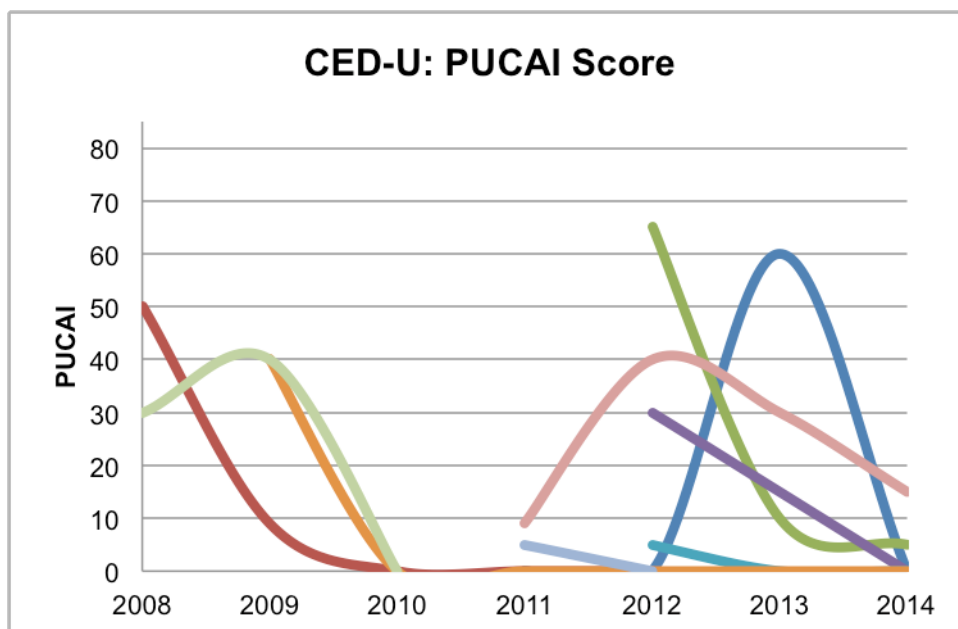


Abbildung 4: Krankheitsverlauf bei CED-U, bewertet nach PUCAI.

Der Krankheitsverlauf der CED-U-Patientinnen und Patienten zeigte einen deutlichen Rückgang der Aktivität im Zuge der Behandlung. Nur bei einem

Patienten war zum Zeitpunkt der Analyse keine vollständige Remission eingetreten.

3.1.2 Morbus Crohn

Von den 15 analysierten Fällen von Morbus Crohn lagen bei 14 Patientinnen und Patienten über längere Zeiträume Verlaufsdokumentation inklusive PCDAI vor. Von einem Patienten wurden nach Diagnosestellung keine Verlaufskontrollen an unserer Institution durchgeführt, weshalb dieser nicht in den Vergleich der Verläufe miteinbezogen wurde.

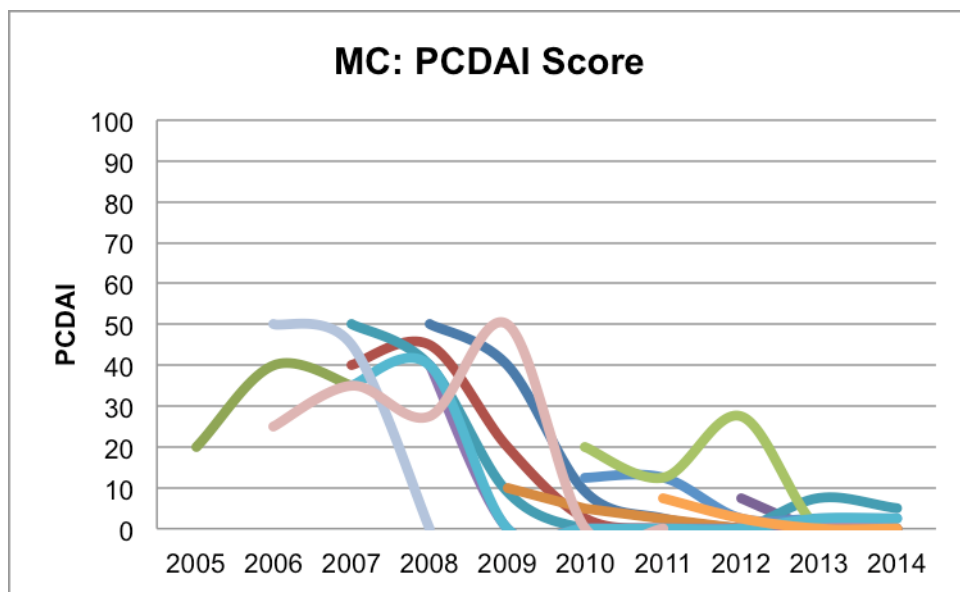


Abbildung 5: Krankheitsverlauf bei MC, bewertet nach PCDAI.

100% der MC-Patientinnen und Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse laut PCDAI Score in klinischer Remission.

3.1.3 Colitis Ulcerosa

Von 15 CU-Patientinnen und Patienten wurden 10 Verläufe nach dem PUCAI System bewertet. Die verbleibenden 5 waren nach dem PCDAI Score bewertet worden, da sie vor 2008 diagnostiziert worden waren und der PUCAI zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung stand.

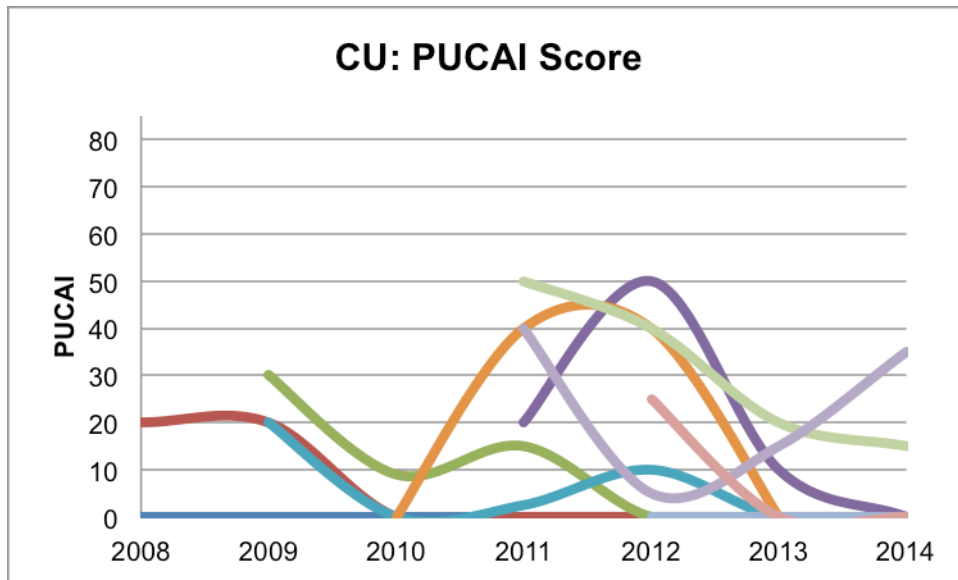


Abbildung 6: Krankheitsverlauf bei CU, bewertet nach PUCAI.

Bei 8 Patientinnen und Patienten wurde klinische Remission erreicht, 2 befanden sich bei Abschluss der Datensammlung im akuten Schub. Von den 5 CU-Patientinnen und Patienten, deren Verlauf mittels PCDAI-Score beurteilt wurde, befanden sich alle bei der letzten Kontrolle in Remission.

3.1.4 PCDAI Score

Im Vergleich: Die Verläufe von Patientinnen und Patienten mit CED-U und MC, bewertet nach dem PCDAI Score:

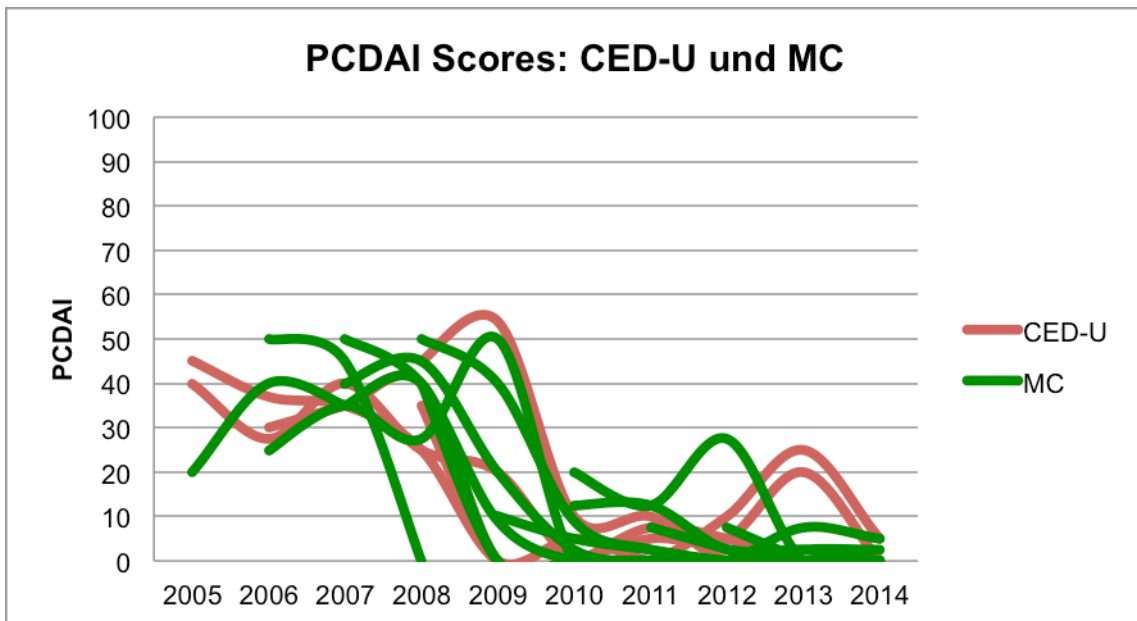


Abbildung 7: Verläufe der PCDAI-Scores von CED-U und MC im Vergleich.

Alle Patientinnen und Patienten, deren Verlauf mit PCDAI bewertet wurde, befanden sich bei der letzten Kontrolle in Remission.

3.1.5 PUCAI Score

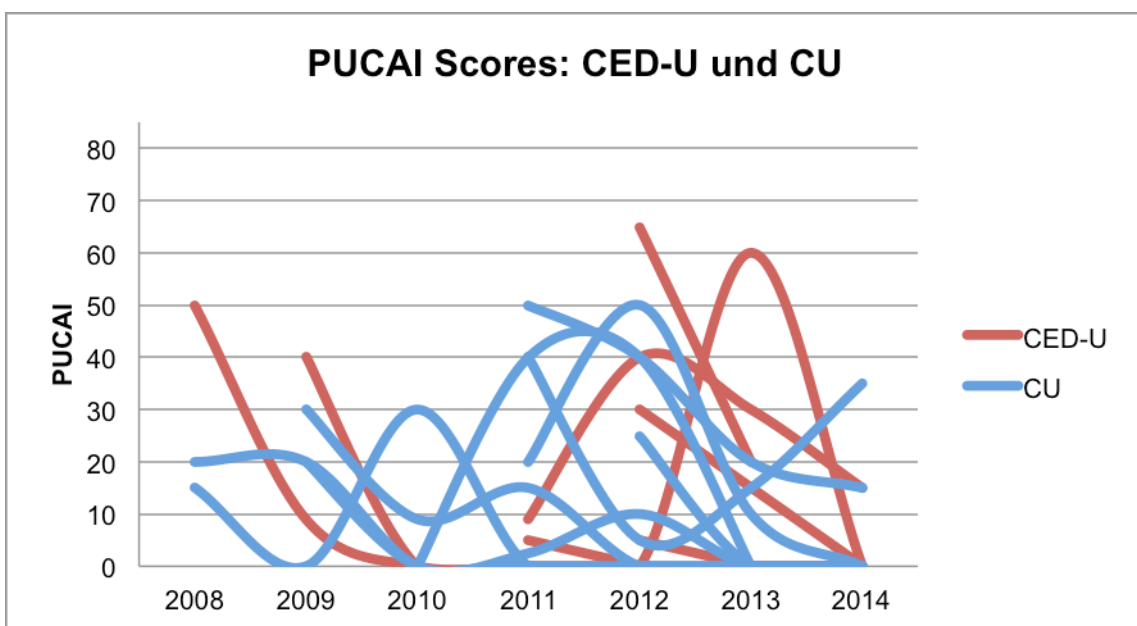


Abbildung 8: Verläufe der PUCAI-Scores von CED-U und CU im Vergleich.

Bis auf 3 CED-U- und CU-Patientinnen und Patienten befanden sich alle in Remission.

3.2 Laborparameter

Vor dem Hintergrund, dass CRP, BSG, Albumin, Hämatokrit, Hämoglobin und Alpha-Glykoprotein für die Aktivitätsindices herangezogen werden, wurden diese ebenso wie weitere CED-relevante Parameter wie Calprotectin und Autoantikörper eigens analysiert.

3.2.1 CRP

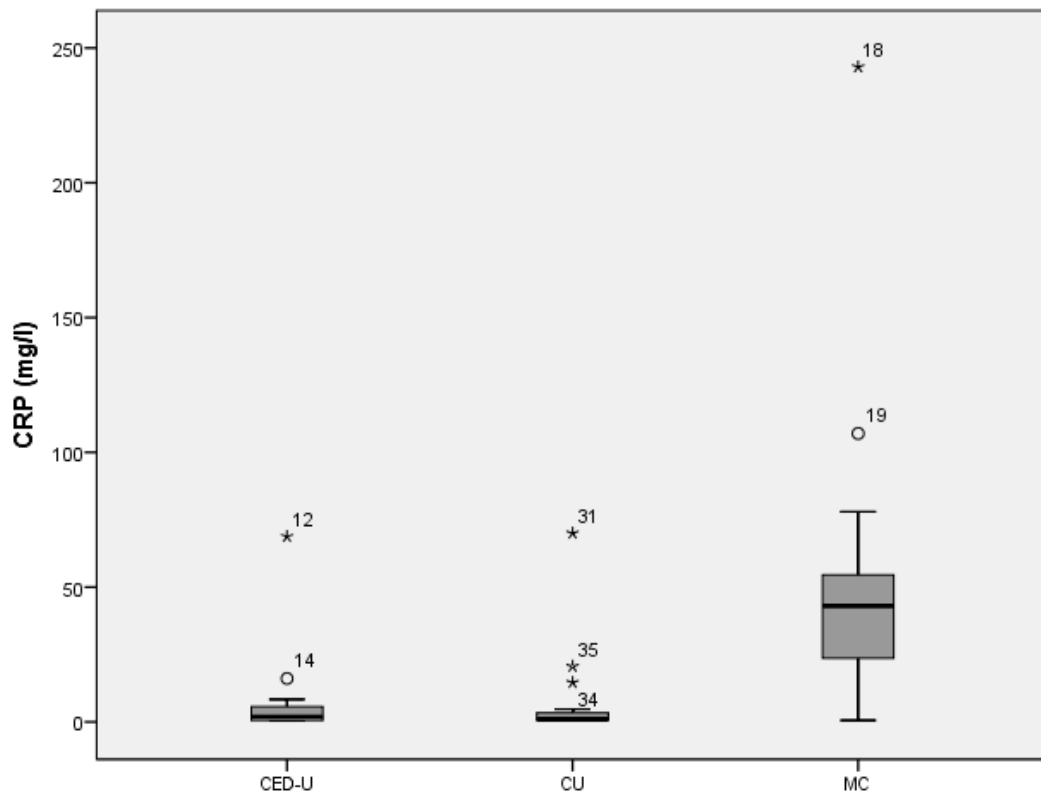


Abbildung 9: Boxplot Graphik der initialen CRP-Werte

Die Analyse ergab statistisch signifikant unterschiedliche CRP-Werte der CED-U- und MC-Gruppe ($p=0.008$), aber keine signifikanten Unterschiede beim Vergleich der CED-U- und CU-Gruppe ($p=0.968$).

3.2.2 BSG

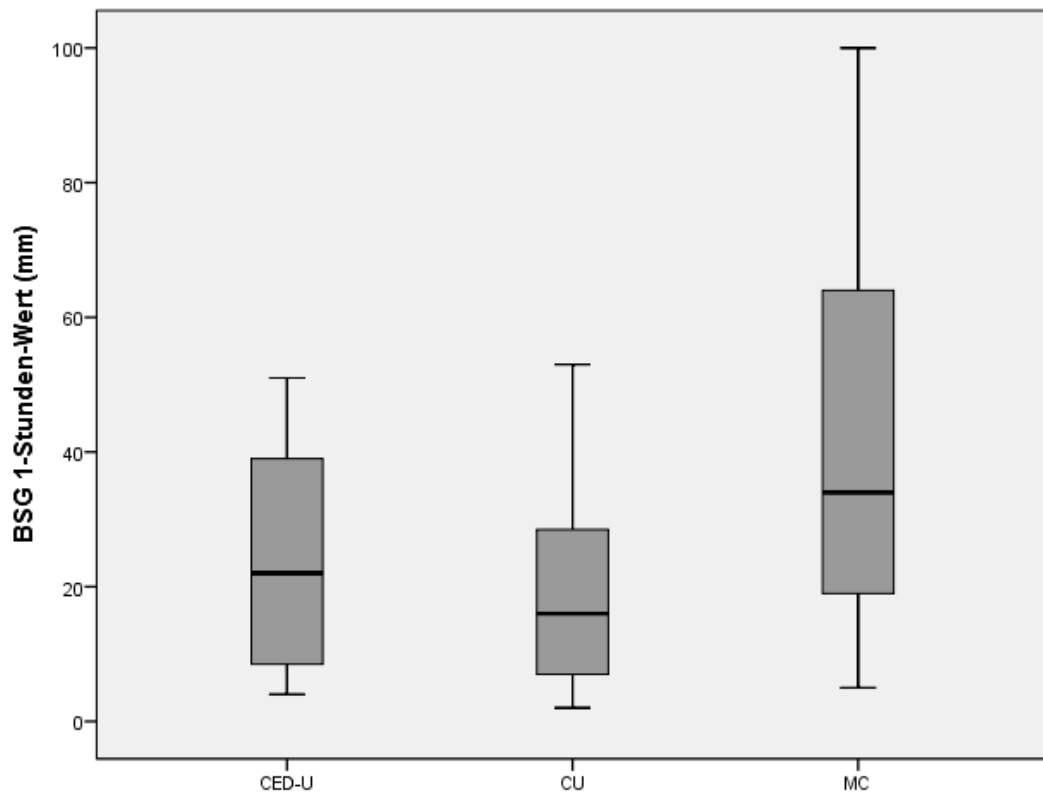


Abbildung 10: Boxplot Graphik der initialen BSG-1-Stunden-Werte

Die Analyse ergab signifikante Unterschiede der BSG-Werte der CED-U- und der MC-Gruppe ($p=0.041$), jedoch keine beim Vergleich von CED-U- und CU-Gruppe ($p=0.513$).

3.2.3 Calprotectin

Die drei Gruppen CED-U, MC und CU zeigten im Vergleich unterschiedliche Anteile hoch positiver Calprotectinwerte: In 7/15 Fällen der CED-U-Gruppe lag der Wert bei $>1000\mu\text{g/g}$, was bei CU in 4/15 und bei MC in 2/15 Fällen zutraf. Die Unterschiede der analysierten Werte waren jedoch nicht signifikant ($p=0.972$ für CED-U und MC und $p=0.251$ für CED-U und CU).

3.2.4 Alpha-Glykoprotein

Der Normbereich von Alpha-Glykoprotein liegt zwischen 0.4-1.2 g/l.

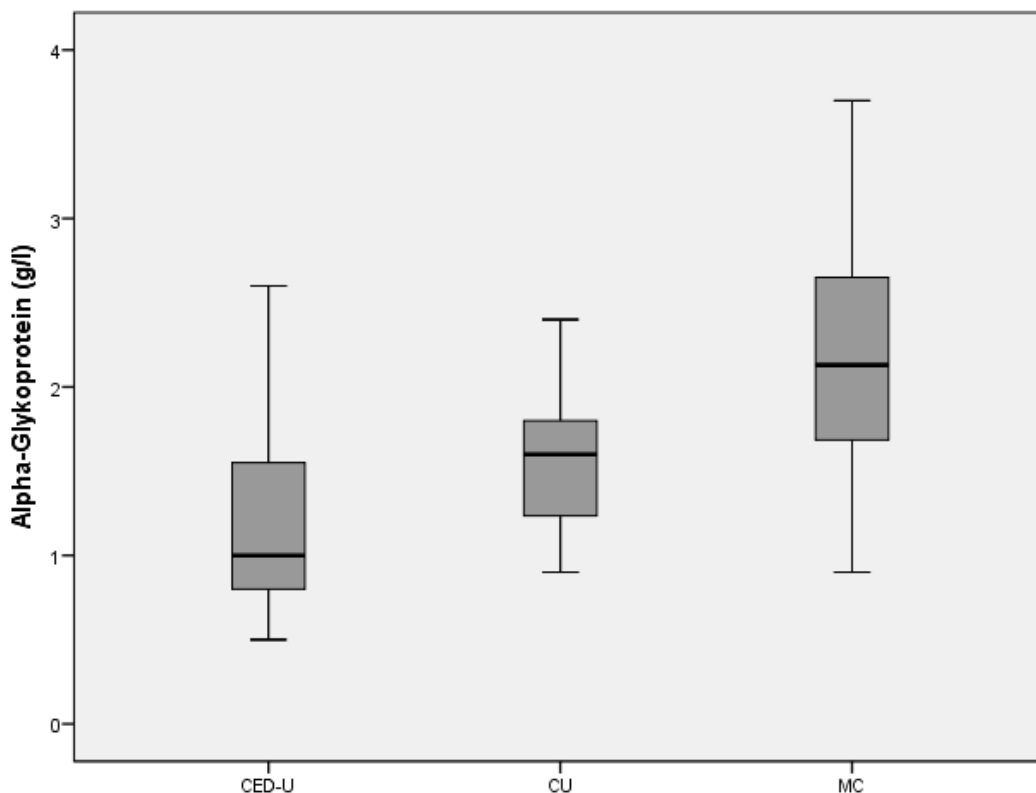


Abbildung 11: Alpha-Glykoproteinwerte bei Diagnose

Ebenso wie bzgl. CRP und BSG waren die Alpha-Glykoproteinwerte der MC-Patientinnen und Patienten am höchsten. (Die Fallzahl von 15 ist sehr gering, die Werte deshalb nicht repräsentativ). Die p-Werte im Vergleich: CED-U und MC: $p=0.001$; CED-U und CU: $p=0.076$.

3.2.5 Albumin

Der Normbereich von Albumin liegt bei 3.5-5.3 g/dl. Bei den CED-U Patientinnen und Patienten hatten zum Diagnosezeitpunkt 2, bei MC 11 und bei CU 2 erniedrigte Albuminwerte.

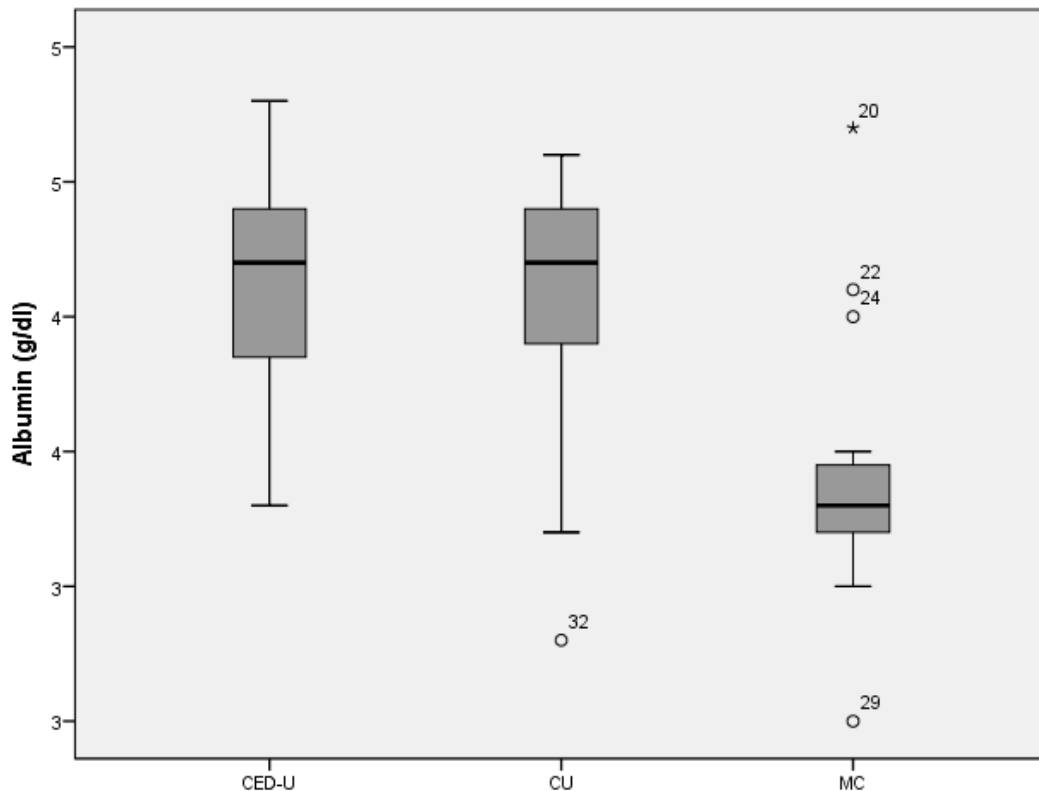


Abbildung 12: Albuminwerte bei Diagnose

Generell findet man bei MC eher erniedrigte Werte, so auch hier: Der Unterschied zwischen CED-U und MC war statistisch signifikant ($p=0.001$), jener zwischen CED-U und CU jedoch nicht ($p=0.710$).

3.2.6 Hämatokrit

Der Hämatokrit kann zusätzliche Information bezüglich Blutverlust und Dehydratationsgrad aufgrund enteralen Flüssigkeitsverlustes geben. Der Normbereich liegt bei Mädchen im Alter von 13-18 Jahren bei 36-44%, bei Jungen bei 39-47%.

Die Unterschiede der Hämatokritwerte der analysierten Gruppen waren nicht signifikant ($p=0.802$ im Vergleich von CED-U und MC, sowie $p=0.436$ im Vergleich von CED-U und CU). Die Werte waren bei CU tendenziell am niedrigsten (50).

3.2.7 Autoantikörper

Bei 26/45 Patientinnen und Patienten lagen Werte der Autoantikörper vom Typ X-ANCA, P-ANCA, PR3-ANCA vor. In der CED-U-Gruppe gab es 4 positive X-ANCA und 1 positives P-ANCA Ergebnis. Bei CU gab es 6 Fälle mit positiven X-ANCA, 3 P-ANCA und 3 PR3-ANCA.

3.2.8 CARD-15 Genetik

Bei keiner/keinem der CED-U-Patientinnen und Patienten gab es, im Gegensatz zur MC-Gruppe, einen positiven CARD-15 Befund.

3.3 *Ethnizität, Alter bei Diagnose und diagnostische Latenzzeit*

Zwei der Patientinnen und Patienten waren türkischer Abstammung, alle anderen waren Österreicherinnen und Österreicher. Die jüngsten der analysierten Patientinnen und Patienten waren bei Diagnose 2.28 (CED-U), 5.38 (MC) und 5.07 (CU) Jahre alt, die ältesten 17.9 (CED-U), 16.85 (MC) und 17.53 (CU). Der Krankheitsverlauf der jüngsten Patienten war komplikationslos, alle befanden sich zum Zeitpunkt der Analyse in Remission.

Die diagnostische Latenzzeit beschreibt die Zeit, die zwischen Auftreten der ersten Symptome und Diagnosestellung liegt. Die durchschnittliche diagnostische Latenzzeit bei CED-U betrug 77, bei MC 108 und bei CU 47 Tage. Dies entspricht einem Durchschnitt von 77 Tagen. Der Grund für die längeren Latenzzeiten bis zur Diagnosestellung lag meistens an Überlappungen mit intestinalen Infektionen oder Zweiterkrankung Zöliakie.

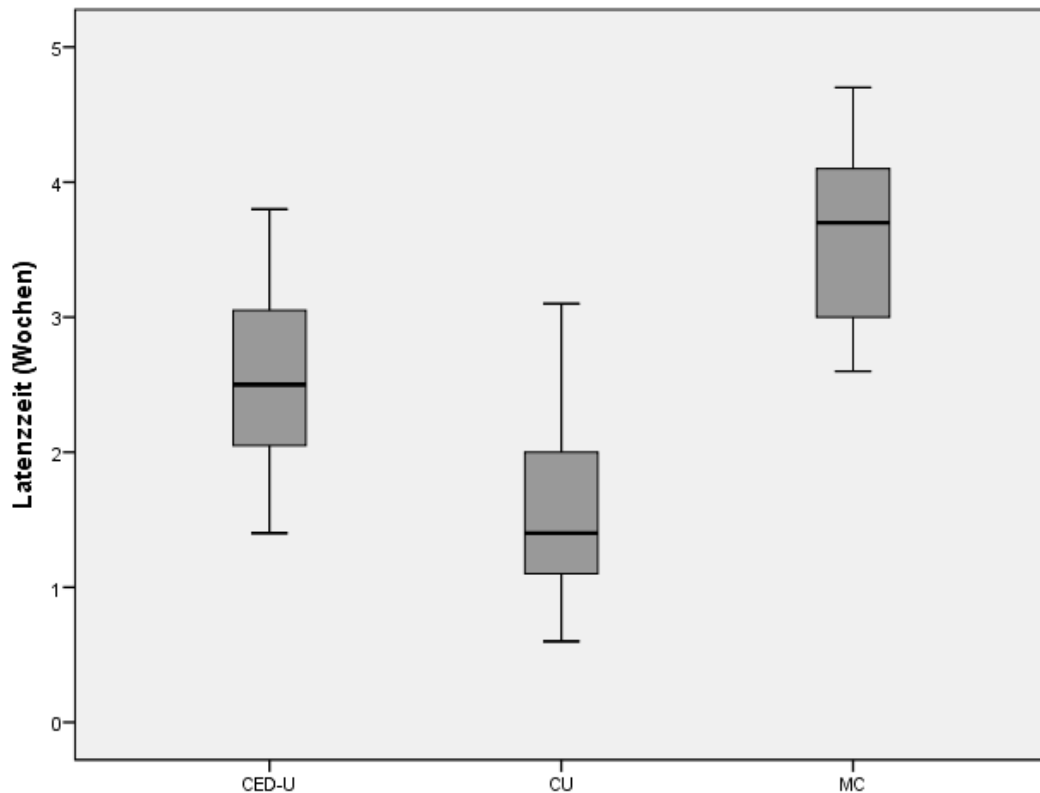


Abbildung 13: Diagnostische Latenzzeit bis zur ersten histologischen CED-Diagnose

Der Unterschied der diagnostischen Latenzzeiten von CED-U und CU/MC war statistisch signifikant (jeweils $p=0.001$).

3.4 Leitsymptome

Im Rahmen der Datenanalyse wurden von den untersuchten Patientinnen und Patienten die Leitsymptome bei Erstmanifestation ausgewertet. Dies diente einerseits zum Vergleich zwischen den CED-Entitäten, um Unterschiede zu erkennen und Leitsymptome als Diagnosekriterium zu evaluieren. Andererseits wurden die Ergebnisse auf Übereinstimmung mit den derzeit gültigen Kriterien für die CED-Diagnose verglichen. Die häufigsten Leitsymptome waren blutige Stühle, Diarrhö und Bauchschmerzen. Blutige Stühle und Diarrhö traten bei 80% der letztendlich mit CU diagnostizierten Kindern und Jugendlichen auf. Ähnlich verhielt es sich bei CED-U: 80% hatten blutige Stühle, Diarrhö gaben jedoch nur 40% an. MC manifestierte sich nur in 20% der Fälle mit blutigen Stühlen und Diarrhö, hier kamen vor allem Bauchschmerzen (53.3%), Fieber (33.3%) und Gewichtsverlust (20%) vor. Auch in der CED-U-Gruppe klagten 20% über Gewichtsverlust, jedoch nur 6,67% der CU-Patientinnen und Patienten. Arthritis als Leitsymptom kam ausschließlich bei MC vor (6,67%).

Leitsymptom	% CED-U	% MC	% CU
Blutige Stühle	80	20	80
Erhöhte Inflammationsmarker	53	97	47
Diarrhö	40	20	80
Bauchschmerz	26.67	53.33	53.33
Gewichtsverlust	20	20	6.67
MMA	13.33	13.33	13.33
Anämie	13.33	20	20
Fieber	6.67	33.33	0
Obstipation	6.67	0	0
Übelkeit, Erbrechen	6.67	0	6.67
Analfissuren	0	0	6.67
Arthritis	0	6.67	0

Tabelle 12: Häufigkeit der Leitsymptome in %

Die beschriebenen Leitsymptome von CU und MC kann man als typisch bezeichnen. CU manifestiert sich vor allem mit blutiger Diarrhö, wohingegen MC gehäuft mit Abdominalschmerz, Gewichtsverlust und Fieber einhergeht. Die CED-U-Fälle präsentierten sich gleich häufig wie CU mit blutigen Stühlen, jedoch seltener mit Diarrhö. Die Patientinnen und Patienten klagten seltener über Bauchschmerz, Gewichtsverlust wurde gleich häufig wie bei MC, Übelkeit und Erbrechen gleich oft wie bei CU angegeben.

3.5 Dünndarm-MR

In 8/15 CED-U-Fällen bzw. Fällen mit Diagnoseänderung und in allen 15 MC-Fällen wurde ein Dünndarm-MR durchgeführt. Bei den übrigen 7/15 CED-U-Patientinnen und Patienten waren 3 vor 2005 (Porto-Kriterien mit Empfehlung einer Dünndarm-Bildgebung; 9) diagnostiziert worden, in einem Fall lag Kontrastmittelunverträglichkeit vor, in den verbleibenden 3 Fällen war die Darstellung aufgrund mangelnder Compliance unzureichend.

MR-Befund	CED-U	MC
KM-Enhancement im terminalen Ileum	3	13
Wandverdickung des terminalen Ileum	1	14
Verdickte Bauhin'sche Klappe	1	3
Wandverdickung des Colons	3	4
Vergrößerte mesenterielle Lymphknoten	0	3

Tabelle 13: Häufigkeiten auffälliger MR-Befunde

3.6 Extraintestinale Manifestationen

Insgesamt litten 3 Patientinnen und Patienten mit CED-U, 2 mit MC und 4 mit CU an EIM. Es handelte sich dabei um Hauterscheinungen (Erythema Nodosum, Psoriasis), Arthritis, Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC) und Pankreatitis.

EIM	CED-U	MC	CU
Haut	1	1	2
Arthritis	2	1	0
PSC / Pankreatitis	0	0	2

Tabelle 14: Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen

Im Vergleich fiel auf, dass bei CED-U zwei Fälle von Arthritis auftraten, verglichen mit einem Fall bei MC und keinem bei CU.

3.7 Stuhlkulturen

Insgesamt waren 3/45 Stuhlkulturen positiv, ausschließlich in der Gruppe der Patientinnen und Patienten mit CED-U. Folgende Keime waren vertreten: Klebsiella pneumoniae, Candida albicans und Streptokokkus agalactiae.

3.8 Geschlechterverteilung

Die Verteilung innerhalb der 15 gematchten Gruppen betrug 9:6 weiblich:männlich. Da es sich hier nur um eine ausgewählte, geringe Fallzahl handelt, sind diese Zahlen nicht repräsentativ für die Geschlechterverteilung von CED bei Kindern und Jugendlichen (siehe Kapitel ‚Geschlechterverteilung‘).

3.9 Familienanamnese

Bei 5 Fällen von CED-U, 1 von MC und 2 von CU war die Familienanamnese (FA) bezüglich CED bzw. Erkrankungen des GIT positiv.

FA	MC	CU	Kolonkarzinom	Gastritis	Kolon-polypen
CED-U	1	1	1	1	1
MC	1				
CU		1	1		

Tabelle 15: Familienanamnese bezüglich CED

3.10 Therapieansätze

Der Vergleich der durchgeführten Therapien lieferte folgende Ergebnisse: Eine reine Ernährungstherapie wurde bei 12 Patientinnen und Patienten begonnen (9 MC, 3 CED-U). Davon waren 6 Versuche erfolgreich (Remissionsinduktion), all jene zählten zur MC-Gruppe. Der Großteil der Kinder und Jugendlichen erhielt initial oder im Verlauf 5-ASA Präparate (Salofalk®, Pentasa®: 13 CED-U, 10 MC, 15 CU). Systemische Kortikosteroide wurden in 10 Fällen von CED-U, 9 von MC (davon 3 bei Patientinnen und Patienten, deren Ernährungstherapie unzureichend verlief) und 12 von CU zur Remissionsinduktion bzw. im akuten Schub verabreicht. Azathioprin (Imurek®) erhielten 7 CED-U-, 10 MC- und 7 CU-Patientinnen und Patienten. Zum Einsatz von Infliximab (Remicade®) kam es bei besonders schweren Verläufen (1 CED-U, 2 MC, 1 CU). Tacrolimus wurde in 2 CED-U-Fällen verabreicht. In keinem der Fälle war eine operative Therapie notwendig.

Remissionsinduktion	CED-U	MC	CU
Ernährungstherapie	3	9	0
Kortikosteroide	10	9	12
5-ASA	13	9	15

Tabelle 16: Remissionsinduktion je nach CED-Entität

Remissionserhaltung	CED-U	MC	CU
5-ASA	13	10	15
AZA	7	10	7
6-MP	1	0	0
Infliximab	1	2	1
Tacrolimus	2	0	0

Tabelle 17: Remissionserhaltung je nach CED-Entität

Zusätzliche Therapie	CED-U	MC	CU
Cortison lokal	2	0	2
5-ASA lokal	2	0	1
Antibiotika	1	1	1
Fäkale Mikrobakterientherapie	1	0	1

Tabelle 18: Weitere Therapien je nach CED-Entität

Initial wurden bei schweren Verläufen, vor allem von CU, systemische Kortikosteroide verabreicht, bei leichteren Fällen wurde mit 5-ASA Präparaten begonnen. Azathioprin wurde primär bei MC eingesetzt. Jeweils ein/e Patient/in aus der CED-U- und der CU-Gruppe erhielt eine fäkale Mikrobakterientherapie. Wie am Verlauf der Aktivitätsindizes zu erkennen, konnte in den meisten Fällen mithilfe der verabreichten und gegebenenfalls angepassten Medikation klinische Remission erreicht werden, siehe ‚Verlauf der CED nach PCDAI und PUCAI‘.

3.11 Diagnose von CED-U

Die letztendliche Diagnose einer CED-U bei den untersuchten Fällen erfolgte nach sehr unterschiedlichem Zeitraum. In 8/15 Fällen wurde initial die Diagnose CED-U gestellt, in den übrigen Fällen lagen die Diagnosen ‚Verdacht auf CU oder MC‘ vor.

Bei 11/15 Patientinnen und Patienten wurde im Verlauf die Diagnose geändert. 4 CED-U-Fälle, ein ‚V.a. CU‘ und ein ‚V.a. MC‘ wurden nachträglich als CU diagnostiziert. In 4 Fällen bestand ursprünglich der V.a. MC, letztendlich wurde aber die Diagnose einer CED-U gestellt. In einem Fall wechselte die Diagnose von ‚V.a. CU‘ auf CED-U. Die Diagnose einer CED-U sowie die Verdachtsdiagnosen von CU und MC ergaben sich v.a. aus unklaren endoskopischen und histologischen Befunden. Zwar wurden makroskopisch und histologisch pathologische Veränderungen gefunden, jedoch waren diese zu wenig ausgeprägt oder vereinten Kriterien, die sowohl für CU als auch für MC sprachen (teils fokale, teils diffuse entzündliche Veränderungen). Insbesondere lagen keine ausgeprägten MC- oder CU-typischen Befunde (Kryptenabszesse, Ulcera, Veränderungen der Ileocoecalklappe, Beteiligung des terminalen Ileums oder des oberen GIT, Epitheloidzellgranulome) vor, sodass die Erkrankung nicht eindeutig einer dieser beiden ‚klassischen‘ Entitäten zuzuordnen war. In drei Fällen war die Abgrenzung von infektiöser beziehungsweise allergischer Kolitis histologisch nicht möglich. In diesen Fällen undifferenzierter Kolitis wurde jeweils auf eine Verlaufskontrolle und Reendoskopien zur Diagnosefindung hingewiesen.

CED-U-Patient(in)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Oberer GIT															
Fokale Gastritis		X	X											X	
Fokale Duodenitis		X												X	
Epitheloidzellgranulome													X		
Unterer GIT															
Kryptendistorsion	X												X		X
Kryptenabszesse			X	X		X			X						X
Erosion	X				X	X					X				
Aphthen im Kolon									X				X	X	X
Ulcera im Kolon				X	X		X					X			X
Fibrinbeläge										X			X		X
Pseudopolypen												X			
Fokale Betontheit	X					X		X							
Ulcera im terminalen Ileum												X			
Bauhin'sche Klappe entzündlich verändert												X			
Ileitis		X			X					X					
Epitheloidzellgranulome		X										X	X	X	

Tabelle 19: Endoskopische und histologische Befunde bei CED-U-Diagnose

MC-Patient(in)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
<u>Oberer GIT</u>															
Ösophagitis							X	X							
Fokale Gastritis	X	X	X		X	X	X	X		X			X	X	
Fokale Duodenitis	X				X	X	X		X						
Epitheloidzellgranulome	X													X	
<u>Unterer GIT</u>															
Fibrinbeläge								X	X			X		X	
Ulcera im Kolon								X	X				X		X
Aphthen im Kolon						X	X		X			X			
Pseudopolypen								X				X			
Fokale Betontheit											X	X			
Ulcera im terminalen Ileum	X	X	X		X				X				X		X
Fissuren im terminalen Ileum		X			X										X
Bauhin'sche Klappe entzündlich verändert		X						X	X			X	X	X	
Ileitis		X		X	X						X	X	X		
Epitheloidzellgranulome im terminalen Ileum														X	
Epitheloidzellgranulome im Kolon						X				X				X	

Tabelle 20: Endoskopische und histologische Befunde bei MC-Diagnose

CU-Patient(in)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
<u>Oberer GIT</u>															
Fokale Gastritis			X					X	X	X	X				
<u>Unterer GIT</u>															
Gefäßstruktur aufgehoben	X			X						X	X		X	X	
Fehlende Haustrierung	X			X	X			X		X	X	X	X	X	
Erosion	X		X						X		X		X		X
Kryptendistorsion		X	X				X			X			X		
Fissurale Ulcera im Kolon														X	
Ulcera im Kolon				X	X	X	X			X		X	X		
Fibrinbeläge							X			X		X			X
Fokale Betontheit								X		X					
Ileitis											X	X			

Tabelle 21: Endoskopische und histologische Befunde bei CU-Diagnose

Die endoskopischen und histologischen Befunde der analysierten Gruppen von CED-U im Vergleich mit Befunden der MC- bzw. CU-Gruppe:

	CED-U	MC
Oberer GIT		
Fokale Duodenitis/Gastritis	3	11
Epitheloidzellgranulome	1	2
Unterer GIT		
Aphthen/Ulcera im Kolon	8	7
Ulcera im terminalen Ileum	1	7
Bauhin'sche Klappe entzündlich verändert	1	6
Ileitis	3	6
Epitheloidzellgranulome	4	3

Tabelle 22: Endoskopische und histologische Befunde bei CED-U und MC

	CED-U	CU
Oberer GIT		
Fokale Gastritis	3	5
Unterer GIT		
Erosion	4	6
Kryptendistorsion	3	5
Ulcera im Kolon	5	8
Fibrinbeläge	3	4

Tabelle 23: Endoskopische und histologische Befunde bei CED-U und CU

3.12 Diagnoseänderung

Patientin/Patient	Diagnose	Endgültige Diagnose	Latenzzeit in Monaten bis zur letztgültigen Diagnose
1	CED-U	CED-U	-
2	MC	CED-U	1
3	CED-U	CU	3
4	CED-U	CU	3
5	CED-U	CU	7
6	CU/CED-U	CED-U	4
7	CED-U	CU	5
8	MC	CED-U	36
9	MC	CED-U	14
10	CED-U	CED-U	-
11	CED-U	CED-U	-
12	MC	CED-U	46
13	MC	CU	97
14	MC/CED-U	MC	-
15	CED-U	CU	19

Tabelle 24: Diagnoseänderung und Latenzzeit

Änderung der Diagnose MC/CU zu CED-U:

Bei Vorliegen folgender Befunde wurde letztlich die Diagnose CED-U gestellt:

- Fokale und abschnittsweise diffuse Entzündungen
- Fragliche Mitbeteiligung des oberen GIT
- Diskrete entzündliche Veränderungen
- Schleimhauteosinophilie
- Plumpe Haustrierung

Änderung der Diagnose von CED-U zu CU:

Folgende Befunde resultierten in einer Diagnoseänderung zu CU:

- Ausgeprägte Pankolitis
- Kontinuierliche Entzündungsausbreitung im Kolon
- Flächige und fissurale Ulcera
- Kryptenabszesse
- Fehlende Epitheloidzellgranulome
- Fehlende Beteiligung des terminalen Ileums

Änderung der Diagnose von CED-U zu MC:

- Beteiligung des terminalen Ileums
- Entzündliche Veränderungen der Bauhin'schen Klappe
- Mitbeteiligung des oberen GIT
- Epitheloidzellgranulome

4 Diskussion

Da in 11/15 der analysierten Fälle von CED-U die Diagnose im Verlauf geändert wurde, scheint sich zu bestätigen, dass Frühformen von CED oft nur sehr diskrete, wenig spezifische Veränderungen zeigen, die keine endgültige Diagnose zulassen.

Es fand sich in den bearbeiteten Fällen kein Hinweis darauf, dass es so hervorstechende Gemeinsamkeiten innerhalb der Gruppe mit CED-U-Diagnose gab, dass diese auf eine eindeutig abgrenzbare Entität hinweisen würden. Was die Beurteilung des Verlaufs der Erkrankungen betrifft, ergab sich, veranschaulicht durch die PCDAI- und PUCAI-Verlaufskurven, ein ähnliches ‚outcome‘ für alle Patientinnen und Patienten.

Für CED-U wurde in 6 Fällen der PCDAI und in weiteren 9 der PUCAI verwendet. Prinzipiell wird eher der PUCAI für die CED-U-Verlaufskontrolle herangezogen, jedoch war dieser erst ab 2008 verfügbar, weshalb zuvor der PCDAI verwendet wurde. Die Wahl des Scores erscheint hier nicht wirklich relevant, jedoch wäre es von Vorteil, wenn für eine Patientin/ einen Patienten durchgehend ein und derselbe Score hätte verwendet werden können, um eine optimale ‚Quantifizierung‘ des Verlaufs zu gewährleisten. Die in der Regel eingetretene Remission ist ein Indikator für die erfolgreiche Therapie der CED. Was die Remissionsinduktion betrifft, gab es keine gravierenden Unterschiede in den drei Gruppen, somit war die Therapie auch in den Fällen, in denen die Diagnose erst später feststand, adäquat.

Es fiel auch retrospektiv auf, dass bei CED-U und CU ein ähnlicher Therapieansatz, und zwar mit Kortikosteroiden, 5-ASA Präparaten und Azathioprin gewählt worden war. Bei MC hingegen wurden vergleichsweise weniger 5-ASA Präparate und etwas häufiger Azathioprin schon zu Beginn eingesetzt.

Bei CED-U entsprach das Befallsmuster einer Mischung aus MC und CU. CED-U-Patientinnen und Patienten ähnelten jenen mit CU jedoch mehr als jenen mit MC. Laut Literatur ist der Verlauf der Erkrankung bei CED-U schwerwiegender als bei CU-Patientinnen und Patienten (94), dies ergab sich bei dieser Analyse nicht zwingend. Die Zusammenschau der Laborparameter ergab mehr Übereinstimmungen von CED-U mit CU. Die höchsten Entzündungswerte wurden bei MC-Patientinnen und Patienten gemessen, gefolgt von CED-U und CU. Laut aktueller Porto-Kriterien (57) deuten erhöhte Entzündungswerte eher auf MC hin,

was auch in dieser Analyse der Fall ist. In 4 Fällen zeigten sich bei CED-U positive ANCA (P-ANCA und X-ANCA). Diese sind ein Hinweis für CU, wodurch sich der Verdacht auf das Vorliegen einer Frühform dieser Entität ergab. Jedoch ist keines dieser Ergebnisse ein eindeutiger Hinweis auf eine spezielle CED, ein positiver P-ANCA Titer macht jedoch die Diagnose einer CU wahrscheinlicher (101).

Die positiven Stuhlkulturen in 3 Fällen der CED-U-Gruppe deuteten auf eine infektiöse Genese der Enteritis hin. Bei zugrundeliegender CED kann diese aber durch die Infektion verschleiert werden, woraus sich eine verzögerte Diagnosestellung ergeben kann. Unklar ist außerdem, ob die detektierten Keime tatsächlich Pathologien hervorgerufen hatten, oder ihnen die Veränderungen fälschlicherweise zugeschrieben wurden. Was CED-U betrifft, könnte eine mögliche Erklärung für evtl. unklare Veränderungen eine Kombination aus infektiöser Kolitis und CED sein, die zu einem untypischen Bild in der Endoskopie und Histologie führt.

Die diagnostische Latenzzeit von CED-U lag zwischen jener von MC und CU (CED-U 77, MC 108, CU 47 Tage). Somit wird mit der Diagnose CED-U vermutlich nicht zögerlicher umgegangen als mit jener von CU und MC. Vor allem für die einheitliche statistische Erfassung dieser (Früh-) Form von CED ist es entscheidend, wie schnell die Diagnose bei fehlenden Kriterien für CU bzw. MC gestellt wird. Im Vergleich betrug die durchschnittliche Latenzzeit pädiatrischer CED in einer Studie aus 2003 5 Monate (46).

Im Fall der Diagnoseänderungen erstreckte sich die jeweilige Latenzzeit von 16-2898 Tagen. Dies hing vor allem vom klinischen Verlauf und der Regelmäßigkeit der Reendoskopien ab.

Die Leitsymptome von CED-U hatten etwas mehr mit jenen von CU gemeinsam (blutige Diarrhö), jedoch gaben ähnlich viele Kinder und Jugendliche wie bei MC Gewichtsverlust an. Bei den Extraintestinalen Manifestationen fanden sich auch mehr Gemeinsamkeiten mit MC (Gelenksbeteiligung, Hautveränderungen). Kinder und Jugendliche mit CED-U hatten am häufigsten eine positive Familienanamnese bezüglich MC, CU, Kolonkarzinom, fokaler Gastritis, Kolonpolypen und Primär Biliärer Zirrhose. Eine positive CED-Familienanamnese macht die Diagnose einer CED wahrscheinlicher. Außerdem werden Symptome möglicherweise früher als Hinweis auf eine CED interpretiert und daher ärztliche Hilfe beansprucht.

Insgesamt ergaben sich letztlich mehr Gemeinsamkeiten von CED-U mit CU. Bei den Fällen von ursprünglichem V.a. MC ergab sich schlussendlich eine CED-U bzw. CU. Durch all diese Beobachtungen wird die Frage, ob CED-U generell eine Frühform von CED (eher von CU), oder eine eigenständige Entität darstellt, nicht beantwortet. Was Diagnosekriterien für CED-U betrifft, lässt sich zusammenfassend sagen, dass bisher diese Diagnosestellung erfolgte, wenn:

- sowohl für MC als auch für CU sprechende Kriterien vereint waren, oder
- die Veränderungen zu diskret waren, um sie einer spezifischen CED zuzuordnen.

Es bedarf weiterer Verlaufskontrollen jener Patientinnen und Patienten, die momentan als CED-U geführt werden. Des Weiteren sollte nicht gezögert werden, die Diagnose CED-U zu stellen. Trotz nicht definierter Therapierichtlinien von CED-U war der Verlauf der Patientinnen und Patienten gleich gut wie bei CU und MC, und mit der Diagnose ‚CED-U‘ wird bei den Betroffenen eventuell noch mehr Aufmerksamkeit auf sich entwickelnde und verändernde Symptome gerichtet, was sich positiv auf den Verlauf auswirken kann.

5 Literaturverzeichnis

1. Day AS, Ledder O, Leach ST, Lemberg DA. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World J Gastroenterol.* 2012;18(41):5862-9. Epub 2012/11/10.
2. Helmholtz HF. Chronic ulcerative colitis in childhood. *Am J Dis Child.* 1923;26(5):418-30.
3. Lucking T, Reinwein H, Pringsheim W. [Regional enteritis in childhood]. *Monatsschr Kinderheilkd.* 1969;117(2):57-60. Epub 1969/02/01. Regionale Enteritis im Kindesalter.
4. Price AB. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease--'colitis indeterminate'. *J Clin Pathol.* 1978;31(6):567-77. Epub 1978/06/01.
5. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Med Clin North Am.* 2010;94(1):35-52. Epub 2009/12/01.
6. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology.* 2004;126(6):1504-17. Epub 2004/05/29.
7. Phavichitr N, Cameron DJ, Catto-Smith AG. Increasing incidence of Crohn's disease in Victorian children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18(3):329-32. Epub 2003/02/27.
8. Kolek A, Janout V, Tichy M, Grepl M. The incidence of inflammatory bowel disease is increasing among children 15 years old and younger in the Czech Republic. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;38(3):362-3. Epub 2004/04/13.
9. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):1-7. Epub 2005/07/02.
10. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(1):73-80. Epub 2012/04/27.
11. Martin-de-Carpi J, Rodriguez A, Ramos E, Jimenez S, Martinez-Gomez MJ, Medina E, et al. The complete picture of changing pediatric inflammatory bowel disease incidence in Spain in 25years (1985-2009): The EXPERIENCE registry. *J Crohns Colitis.* 2014. Epub 2014/01/28.
12. Muller KE, Lakatos PL, Arato A, Kovacs JB, Varkonyi A, Szucs D, et al. Incidence, Paris classification, and follow-up in a nationwide incident cohort of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(5):576-82. Epub 2013/07/04.
13. Agnarsson U, Bjornsson S, Johansson JH, Sigurdsson L. Inflammatory bowel disease in Icelandic children 1951-2010. Population-based study involving one nation over six decades. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1399-404. Epub 2013/10/30.
14. Malmborg P, Grahnquist L, Lindholm J, Montgomery S, Hildebrand H. Increasing incidence of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm County, 2002-2007. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57(1):29-34. Epub 2013/03/06.

15. Urlep D, Trop TK, Blagus R, Orel R. Incidence and Phenotypic Characteristics of Pediatric IBD in Northeastern Slovenia, 2002-2010. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):325-32. Epub 2013/10/19.
16. Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, Bachmaier G, Hogenauer C, Hauer AC, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: a population-based study. *J Crohns Colitis.* 2013;7(1):58-69. Epub 2012/05/01.
17. Hattar LN, Abraham BP, Malaty HM, Smith EO, Ferry GD. Inflammatory bowel disease characteristics in Hispanic children in Texas. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18(3):546-54. Epub 2011/04/02.
18. Long MD, Hutfless S, Kappelman MD, Khalili H, Kaplan GG, Bernstein CN, et al. Challenges in designing a national surveillance program for inflammatory bowel disease in the United States. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(2):398-415. Epub 2013/11/28.
19. Loftus CG, Loftus EV, Jr., Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, 3rd, et al. Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(3):254-61. Epub 2007/01/09.
20. Abramson O, Durant M, Mow W, Finley A, Kodali P, Wong A, et al. Incidence, prevalence, and time trends of pediatric inflammatory bowel disease in Northern California, 1996 to 2006. *J Pediatr.* 2010;157(2):233-9 e1. Epub 2010/04/20.
21. Adamiak T, Walkiewicz-Jedrzejczak D, Fish D, Brown C, Tung J, Khan K, et al. Incidence, clinical characteristics, and natural history of pediatric IBD in Wisconsin: a population-based epidemiological study. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(6):1218-23. Epub 2013/03/27.
22. Wang XQ, Zhang Y, Xu CD, Jiang LR, Huang Y, Du HM, et al. Inflammatory bowel disease in Chinese children: a multicenter analysis over a decade from Shanghai. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):423-8. Epub 2013/01/24.
23. Ishige T, Tomomasa T, Takebayashi T, Asakura K, Watanabe M, Suzuki T, et al. Inflammatory bowel disease in children: epidemiological analysis of the nationwide IBD registry in Japan. *J Gastroenterol.* 2010;45(9):911-7. Epub 2010/03/17.
24. Al-Qabandi WA, Buhamrah EK, Hamadi KA, Al-Osaimi SA, Al-Ruwayeh AA, Mada J. Inflammatory bowel disease in children, an evolving problem in Kuwait. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17(5):323-7. Epub 2011/09/14.
25. Avinash B, Dutta AK, Chacko A. Pediatric inflammatory bowel disease in South India. *Indian Pediatr.* 2009;46(7):639-40. Epub 2009/07/30.
26. Levi Z, Shamiss A, Fraser GM, Furman M, Derazne E, Tzur D, et al. The increasing prevalence of inflammatory bowel diseases among Jewish adolescents and the sociodemographic factors associated with diagnosis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(9):1867-71. Epub 2013/05/15.
27. Wilson J, Hair C, Knight R, Catto-Smith A, Bell S, Kamm M, et al. High incidence of inflammatory bowel disease in Australia: a prospective population-based Australian incidence study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(9):1550-6. Epub 2010/08/31.
28. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, et al. Definition of phenotypic characteristics of childhood-onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1114-22. Epub 2008/08/30.

29. Peterson N, Guthery S, Denson L, Lee J, Saeed S, Prahald S, et al. Genetic variants in the autophagy pathway contribute to paediatric Crohn's disease. *Gut*. 2008;57(9):1336-7; author reply 7. Epub 2008/08/23.
30. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhardt AH, McLeod RS, Griffiths AM, et al. Genomewide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet*. 2000;66(6):1863-70. Epub 2000/04/25.
31. Weinstein TA, Levine M, Pettei MJ, Gold DM, Kessler BH, Levine JJ. Age and family history at presentation of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003;37(5):609-13. Epub 2003/10/29.
32. Brant SR, Panhuysen CI, Bailey-Wilson JE, Rohal PM, Lee S, Mann J, et al. Linkage heterogeneity for the IBD1 locus in Crohn's disease pedigrees by disease onset and severity. *Gastroenterology*. 2000;119(6):1483-90. Epub 2000/12/13.
33. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P, Wewer V. Environmental factors and risk of developing paediatric inflammatory bowel disease -- a population based study 2007-2009. *J Crohns Colitis*. 2013;7(1):79-88. Epub 2012/07/04.
34. Baron S, Turck D, Leplat C, Merle V, Gower-Rousseau C, Marti R, et al. Environmental risk factors in paediatric inflammatory bowel diseases: a population based case control study. *Gut*. 2005;54(3):357-63. Epub 2005/02/16.
35. Maloy KJ, Powrie F. Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011;474(7351):298-306. Epub 2011/06/17.
36. Pabst R, Russell MW, Brandtzaeg P. Tissue distribution of lymphocytes and plasma cells and the role of the gut. *Trends Immunol*. 2008;29(5):206-8; author reply 9-10. Epub 2008/04/09.
37. MacDonald TT, Monteleone I, Fantini MC, Monteleone G. Regulation of homeostasis and inflammation in the intestine. *Gastroenterology*. 2011;140(6):1768-75. Epub 2011/05/03.
38. Hooper LV, Macpherson AJ. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol*. 2010;10(3):159-69. Epub 2010/02/26.
39. Miller A, Lider O, Roberts AB, Sporn MB, Weiner HL. Suppressor T cells generated by oral tolerization to myelin basic protein suppress both in vitro and in vivo immune responses by the release of transforming growth factor beta after antigen-specific triggering. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(1):421-5. Epub 1992/01/01.
40. Gorelik L, Flavell RA. Abrogation of TGFbeta signaling in T cells leads to spontaneous T cell differentiation and autoimmune disease. *Immunity*. 2000;12(2):171-81. Epub 2000/03/14.
41. Sarra M, Monteleone I, Stolfi C, Fantini MC, Sileri P, Sica G, et al. Interferon-gamma-expressing cells are a major source of interleukin-21 in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(8):1332-9. Epub 2010/02/27.
42. Monteleone G, Kumberova A, Croft NM, McKenzie C, Steer HW, MacDonald TT. Blocking Smad7 restores TGF-beta1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 2001;108(4):601-9. Epub 2001/08/24.
43. Monteleone G, Mann J, Monteleone I, Vavassori P, Bremner R, Fantini M, et al. A failure of transforming growth factor-beta1 negative regulation maintains sustained NF-kappaB activation in gut inflammation. *J Biol Chem*. 2004;279(6):3925-32. Epub 2003/11/06.
44. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, Rajewsky K, Muller W. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell*. 1993;75(2):263-74. Epub 1993/10/22.

45. Glocker EO, Kotlarz D, Boztug K, Gertz EM, Schaffer AA, Noyan F, et al. Inflammatory bowel disease and mutations affecting the interleukin-10 receptor. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2033-45. Epub 2009/11/06.
46. Sawczenko A, Sandhu BK. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):995-1000. Epub 2003/11/13.
47. Fell JM. Update of the management of inflammatory bowel disease. *Arch Dis Child*. 2012;97(1):78-83. Epub 2011/04/21.
48. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis*. 2000;6(1):8-15. Epub 2000/03/04.
49. Harms HK, Blomer R, Bertele-Harms RM, Shmerling DH, Konig M, Spaeth A. A paediatric Crohn's disease activity index (PCDAI). Is it useful? Study Group on Crohn's Disease in Children and Adolescents. *Acta Paediatr Suppl*. 1994;83(395):22-6. Epub 1994/04/01.
50. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;41(4):416-21. Epub 2005/10/06.
51. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1991;12(4):439-47. Epub 1991/05/01.
52. Turner D, Levine A, Escher JC, Griffiths AM, Russell RK, Dignass A, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;55(3):340-61. Epub 2012/07/10.
53. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007;133(2):423-32. Epub 2007/08/08.
54. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, et al. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(1):63-8. Epub 2008/07/16.
55. Abraham BP, Mehta S, El-Serag HB. Natural history of pediatric-onset inflammatory bowel disease: a systematic review. *J Clin Gastroenterol*. 2012;46(7):581-9. Epub 2012/07/10.
56. DeBoer MD, Denson LA. Delays in puberty, growth, and accrual of bone mineral density in pediatric Crohn's disease: despite temporal changes in disease severity, the need for monitoring remains. *J Pediatr*. 2013;163(1):17-22. Epub 2013/03/26.
57. Levine A, Koletzko S, Turner D, Escher JC, Cucchiara S, de Ridder L, et al. ESPGHAN revised porto criteria for the diagnosis of inflammatory bowel disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014;58(6):795-806. Epub 2013/11/16.
58. Geboes K, Colombel JF, Greenstein A, Jewell DP, Sandborn WJ, Vatn MH, et al. Indeterminate colitis: a review of the concept--what's in a name? *Inflamm Bowel Dis*. 2008;14(6):850-7. Epub 2008/01/24.
59. Ouahed J, Shagrani M, Sant'Anna A. Role of wireless capsule endoscopy in reclassifying inflammatory bowel disease in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(2):204-9. Epub 2013/05/07.

60. Shamir R, Eliakim R. Capsule endoscopy in pediatric patients. *World J Gastroenterol*. 2008;14(26):4152-5. Epub 2008/07/19.
61. Atay O, Mahajan L, Kay M, Mohr F, Kaplan B, Wyllie R. Risk of capsule endoscope retention in pediatric patients: a large single-center experience and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;49(2):196-201. Epub 2009/06/30.
62. Duigenan S, Gee MS. Imaging of pediatric patients with inflammatory bowel disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199(4):907-15. Epub 2012/09/22.
63. Cabrera-Abreu JC, Davies P, Matek Z, Murphy MS. Performance of blood tests in diagnosis of inflammatory bowel disease in a specialist clinic. *Arch Dis Child*. 2004;89(1):69-71. Epub 2004/01/08.
64. Beattie RM, Walker-Smith JA, Murch SH. Indications for investigation of chronic gastrointestinal symptoms. *Arch Dis Child*. 1995;73(4):354-5. Epub 1995/10/01.
65. Harries AD, Beeching NJ, Rogerson SJ, Nye FJ. The platelet count as a simple measure to distinguish inflammatory bowel disease from infective diarrhoea. *J Infect*. 1991;22(3):247-50. Epub 1991/05/01.
66. Seibold F. [Laboratory diagnosis in inflammatory bowel disease]. *Therapeutische Umschau Revue therapeutique*. 2003;60(3):133-6. Epub 2003/04/16. Labordiagnostik bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.
67. Khan K, Schwarzenberg SJ, Sharp H, Greenwood D, Weisdorf-Schindele S. Role of serology and routine laboratory tests in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(5):325-9. Epub 2002/12/14.
68. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology*. 2002;122(5):1242-7. Epub 2002/05/02.
69. Sawczenko A, Lynn R, Sandhu BK. Variations in initial assessment and management of inflammatory bowel disease across Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child*. 2003;88(11):990-4. Epub 2003/11/13.
70. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *British medical journal*. 1954;2(4884):375-8. Epub 1954/08/14.
71. van Bodegraven AA, Mulder CJ. Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: is the body of evidence complete? *World J Gastroenterol*. 2006;12(38):6115-23. Epub 2006/10/13.
72. Van Assche G, Baert F, De Reuck M, De Vos M, De Wit O, Hoang P, et al. The role of aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis. *Acta Gastroenterol Belg*. 2002;65(4):196-9. Epub 2003/03/07.
73. Kane SV, Bjorkman DJ. The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3(4):210-8. Epub 2003/12/12.
74. Zeisler B, Lerer T, Markowitz J, Mack D, Griffiths A, Bousvaros A, et al. Outcome following aminosalicylate therapy in children newly diagnosed as having ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(1):12-8. Epub 2012/08/01.
75. Griffiths A, Koletzko S, Sylvester F, Marcon M, Sherman P. Slow-release 5-aminosalicylic acid therapy in children with small intestinal Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993;17(2):186-92. Epub 1993/08/01.
76. Cezard JP, Munck A, Mouterde O, Morali A, Lenaerts C, Lachaux A, et al. Prevention of relapse by mesalazine (Pentasa) in pediatric Crohn's disease: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterol Clin Biol*. 2009;33(1 Pt 1):31-40. Epub 2009/01/03.

77. Day AS, Burgess L. Exclusive enteral nutrition and induction of remission of active Crohn's disease in children. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(4):375-83; quiz 84. Epub 2013/04/06.
78. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(1):CD000542. Epub 2007/01/27.
79. Levine A, Turner D, Pfeffer G, T, Amil Dias J, Veres G, Shaoul R, et al. Comparison of outcomes parameters for induction of remission in new onset pediatric Crohn's disease: evaluation of the porto IBD group "growth relapse and outcomes with therapy" (GROWTH CD) study. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(2):278-85. Epub 2014/01/07.
80. Heuschkel R. Enteral nutrition in crohn disease: more than just calories. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38(3):239-41. Epub 2004/04/13.
81. Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, Swidsinski S, Loening-Baucke V, Ortner M, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002;122(1):44-54. Epub 2002/01/10.
82. Kishi D, Takahashi I, Kai Y, Tamagawa H, Iijima H, Obunai S, et al. Alteration of V beta usage and cytokine production of CD4+ TCR beta beta homodimer T cells by elimination of *Bacteroides vulgatus* prevents colitis in TCR alpha-chain-deficient mice. *J Immunol*. 2000;165(10):5891-9. Epub 2000/11/09.
83. Fusunyan RD, Quinn JJ, Fujimoto M, MacDermott RP, Sanderson IR. Butyrate switches the pattern of chemokine secretion by intestinal epithelial cells through histone acetylation. *Mol Med*. 1999;5(9):631-40. Epub 1999/11/07.
84. Donnellan CF, Yann LH, Lal S. Nutritional management of Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2013;6(3):231-42. Epub 2013/05/02.
85. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD003459. Epub 2005/01/28.
86. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD003459. Epub 2012/12/14.
87. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007;132(3):863-73; quiz 1165-6. Epub 2007/02/28.
88. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis. A long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci*. 1993;38(6):1137-46. Epub 1993/06/01.
89. Tekkis PP, Heriot AG, Smith O, Smith JJ, Windsor AC, Nicholls RJ. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy for Crohn's disease and indeterminate colitis. *Colorectal Dis*. 2005;7(3):218-23. Epub 2005/04/30.
90. Wells AD, McMillan I, Price AB, Ritchie JK, Nicholls RJ. Natural history of indeterminate colitis. *Br J Surg*. 1991;78(2):179-81. Epub 1991/02/01.
91. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol*. 2005;19 Suppl A:5A-36A. Epub 2005/09/10.
92. Prenzel F, Uhlig HH. Frequency of indeterminate colitis in children and adults with IBD - a metaanalysis. *J Crohns Colitis*. 2009;3(4):277-81. Epub 2010/12/22.

93. Meucci G. What is the incidence, prevalence, and natural history of indeterminate colitis? *Inflamm Bowel Dis.* 2008;14 Suppl 2:S159-60. Epub 2008/09/26.
94. Nicholls RJ, Wells AD. Indeterminate colitis. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1992;6(1):105-12. Epub 1992/03/01.
95. Hassan K, Cowan FJ, Jenkins HR. The incidence of childhood inflammatory bowel disease in Wales. *Eur J Pediatr.* 2000;159(4):261-3. Epub 2000/05/02.
96. Tremaine WJ. Is indeterminate colitis determinable? *Curr Gastroenterol Rep.* 2012;14(2):162-5. Epub 2012/02/09.
97. Lindberg E, Lindquist B, Holmquist L, Hildebrand H. Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;30(3):259-64. Epub 2000/04/05.
98. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Comito D, Ferrau V, Rossi P. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of inflammatory bowel disease in children. *Pediatrics.* 2008;122(6):e1278-81. Epub 2008/12/03.
99. Matsui T, Yao T, Sakurai T, Yao K, Hirai F, Matake H, et al. Clinical features and pattern of indeterminate colitis: Crohn's disease with ulcerative colitis-like clinical presentation. *J Gastroenterol.* 2003;38(7):647-55. Epub 2003/08/05.
100. Janczewska I, Kapraali M, Saboonchi F, Nekzada Q, Wessulv A, Khoshkar J, et al. Clinical application of the multigene analysis test in discriminating between ulcerative colitis and Crohn's disease: a retrospective study. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):162-9. Epub 2012/01/11.
101. Arias-Loste MT, Bonilla G, Moraleja I, Mahler M, Miseses MA, Castro B, et al. Presence of anti-proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibodies (anti-PR3 ANCA) as serologic markers in inflammatory bowel disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013;45(1):109-16. Epub 2013/01/25.