

Diplomarbeit

**Histologische Veränderungen im terminalen Ileum bei Kindern
und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen
Darmerkrankungen und deren klinische Korrelation
– eine retrospektive Studie**

eingereicht von

Nadine Resch

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktorin der gesamten Heilkunde
(Dr.ⁱⁿ med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie

unter der Anleitung von

Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner

Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Marion Pollheimer

Graz, 23.12.2020

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, am 23.12.2020

Nadine Resch eh

Danksagungen

Zunächst möchte ich meinem Betreuer Herrn Univ.-Doz. Dr. med. Cord Langner danken, der mir mit unermüdlichem Einsatz zur Seite stand und somit eine Diplomarbeit in dieser Form ermöglichte. Weiterer Dank gilt meiner Zweitbetreuerin Frau Univ. FÄ Dr.ⁱⁿ med. univ. Marion Pollheimer für ihren Rat und die Unterstützung in der Umsetzung der Studie.

Für die Bereitstellung der im Rahmen von CEDATA gesammelten Befunde geht mein Dank an Frau ao.Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ med.univ. Almuthe Hauer, sowie an Herrn Manuel Prevedel, der mich bei der Erhebung der Studiendaten unterstützte und jederzeit für Rückfragen zur Verfügung stand.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	ii
Inhaltsverzeichnis	iii
Glossar und Abkürzungen	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Tabellenverzeichnis	vii
Zusammenfassung	viii
Abstract.....	x
1 Einleitung	1
1.1 Histologie des terminalen Ileums	1
1.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen	2
1.2.1 Epidemiologie.....	3
1.2.2 Ätiologie und Pathogenese	3
1.2.3 Pathologie	5
1.2.4 Klinische Präsentation	6
1.2.5 Diagnostische Merkmale	8
1.2.6 Therapieoptionen	10
1.3 Studienziele.....	12
2 Material und Methoden	14
2.1 Probenmaterial	14
2.2 Einschlusskriterien.....	14
2.3 Ausschlusskriterien	14
2.4 Histopathologisches Beurteilungsschema.....	15
2.5 Statistik	24
3 Ergebnisse.....	25
3.1 Patientengut	25
3.2 Untersuchungsmaterial	26
3.3 Auswertung anhand des histologischen Beurteilungsschemas	28
3.3.1 Original Geboes Score.....	28
3.3.2 Simplified Geboes Score	33
3.3.3 zusätzliche Beurteilungselemente.....	37
3.3.4 Altersbezogene Veränderungen.....	43
3.3.5 Spezifität, Sensitivität, positiv prädiktiver Wert	46
4 Diskussion	55
5 Literaturverzeichnis	61

Glossar und Abkürzungen

5-ASA	5-Aminosalicylsäure
6-MP	6-Mercaptopurin
ATG16L1	Autophagy-related 16 like 1
BP	Basale Plasmazytose
CD4	Cluster of differentiation 4
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CU	Colitis ulcerosa
EEE	Exklusive enterale Ernährungstherapie
GIT	Gastrointestinaltrakt
HE	Hämatoxylin-Eosin
IL12B	Interleukin 12B
IL23	Interleukin 23
IL23R	Interleukin 23 - Rezeptor
IRGM	Immunity-related GTPase-family M protein
JAK2	Janus-Kinase 2
LP	Lamina propria
MC	Morbus Crohn
MTX	Methotrexat
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2
OGS	Original Geboes Score
OR	Odds ratio
PDM	Pylorusdrüsenmetaplasie
PPW	Positiv prädiktiver Wert
SGS	Simplified Geboes Score
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
T _H	T-Helferzelle
TNF- α	Tumor necrosis factor α
γ GT	γ -Glutamyltransferasen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: schematischer Wandaufbau des Intestinum tenue - modifiziert nach Lüllmann-Rauch et Asan ¹	1
Abbildung 2: Biopsie aus dem terminalen Ileum: normale Histologie → 1) Lamina epithelialis mucosae; 2) Lamina propria mucosae; 3) Zotte; 4) Krypte	2
Abbildung 3: mögliche histopathologische Befunde bei CED: A) Architekturstörung: Kryptenverzweigung/-verbreiterung (Pfeile), Zottenatrophie, irreguläre Kryptenabstände (Umrandung); B) basale Plasmazytose; C) epitheloidzelliges Granulom; D) Pylorusdrüsenmetaplasie	10
Abbildung 4: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Selektion der Untersuchungspräparate	15
Abbildung 5: Architekturstörung: A) Grad 0.1 → einzelne Kryptenverzweigungen/-verbreiterungen (Pfeil); B) Grad 0.3 → aufgehobene Architektur, Zottenverlust	16
Abbildung 6: chronisches Entzündungsinfiltrat: A) Grad 1.1; B) Grad 1.3	17
Abbildung 7: eosinophile und neutrophile Granulozyten in der LP: A) Grad 2a/b.1 (gelber Pfeil) + Epitheloidzellherd (grüner Pfeil); B) Grad 2a/b.3	17
Abbildung 8: A) neutrophile Granulozyten im Kryptenepithel (Pfeile); B) Kryptendestruktion (Umrandung)	17
Abbildung 9: Kryptenabszesse (gelbe Pfeile) und Epitheloidzellherd (grüner Pfeil)	18
Abbildung 10: Oberflächendefekte: A) Regeneratepithel (Pfeil); B) Erosion (Umrandung)	18
Abbildung 11: basale Plasmazellen: A) Grad 1.1; B) Grad 1.2	20
Abbildung 12: Epitheloidzellherd (Pfeil)	21
Abbildung 13: epitheloidzellige Granulome (Pfeile)	22
Abbildung 14: Pylorusdrüsenmetaplasie (Pfeil)	22
Abbildung 15: Fokalität: deutliche Abgrenzung zwischen akutem und chronischem Entzündungsinfiltrat in der linken Bildhälfte und physiologischer Schleimhaut in der rechten Bildhälfte	23
Abbildung 16: Altersverteilung in der Studienpopulation	25
Abbildung 17: klinische Diagnosen: A) PatientInnen; B) Untersuchungen	26
Abbildung 18: geschlechterspezifische Verteilung der klinischen Diagnosen (Untersuchungen)	26
Abbildung 19: absolute Anzahl der Biopsien pro Untersuchungspräparat	27

Abbildung 20: absolute Anzahl der Schnittebenen pro Untersuchungspräparat.....	27
Abbildung 21: Architekturstörung gemäß OGS.....	28
Abbildung 22: chronisches Entzündungsinfiltrat gemäß OGS.....	29
Abbildung 23: Eosinophilie der LP gemäß OGS	29
Abbildung 24: neutrophile Granulozyten in der LP gemäß OGS	30
Abbildung 25: neutrophile Granulozyten im Epithel gemäß OGS	31
Abbildung 26: Kryptendestruktion gemäß OGS	31
Abbildung 27: Oberflächendefekte gemäß OGS.....	32
Abbildung 28: nicht-inflammatorische Aktivität gemäß SGS	34
Abbildung 29: basale Plasmazytose gemäß SGS	35
Abbildung 30: Epitheldefekte gemäß SGS.....	36
Abbildung 31: Vorkommen von Epitheloidzellen	37
Abbildung 32: jeweiliger prozentueller Anteil der Untersuchungen mit Epitheloidzellen bezogen auf die klinische Diagnose	38
Abbildung 33: Vorkommen von epitheloidzelligen Granulomen	38
Abbildung 34: Vorkommen von Pylorusdrüsenmetaplasie.....	39
Abbildung 35: Verteilung des Entzündungsinfiltrates	41
Abbildung 36: Verteilung der Entzündungszeichen (fokal/diffus); prozentuelle Anteile bezogen auf die klinische Diagnose	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: modifizierter Original Geboes Score ⁶²	18
Tabelle 2: modifizierter Simplified Geboes Score ⁶³	20
Tabelle 3: zusätzliche Beurteilungselemente	23
Tabelle 4: Auswertung gemäß OGS	32
Tabelle 5: Auswertung gemäß SGS.....	36
Tabelle 6: Vorkommen von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und PDM bezogen auf die Biopsienanzahl	40
Tabelle 7: Vorkommen von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und PDM bezogen auf die Anzahl der Schnittebenen.....	40
Tabelle 8: Auswertung zusätzlicher Beurteilungselemente	42
Tabelle 9: Vorkommen histopathologischer Veränderungen gemäß OGS und SGS, sowie von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und PDM bei MC, gruppiert nach Alter.....	44
Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität und PPW der Beurteilungselemente aus dem OGS in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn.....	47
Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität und PPW der Beurteilungselemente aus dem SGS in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn.....	47
Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität und PPW der zusätzlichen Beurteilungselemente in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn.....	48
Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität und PPW zweier gleichzeitig vorliegender Beurteilungselemente aus dem Original Geboes Score in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn.....	48
Tabelle 14: Sensitivität, Spezifität und PPW zweier gleichzeitig vorliegender Beurteilungselemente aus dem Simplified Geboes Score in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn.....	51
Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität und PPW von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und Pylorusdrüsenmetaplasie bei gleichzeitigem Vorliegen eines Merkmals aus dem Original/Simplified Geboes Score oder eines weiteren Merkmals der zusätzlichen Beurteilungselemente in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn.....	52

Zusammenfassung

Einleitung

Unter chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden die zwei verschiedenen Krankheitsentitäten Colitis ulcerosa (CU) und Morbus Crohn (MC) zusammengefasst. Auf Grund der im Kindes- und Jugendlichenalter oftmals atypischen Präsentation kann sich die Unterscheidung der beiden schwierig gestalten. Ziel der vorliegenden Studie war die Analyse histopathologischer Merkmale in Biopsien aus dem terminalen Ileum bei Kindern und Jugendlichen mit CED und deren Korrelation mit der klinischen Diagnose.

Material und Methoden

Insgesamt wurden 130 PatientInnen mit CED und Ileocolonoskopie mit Biopsieentnahme (n=216), welche im Zeitraum vom 01.01.2002 bis 31.12.2016 an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz erfolgte, in die Studie eingeschlossen. Die histopathologischen Befunde wurden im Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz retrospektiv ausgewertet. Die verschiedenen Merkmale wurden einzeln und paarweise kombiniert hinsichtlich Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiver Werte für MC untersucht.

Ergebnisse

Zu den erhobenen Merkmalen zählten neutrophile Granulozyten in der Lamina propria (LP; 52,8 %; n=114), chronisches Entzündungsinfiltrat (44,4 %; n=96), Architekturstörungen (43,1 %; n=93), neutrophile Granulozyten im Epithel (35,6 %; n=77), Eosinophilie der LP (32,9 %; n=71), basale Plasmazytose (32,4 %; n=70), Epitheldefekte (31,9 %; n=69), Epitheloidzellen (25,0 %; n=54), epitheloidzellige Granulome (16,2 %; n=35) und Pylorusdrüsenmetaplasie (9,3 %; n=20).

Für die einzelnen Merkmale zeigte sich eine Sensitivität von 13,3 bis 65,3 %, eine Spezifität von 75,8 bis 100 % und ein PPW von 86,0 bis 100 % in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn. Die Kombination zweier Elemente führte zu einer signifikanten Steigerung der Werte, mit Höchstwerten bei Verknüpfung von zwei der drei Merkmale „Architekturstörung“, „chronisches Entzündungsinfiltrat“ und „neutrophile Granulozyten in der LP“.

Schlussfolgerung

Biopsien aus dem terminalen Ileum sind für die Unterscheidung von CU und MC von enormer Bedeutung. In dieser Studie wurden solitäre und kombinierte Merkmale identifiziert, die mit hoher Sensitivität, Spezifität und hohem PPW bei unklarem Befund die Differentialdiagnose erleichtern können.

Abstract

Introduction

Two distinct disease entities, which are known as ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD), are summarized under the term of chronic inflammatory bowel disease (IBD). In childhood and adolescence, the distinction between the two may be challenging due to atypical presentation patterns. This study aimed to analyse a set of histological markers in terminal ileum biopsies from children and adolescents with IBD and correlate these with the clinical diagnosis.

Material and Methods

A total of 130 patients with IBD and ileocolonoscopy with biopsy (n=216) performed between 01/01/2002 and 31/12/2016 at the Department of Paediatrics and Adolescent Medicine of the University Hospital Graz were included in the study. Histology was analysed at the Diagnostic and Research Institute of Pathology, Medical University of Graz, in a retrospective fashion. The different markers, alone or in combination, were assessed statistically with respect to sensitivity, specificity and positive predictive value (PPV) in diagnosing CD.

Results

The markers included neutrophils in lamina propria (LP; 52.8 %; n=114), increased mononuclear infiltrate (44.4 %; n=96), architectural distortion (43.1 %; n=93), neutrophils in epithelium (35.6 %; n=77), eosinophils in LP (32.9 %; n=71), basal plasmacytosis (32.4 %; n=70), epithelial injury (31.9 %; n=69), epithelioid cells (25.0 %; n=54), epithelioid cell granulomas (16.2 %; n=35), and pyloric gland metaplasia (9.3 %; n=20). For diagnosing CD, single features had sensitivities ranging from 13.3 to 65.3 %, specificities from 75.8 to 100 %, and PPVs from 86.0 to 100 %, respectively. The combination of features increased values significantly and were highest when two of the three features "architectural distortion", "increased mononuclear infiltrate" and "neutrophils in LP" were assessed jointly.

Conclusion

Terminal ileum biopsies are of eminent importance in differentiating CD from UC. We identified single markers and combined markers with high sensitivity, specificity and PPV, which may be used to guide differential diagnosis in challenging cases.

1 Einleitung

1.1 Histologie des terminalen Ileums

Der generelle Wandaufbau des Gastrointestinaltrakts setzt sich von luminal ausgehend aus Mucosa, Submucosa, Muscularis und Serosa zusammen. Die Mucosa lässt sich weiter unterteilen in Lamina epithelialis mucosae, Lamina propria mucosae und Lamina muscularis mucosae. In der Muscularis wird das Stratum circulare von dem Stratum longitudinale unterschieden (Abbildung 1).

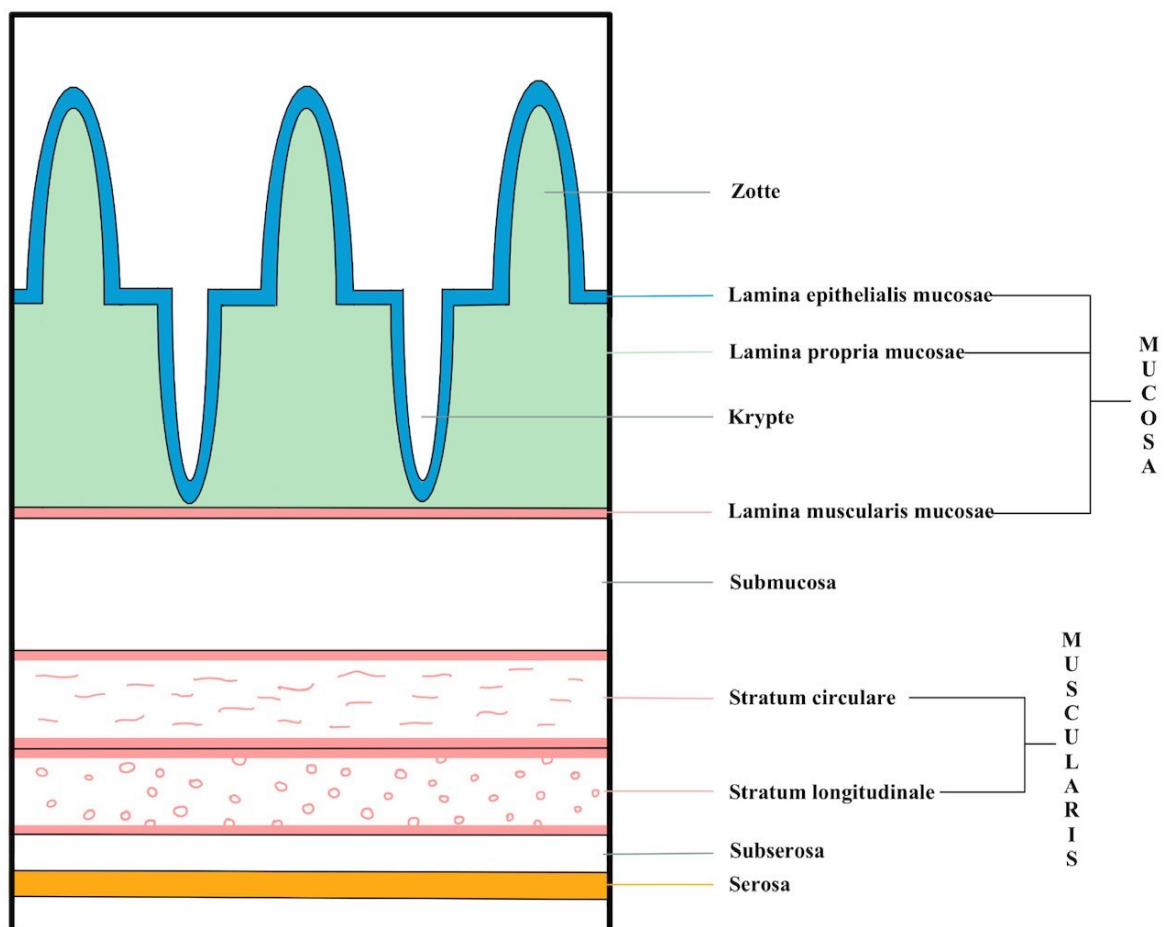


Abbildung 1: schematischer Wandaufbau des Intestinum tenue - modifiziert nach Lüllmann-Rauch et Asan¹

Das gastrointestinale Epithel – Ösophagus und Analkanal ausgenommen – besteht aus einem einschichtigen Zylinderepithel, welches auf Grund der sich zwischen den einzelnen Zellen befindlichen Tight-junctions eine Diffusionsbarriere gegenüber dem Darmlumen bildet. Eine Besonderheit des Dünndarmepithels stellen die Zotten und Krypten dar, die eine Vergrößerung der Oberfläche auf 100-200 m² ermöglichen. Als Zotten werden finger-

förmige Ausstülpungen der Mucosa (Lamina epithelialis und propria) bezeichnet. Ihr in das Darmlumen reichende Epithel besteht aus Enterozyten und Becherzellen. Epitheliale Einstülpungen werden Krypten genannt und beinhalten neben den oben erwähnten Zellarten Paneth-Zellen mit Sekretgranula als Teil der Immunabwehr und Stammzellen zur Epithelerneuerung. Die Krypten erstrecken sich bis an die Muscularis mucosae. Die Histologie einer normalen Schleimhaut aus dem terminalen Ileum ist in Abbildung 2 dargestellt.

Die Lamina propria mucosae besteht aus zellreichem Bindegewebe und beherbergt Blut- und Lymphgefäße. Physiologisch befinden sich im Stroma in geringer Anzahl auch Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen, dendritische Zellen, Mastzellen, eosinophile Granulozyten und Lymphfollikel, welche im Ileum gruppiert als sogenannte „Peyer-Plaques“ vorliegen¹.

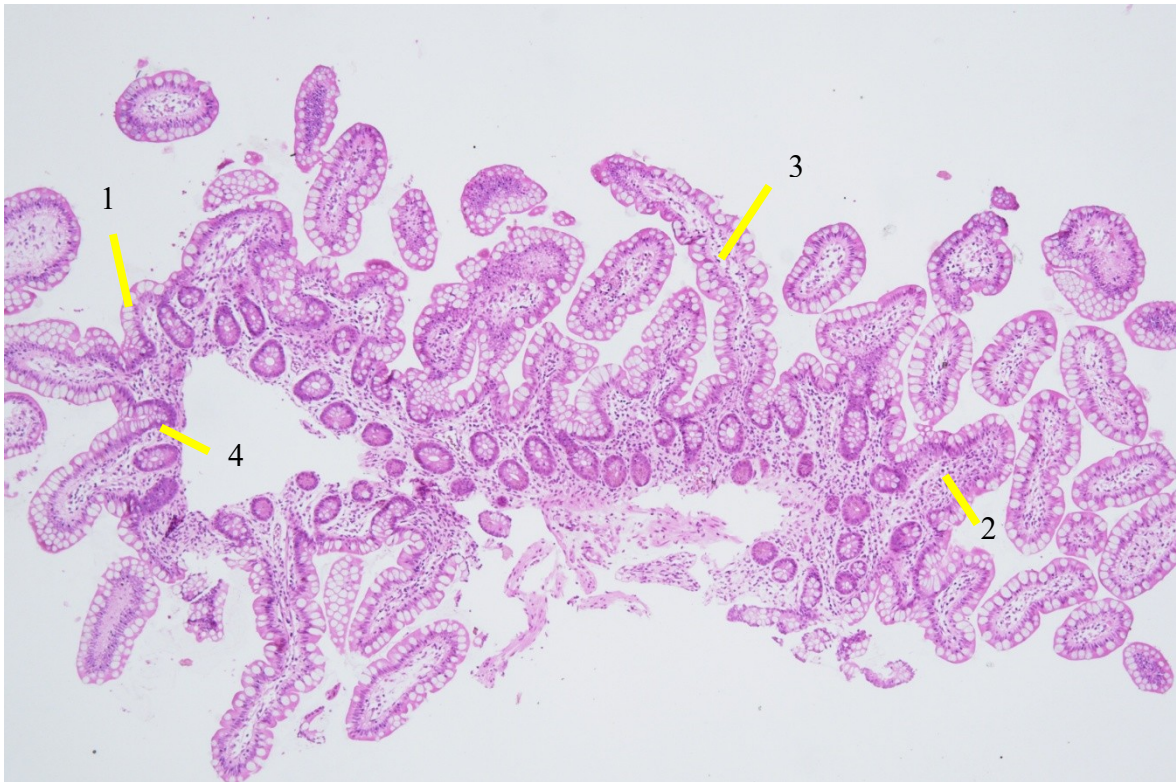


Abbildung 2: Biopsie aus dem terminalen Ileum: normale Histologie → 1) Lamina epithelialis mucosae; 2) Lamina propria mucosae; 3) Zotte; 4) Krypte

1.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) werden im Allgemeinen in die zwei Entitäten Morbus Crohn (MC) und Colitis ulcerosa (CU) eingeteilt, wobei nicht eindeutig zuordenbare Krankheitsbilder als „nicht-klassifizierbare chronisch-entzündliche

Darmerkrankung“ geführt werden². Typischerweise manifestiert sich die Erkrankung in Form von abdominellen Beschwerden, wie Schmerzen und teils blutiger, teils schleimiger Diarrhoe, kann sich aber mit einer großen Vielfalt an Symptomen präsentieren, vor allem bei Erstmanifestation im Kindesalter^{3,4}.

Während die Colitis ulcerosa nahezu ausschließlich das Colon befällt, hier üblicherweise im Rectum beginnt und sich im Krankheitsverlauf nach oral ausdehnt, kann der Morbus Crohn den gesamten Gastrointestinaltrakt betreffen und hier diskontinuierlich entzündliche Läsionen verursachen⁵.

1.2.1 Epidemiologie

Global zeigt sich eine große Varianz der Inzidenz mit hohen Raten in Industriestaaten und niedrigen, jedoch steigenden in Asien und Südamerika. Parente *et al.*⁶ konnten in einer ruralen Provinz Brasiliens einen Anstieg der Inzidenz von 0,08/100.000/Jahr im Jahre 1988 auf 1,53/100.000/Jahr im Jahre 2007 verzeichnen.

Neben der Inzidenz nimmt auch die Prävalenz auf Grund des jungen Alters zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, der aktuell nicht verfügbaren kurativen Therapieoptionen und des höheren Lebensalters der Betroffenen zu⁷⁻¹⁰.

In der Steiermark (Österreich) beträgt die Inzidenz der CED 11,8/100.000/Jahr, im Speziellen 6,7/100.000/Jahr bei Morbus Crohn und 4,8/100.000/Jahr bei Colitis ulcerosa¹¹. Der Häufigkeitssgipfel siedelt sich zwischen dem 18. und dem 35. Lebensjahr an¹⁰.

Im pädiatrischen Patientengut zeigten Studien große Abweichungen der Inzidenzraten in Europa mit einer Spanne von 0,5 bis 23/100.000/Jahr (CED) und Höchstwerten von 12,3/100.000/Jahr (MC), sowie 15,0/100.000/Jahr (CU). Über Veränderungen der Inzidenzraten wurde in 41 von 140 Publikationen berichtet. Von diesen 41 Publikationen stellten 73 % eine signifikante Steigerung der Inzidenzraten fest. Die restlichen 27 % verzeichneten keine signifikanten Änderungen. Ein Rückgang der Inzidenzraten wurde nicht beschrieben¹². Auch kanadische Studien zeigten eine Zunahme der Inzidenz der CED bei Kindern und Jugendlichen^{13,14}.

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen beruhen auf einer multifaktoriellen Genese bestehend aus genetischen und immunologischen Komponenten, sowie Umweltfaktoren und Veränderungen im Mikrobiom.

Während im gesunden Zustand ein Equilibrium zwischen anti- und proinflammatorischen Mechanismen herrscht, kommt es bei CED zu einer Vermehrung proinflammatorischer CD4+ T-Helferzellen, welche wiederum durch Sekretion von Zyto- und Chemokinen weitere Migration von Granulozyten, Lymphozyten und Makrophagen in die Lamina propria bewirken. Außerdem führt eine erhöhte Ausschüttung von TNF- α zu einer Steigerung der Permeabilität und somit zu einer Dysfunktion der durch das gastrointestinale Epithel bestehenden Diffusionsbarriere gegenüber dem Darmlumen¹⁵.

Aktuell sind über 160 verschiedene CED-assoziierte Gene – davon 110 bei CU und MC vertreten – bekannt¹⁶. Eine der ersten detektierten mit CED in Verbindung gebrachten Genmutationen wurde 2001 publiziert. Es handelt sich um eine Mutation des NOD2-Gens, welches über Antigen-präsentierende Zellen an der Initiierung eines inflammatorischen Prozesses beteiligt ist. Ein homozygotes Auftreten der Mutation birgt ein 17-fach erhöhtes Risiko an Morbus Crohn zu erkranken¹⁷.

Eine weitere Gruppe relevanter Genmutationen greift in den Prozess der Autophagozytose als Reaktion auf intrazelluläre Pathogene ein. So sind unter anderem die Gene ATG16L1 und IRGM mit Morbus Crohn in Verbindung zu setzen^{18–20}.

Duerr *et al.*²¹ publizierten 2006 einen Zusammenhang zwischen dem IL23R-Gen und CED (sowohl MC, als auch CU). Das IL23R-Gen ist an der Codierung des IL23-Rezeptors beteiligt, wobei das Zytokin IL23 bei Bindung an diesen proinflammatorisch wirkt. Es folgt die Rekrutierung CD4+ T-Helferzellen (T_H-17-Zellen), welche auch über die Gene IL12B, JAK2 und STAT3 beeinflusst werden^{16,22}.

Neben den T_H-17-Zellen nehmen T_H-1- und T_H-2-Zellen ebenfalls über Produktion proinflammatorischer Zytokine eine wichtige Rolle in der Pathogenese der CED ein. Studien zeigten, dass T_H-1-Zellen insbesondere bei MC und T_H-2-Zellen bei CU eine verstärkte Immunreaktion bewirken^{16,23}.

Zu den krankheitsassoziierten Umweltfaktoren werden Nikotinkonsum, Essgewohnheiten, geographische Unterschiede, psychosomatische Faktoren und Medikamenteneinnahme gezählt. Dem Einfluss von Umweltfaktoren auf CED wird insbesondere auf Grund der Inzidenzraten, deren Anstiegsgeschwindigkeit in den letzten Jahrzehnten nicht mit genetischen Veränderungen alleine vereinbar ist, eine größere Gewichtung zugeschrieben²⁴.

Rauchen birgt im Zusammenhang mit CED sowohl Vor- als auch Nachteile. Regelmäßiger Nikotinkonsum führt einerseits zu einem erhöhten Risiko an MC zu erkranken, verringert jedoch andererseits das Erkrankungsrisiko für eine CU^{16,25}.

Auch erfolgte Behandlungen mit Antibiotika wurden mit CED in Verbindung gebracht. Eine rezente Studie zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für CED im Kindesalter bei mindestens vier stattgehabten antibiotischen Therapien (OR=2,91) in den ersten 12 Lebensmonaten²⁶.

Nachdem hohe Inzidenzraten vor allem in westlichen Regionen und neuerlich industrialisierten Staaten vorliegen, wird der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von CED, sowie dem Schweregrad der Verläufe und Luftverschmutzung diskutiert^{8,27-29}.

Eine weitere mögliche Ursache für das Auftreten von CED sind Veränderungen des gastrointestinalen Mikrobioms. Hier wurden Unterschiede sowohl in der Zusammensetzung des Mikrobioms im Sinne einer verminderten Vielfalt bei PatientInnen mit CED, als auch in der Stabilität des Mikrobioms mit größerer Varianz im Verlauf des Lebens bei betroffenen Individuen beschrieben³⁰⁻³².

1.2.3 Pathologie

Das makroskopische Bild des Morbus Crohn kann in Abhängigkeit des Ausprägungsgrades stark variieren und reicht von irritierter Schleimhaut bis hin zu Stenosen. Beschrieben werden vulnerable Schleimhaut, Pflastersteinrelief, aphthoide Läsionen, Erosionen, Ulzerationen, Vernarbungen, sowie Strikturen. Außerdem kann es zu Abszessformationen, Fistelbildungen und reaktiv veränderten Lymphknoten kommen.

Histologisch zeigen sich neben aktivem und chronischem Entzündungsinfiltrat auch Kryptitis und Kryptenabszesse, epitheloidzellige Granulome, Erosionen, Ulzerationen, Lymphfollikelhyperplasie und Architekturstörungen, wobei diese Veränderungen diskontinuierlich auftreten.

Die Colitis ulcerosa beginnt meistens im Rectum und breitet sich kontinuierlich in Richtung Ileocaecalklappe aus, überschreitet diese jedoch nicht. Die auch hier vorkommenden Erosionen und Ulzerationen liegen im Gegensatz zum Morbus Crohn flächenhaft vor. Die Inflammation selbst ist auf Mucosa und Submucosa beschränkt und histologisch durch reichlich neutrophile und eosinophile Granulozyten gekennzeichnet. Basal findet sich ein

lymphoplasmazelluläres Infiltrat, welches auch in Phasen der klinischen Remission vorhanden ist^{33,34}.

Im Kindes- und Jugendalter wird eine vom Krankheitsbild im Erwachsenenalter abweichende Manifestation chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen berichtet. Bei Kindern und Jugendlichen mit CU tritt die Ausweitung einer zum Zeitpunkt der Diagnose auf das Rectum begrenzten Entzündung auf den gesamten Colonrahmen 1,67-fach häufiger auf als im Erwachsenenalter. Bis zu 20 % aller an CU erkrankten Kinder und Jugendlichen zeigen bei Pancolitis ulcerosa eine Mitbeteiligung des terminalen Ileums, welche als retrograde Ileitis terminalis oder „backwash ileitis“ bezeichnet wird. Diese gilt es von einer terminalen Ileitis im Rahmen eines Morbus Crohn zu unterscheiden. Gleichzeitig wird die Unterscheidung zwischen CU und MC im Kindes- und Adoleszentenalter durch mögliche Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts bei CU erschwert, wobei insbesondere nicht-spezifische Gastritiden beschrieben werden³⁵.

Bei Erstmanifestation des MC in jungen Jahren treten im Vergleich zu betroffenen Erwachsenen vermehrt Läsionen im Colon und auch im oberen Gastrointestinaltrakt auf³⁵⁻³⁸.

1.2.4 Klinische Präsentation

PatientInnen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen werden in der Regel wegen des Auftretens gastrointestinaler Symptome vorstellig. Auf Grund der für eine Diagnosestellung notwendigen Untersuchungen und der teilweise unspezifischen Symptomatik vergehen im Mittel vier Monate bis zur Diagnosestellung. Bei Kindern unter sechs Jahren liegt diese Zeitspanne sogar bei sieben Monaten³⁹.

Gastrointestinale Symptome

Die CU präsentiert sich in den meisten Fällen in Form von blutiger Diarrhoe und abdominalen Schmerzen, was in der Regel zu einer klinischen Vorstellung und dadurch eingeleiteten Diagnostik führt. MC kann sich bei aktiver höhergradiger Entzündung ebenso durch blutige Diarrhoe äußern, zeigt aber oft unspezifische Symptome wie breiige, intermittierende Diarrhoe oder Gewichtsabnahme. Bei Kindern ist als Folge der Malabsorption häufig ein Perzentilensprung hinsichtlich Körpergröße und Körpergewicht zu beobachten. Weitere mögliche Symptome sind Nausea, Emesis und Obstipation. In einzelnen Fällen erfolgte die Erstvorstellung mit einem toxischen Megacolon^{40,41}.

Extraintestinale Manifestationen

Neben der namensgebenden Entzündung im GIT kommt es bei bis zu 47 %⁴² der an CED erkrankten Adulten zu extraintestinalen Manifestationen (EIM), wonach die CED als systemische Erkrankung einzustufen ist.

In einer Studie über CED bei Kindern und Jugendlichen von Greuter *et al.*⁴³ wurden EIM bei 16,7 % (55 von 329) der PatientInnen beschrieben. Von diesen 55 PatientInnen präsentierten sich 28 bereits zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit zumindest einer EIM. Die am häufigsten betroffenen Systeme waren:

- Gelenke
 - Arthritis - 7,9 %
 - axiale Spondyloarthritis - 1,5 %
- Haut
 - Stomatitis - 7,3 %
 - Erythema nodosum - 1,5 %
 - Psoriasis - 1,2 %
 - Pyoderma gangraenosum - 0,6 %
- Augen
 - Uveitis - 1,8 %
- Hepatobiliäres System (PSC - 1,2 %)

Weitere in anderen Studien berichtete EIM sind Sakroileitis, Episkleritis und durch die CED bedingte systemische Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Malabsorption, Osteoporose oder Anämie^{42,44,45}.

Komplikationen

Wiederkehrende Darmentzündungen können über regenerative Prozesse zu Strikturen und in weiterer Folge möglicherweise zu einem (Sub-)Ileus führen. Außerdem können intraabdominelle Abszesse, Fisteln und Perforationen auftreten, welche chirurgische Eingriffe erforderlich machen⁴⁶. Des Weiteren gehen chronisch-entzündliche Darmerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für colorectale Carcinome einher, welches insbesondere bei CU mit der Dauer der Erkrankung steigt⁴⁷.

1.2.5 Diagnostische Merkmale

Die 2005 erstellten Porto-Kriterien zur Diagnosestellung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen bei Kindern und Jugendlichen wurden 2014 von Levine *et al.*⁴⁸ nach aktueller Literatur im pädiatrischen und adulten Patientengut unter Berücksichtigung der Expertenmeinungen überarbeitet.

Die Grundlage einer möglichen Diagnosestellung beruht auf der Zusammenschau klinischer Befunde, laborchemischer Parameter und apparativer Diagnostik. Eine ausführliche Anamnese inklusive Familienanamnese, die körperliche Untersuchung, der Laborbefund (Differentialblutbild, CRP, Procalcitonin, Albumin, Transglutaminase, γ GT, Calprotectin aus dem Stuhl) und endoskopische Untersuchungen (Ösophagoduodenogastroskopie und Ileocolonoskopie) mit Probengewinnung zur histologischen Begutachtung zählen zur Basisdiagnostik. Eine zusätzliche Bildgebung des Dünndarms zur Beurteilung einer möglichen Mitbeteiligung sollte bei PatientInnen mit Verdacht auf Morbus Crohn erfolgen.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung einer Colitis ulcerosa liegt in der Regel eine kontinuierliche, von rectal nach oral fortschreitende Entzündung der Schleimhaut vor, welche die Ileocaecalklappe nicht überschreitet beziehungsweise dies nur bei vorliegender Pancolitis im Sinne einer „backwash ileitis“ geschieht. In der histologischen Aufarbeitung sind keine epitheloidzelligen Granulome detektierbar.

Da es gerade im Kindesalter häufig zu atypischen Präsentationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen kommt, sollte eine Diagnoseänderung von CU auf MC und vice versa und dadurch bedingte Therapieänderung bei gutem klinischem Ansprechen vermieden werden. Die fünf häufigsten atypischen Manifestationen der CU sind ein nicht betroffenes Rectum, eine kurze Krankengeschichte und dadurch bedingte erhaltene Schleimhautarchitektur, die linksseitige CU unter Mitbeteiligung des Caecums, eine Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts und gravierende Befunde bei Diagnosestellung in Form von tiefreichenden Ulzerationen und transmuraler Entzündungsreaktion, wie man sie normalerweise bei MC findet.

Berichtet wurde ein Vorkommen blander Rectumschleimhaut in 5 % der Kinder und Jugendlichen mit CU, wobei diese PatientInnen im Schnitt um zwei Jahre jünger waren als PatientInnen, deren Rectum Entzündungszeichen im Sinne einer Colitis ulcerosa aufwies⁴⁹.

Klassische endoskopische Merkmale des Morbus Crohn sind eine diskontinuierliche Entzündung des Gastrointestinaltrakts mit Pflastersteinrelief, Ulzerationen, Strikturen, Verän-

derungen der perianalen Region und Fistelbildungen. In der histopathologischen Untersuchung können sich fokale Entzündungsreaktionen mit Kryptenabszessen und nicht-verkäsenden Granulomen zeigen⁵⁰. Die Präsenz epitheloidzelliger Granulome ist nicht immer gegeben, jedoch bei Auftreten abseits der Kryptendestruktion wegweisend für die Diagnosestellung eines Morbus Crohn⁴⁸.

Bei Morbus Crohn wurde in 2-27 % der Biopsien Pylorusdrüsenmetaplasie (PDM) als Zeichen für rezidivierende Ulzerationen und Regeneration im Sinne eines chronischen Entzündungsprozesses beschrieben. Selten trat PDM auch bei CU mit „backwash ileitis“ auf⁵¹. Auch in der Studie von Sahn *et al.*³⁷ wurde PDM bei 11 % der Kinder und Jugendlichen mit MC und 0 % der Kinder und Jugendlichen mit CU oder nicht-klassifizierbarer CED nachgewiesen, wobei sich hier keine statistische Signifikanz ergab. Mögliche histopathologische Veränderungen, die im Rahmen einer CED auftreten können, sind in Abbildung 3 dargestellt.

Zur histopathologischen Beurteilung bei vorliegendem Verdacht einer CED sollte im Rahmen einer Ileocolonoskopie die Biopsieentnahme an sechs verschiedenen Lokalisationen erfolgen, wobei hier das terminale Ileum und das Rectum eingeschlossen sind. An jeder Stelle sollen jeweils zwei Biopsien entnommen werden, welche sowohl makroskopisch veränderte, als auch unversehrte Schleimhautareale repräsentieren^{52,53}.

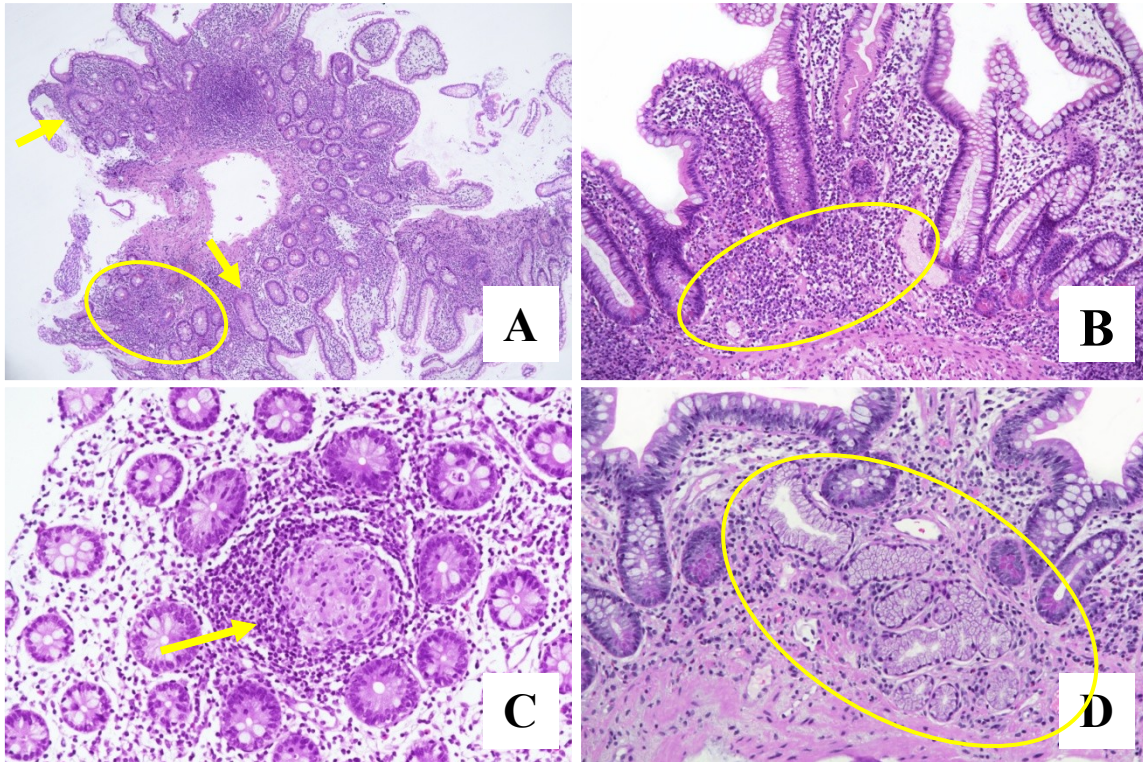


Abbildung 3: mögliche histopathologische Befunde bei CED: A) Architekturstörung: Kryptenverzweigung/-verbreiterung (Pfeile), Zottenatrophie, irreguläre Kryptenabstände (Umrandung); B) basale Plasmazytose; C) epitheloidzelliges Granulom; D) Pylorusdrüsenmetaplasie

1.2.6 Therapieoptionen

Da sich die Therapieoptionen hinsichtlich der zugrundeliegenden CED-Entität unterscheiden, ist eine frühe korrekte Diagnosestellung von Bedeutung.

In der Therapie der CED wird zwischen Induktions- und Erhaltungstherapie differenziert. Während durch die Induktionstherapie eine rasche Abheilung der Läsionen und dadurch bedingte Linderung der Symptomatik erzielt werden soll, strebt zweitens Remissionserhalt, Augmentation der Lebensqualität und Vermeidung von Komplikationen an.

Im pädiatrischen Patientengut ist darüber hinaus eine normale körperliche Entwicklung von Bedeutung^{54,55}.

Ernährungstherapie

Als Erstlinientherapie des akuten MC-Schubs wird bei Kindern und Jugendlichen die exklusive enterale Ernährung (EEE) über 6-8 Wochen empfohlen. Primär sollte eine orale Verabreichung versucht und erst bei deren Misslingen eine nasogastrale Sonde gesetzt werden. In Bezug auf die Effektivität als Induktionstherapie ist die EEE mit einer Cortison-

therapie gleichzusetzen und demnach auf Grund der potentiellen Nebenwirkungen dieser vorzuziehen⁵⁶.

Medikamentöse Therapie

Die aktuell zur Verfügung stehenden und am häufigsten eingesetzten Arzneimittelgruppen sind Glukokortikoide, Aminosalicylate, Immunmodulatoren und Biologika.

Glukokortikoide können kurzfristig als Therapie eines akuten Schubs einer CU bei nicht lokal begrenzter Symptomatik verabreicht werden, eignen sich jedoch auf Grund ihres Nebenwirkungsprofils nicht als Dauertherapie. Bei MC sind sie erst nach Versagen einer EEE zur Remissionsinduktion empfohlen. Dies liegt einerseits an dem guten Ansprechen der EEE bei Kindern und Jugendlichen und andererseits an der Überlegenheit in Bezug auf potenzielle Nebenwirkungen, die bei der Cortisontherapie mit Therapiedosis und -dauer korrelieren.

Seit über 40 Jahren etablierten sich Aminosalicylate in der Therapie der CED und haben sich in dieser Zeit auch hinsichtlich ihrer Verträglichkeit verbessert. Indiziert ist die Therapie mittels 5-ASA in erster Linie bei Kindern und Jugendlichen mit CU gering- bis mittelgradiger Aktivität, wobei, wenn möglich, eine Kombination aus oraler und topischer Therapie erfolgen sollte. Während sich Aminosalicylate bei CU sowohl als Induktions-, als auch als Erhaltungstherapie bewähren, ist die Studienlage zur Therapie des MC umstritten. Eine Induktionstherapie bei pädiatrischen MC-PatientInnen mit auf das Colon begrenzter, geringgradiger Inflammation kann versucht werden.

Eingesetzte Immunmodulatoren bei CED sind Azathioprin, dessen aktiver Metabolit 6-Mercaptopurin und Methotrexat. Geeignet sind Thiopurine auf Grund der Latenzzeit bis zum maximalen Wirkungseintritt von 8-14 Wochen ausschließlich für die Erhaltungstherapie des MC. Bei CU werden Immunmodulatoren erst bei Versagen der Therapie mit 5-ASA empfohlen. Methotrexat wird in der Pädiatrie für ein selektiertes Patientengut empfohlen, insbesondere bei Versagen der Thiopurintherapie bei MC.

Nachdem der Stellenwert von TNF α in der Pathogenese der CED erforscht wurde, etablierte sich auch die Therapieoption mittels monoklonaler Antikörper - zusammengefasst als anti-TNF-Therapie. Diese zeigte sich sowohl bei MC als auch bei CU als Induktions- und Erhaltungstherapie erfolgreich. In der CU-Therapie wird 5-ASA und Thiopurinen der Vorzug gegenüber Biologika gewährt, weswegen eine Empfehlung für Biologika erst bei

nicht-kontrollierbarer Inflammation trotz ausgereizter Erstlinientherapie ausgesprochen wird. Zur Therapie des MC sind Biologika vor allem bei Auftreten perianaler Komplikationen und extraintestinalen Manifestationen, sowie bei erhöhtem Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf geeignet.

Antibiotika werden als adjuvante Therapie bei MC mit perianalen Abszessen und Fistelbildungen eingesetzt. Bei intraabdominellen Abszessformationen ist jedoch eine operative Sanierung erfolgversprechender⁵⁶⁻⁵⁸.

Operative Therapie

Nachdem CU im Regelfall auf das Colon beschränkt ist, stellt eine operative Sanierung der betroffenen Areale bei schwerem Krankheitsverlauf eine wichtige Option dar, welche auch gute Langzeitergebnisse bei relativ geringer Beeinträchtigung der Lebensqualität zeigt. Die Therapie besteht aus einer Kolektomie und wird bei PatientInnen, die nicht suffizient auf eine medikamentöse Therapie ansprechen, in Erwägung gezogen^{58,59}.

Bei MC hingegen ist eine Operation auf Grund des diskontinuierlichen, den gesamten GIT umfassenden Befalls kein kurativer Therapieansatz. Entweder ist die Entzündung bereits präoperativ nicht auf das Colon beschränkt, oder sie kann sich postoperativ auf den oberen Gastrointestinaltrakt oder den Dünndarm ausweiten. Deshalb kommen operative Eingriffe in erster Linie zur Behandlung krankheitsspezifischer Komplikationen (Strikturen, Fistelbildungen, Abszesse) zum Einsatz^{60,61}.

1.3 Studienziele

Während die Unterschiede des Ileumbefalls bei Erwachsenen gut dokumentiert sind, ist die Situation im Kindes- und Adoleszentenalter weitgehend unklar, speziell, was die histopathologischen Befunde angeht. Nur wenige Studien haben dies bislang untersucht.

Im Jahr 2018 berichteten Sahn *et al.*³⁷ über histologische Merkmale in Biopsien des terminalen Ileums bei pädiatrischen PatientInnen, deren Vorkommen oder Abwesenheit die Differenzialdiagnose zwischen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa erleichtern sollen.

In dieser Studie zeigten sich signifikante Unterschiede betreffend Architekturstörung, aktiver Entzündung, lympho- und plasmazellulärem Entzündungsinfiltrat und dem Vorkommen von Erosionen oder Ulzerationen. Diese histopathologischen Veränderungen (Erosionen und Ulzerationen ausgenommen) wurden zur weiteren statistischen Analyse paarweise gekoppelt und es zeigte sich ein positiv prädiktiver Wert von 97,6-100 % für das Vorliegen eines Morbus Crohn. Eine Validierung dieser Arbeit steht aus.

An der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde der Medizinischen Universität Graz besteht eine von der Ethik-Kommission positiv beschiedene Datenbank von PatientInnen mit CED im Kindes- und Jugendlichenalter (CEDATA).

Die durchgeführte Studie hatte den Vergleich der histologischen Befunde, jeweils erstellt im Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz, mit den in CEDATA erfassten klinischen Befunden und die Ermittlung der Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiven Werte histopathologischer Veränderungen hinsichtlich des Vorliegens eines Morbus Crohn zum Ziel.

2 Material und Methoden

2.1 Probenmaterial

Im Zeitrahmen vom 01.01.2002 bis 31.12.2016 erfolgten 229 routinemäßige Colonoskopien inklusive Intubation des terminalen Ileums bei Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen im Alter von 2 bis 18 Jahren und segmentaler Biopsieentnahme an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz. Die entnommenen Proben wurden zur Begutachtung im Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz eingereicht.

2.2 Einschlusskriterien

Die Kriterien für den Einschluss in die Studie waren die Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde Graz und die Durchführung einer endoskopischen Untersuchung des unteren Gastrointestinaltrakts einschließlich des terminalen Ileums mit Gewebeentnahme im Zeitraum von 01.01.2002 bis 31.12.2016. Die Einsendung des Biopsiematerials erfolgte an das Diagnostik- und Forschungsinstitut für Pathologie der Medizinischen Universität Graz. Die PatientInnen durften zum Zeitpunkt der Untersuchung das Alter von 18 Jahren nicht überschritten haben.

Die PatientInnen waren alle in der durch die Ethik-Kommission positiv beschiedenen Datenbank von PatientInnen mit CED im Kindes- und Jugendlichenalter (CEDATA) registriert. Somit war diesbezüglich eine Einverständniserklärung, welche von den Erziehungsberechtigten beziehungsweise bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren auch von ihnen selbst unterzeichnet wurde, vorliegend.

2.3 Ausschlusskriterien

PatientInnen mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und endoskopischer Untersuchung ohne Biopsieentnahme konnten nicht in die Studie aufgenommen werden. Entsprechend den Einschlusskriterien umfasste das Studienmaterial 229 Untersuchungspräparate. Im weiteren Verlauf wurden Untersuchungspräparate, deren Gewebeproben dem Bereich der Ileocaecalklappe entstammten (n=9), sowie Präparate, welche ausschließlich Ulkusgrundgewebe als Biopsiematerial zeigten (n=4), auf Grund mangelnder Beurteilbarkeit ausgeschlossen, sodass 216 Präparate verblieben (Abbildung 4).

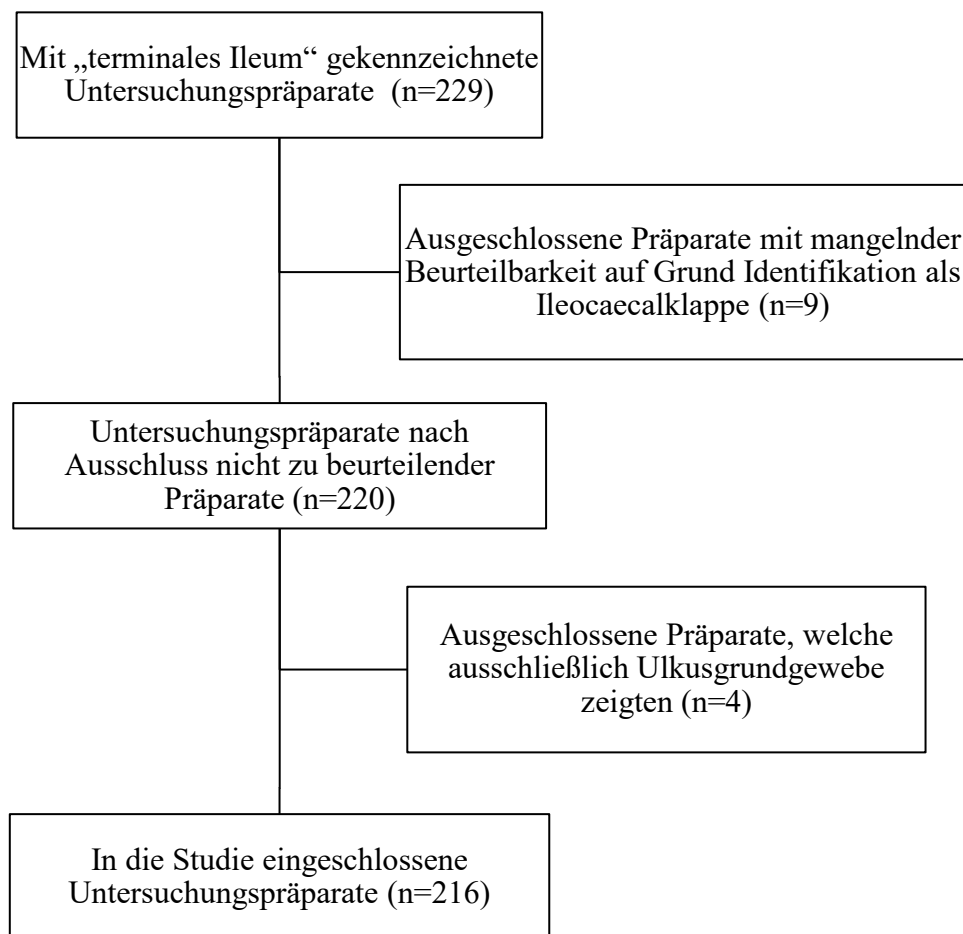


Abbildung 4: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Selektion der Untersuchungspräparate

2.4 Histopathologisches Beurteilungsschema

Die histopathologischen Befunde wurden gemäß des „Original Geboes Score (OGS)“⁶² und des „Simplified Geboes Score (SGS)“⁶³ ausgewertet. Zusätzlich wurden das Vorkommen von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und Pylorusdrüsenmetaplasie, sowie die Fokalität erfasst. Zur unabhängigen Beurteilbarkeit erfolgte die Analyse der Befunde ohne Kenntnis der klinischen Diagnose. Diese wurde im Nachhinein mit den Befunden verknüpft, um eine Korrelation der erhobenen Daten mit der diagnostizierten CED zu ermöglichen.

Der OGS wurde zur systematischen Erfassung histopathologischer Merkmale der aktiven und chronischen Entzündung bei Colitis ulcerosa entwickelt und soll ein reproduzierbares Graduierungssystem bieten. Beurteilt wurden Architekturstörung, aktive Inflammation der Lamina propria, chronische Inflammation, neutrophile Granulozyten im Oberflächene-

pithel, Kryptendestruktion und Oberflächendefekte. Diese wurden je nach Schweregrad der Veränderungen eingestuft (Tabelle 1).

Als leichte Architekturstörung (Grad 0.1) wurden Veränderungen im Bereich einer Krypte, wie beispielsweise Erweiterungen oder Verzweigungen, beziehungsweise ein von der Norm abweichender Abstand zwischen Krypten bezeichnet. Lag eine weitreichende Störung der Architektur vor, wurde Grad 0.3 vergeben. Für dazwischenliegende Veränderungen war Grad 0.2 heranzuziehen. Die Evaluierung der chronischen und aktiven Inflammation richtete sich nach der vorliegenden Zellzahl. Eine leichte Erhöhung des lymphozytären Infiltrats entsprach Grad 1.1, wohingegen eine erheblich vermehrte Zellzahl als Grad 1.3 eingeordnet wurde. Moderate Vermehrung wurde als Grad 1.2 kategorisiert. Analog dazu wurde die aktive Entzündung in der Lamina propria bewertet. Zur Kategorisierung der intraepithelialen Inflammation wurde der Anteil neutrophiler Granulozyten bezogen auf die Epithelzellen herangezogen und den drei Subklassen (unter 5 %, 5 bis 50 %, über 50 %) zugeteilt. Die Entzündung im Kryptenepithel wurde entsprechend der daraus folgenden Destruktion eingeteilt. Grad 4.1 entsprach einer intraepithelialen neutrophilen Granulozytose, bei eindeutiger Abflachung des Epithels wurde Grad 4.2 und bei eindeutiger Kryptendestruktion 4.3 vergeben. In der letzten Kategorie wurden Schädigungen des Oberflächenepithels festgehalten. Der Schweregrad der Defekte reichte von Regenerat-epithel mit benachbarter Inflammation (Grad 5.1) über fokal abgehobenes Epithel (Grad 5.2) und definitiven Erosionen (Grad 5.3) bis hin zu Ulzerationen und/oder Granulationsgewebe (Grad 5.4). Beispiele der histopathologischen Veränderungen sind in den Abbildungen 5-10 dargestellt.

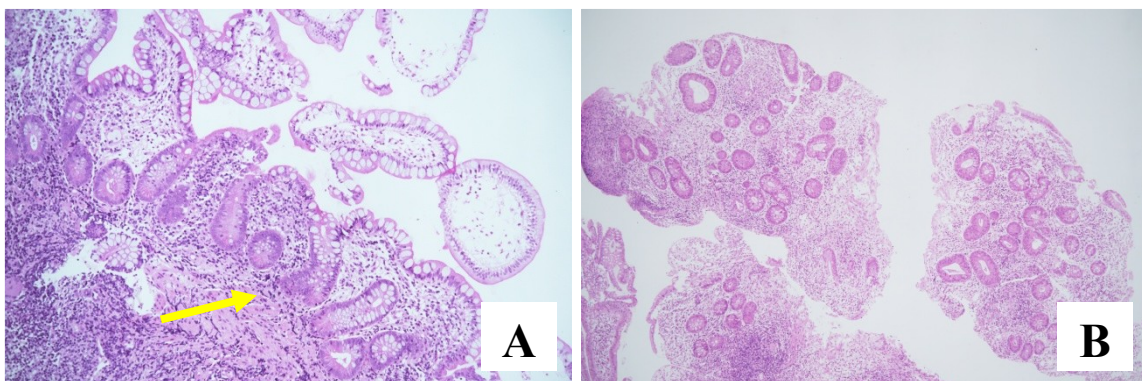


Abbildung 5: Architekturstörung: A) Grad 0.1 → einzelne Kriptenverzweigungen/-verbreiterungen (Pfeil); B) Grad 0.3 → aufgehobene Architektur, Zottenverlust

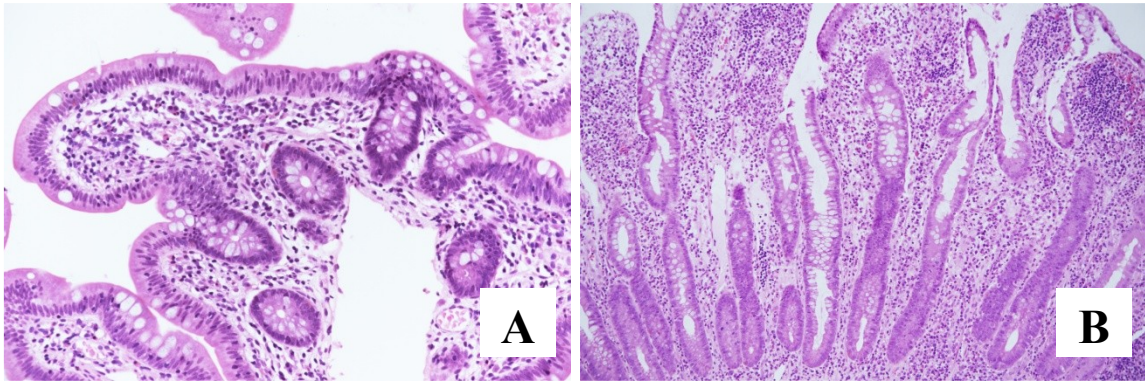


Abbildung 6: chronisches Entzündungsinfiltrat: A) Grad 1.1; B) Grad 1.3

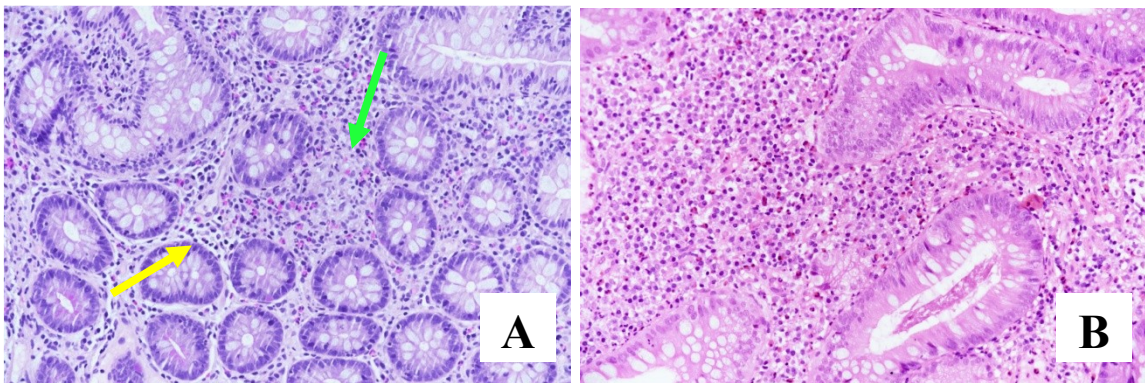


Abbildung 7: eosinophile und neutrophile Granulozyten in der LP: A) Grad 2a/b.1 (gelber Pfeil) + Epitheloidzellherd (grüner Pfeil); B) Grad 2a/b.3

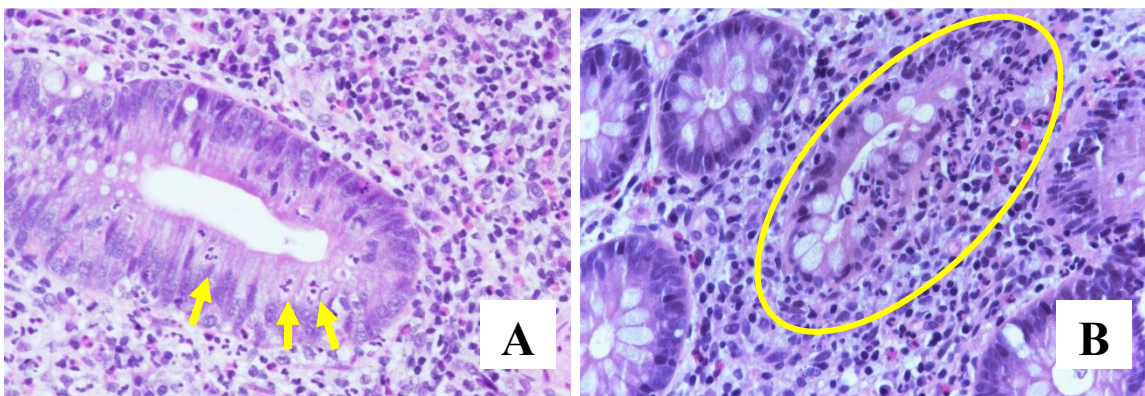


Abbildung 8: A) neutrophile Granulozyten im Kryptenepithel (Pfeile); B) Kryptendestruktion (Umrandung)

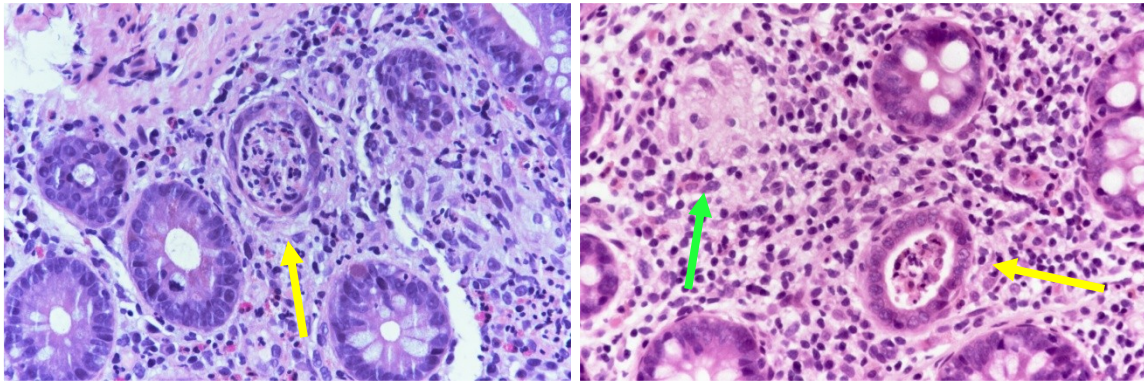


Abbildung 9: Kryptenabszesse (gelbe Pfeile) und Epitheloidzellherd (grüner Pfeil)

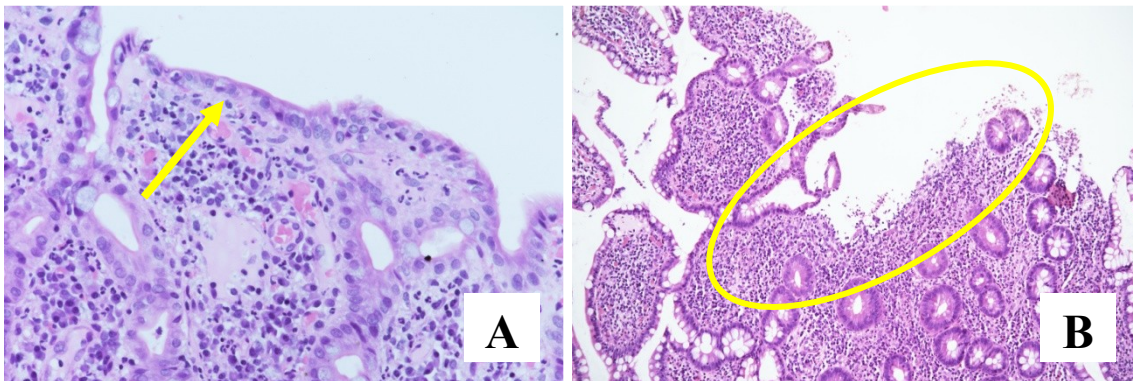


Abbildung 10: Oberflächendefekte: A) Regeneratepithel (Pfeil); B) Erosion (Umrandung)

Tabelle 1: modifizierter Original Geboes Score⁶²

Kategorie 0:	0.0 keine Architekturstörung
Architekturstörungen	0.1 leichte Architekturstörung
	0.2 mittelgradige diffuse/multifokale Architekturstörung
	0.3 hochgradige diffuse/multifokale Architekturstörung
Kategorie 1:	1.0 keine erhöhte Zellzahl
chronische Inflammation	1.1 leicht erhöhte Zellzahl
	1.2 mittelgradig erhöhte Zellzahl
	1.3 stark erhöhte Zellzahl
Kategorie 2a:	2a.0 keine erhöhte Zellzahl
Eosinophile in der LP	2a.1 leicht erhöhte Zellzahl
	2a.2 mittelgradig erhöhte Zellzahl
	2a.3 stark erhöhte Zellzahl

Kategorie 2b: Neutrophile in der LP	2b.0 keine erhöhte Zellzahl 2b.1 leicht erhöhte Zellzahl 2b.2 mittelgradig erhöhte Zellzahl 2b.3 stark erhöhte Zellzahl
Kategorie 3: Neutrophile im Oberfläche- epithel	3.0 keine erhöhte Zellzahl 3.1 <5 % der Krypten betroffen 3.2 <50 % der Krypten betroffen 3.3 >50 % der Krypten betroffen
Kategorie 4: Kryptendestruktion	4.0 keine Destruktion 4.1 wahrscheinlich: fokal Neutrophile im Kryptenepithel 4.2 wahrscheinlich: deutliche Abflachung des Epithels 4.3 eindeutige Kryptendestruktion
Kategorie 5: Oberflächendefekte	5.0 weder Erosionen/Ulzera, noch Regenerationsepithel 5.1 Regeneratepithel + umgebende Entzündung 5.2 Erosion wahrscheinlich: fokal abgehobenes Epithel 5.3 eindeutige Erosion 5.4 Ulkus oder Granulationsgewebe

Der im Jahr 2000 entwickelte „Geboes Score“⁶² wurde 2017 zur Verbesserung der Praktikabilität im Alltag überarbeitet und als „Simplified Geboes Score“ (Tabelle 2) publiziert⁶³. Die im OGS getrennt begutachteten Kategorien der Architekturstörung und des chronischen Infiltrats wurden zu einer Kategorie zusammengefasst. Als neue Kategorie wurde hingegen die isolierte Betrachtung der basalen Plasmazytose etabliert (Abbildung 11). Die Subgraduierung der aktiven Inflammation wurde vereinfacht, indem eine Reduktion von vier auf drei Unterkategorien durchgeführt wurde. Analog zu Kategorie 0 und 1 (OGS) wurden Kategorie 4 und 5 zusammengeführt, da die im OGS erfolgte Separierung von Defekten im Oberflächen- und im Kryptenepithel im Zuge einer Medikamentenstudie, welche orale und topische Therapie differenzierte, für notwendig erachtet wurde, im Alltag zu vernachlässigen ist.

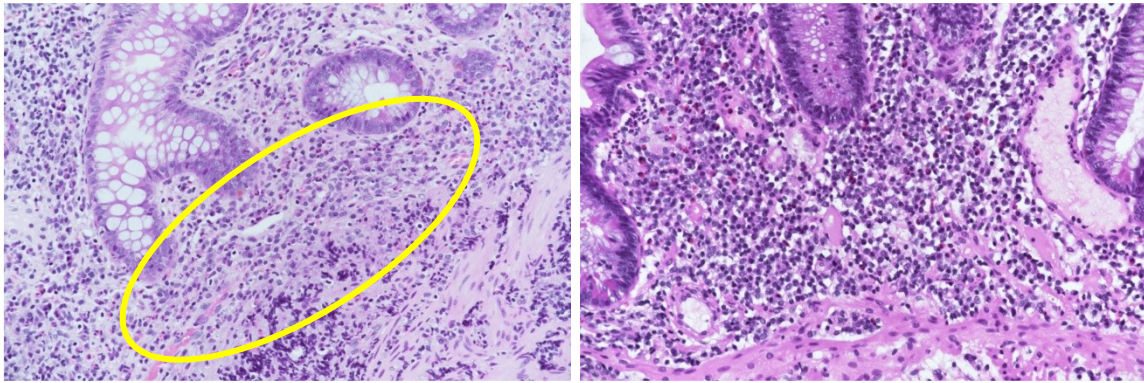


Abbildung 11: basale Plasmazellen: A) Grad 1.1; B) Grad 1.2

Tabelle 2: modifizierter Simplified Geboes Score⁶³

Kategorie 0:	0.0 keine Abnormalitäten
Nicht-inflammatorische Aktivität	0.1 Architekturstörungen
	0.2 Architekturstörungen und chronischen mononukleäres Infiltrat
Kategorie 1:	1.0 keine erhöhte Zellzahl
Basale Plasmazellen	1.1 leicht erhöhte Zellzahl
	1.2 stark erhöhte Zellzahl
Kategorie 2a:	2a.0 keine erhöhte Zellzahl
Eosinophile in der LP	2a.1 leicht erhöhte Zellzahl
	2a.2 stark erhöhte Zellzahl
Kategorie 2b:	2b.0 keine erhöhte Zellzahl
Neutrophile in LP	2b.1 leicht erhöhte Zellzahl
	2b.2 stark erhöhte Zellzahl
Kategorie 3:	3.0 keine erhöhte Zellzahl
Neutrophile im Oberflächenepithel	3.1 <50 % der Krypten betroffen
	3.2 >50 % der Krypten betroffen
Kategorie 4:	4.0 keine Epitheldefekte
Epitheldefekte	4.1 verminderte Epithelhöhe
	4.2 Kryptendestruktion/Erosion wahrscheinlich
	4.3 eindeutige Kryptendestruktion/Erosion
	4.4 Ulkus oder Granulationsgewebe

Da die oben genannten Beurteilungsschemata speziell für die Colitis ulcerosa entwickelt wurden, beinhalten sie keine explizit für den Morbus Crohn stehenden Merkmale. Deswegen wurden in dieser Studie vier weitere Kategorien etabliert. Das Vorkommen von Epitheloidzellen (Abbildung 12), sowie in weiterer Folge epitheloidzelligen Granulomen (Abbildung 13) wurde nach in Tabelle 3 erläuterten Schema bewertet.

Als Marker für Chronizität und als Prädiktor für das Vorliegen eines Morbus Crohn wurde das Auftreten von Pylorusdrüsenmetaplasie (Abbildung 14) im Rahmen der Studie erfasst. Ebenso wurde die Fokalität des aktiven und chronischen Entzündungsinfiltrates als charakteristische Eigenschaft des MC festgehalten (Abbildung 15).

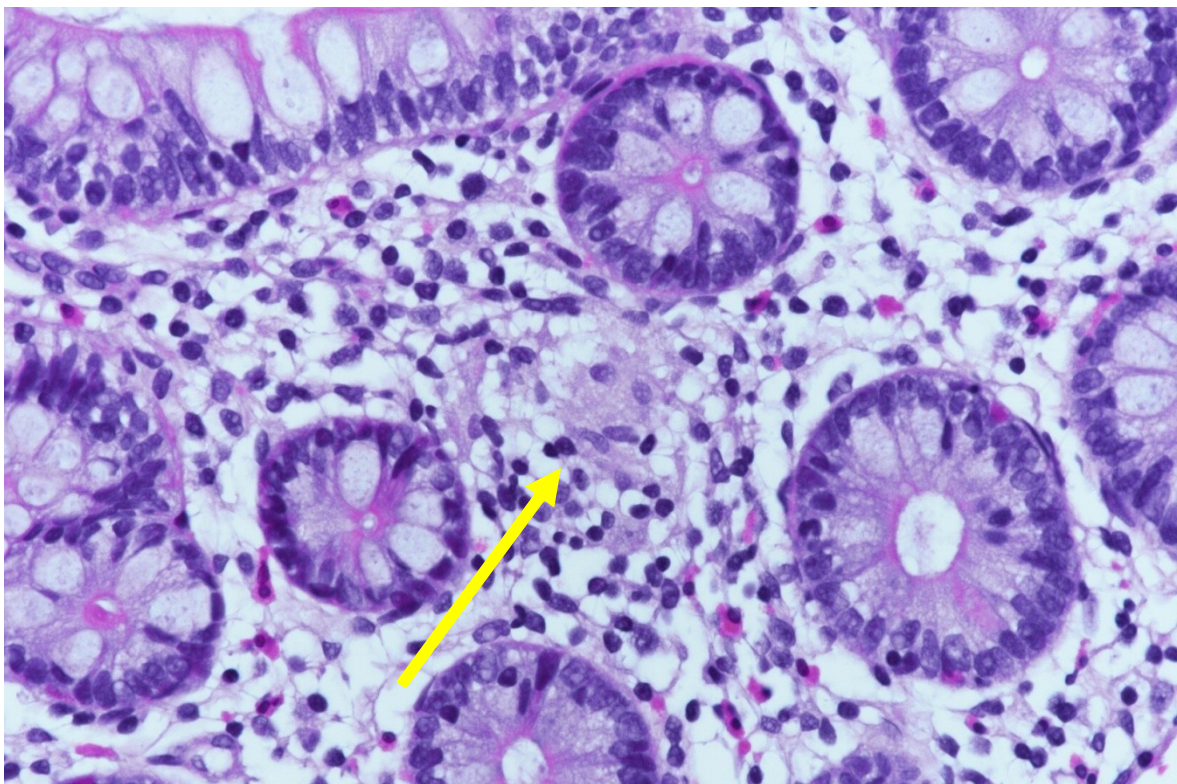


Abbildung 12: Epitheloidzellherd (Pfeil)

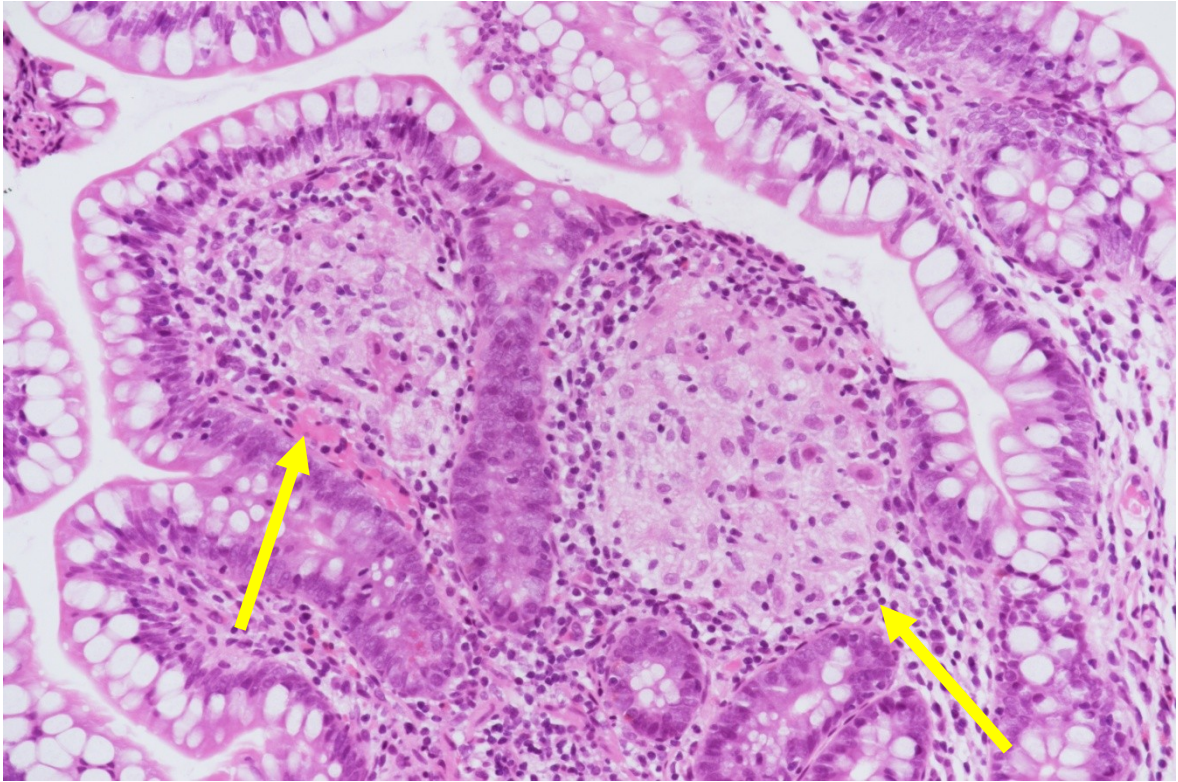


Abbildung 13: epitheloidzellige Granulome (Pfeile)

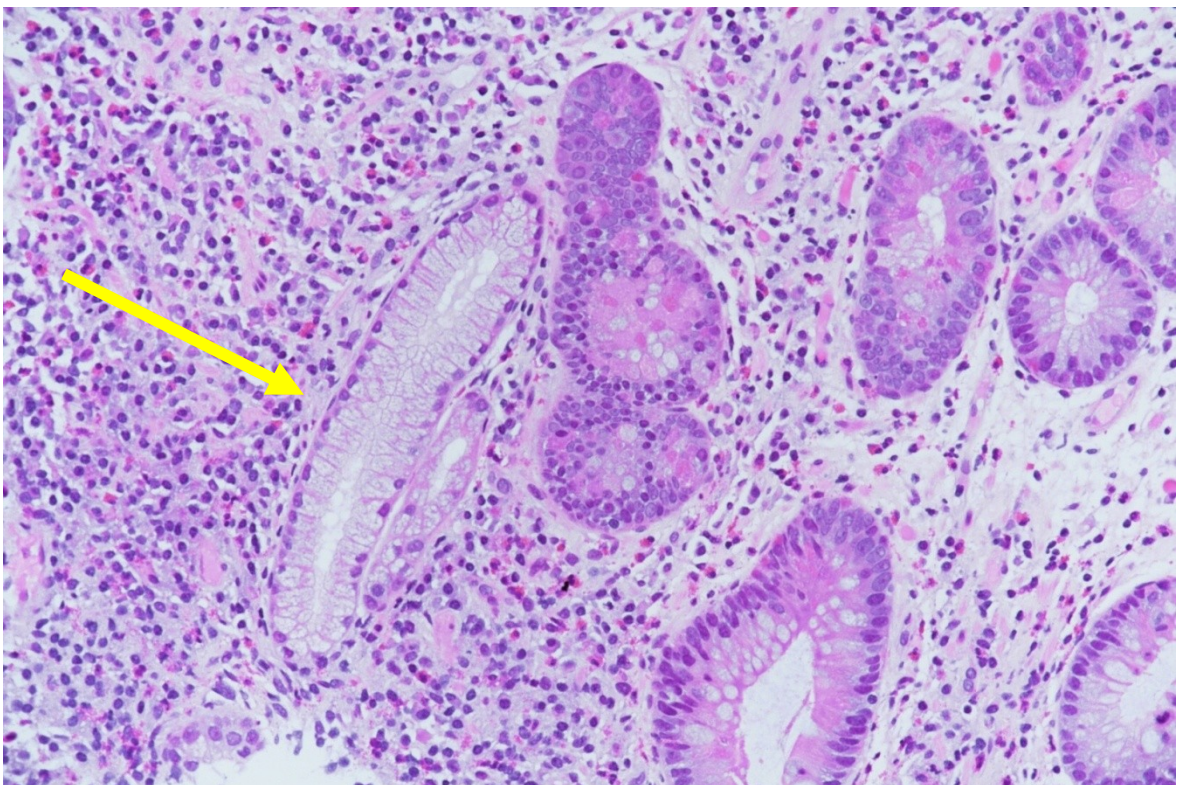


Abbildung 14: Pylorusdrüsenmetaplasie (Pfeil)

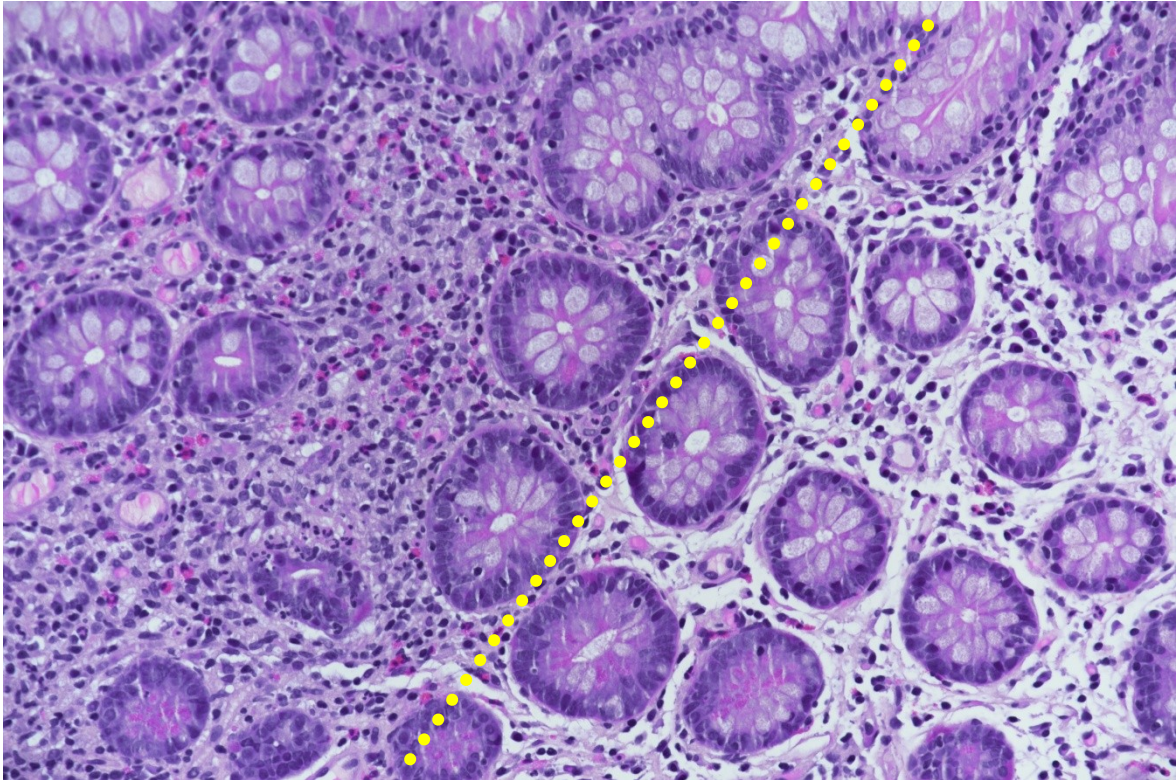


Abbildung 15: Fokalität: deutliche Abgrenzung zwischen akutem und chronischem Entzündungsinfiltat in der linken Bildhälfte und physiologischer Schleimhaut in der rechten Bildhälfte

Tabelle 3: zusätzliche Beurteilungselemente

Kategorie 6:	6.0 Ja
Epitheloidzellen	6.1 Nein
Kategorie 7:	7.0 keine Granulome
Epitheloidzellige Granulome	7.1 ein Granulom
	7.2 zwei Granulome
	7.3 mehr als zwei Granulome
Kategorie 8:	8.0 Ja
Pylorusdrüsenmetaplasie	8.1 Nein
Kategorie 9:	9.0 kein aktives/chronisches Entzündungsinfiltat
Fokalität	9.1 fokal aktives/chronisches Entzündungsinfiltat
	9.2 diffus aktives/chronisches Entzündungsinfiltat

2.5 Statistik

Alle untersuchten Parameter wurden mittels IBM SPSS (Version 26) aufgearbeitet und ausgewertet. Zunächst wurden allgemeine Daten betreffend Altersverteilung, Geschlechtsverteilung und Verteilung der klinischen Diagnosen (MC, CU, nicht-klassifizierbare CED) auf die gesamte Kohorte, sowie sortiert nach Alter und Geschlecht, erhoben. Im speziellen Teil wurden Häufigkeiten histopathologischer Veränderungen im terminalen Ileum und deren Korrelation mit der klinischen Diagnose erfasst. In weiterer Folge wurden Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiver Wert einzelner beziehungsweise gruppierter Merkmale in Bezug auf die klinische Diagnose eines Morbus Crohn berechnet.

Die Auswertung erfolgte mittels deskriptiver Statistik. Numerischer Daten wurden abhängig von der Verteilung über Mittelwerte und Standardabweichungen beziehungsweise über Mediane und Quartile erhoben. Kategorische Daten wurden als absolute und relative Häufigkeiten dargestellt. Die erfassten kategorischen Variablen wurden einzeln mittels Chi-Quadrat-Test auf signifikante Korrelationen mit den klinischen Diagnosen überprüft. Von den erfassten Parametern wurden Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktive Werte hinsichtlich des Vorliegens eines Morbus Crohn berechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Patientengut

Insgesamt wurden Biopsien aus 216 Endoskopien bei 130 PatientInnen (65 weiblich, 65 männlich) untersucht. Die 216 Untersuchungen bestehen aus 104 an männlichen Patienten (48.1 %) und 112 an weiblichen Patientinnen (51.9 %) durchgeführten Endoskopien. Zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme lag bei den inkludierten PatientInnen ein Alter von 2 bis 18 Jahren mit einem Mittelwert von 13,9 Jahren und einem Median von 15,1 Jahren vor. Die Altersverteilung der PatientInnen ist in nachfolgender Abbildung (Nr.16) dargestellt.

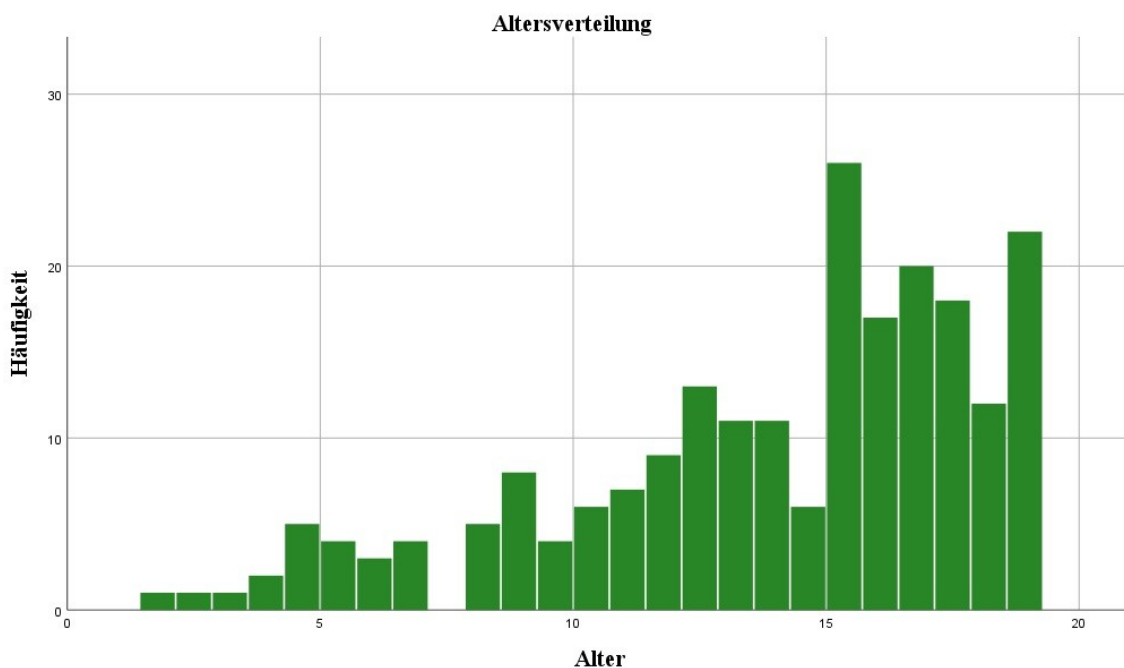


Abbildung 16: Altersverteilung in der Studienpopulation

Von den 130 PatientInnen wurde bei 38 (29,2 %) eine Colitis ulcerosa und bei 75 (57,7 %) ein Morbus Crohn diagnostiziert. Die verbleibenden 17 PatientInnen (13,1 %) werden unter der Diagnose nicht-klassifizierbare chronisch-entzündliche Darmerkrankung geführt. Die Verteilung der Diagnosen unter den 216 Endoskopien gestaltet sich ähnlich mit 30,6 % (66 Untersuchungen) Colitis ulcerosa, 54,2 % (117 Untersuchungen) Morbus Crohn und 15,3 % (33 Untersuchungen) nicht-klassifizierbare chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Abbildung 17). Die Geschlechterverteilung unter den einzelnen Untersuchungen sortiert nach Diagnose zeigt sich ausgeglichen mit 47,0 % weiblichen und 53,0 % männlichen PatientInnen mit CU, 54,7 % weiblichen und 45,3 % männlichen PatientInnen mit

MC und 51,5 % weiblichen und 48,5 % männlichen PatientInnen mit nicht-klassifizierbare CED (Abbildung 18).

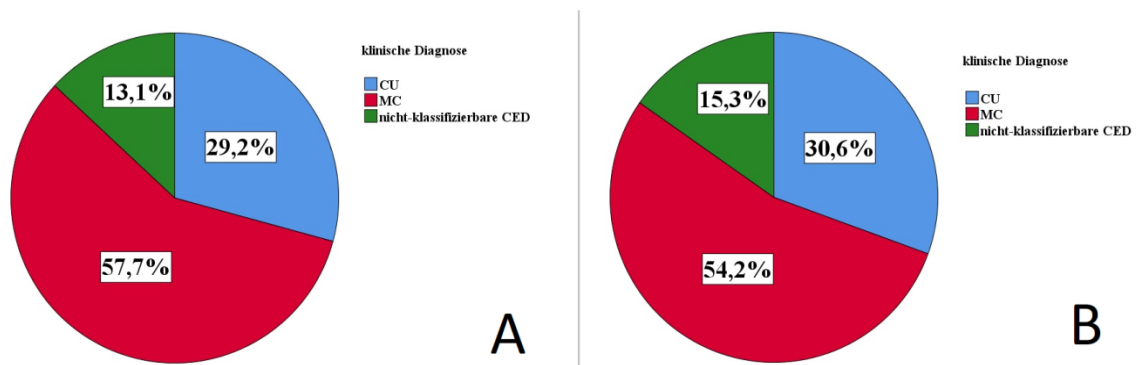


Abbildung 17: klinische Diagnosen: A) PatientInnen; B) Untersuchungen

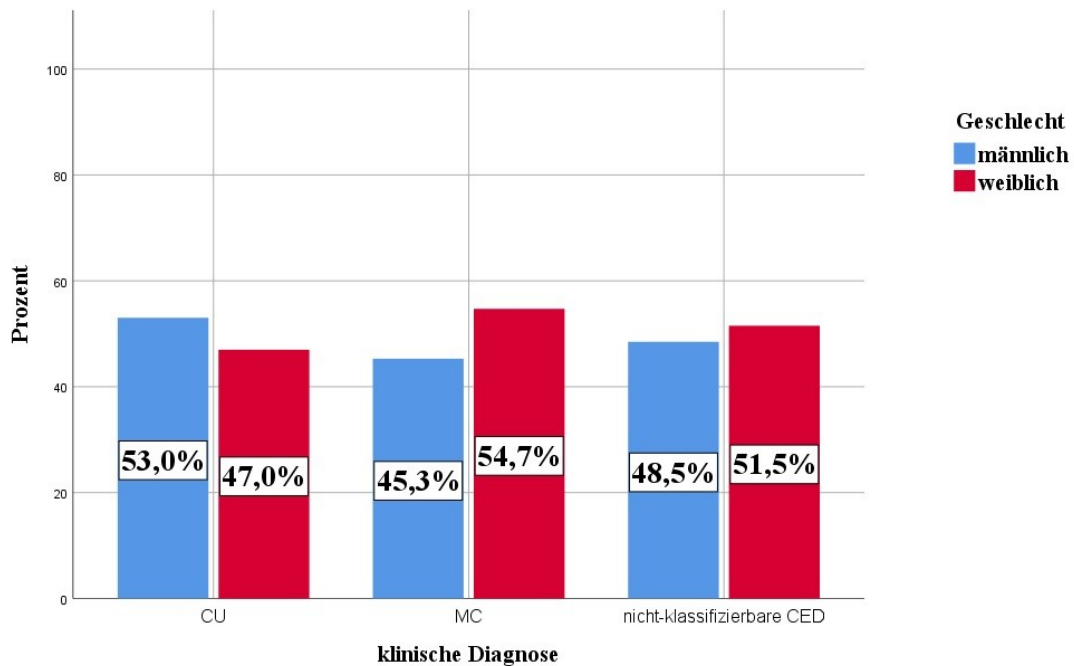


Abbildung 18: geschlechterspezifische Verteilung der klinischen Diagnosen (Untersuchungen)

3.2 Untersuchungsmaterial

Im Rahmen der endoskopischen Untersuchungen wurden zumindest eine und maximal neun Biopsien aus dem terminalen Ileum entnommen. Der Median und Modus lagen bei vier Biopsien, das arithmetische Mittel bei 3,8 mit einer Standardabweichung von 1,3 (Abbildung 19).

Diese Biopsien wurden in mehreren Ebenen geschnitten, wobei hier zwischen zwei und sechzehn Ebenen angefertigt wurden. Das arithmetische Mittel lag bei 11,2 mit einer Standardabweichung von 3,6. Der Median und der Modus waren 12 Schnittebenen (Abbildung 20).

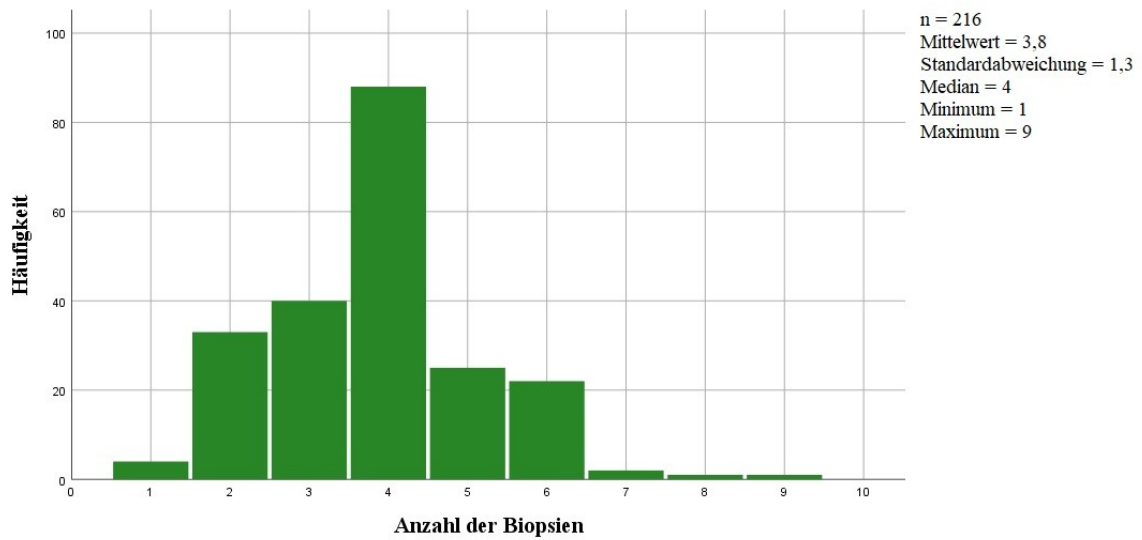


Abbildung 19: absolute Anzahl der Biopsien pro Untersuchungspräparat

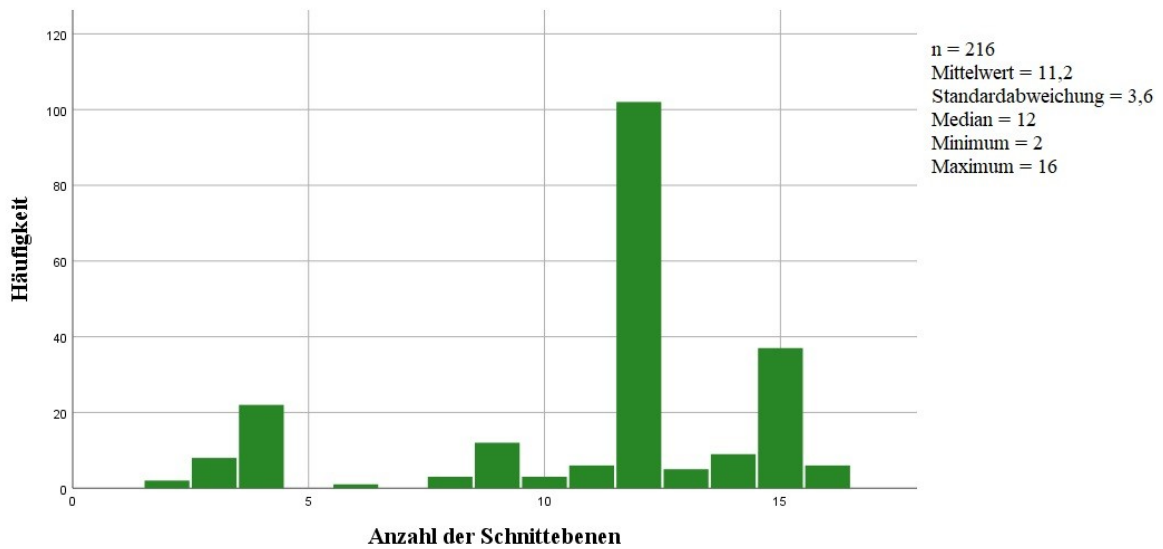


Abbildung 20: absolute Anzahl der Schnittebenen pro Untersuchungspräparat

3.3 Auswertung anhand des histologischen Beurteilungsschemas

Von den 216 Untersuchungspräparaten wiesen 85 (39,4 %) eine normale Dünndarmschleimhaut auf. Die 131 Untersuchungspräparate mit histopathologischen Veränderungen teilten sich gemäß ihrer zugeordneten klinischen Diagnose in 20 mit CU, 96 mit MC und 15 mit nicht-klassifizierbarer CED auf. Somit wurde in 30,3 % der CU-, 82,1 % der MC- und 45,5 % der nicht-klassifizierbaren CED-Präparate anormale Schleimhaut detektiert.

3.3.1 Original Geboes Score

Die detaillierte Auswertung der einzelnen Parameter in Bezug auf die klinische Diagnose gemäß OGS ist der Tabelle 4 zu entnehmen.

In 93 der 216 Untersuchungen (43,1 %) wurden Architekturstörungen beschrieben (Abbildung 21A). Es liegen zu 22,2 % (48 Untersuchungen) milde, zu 9,3 % (20 Untersuchungen) mittelgradige und zu 11,6 % (25 Untersuchungen) hochgradige Architekturstörungen vor.

82,8 % (77 Untersuchungen) der Architekturstörungen entfallen auf PatientInnen mit der klinischen Diagnose eines Morbus Crohn. Bei 10,8 % (10 Untersuchungen) liegt eine nicht-klassifizierbare CED und bei 6,5 % (6 Untersuchungen) eine Colitis ulcerosa vor (Abbildung 21B).

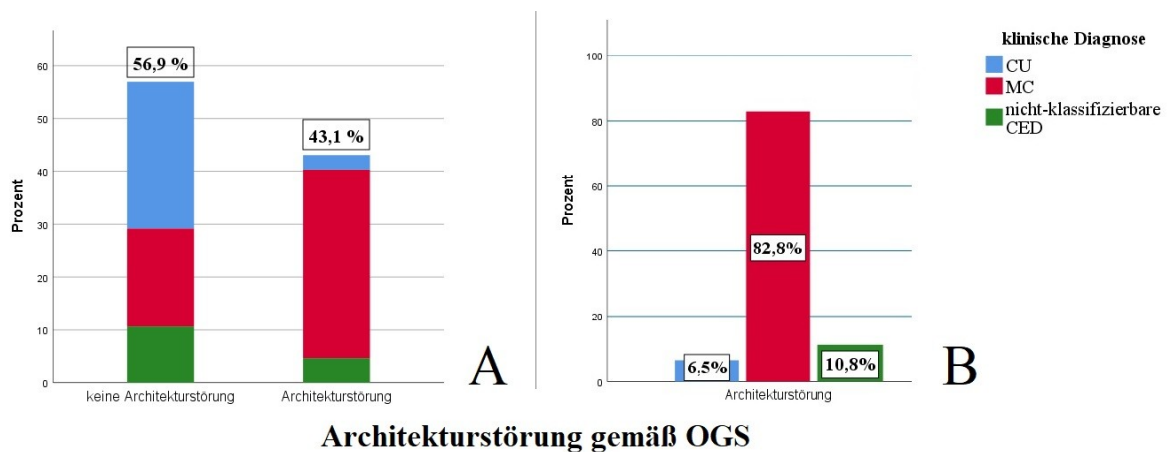


Abbildung 21: Architekturstörung gemäß OGS

Bei 120 Untersuchungen (55,6 %) zeigte sich kein chronisches Entzündungsinfiltrat (Abbildung 22A). Ein leicht erhöhte Zellzahl (chronisches Entzündungsinfiltrat) wurde bei 27,3 % (59 Untersuchungen) beschrieben. 15,7 % (34 Untersuchungen) wiesen eine mittelgradige und 1,4 % (3 Untersuchungen) eine hochgradige Erhöhung der Zellzahl auf.

Von insgesamt 96 Untersuchungen mit pathologischen Veränderungen hinsichtlich des mononukleären Zellgehalts fallen 81,3 % (78 Untersuchungen) auf PatientInnen mit der klinischen Diagnose MC, und je 9,4 % (9 Untersuchungen) auf PatientInnen mit der klinischen Diagnose CU oder nicht-klassifizierbare CED (Abbildung 22B).

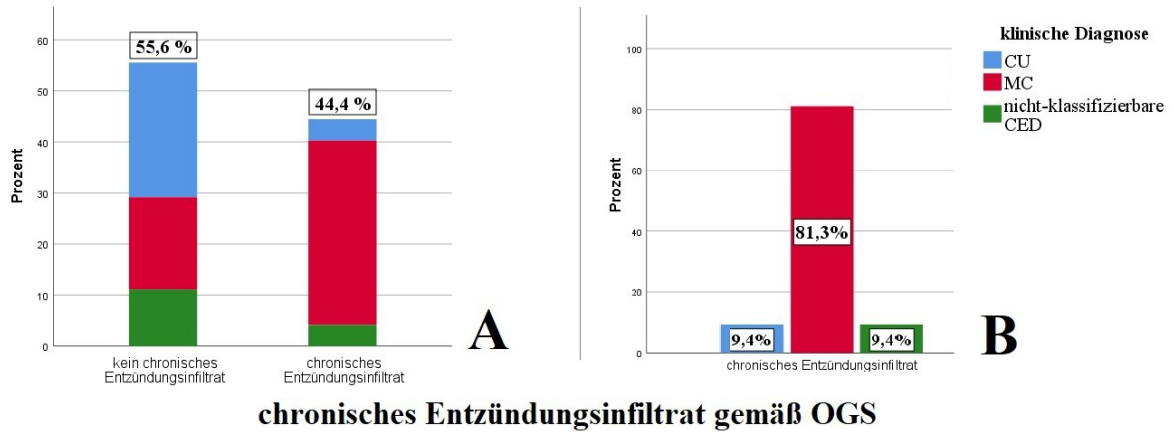


Abbildung 22: chronisches Entzündungsinfiltrat gemäß OGS

Eine Eosinophilie der Lamina propria lag in 71 Untersuchungen (32,9 %) vor (Abbildung 23A), wobei 26 Untersuchungen (12,0 %) eine geringgradige, 31 Untersuchungen (14,4 %) eine mittelgradige und 14 Untersuchungen (6,5 %) eine hochgradige Eosinophilie zeigten. 84,5 % (60 Untersuchungen) der Präparate mit Erhöhung der eosinophilen Granulozyten waren der klinischen Diagnose MC, 7,0 % (5 Untersuchungen) der CU und 8,5 % (6 Untersuchungen) der nicht-klassifizierbaren CED zugeordnet (Abbildung 23B).

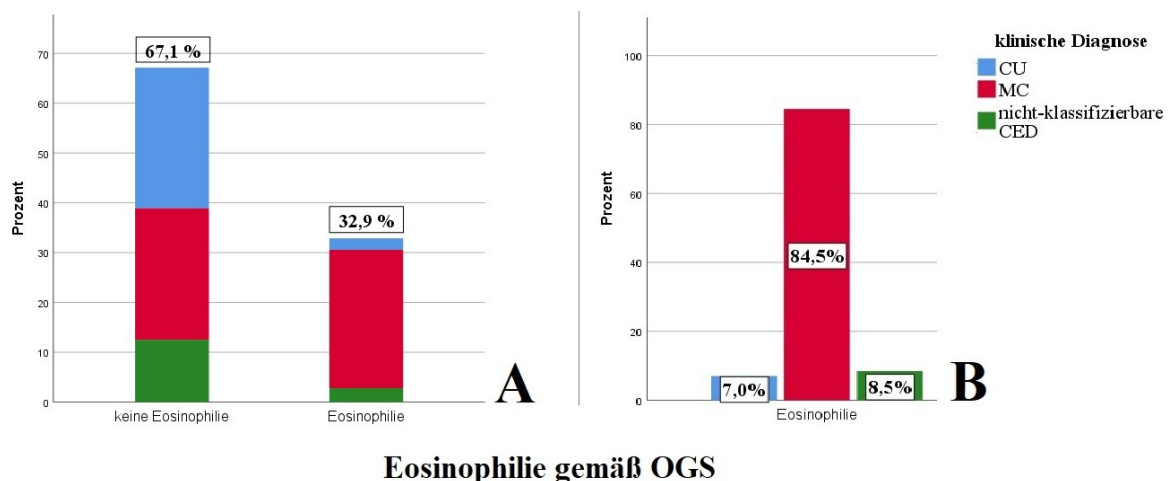


Abbildung 23: Eosinophilie der LP gemäß OGS

Ein aktives Entzündungsinfiltrat in Form von neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria wurde in 114 Untersuchungen (52,8 %) beschrieben (Abbildung 24A). Eine geringgradig erhöhte Zellzahl wurde in 56 Untersuchungen (25,9 %), eine mittelgradig erhöhte in 35 Untersuchungen (16,2 %) und eine hochgradig erhöhte in 23 Untersuchungen (10,6 %) vorgefunden. 76,3 % (87 Untersuchungen) der Präparate mit Neutrophilie der LP waren der klinischen Diagnose MC, 14,0 % (16 Untersuchungen) der klinischen Diagnose CU und 9,6 % (11 Untersuchungen) der klinischen Diagnose nicht-klassifizierbare CED zugeordnet (Abbildung 24B).

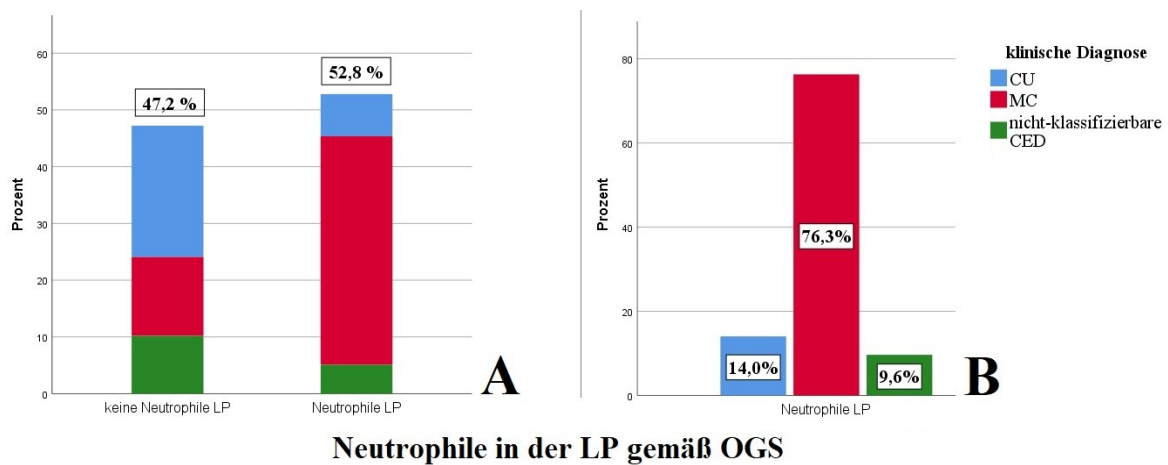


Abbildung 24: neutrophile Granulozyten in der LP gemäß OGS

Neutrophile Granulozyten im Oberflächenepithel lagen in 77 Untersuchungen (35,6 %) vor (Abbildung 25A). In 41 Untersuchungen (19,0 %) waren weniger als 5 % der Krypten, in 35 Untersuchungen (16,2 %) zwischen 5 % und 50 % der Krypten und in einer Untersuchung (0,5 %) mehr als 50 % der Krypten betroffen. Die Fälle mit vorliegender Kryptitis teilten sich in Bezug auf die klinische Diagnose wie folgt auf: 79,2 % (61 Untersuchungen) MC, 7,8 % (6 Untersuchungen) CU und 13,0 % (10 Untersuchungen) nicht-klassifizierbare CED (Abbildung 25B).

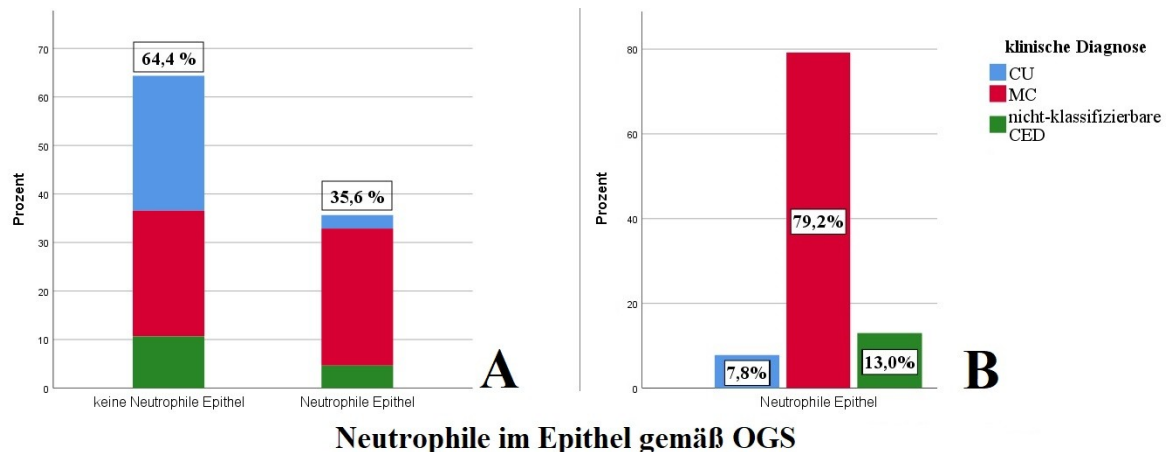


Abbildung 25: neutrophile Granulozyten im Epithel gemäß OGS

Eine Kryptendestruktion war in 35 Untersuchungen (16,2 %) vorliegend (Abbildung 26A), wobei diese ausschließlich bei PatientInnen mit der klinischen Diagnose MC (31 Untersuchungen – 88,6 %) oder nicht-klassifizierbarer CED (4 Untersuchungen – 11,4 %) vorkam (Abbildung 26B). Der beurteilte Schweregrad der Destruktion lag in 5,6 % aller Untersuchungspräparate (12 Untersuchungen) bei Grad 1, in 3,2 % (7 Untersuchungen) bei Grad 2 und in 7,4 % (16 Untersuchungen) bei Grad 3.

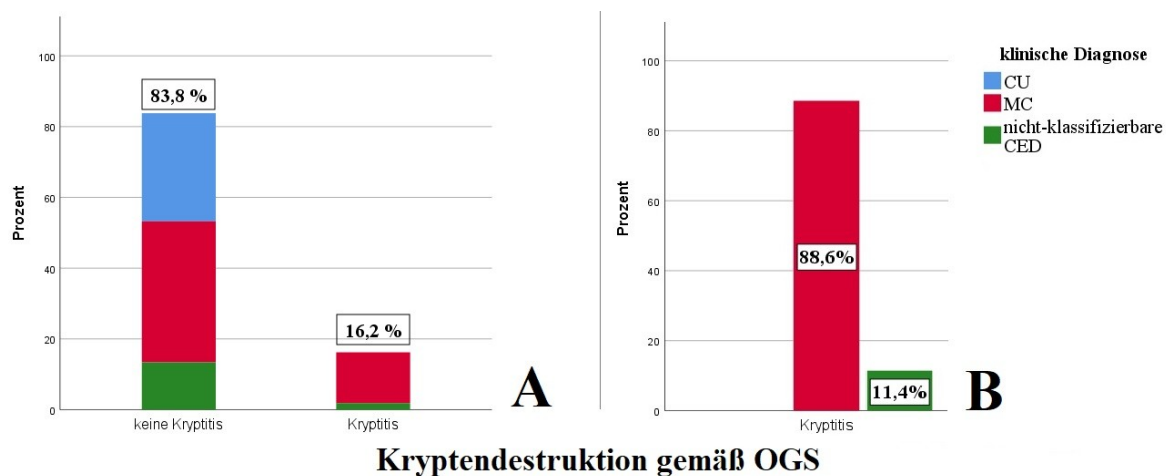


Abbildung 26: Kryptendestruktion gemäß OGS

Defekte im Oberflächenepithel traten bei 68 Untersuchungen (31,5 %) auf (Abbildung 27A). Gemäß der Klassifizierung des OGS lag bei 15 Untersuchungen (6,9 %) Grad 1, bei 7 Untersuchungen (3,2 %) Grad 2, bei 21 Untersuchungen (9,7 %) Grad 3 und bei 25 Untersuchungen (11,6 %) Grad 4 vor. In 59 der 68 Untersuchungen mit Oberflächendefekten (86,8 %) war die klinische Diagnose MC, in 3 Untersuchungen (4,4 %) CU und in 6 Untersuchungen (8,8 %) nicht-klassifizierbare CED zugeordnet (Abbildung 27B).

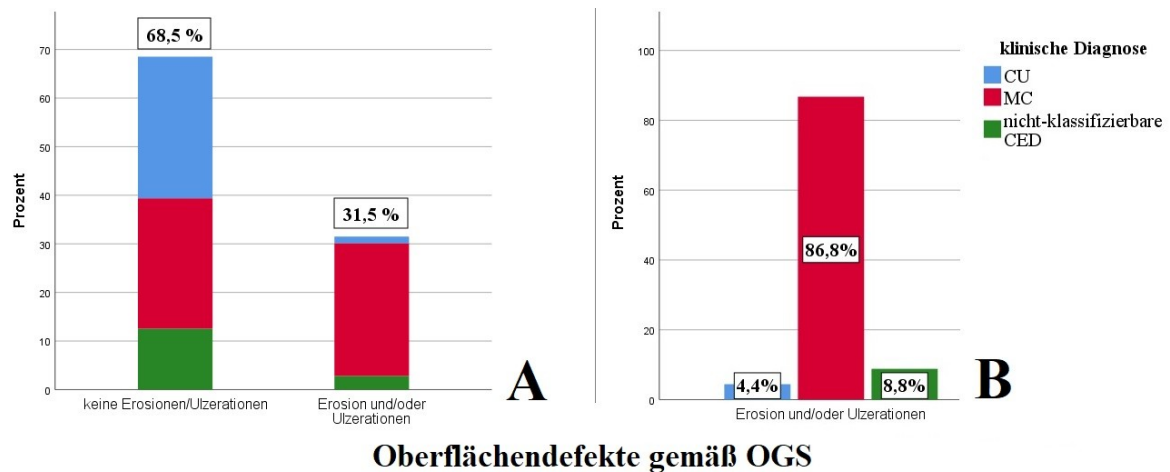


Abbildung 27: Oberflächendefekte gemäß OGS

Bei allen untersuchten Parametern (Architekturstörungen, chronisches Entzündungsinfiltrat, Eosinophilie LP, Neutrophilie LP, Neutrophilie Epithel, Kryptendestruktion, Oberflächendefekte) wurde mittels Chi-Quadrat-Test die Korrelation mit den klinischen Diagnosen evaluiert, wobei sich diese für jeden einzelnen Parameter mit einem p-Wert < 0,001 als statistisch signifikant darstellte.

Tabelle 4: Auswertung gemäß OGS

	CU (n=66)	MC (n=117)	nicht- klassifizierbare CED (n=33)	Gesamt (n=216)	p-Wert (Chi ² - Test)
	n; (%)	n; (%)	n; (%)	n; (%)	
Architekturstörung					
Grad 0.0	60 (90,9 %)	40 (34,2 %)	23 (69,7 %)	123 (56,9 %)	<0,001
Grad 0.1	5 (7,6 %)	34 (29,1 %)	9 (27,3 %)	48 (22,2 %)	
Grad 0.2	1 (1,5 %)	18 (15,4 %)	1 (3,0 %)	20 (9,3 %)	
Grad 0.3	0	25 (21,4 %)	0	25 (11,6 %)	
chronisches Entzündungsinfiltrat					
Grad 1.0	57 (86,4 %)	39 (33,3 %)	24 (72,7 %)	120 (55,6 %)	<0,001
Grad 1.1	7 (10,6 %)	46 (39,3 %)	6 (18,2 %)	59 (27,3 %)	
Grad 1.2	2 (3,0 %)	29 (24,8 %)	3 (9,1 %)	34 (15,7 %)	
Grad 1.3	0	3 (2,6 %)	0	3 (1,4 %)	

Eosinophilie LP					
Grad 2a.0	61 (92,4 %)	57 (48,7 %)	27 (81,8 %)	145 (67,1 %)	<0,001
Grad 2a.1	4 (6,1 %)	17 (14,5 %)	5 (15,2 %)	26 (12,0 %)	
Grad 2a.2	1 (1,5 %)	30 (25,6 %)	0	31 (14,4 %)	
Grad 2a.3	0	13 (11,1 %)	1 (3,0 %)	14 (6,5 %)	
Neutrophile LP					
Grad 2b.0	50 (75,8 %)	30 (25,6 %)	22 (66,7 %)	102 (47,2 %)	<0,001
Grad 2b.1	13 (19,7 %)	38 (32,5 %)	5 (15,2 %)	56 (25,9 %)	
Grad 2b.2	3 (4,5 %)	27 (23,1 %)	5 (15,2 %)	35 (16,2 %)	
Grad 2b.3	0	22 (18,8 %)	1 (3,0 %)	23 (10,6 %)	
Neutrophile im Oberflächenepithel					
Grad 3.0	60 (90,9 %)	56 (47,9 %)	23 (69,7 %)	139 (64,4 %)	<0,001
Grad 3.1	5 (7,6 %)	32 (27,4 %)	4 (12,1 %)	41 (19,0 %)	
Grad 3.2	1 (1,5 %)	28 (23,9 %)	6 (18,2 %)	35 (16,2 %)	
Grad 3.3	0	1 (0,9 %)	0	1 (0,5 %)	
Kryptendestruktion					
Grad 4.0	66 (100 %)	86 (73,5 %)	29 (87,9 %)	181 (83,8 %)	<0,001
Grad 4.1	0	9 (7,7 %)	3 (9,1 %)	12 (5,6 %)	
Grad 4.2	0	7 (6,0 %)	0	7 (3,2 %)	
Grad 4.3	0	15 (12,8 %)	1 (3,0 %)	16 (7,4 %)	
Oberflächendefekte					
Grad 5.0	63 (95,5 %)	58 (49,6 %)	27 (81,8 %)	148 (68,5 %)	<0,001
Grad 5.1	2 (3,0 %)	11 (9,4 %)	2 (6,1 %)	15 (6,9 %)	
Grad 5.2	0	6 (5,1 %)	1 (3,0 %)	7 (3,2 %)	
Grad 5.3	1 (1,5 %)	17 (14,5 %)	3 (9,1 %)	21 (9,7 %)	
Grad 5.4	0	25 (21,4 %)	0	25 (11,6 %)	

3.3.2 Simplified Geboes Score

Analog zur Auswertung gemäß OGS wurden die mittels des SGS beurteilten Parameter untersucht und die Ergebnisse in Tabelle 5 zusammengefasst. Auch hier zeigte sich eine signifikante Korrelation (p-Wert < 0,001) der einzelnen erfassten Parameter (nicht-

inflammatorische Aktivität, basale Plasmazellen, Eosinophilie LP, Neutrophilie LP, Neutrophilie Epithel, Epitheldefekte) mit den klinischen Diagnosen.

In 93 Untersuchungen (43,1 %) zeigte sich nicht-inflammatorische Aktivität (Abbildung 28A). Architekturstörung in Kombination mit chronischem Entzündungsinfiltrat trat in 37 Untersuchungen (17,1 %), alleinige Architekturstörung in 56 Untersuchungen (25,9 %) auf. Unter den Untersuchungen mit pathologischen Veränderungen hinsichtlich der nicht-inflammatorischen Aktivität fallen 82,8 % (77 Untersuchungen) auf PatientInnen mit der klinischen Diagnose MC, 6,5 % (6 Untersuchungen) auf PatientInnen mit der klinischen Diagnose CU und 10,8 % (10 Untersuchungen) auf PatientInnen mit der klinischen Diagnose nicht-klassifizierbare CED (Abbildung 28B).

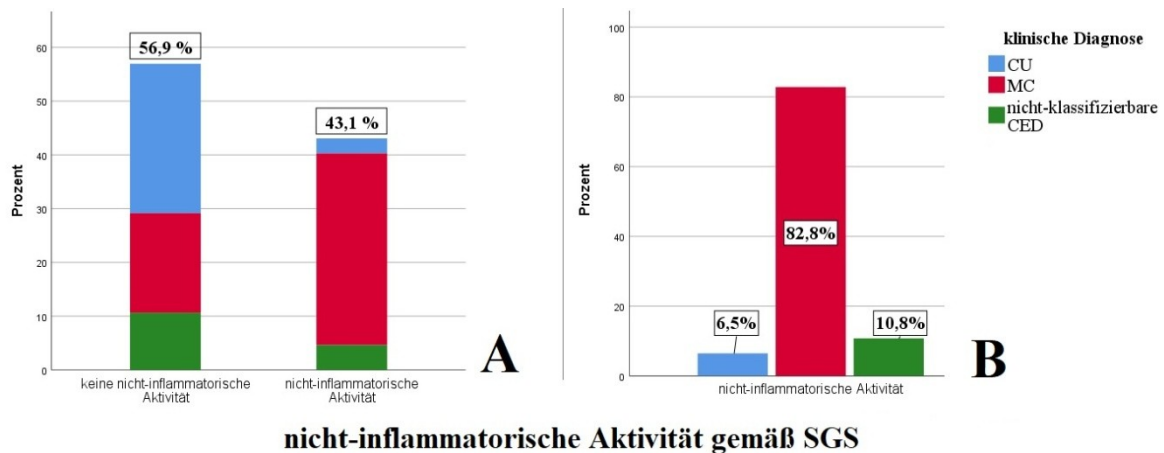


Abbildung 28: nicht-inflammatorische Aktivität gemäß SGS

Das im SGS gesondert gewertete Vorkommen von basaler Plasmazytose wurde in 70 Untersuchungen (32,4 %) beobachtet (Abbildung 29A). In 55 dieser Untersuchungen (25,5 %) lag eine leicht erhöhte und in 15 Untersuchungen (6,9 %) eine starke erhöhte Zellzahl vor. Letztere wurde ausschließlich bei PatientInnen mit der klinischen Diagnose eines MC beschrieben. Eine basale Plasmazytose zeigte sich zu 87,1 % (61 Untersuchungen) bei vorliegendem MC, zu 5,7 % (4 Untersuchungen) bei CU und zu 7,1 % (5 Untersuchungen) bei nicht-klassifizierbarer CED (Abbildung 29B).

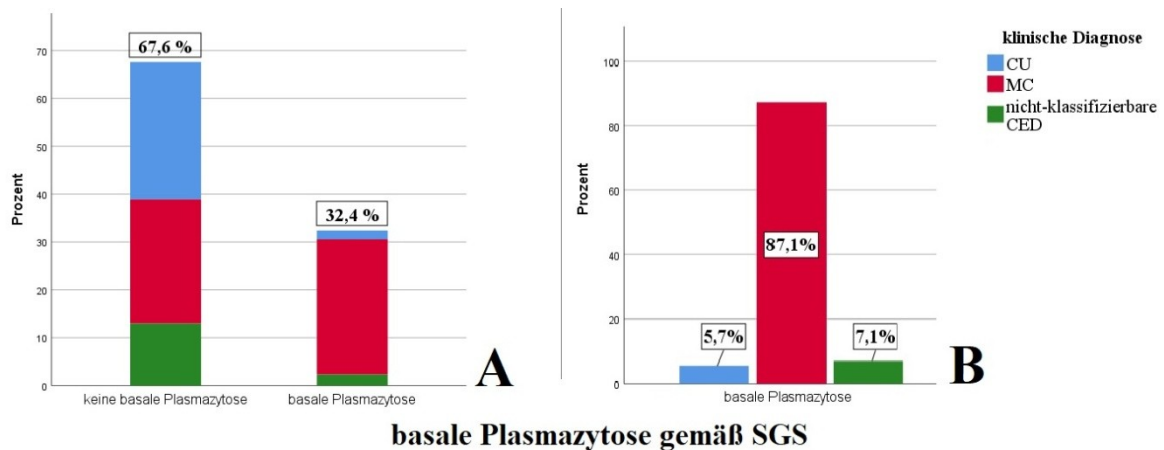


Abbildung 29: basale Plasmazytose gemäß SGS

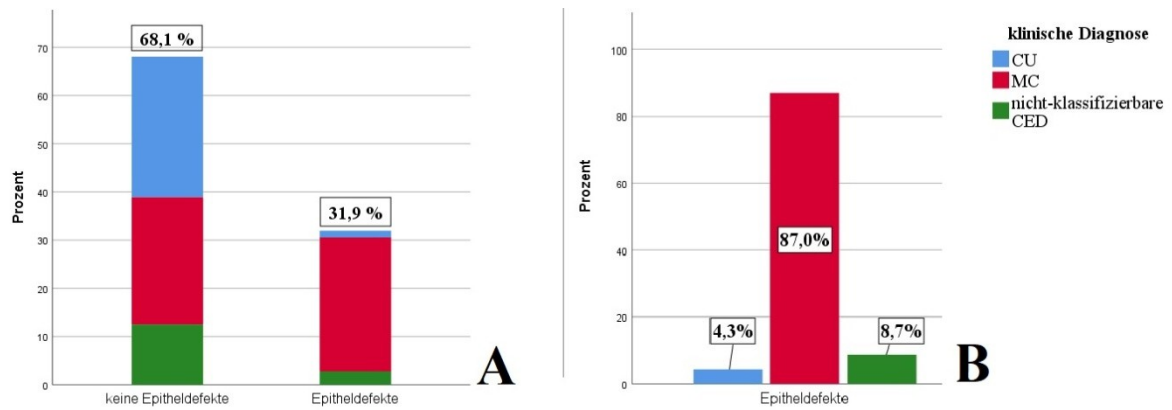
Sowohl die Beurteilung des erhöhten Aufkommens der eosinophilen Granulozyten in der Lamina propria, als auch der neutrophilen Granulozyten in LP und Oberflächenepithel zeigte sich im Vergleich zur Auswertung mittels OGS unverändert. Da jedoch in allen drei Kategorien im SGS drei anstatt vier Subgruppen wie im OGS unterschieden werden, hat sich hier die Zuordnung der Schweregrade verändert.

Von den 71 Untersuchungen (32,9 %) mit Eosinophilie der LP lag in 44 Untersuchungen (20,4 %) eine leichte Erhöhung und in 27 Untersuchungen (12,5 %) eine starke Erhöhung der eosinophilen Granulozyten vor.

Bei 91 (42,1 %) der Untersuchungen mit neutrophilen Granulozyten in der LP (n=114; 52,8 %) lag eine leichte und bei 23 Untersuchungen (10,6 %) eine stark erhöhte Zellzahl vor.

Neutrophile Granulozyten im Oberflächenepithel kamen bei 77 Untersuchungen (35,6 %) vor. In einer Untersuchung (0,5 %) waren mehr als 50 %, in den restlichen 76 Untersuchungen (35,2 %) weniger als 50 % der Krypten betroffen.

Epitheldefekte wurden in 69 Untersuchungen (31,9 %) beschrieben (Abbildung 30A), wobei 19 Untersuchungen (8,8 %) geringgradige Veränderungen (Grad 4.1 oder 4.2) und 50 Untersuchungen (23,1 %) höhergradige Veränderungen (Grad 4.3 oder 4.4) aufwiesen. 60 Untersuchungen mit Epitheldefekt (87,0 %) sind als MC, 3 Untersuchungen (4,3 %) als CU und 6 Untersuchungen (8,7 %) als nicht klassifizierbare CED geführt (Abbildung 30B).



Epitheldefekte gemäß SGS

Abbildung 30: Epitheldefekte gemäß SGS

Tabelle 5: Auswertung gemäß SGS

	CU (n=66)	MC (n=117)	nicht- klassifizierbare CED (n=33)	Gesamt (n=216)	p-Wert (Chi ² - Test)
	n; (%)	n; (%)	n; (%)	n; (%)	
Nicht- inflammatorische Aktivität					<0,001
Grad 0.0	60 (90,9 %)	40 (34,2 %)	23 (69,7 %)	123 (56,9 %)	
Grad 0.1	4 (6,1 %)	45 (38,5 %)	7 (21,2 %)	56 (25,9 %)	
Grad 0.2	2 (3,0 %)	32 (27,4 %)	3 (9,1 %)	37 (17,1 %)	
Basale Plasmazellen					<0,001
Grad 1.0	62 (93,9 %)	56 (47,9 %)	28 (84,8 %)	146 (67,6 %)	
Grad 1.1	4 (6,1 %)	46 (39,3 %)	5 (15,2 %)	55 (25,5 %)	
Grad 1.2	0	15 (12,8 %)	0	15 (6,9 %)	
Eosinophile LP					<0,001
Grad 2a.0	61 (92,4 %)	57 (48,7 %)	27 (81,8 %)	145 (67,1 %)	
Grad 2a.1	5 (7,6 %)	34 (29,1 %)	5 (15,2 %)	44 (20,4 %)	
Grad 2a.2	0	26 (22,2 %)	1 (3,0 %)	27 (12,5 %)	
Neutrophile LP					<0,001
Grad 2b.0	50 (75,8 %)	30 (25,6 %)	22 (66,7 %)	102 (47,2 %)	
Grad 2b.1	16 (24,2 %)	65 (55,6 %)	10 (30,3 %)	91 (42,1 %)	
Grad 2b.2	0	22 (18,8 %)	1 (3,0 %)	23 (10,6 %)	

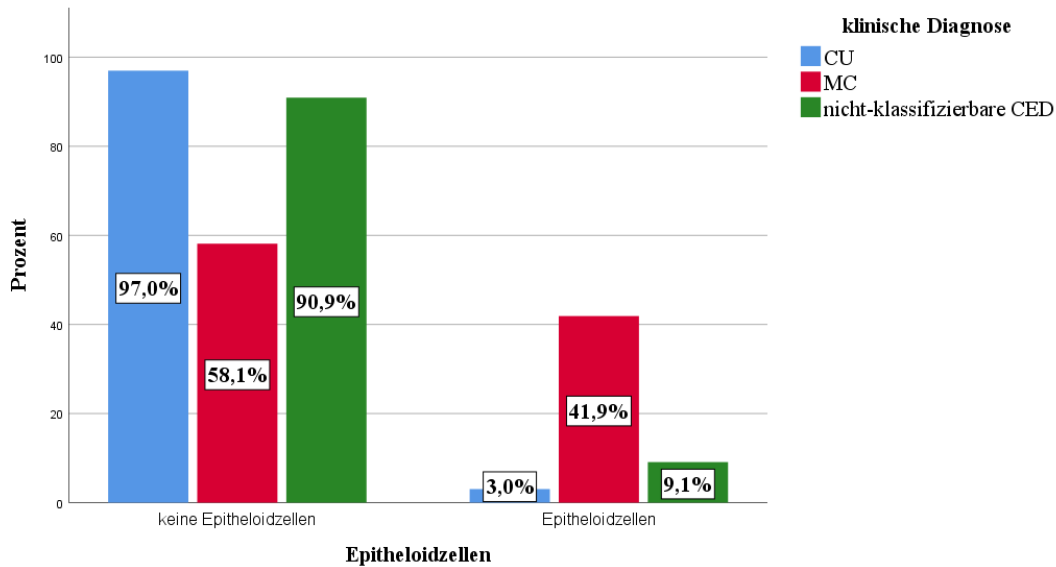


Abbildung 32: jeweiliger prozentueller Anteil der Untersuchungen mit Epitheloidzellen bezogen auf die klinische Diagnose

In 35 dieser Untersuchungen (16,2 % aller Untersuchungen) formten sich auch epitheloidzellige Granulome, wobei sich deren Vorkommen ausschließlich bei PatientInnen mit der klinischen Diagnose eines MC – 33 Untersuchungen (94,3 %) – oder einer nicht-klassifizierbaren CED – 2 Untersuchungen (5,7 %) – beschränkte. Bei jeweils 6,0 % aller Untersuchungen zeigten sich exakt ein oder exakt zwei Granulome (je 13 Untersuchungen) und bei 4,2 % (9 Untersuchungen) mehr als zwei Granulome (Abbildung 33).

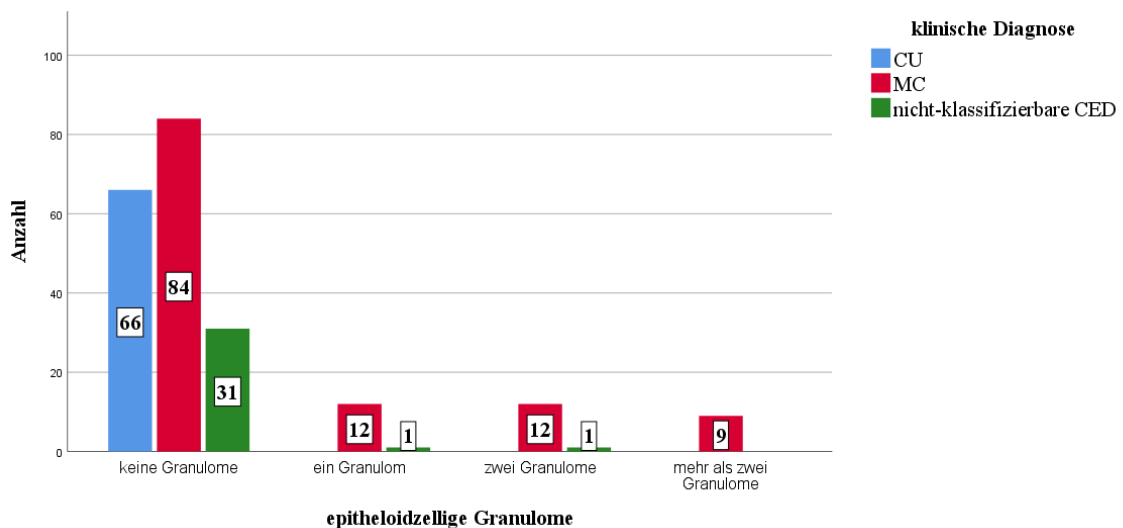


Abbildung 33: Vorkommen von epitheloidzelligen Granulomen

Pylorusdrüsenmetaplasie wurde ausschließlich in Untersuchungen denen die klinische Diagnose MC zugeordnet war dokumentiert. Dies war in 20 Untersuchungen (9,3 %) der Fall (Abbildung 34).

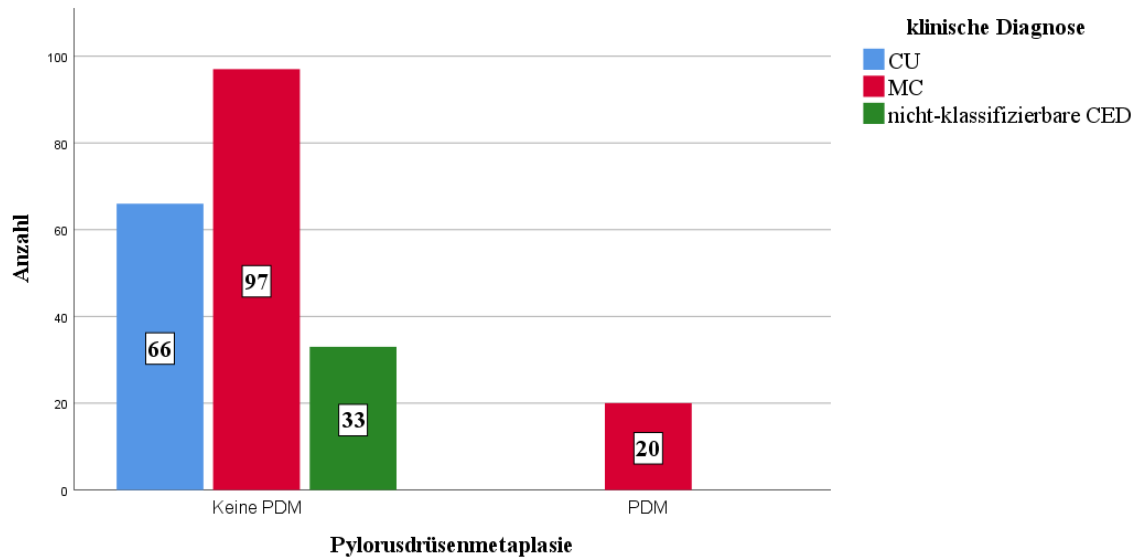


Abbildung 34: Vorkommen von Pylorusdrüsenmetaplasie

Das Vorkommen von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und Pylorusdrüsenmetaplasie betreffend wurde der Einfluss der Anzahl der entnommenen Biopsien (Tabelle 6) und der angefertigten Schnittebenen (Tabelle 7) auf dieses analysiert. Die Anzahl der Biopsien und Schnittebenen wurden anhand der Mittelwerte in zwei Gruppen unterteilt.

Wurden 1-3 Biopsien entnommen, waren Epitheloidzellen in 18,2 % (14/77), epitheloidzellige Granulome in 14,3 % (11/77) und Pylorusdrüsenmetaplasie in 13,0 % (10/77) der Fälle vorhanden. Bei 4-9 Biopsien hingegen waren die drei Merkmale in 28,8 % (40/139), 17,3 % (24/139) bzw. 7,2 % (10/139) der Untersuchungspräparate vorhanden.

Epitheloidzellen waren in 26,3 % (15/57), epitheloidzellige Granulome in 15,8 % (9/57) und Pylorusdrüsenmetaplasie in 12,3 % (7/57) der Untersuchungspräparate mit 2-11 angefertigten Schnittebenen vorhanden. Lagen 12-16 Schnittebenen vor, zeigten sich die Merkmale in 24,5 % (39/159), 16,3 % (26/159) und 8,2 % (13/159) der Fälle.

Die Unterschiede durch Biopsien- und Schnittebenenanzahl wiesen keine statistische Signifikanz auf.

Tabelle 6: Vorkommen von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und PDM bezogen auf die Biopsienanzahl

Biopsien	keine Epitheloidzellen		Epitheloidzellen		Gesamt	Chi ² -Test
≤3	63		14		77	p-Wert = 0,085
≥4	99		40		139	
Gesamt	162		54		216	
Biopsien	kein Granulom	ein Granulom	zwei Granulome	mehr als 2 Granulome	Gesamt	Chi ² -Test
≤3	66	4	4	3	77	p-Wert = 0,952
≥4	115	9	9	6	139	
Gesamt	181	13	13	9	216	
Biopsien	keine PDM		PDM		Gesamt	Chi ² -Test
≤3	67		10		77	p-Wert = 0,159
≥4	129		10		139	
Gesamt	196		20		216	

Tabelle 7: Vorkommen von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und PDM bezogen auf die Anzahl der Schnittebenen

Schnittebenen	keine Epitheloidzellen		Epitheloidzellen		Gesamt	Chi ² -Test
≤11	42		15		57	p-Wert = 0,789
≥12	120		39		159	
Gesamt	162		54		216	
Schnittebenen	kein Granulom	ein Granulom	zwei Granulome	mehr als 2 Granulome	Gesamt	Chi ² -Test
≤11	48	5	4	0	57	p-Wert = 0,228
≥12	133	8	9	9	159	
Gesamt	181	13	13	9	216	
Schnittebenen	keine PDM		PDM		Gesamt	Chi ² -Test
≤11	50		7		57	p-Wert = 0,359
≥12	146		13		159	
Gesamt	196		20		216	

Weder aktives noch chronisches Entzündungsinfiltrat kam in 88 Untersuchungen (40,7 %) vor. Fokale Inflammation wurde in 110 Untersuchungen (50,9 %) beschrieben (Abbildung 35A), wobei hiervon 74,5 % (82 Untersuchungen) der klinischen Diagnose MC zugeordnet sind. Die restlichen 28 Untersuchungen teilen sich in 16 (14,5 %) mit diagnostizierter CU und 12 (10,9 %) mit nicht-klassifizierbarer CED (Abbildung 35B). Bei den übrigen 18 Untersuchungen (8,3 %) wurde eine diffuse Entzündungsreaktion beschrieben (Abbildung 35A). Die klinischen Diagnosen dieser Untersuchungen waren wie folgt verteilt: 13 Untersuchungen (72,2 %) Morbus Crohn, drei Untersuchungen (16,7 %) Colitis ulcerosa und zwei Untersuchungen (11,1 %) nicht-klassifizierbare CED (Abbildung 35C).

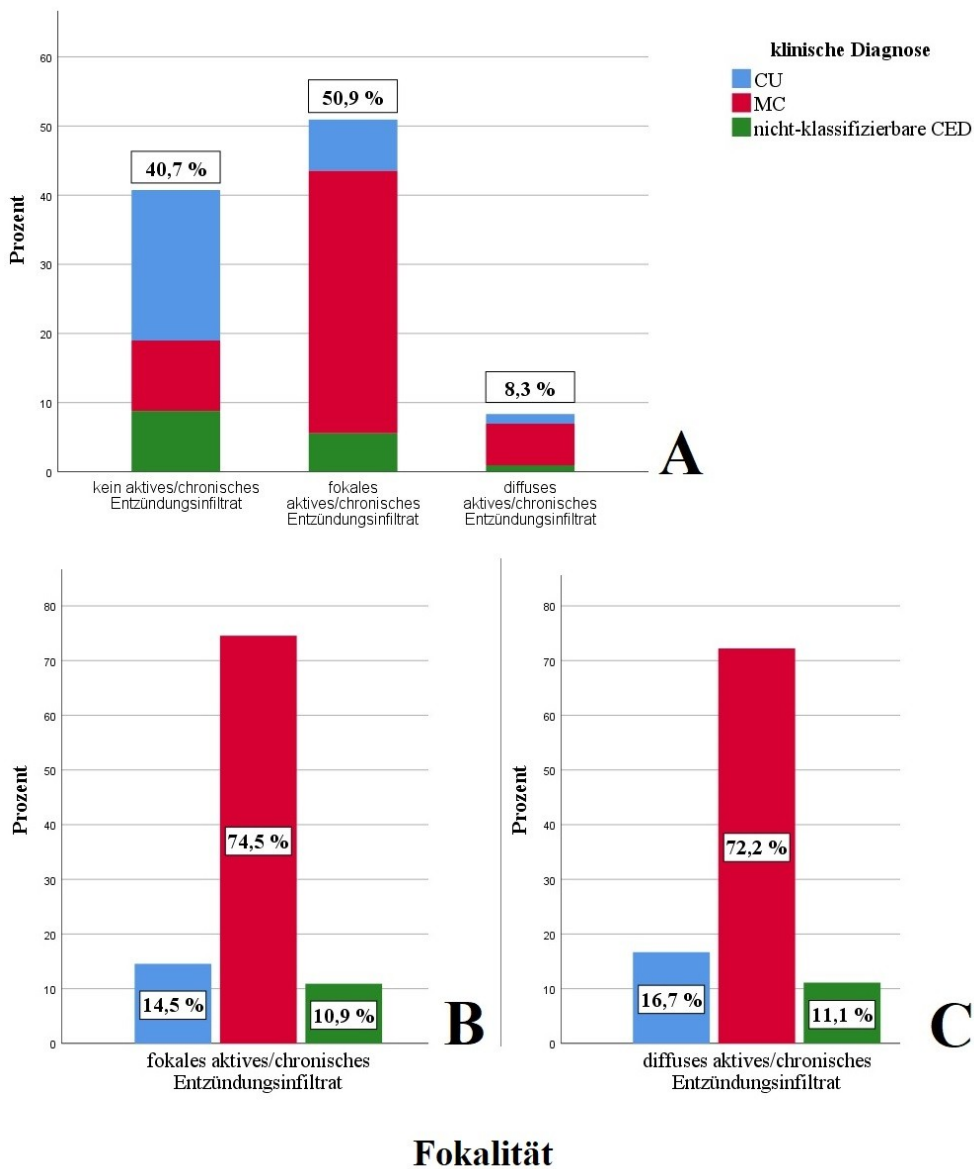


Abbildung 35: Verteilung des Entzündungsinfiltrates

In den untersuchten Proben aus dem terminalen Ileum zeigten 71,2 % (47/66) der unter der klinischen Diagnose CU geführten keine Entzündungszeichen. Bei den restlichen 19 Untersuchungen zeigten 16 (24,2 %) eine fokale und 3 Untersuchungen (4,5 %) eine diffuse Entzündungsreaktion. Ähnlich gestaltete sich die Verteilung unter den als nicht-klassifizierbarer CED diagnostizierten Untersuchungen mit 57,6 % (19/33) histopathologisch normaler Schleimhaut, 36,4 % (12/33) fokaler und 6,1 % (2/33) diffuser Entzündungsreaktion. In der Gruppe der Untersuchungen mit MC als klinische Diagnose hingegen wies der Großteil der Untersuchungen (81,2 % - 95/117) eine Inflammation auf. Fokale Entzündungszeichen zeigten sich in 70,1 % (82/117), diffuse Entzündungszeichen in 11,1 % (13/117) der Fälle (Abbildung 36).

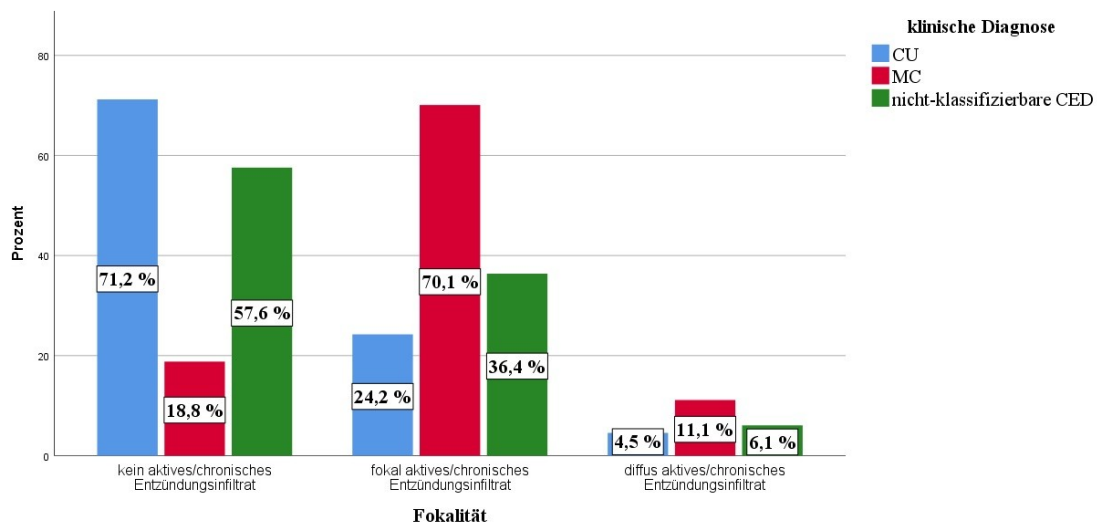


Abbildung 36: Verteilung der Entzündungszeichen (fokal/diffus); prozentuelle Anteile bezogen auf die klinische Diagnose

Tabelle 8: Auswertung zusätzlicher Beurteilungselemente

	CU (n=66)	MC (n=117)	nicht- klassifizierbare CED (n=33)	Gesamt (n=216)	p-Wert (Chi ² - Test)
	n; (%)	n; (%)	n; (%)	n; (%)	
Epitheloidzellen					
Grad 6.0	64 (97,0 %)	68 (58,1 %)	30 (90,9 %)	162 (75,0 %)	<0,001
Grad 6.1	2 (3,0 %)	49 (41,9 %)	3 (9,1 %)	54 (25,0 %)	

Epitheloidzellige Granulome					
Grad 7.0	66 (100 %)	84 (71,8 %)	31 (93,9 %)	181 (83,8 %)	<0,001
Grad 7.1	0	12 (10,3 %)	1 (3,0 %)	13 (6,0 %)	
Grad 7.2	0	12 (10,3 %)	1 (3,0 %)	13 (6,0 %)	
Grad 7.3	0	9 (7,7 %)	0	9 (4,2 %)	
PDM					
Grad 8.0	66 (100 %)	97 (82,9 %)	33 (100 %)	196 (90,7 %)	<0,001
Grad 8.1	0	20 (17,1 %)	0	20 (9,3 %)	
Fokalität					
Grad 9.0	47 (71,2 %)	22 (18,8 %)	19 (57,6 %)	88 (40,7 %)	<0,001
Grad 9.1	16 (24,2 %)	82 (70,1 %)	12 (36,4 %)	110 (50,9 %)	
Grad 9.2	3 (4,5 %)	13 (11,1 %)	2 (6,1 %)	18 (8,3 %)	

3.3.4 Altersbezogene Veränderungen

Die bei den unter der klinischen Diagnose Morbus Crohn geführten Untersuchungspräparaten detektierten Veränderungen wurden unter Einbeziehung des Alters der PatientInnen zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme analysiert. Die PatientInnen wurden in Anlehnung an den Mittelwert (13,9 Jahre) in zwei Gruppen aufgeteilt (Gruppe I (n=48): 2-14,0 Jahre; Gruppe II (n=69): 14,1-18 Jahre).

Die detaillierten Ergebnisse sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Keines der untersuchten Merkmale stellte sich altersspezifisch als statistisch signifikant dar (p-Werte zwischen 0,19 und 1,0). Auffallend ist jedoch das erhöhte Vorkommen von Epitheloidzellen, epitheloidzelliger Granulome und Pylorusdrüsenmetaplasie bei den jüngeren PatientInnen (2 bis 14 Jahre). Während in Gruppe I 47,9 % der Untersuchungspräparate (23/48) Epitheloidzellen aufwiesen, waren es in Gruppe II nur 37,7 % (26/69). Analog dazu zeigten sich in 33,3 % der Untersuchungspräparate (16/48) in Gruppe I epitheloidzellige Granulome, in Gruppe II sind es 24,6 % (17/69). Pylorusdrüsenmetaplasie zeigte sich in 10 von 48 Fällen (20,8 %) in Gruppe I und in 10 von 69 Fällen (14,5 %) in Gruppe II. Ebenso zeigte sich ein erhöhter Anteil an neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria unter den jüngeren PatientInnen (Gruppe I: 79,2% - 38/48; Gruppe II: 71,0 % - 49/69).

Tabelle 9: Vorkommen histopathologischer Veränderungen gemäß OGS und SGS, sowie von Epitheloidzellen, epitheloidzelligen Granulomen und PDM bei MC, gruppiert nach Alter

	2 bis 14 (n=48)	>14 bis 18 (n=69)	p-Wert (Chi ² -Test)
	n; (%)	n; (%)	
OGS Architekturstörung			
Grad 0.0	17 (35,4 %)	23 (33,3 %)	0,70
Grad 0.1	16 (33,3 %)	18 (26,1 %)	
Grad 0.2	7 (14,6 %)	11 (15,9 %)	
Grad 0.3	8 (16,7 %)	17 (24,6 %)	
OGS Chronisches Entzündungsinfiltrat			
Grad 1.0	18 (37,5 %)	21 (30,4 %)	0,64
Grad 1.1	17 (35,4 %)	29 (42,0 %)	
Grad 1.2	11 (22,9 %)	18 (26,1%)	
Grad 1.3	2 (4,2 %)	1 (1,4%)	
OGS Eosinophilie LP			
Grad 2a.0	24 (50,0 %)	33 (47,8 %)	0,88
Grad 2a.1	7 (14,6 %)	10 (14,5 %)	
Grad 2a.2	13 (27,1 %)	17 (24,6 %)	
Grad 2a.3	4 (8,3 %)	9 (13,0 %)	
OGS Neutrophile LP			
Grad 2b.0	10 (20,8 %)	20 (29,0 %)	0,53
Grad 2b.1	19 (39,6 %)	19 (27,5 %)	
Grad 2b.2	11 (22,9 %)	16 (23,2 %)	
Grad 2b.3	8 (16,7 %)	14 (20,3 %)	
OGS Neutrophile im Oberflächenepithel			
Grad 3.0	23 (47,9 %)	33 (47,8 %)	0,69
Grad 3.1	13 (27,1 %)	19 (27,5 %)	
Grad 3.2	11 (22,9 %)	17 (24,6 %)	
Grad 3.3	1 (2,1 %)	0	

OGS Kryptendestruktion			
Grad 4.0	35 (72,9 %)	51 (73,9 %)	1,0
Grad 4.1	4 (8,3 %)	5 (7,2 %)	
Grad 4.2	3 (6,3 %)	4 (5,8 %)	
Grad 4.3	6 (12,5 %)	9 (13,0 %)	
OGS Erosionen/Ulzerationen			
Grad 5.0	24 (50,0 %)	34 (49,3 %)	0,86
Grad 5.1	3 (6,3 %)	8 (11,6 %)	
Grad 5.2	3 (6,3 %)	3 (4,3 %)	
Grad 5.3	8 (16,7 %)	9 (13,0 %)	
Grad 5.4	10 (20,8 %)	15 (21,7 %)	
SGS Nicht-inflammatorische Aktivität			
Grad 0.0	17 (35,4 %)	23 (33,3 %)	0,97
Grad 0.1	18 (37,5 %)	27 (39,1 %)	
Grad 0.2	13 (27,1 %)	19 (27,5 %)	
SGS Basale Plasmazellen			
Grad 1.0	25 (52,1 %)	31 (44,9 %)	0,69
Grad 1.1	18 (37,5 %)	28 (40,6 %)	
Grad 1.2	5 (10,4 %)	10 (14,5 %)	
SGS Eosinophilie LP			
Grad 2a.0	24 (50,0 %)	33 (47,8 %)	0,19
Grad 2a.1	17 (35,4 %)	17 (24,6 %)	
Grad 2a.2	7 (14,6 %)	19 (27,5 %)	
SGS Neutrophile LP			
Grad 2b.0	10 (20,8 %)	20 (29,0 %)	0,44
Grad 2b.1	30 (62,5 %)	35 (50,7 %)	
Grad 2b.2	8 (16,7 %)	14 (20,3 %)	
SGS Neutrophile im Oberflächenepithel			
Grad 3.0	23 (47,9 %)	33 (47,8 %)	0,48
Grad 3.1	24 (50,0 %)	36 (52,2 %)	
Grad 3.2	1 (2,1 %)	0	

SGS Epitheldefekte			
Grad 4.0	23 (47,9 %)	34 (49,3 %)	0,84
Grad 4.1	3 (6,3 %)	7 (10,1 %)	
Grad 4.2	3 (6,3 %)	2 (2,9 %)	
Grad 4.3	9 (18,8 %)	11 (15,9 %)	
Grad 4.4	10 (20,8 %)	15 (21,7 %)	
Epitheloidzellen			
Grad 6.0	25 (52,1 %)	43 (62,3 %)	0,27
Grad 6.1	23 (47,9 %)	26 (37,7 %)	
Epitheloidzellige Granulome			
Grad 7.0	32 (66,7 %)	52 (75,4 %)	0,69
Grad 7.1	5 (10,4 %)	7 (10,1 %)	
Grad 7.2	6 (12,5 %)	6 (8,7 %)	
Grad 7.3	5 (10,4 %)	4 (5,8 %)	
Pylorusdrüsenmetaplasie			
Grad 8.0	38 (79,2 %)	59 (85,5 %)	0,37
Grad 8.1	10 (20,8 %)	10 (14,5 %)	

3.3.5 Spezifität, Sensitivität, positiv prädiktiver Wert

Von diesen beobachteten Merkmalen wurden Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiver Wert im Hinblick auf das Vorliegen eines Morbus Crohn analysiert. Dazu wurde das Vorliegen pathologischer Veränderungen im terminalen Ileum als für einen MC sprechend definiert und die Untersuchungspräparate anhand der klinischen Diagnose in zwei Gruppen unterteilt, wobei die klinischen Diagnosen CU und nicht-klassifizierbare CED zusammengefasst und als „nicht-MC“ bezeichnet der Gruppe mit der klinischen Diagnose MC gegenübergestellt wurde. Berechnet wurden diese Parameter sowohl für jedes einzelne Merkmal aus OGS, SGS und der Gruppe der zusätzlichen Beurteilungselemente, als auch für jedwede aus zwei dieser Merkmale bildbare Kombination. In den nachfolgenden Tabellen 10-15 sind Sensitivitätswerte über 50,0 % grün und Spezifitätswerte, sowie positiv prädiktive Werte über 95,0 % gelb hinterlegt.

Für die Beurteilungselemente aus dem OGS lagen eine Sensitivität von 23,3-65,3 %, eine Spezifität von 75,8-100 % und ein PPW von 86,0-100 % vor (Tabelle 10). Die höchsten Werte im Bereich der Sensitivität zeigten sich für das Vorkommen von Architekturstörung,

chronischem Entzündungsinfiltrat (je 58,0 %) und neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria (65,3 %). Letztere gehen im Gegenzug mit der niedrigsten Spezifität (75,8 %) und dem niedrigsten PPW (86,0 %) einher. Die höchsten Werte im Bereich von Spezifität und PPW zeigten die Merkmale „Kryptendestruktion“ (je 100 %) und „Oberflächendefekte“ (95,5 bzw. 95,6 %) bei vergleichsweise niedriger Sensitivität (23,3 bzw. 43,3 %).

Tabelle 10: Sensitivität, Spezifität und PPW der Beurteilungselemente aus dem OGS in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn

	Sensitivität	Spezifität	PPW
Architekturstörung	58,0 %	90,9 %	93,5 %
chronische Inflammation	58,0 %	86,4 %	90,6 %
Eosinophile in der LP	44,0 %	92,4 %	93,0 %
Neutrophile in der LP	65,3 %	75,8 %	86,0 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	47,3 %	90,9 %	92,2 %
Kryptendestruktion	23,3 %	100 %	100 %
Oberflächendefekte	43,3 %	95,5 %	95,6 %

Die Sensitivität und Spezifität für die Beurteilungselemente aus dem SGS lagen bei 44,0 - 65,3 % bzw. 75,8 - 95,5 % und der PPW bei 86,0 - 95,7 % (Tabelle 11). Analog zum OGS waren die höchsten Werte im Bereich der Sensitivität bei 65,3 % und 58,0 % für das Vorkommen neutrophiler Granulozyten in der Lamina propria und nicht-inflammatorischer Aktivität zu finden. Das Vorliegen von Neutrophilen in der LP zeigte gleichzeitig die niedrigste Spezifität (75,8 %) und den niedrigsten PPW (86,0 %). Das Merkmal „Epitheldefekte“ war das einzige dessen Spezifität und PPW über 95 % lag (95,5 bzw. 95,7 %).

Tabelle 11: Sensitivität, Spezifität und PPW der Beurteilungselemente aus dem SGS in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn

	Sensitivität	Spezifität	PPW
nicht-inflammatorische Aktivität	58,0 %	90,9 %	93,5 %
basale Plasmazellen	44,0 %	93,9 %	94,3 %
Eosinophile in der LP	44,0 %	92,4 %	93,0 %
Neutrophile in der LP	65,3 %	75,8 %	86,0 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	47,3 %	90,9 %	92,2 %
Epitheldefekte	44,0 %	95,5 %	95,7 %

Epitheloidzellen, epitheloidzellige Granulome und Pylorusdrüsenmetaplasie wiesen hohe Zahlen für Spezifität und PPW auf (Tabelle 12). Während diese Werte für das Vorkommen von Epitheloidzellen 97,0 und 96,3 % betragen, zeigten sie für epitheloidzellige Granulome und PDM eine 100%ige Spezifität und ebenso einen PPW von 100 % für das Vorliegen eines Morbus Crohn. Die Sensitivität ist hier jedoch gering mit 34,7 % (Epitheloidzellen), 23,3 % (epitheloidzellige Granulome) und 13,3 % (PDM).

Tabelle 12: Sensitivität, Spezifität und PPW der zusätzlichen Beurteilungselemente in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn

	Sensitivität	Spezifität	PPW
Epitheloidzellen	34,7 %	97,0 %	96,3 %
epitheloidzellige Granulome	23,3 %	100 %	100 %
Pylorusdrüsenmetaplasie	13,3 %	100 %	100 %

In Tabelle 13 sind Sensitivität, Spezifität und PPW für Kombinationen zweier Merkmale aus dem OGS zusammengefasst. Im Gesamten führt die Kombination der Merkmale zu einer Augmentation von Spezifität und PPW, bedingt jedoch niedrigere Werte im Bereich der Sensitivität. Die Sensitivität beträgt 15,3 - 54,0 % und erreicht die höchsten Werte bei den Kombinationen von Architekturstörungen und chronischem Entzündungsinfiltrat (54,0 %), neutrophilen Granulozyten in der LP und chronischem Entzündungsinfiltrat (52,7 %), sowie Architekturstörungen und neutrophilen Granulozyten in der LP (52,0 %). Die Spezifität und der PPW betragen 90,9 - 100 % bzw. 92,2 - 100 %. Eine hohe Spezifität und einen hohen PPW zeigen alle Kombinationen mit den Merkmalen „Kryptendestruktion“ (je 100 %) und „Oberflächendefekte“ (95,5 - 98,5 % bzw. 95,6 - 98,4 %).

Tabelle 13: Sensitivität, Spezifität und PPW zweier gleichzeitig vorliegender Beurteilungselemente aus dem Original Geboes Score in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn

	Architekturstörung		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
chronische Inflammation	54,0 %	92,4 %	94,2 %
Eosinophile in der LP	38,7 %	97,0 %	96,7 %
Neutrophile in der LP	52,0 %	93,9 %	95,1 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	42,0 %	93,9 %	94,0 %
Kryptendestruktion	22,0 %	100 %	100 %
Oberflächendefekte	40,0 %	98,5 %	98,4 %

	chronische Inflammation		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
Architekturstörung	54,0 %	92,4 %	94,2 %
Eosinophile in der LP	39,3 %	93,9 %	93,7 %
Neutrophile in der LP	52,7 %	90,9 %	92,9 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	40,7 %	93,9 %	93,8 %
Kryptendestruktion	21,3 %	100 %	100 %
Oberflächendefekte	38,0 %	97,0 %	96,6 %
	Eosinophile in der LP		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
Architekturstörung	38,7 %	97,0 %	96,7 %
chronische Inflammation	39,3 %	93,9 %	93,7 %
Neutrophile in der LP	38,7 %	93,9 %	93,5 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	29,3 %	97,0 %	95,7 %
Kryptendestruktion	15,3 %	100 %	100 %
Oberflächendefekte	27,3 %	98,5 %	97,6 %
	Neutrophile in der LP		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
Architekturstörung	52,0 %	93,9 %	95,1 %
chronische Inflammation	52,7 %	90,9 %	92,9 %
Eosinophile in der LP	38,7 %	93,9 %	93,5 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	47,3 %	90,9 %	92,2 %
Kryptendestruktion	23,3 %	100 %	100 %
Oberflächendefekte	43,3 %	95,5 %	95,6 %
	Neutrophile im Oberflächenepithel		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
Architekturstörung	42,0 %	93,9 %	94,0 %
chronische Inflammation	40,7 %	93,9 %	93,8 %
Eosinophile in der LP	29,3 %	97,0 %	95,7 %
Neutrophile in der LP	47,3 %	90,9 %	92,2 %
Kryptendestruktion	23,3 %	100 %	100 %
Oberflächendefekte	37,3 %	98,5 %	98,2 %

	Kryptendestruktion		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
Architekturstörung	22,0 %	100 %	100 %
chronische Inflammation	21,3 %	100 %	100 %
Eosinophile in der LP	15,3 %	100 %	100 %
Neutrophile in der LP	23,3 %	100 %	100 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	23,3 %	100 %	100 %
Oberflächendefekte	22,0 %	100 %	100 %
	Oberflächendefekte		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
Architekturstörung	40,0 %	98,5 %	98,4 %
chronische Inflammation	38,0 %	97,0 %	96,6 %
Eosinophile in der LP	27,3 %	98,5 %	97,6 %
Neutrophile in der LP	43,3 %	95,5 %	95,6 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	37,3 %	98,5 %	98,2 %
Kryptendestruktion	22,0 %	100 %	100 %

Sensitivität, Spezifität und PPW für Kombinationen zweier Merkmale aus dem SGS sind der Tabelle 14 zu entnehmen.

Im Vergleich zur Analyse der Kombinationen aus dem OGS ist die Spannweite der Parameter geringer mit einer Sensitivität von 28,0 - 52,0 %, einer Spezifität von 90,9 - 98,5 % und einem PPW von 92,2 - 98,4 %. Analog zu den Kombinationen aus dem OGS findet sich die höchste Sensitivität bei der Kombination aus nicht-inflammatorischer Aktivität und neutrophilen Granulozyten in der LP (52,0 %). Eine hohe Spezifität und einen hohen PPW finden sich bei vorliegenden Epitheldefekten (95,5 - 98,5 % bzw. 95,7 - 98,4 %).

Tabelle 14: Sensitivität, Spezifität und PPW zweier gleichzeitig vorliegender Beurteilungselemente aus dem Simplified Geboes Score in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn

	nicht-inflammatorische Aktivität		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
basale Plasmazellen	42,0 %	95,5 %	95,5 %
Eosinophile in der LP	38,7 %	97,0 %	96,7 %
Neutrophile in der LP	52,0 %	93,9 %	95,1 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	42,0 %	93,9 %	94,0 %
Epitheldefekte	40,7 %	98,5 %	98,4 %
	basale Plasmazellen		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
nicht-inflammatorische Aktivität	42,0 %	95,5 %	95,5 %
Eosinophile in der LP	32,7 %	98,5 %	98,0 %
Neutrophile in der LP	40,0 %	93,9 %	93,8 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	33,3 %	95,5 %	94,3 %
Epitheldefekte	34,0 %	98,5 %	98,1 %
	Eosinophile in der LP		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
nicht-inflammatorische Aktivität	38,7 %	97,0 %	96,7 %
basale Plasmazellen	32,7 %	98,5 %	98,0 %
Neutrophile in der LP	38,7 %	93,9 %	93,5 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	29,3 %	97,0 %	95,7 %
Epitheldefekte	28,0 %	98,5 %	97,7 %
	Neutrophile in der LP		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
nicht-inflammatorische Aktivität	52,0 %	93,9 %	95,1 %
basale Plasmazellen	40,0 %	93,9 %	93,8 %
Eosinophile in der LP	38,7 %	93,9 %	93,5 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	47,3 %	90,9 %	92,2 %
Epitheldefekte	44,0 %	95,5 %	95,7 %
	Neutrophile im Oberflächenepithel		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
nicht-inflammatorische Aktivität	42,0 %	93,9 %	94,0 %
basale Plasmazellen	33,3 %	95,5 %	94,3 %

Eosinophile in der LP	29,3 %	97,0 %	95,7 %
Neutrophile in der LP	47,3 %	90,9 %	92,2 %
Epitheldefekte	38,0 %	98,5 %	98,3 %
	Epitheldefekte		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
nicht-inflammatorische Aktivität	40,7 %	98,5 %	98,4 %
basale Plasmazellen	34,0 %	98,5 %	98,1 %
Eosinophile in der LP	28,0 %	98,5 %	97,7 %
Neutrophile in der LP	44,0 %	95,5 %	95,7 %
Neutrophile im Oberflächenepithel	38,0 %	98,5 %	98,3 %

Werden die Elemente aus OGS und SGS mit dem Merkmal „Epitheloidzellen“ verknüpft, finden sich eine Sensitivität von 12,0 - 32,0 %, eine Spezifität von 97,0 - 100 % und ein PPW von 95,7 - 100 %. Für die Kombinationen der Merkmale aus OGS und SGS mit den Beurteilungselementen „epitheloidzellige Granulome“ und „Pylorusdrüsenmetaplasie“ liegen die Sensitivität bei 8,0 - 21,3 % bzw. 5,3 - 30,0 %, und Spezifität und PPW bei jeweils 100 %. Wird das Vorkommen von PDM mit den Merkmalen „Epitheloidzellen“ und „epitheloidzelligem Granulomen“ kombiniert liegt die Sensitivität bei 6,7 bzw. 3,3 % bei Spezifität und PPW von 100 % (Tabelle 15).

Tabelle 15: Sensitivität, Spezifität und PPW von Epitheloidzellen, epitheloidzelligem Granulomen und Pylorusdrüsenmetaplasie bei gleichzeitigem Vorliegen eines Merkmals aus dem Original/Simplified Geboes Score oder eines weiteren Merkmals der zusätzlichen Beurteilungselemente in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn

	Epitheloidzellen		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
OGS Architekturstörung	28,7 %	100 %	100 %
OGS chronische Inflammation	29,3 %	97,0 %	95,7 %
OGS Eosinophile in der LP	22,0 %	98,5 %	97,1 %
OGS Neutrophile in der LP	32,0 %	98,5 %	98,0 %
OGS Neutrophile im Oberflächenepithel	23,3 %	100 %	100 %
OGS Kryptendestruktion	12,0 %	100 %	100 %
OGS Oberflächendefekte	22,0 %	100 %	100 %
SGS nicht-inflammatorische Aktivität	28,7 %	100 %	100 %
SGS basale Plasmazellen	25,3 %	98,5 %	97,4 %

SGS Eosinophile in der LP	22,0 %	98,5 %	97,1 %
SGS Neutrophile in der LP	32,0 %	98,5 %	98,0 %
SGS Neutrophile im Oberflächenepithel	23,3 %	100 %	100 %
SGS Epitheldefekte	22,7 %	100 %	100 %
Granulome	23,3 %	100 %	100 %
Pylorusdrüsenmetaplasie	6,7 %	100 %	100 %
	epitheloidzellige Granulome		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
OGS Architekturstörung	20,7 %	100 %	100 %
OGS chronische Inflammation	20,7 %	100 %	100 %
OGS Eosinophile in der LP	16,0 %	100 %	100 %
OGS Neutrophile in der LP	21,3 %	100 %	100 %
OGS Neutrophile im Oberflächenepithel	15,3 %	100 %	100 %
OGS Kryptendestruktion	8,0 %	100 %	100 %
OGS Oberflächendefekte	14,7 %	100 %	100 %
SGS nicht-inflammatorische Aktivität	20,7 %	100 %	100 %
SGS basale Plasmazellen	18,7 %	100 %	100 %
SGS Eosinophile in der LP	16,0 %	100 %	100 %
SGS Neutrophile in der LP	21,3 %	100 %	100 %
SGS Neutrophile im Oberflächenepithel	15,3 %	100 %	100 %
SGS Epitheldefekte	15,3 %	100 %	100 %
Epitheloidzellen	23,3 %	100 %	100 %
Pylorusdrüsenmetaplasie	3,3 %	100 %	100 %
	Pylorusdrüsenmetaplasie		
	Sensitivität	Spezifität	PPW
OGS Architekturstörung	12,7 %	100 %	100 %
OGS chronische Inflammation	12,7 %	100 %	100 %
OGS Eosinophile in der LP	9,3 %	100 %	100 %
OGS Neutrophile in der LP	11,3 %	100 %	100 %
OGS Neutrophile im Oberflächenepithel	10,7 %	100 %	100 %
OGS Kryptendestruktion	5,3 %	100 %	100 %
OGS Oberflächendefekte	10,0 %	100 %	100 %
SGS nicht-inflammatorische Aktivität	30,0 %	100 %	100 %
SGS basale Plasmazellen	11,3 %	100 %	100 %

SGS Eosinophile in der LP	9,3 %	100 %	100 %
SGS Neutrophile in der LP	11,3 %	100 %	100 %
SGS Neutrophile im Oberflächenepithel	10,7 %	100 %	100 %
SGS Epitheldefekte	10,0 %	100 %	100 %
Epitheloidzellen	6,7 %	100 %	100 %
Granulome	3,3 %	100 %	100 %

4 Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden Biopsien aus dem terminalen Ileum von an CED erkrankten Kindern und Jugendlichen hinsichtlich des Vorkommens histopathologischer Veränderungen untersucht. Studienziel war die Ermittlung von Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktiven Werten der einzelnen und paarweise gekoppelten Merkmale für die Diagnose eines Morbus Crohn.

Die retrospektive Beurteilung der histopathologischen Befunde erfolgte ohne Kenntnis der klinischen Diagnose, sodass eine diesbezügliche Voreingenommenheit ausgeschlossen werden kann. Auf Grund der gleichmäßigen Geschlechterverteilung unter den Untersuchungen gibt es keine genderassoziierten Einschränkungen in der Verarbeitung der Ergebnisse.

Von den 216 Untersuchungspräparaten wiesen 85 (CU: n=46, MC: n=21, nicht-klassifizierbare CED: n=18) eine normale Dünndarmschleimhaut auf.

Die in den pathologischen 131 Untersuchungspräparaten (CU: n=20, MC: n=96, nicht-klassifizierbare CED: n=15) detektierten Veränderungen umfassten - geordnet nach Häufigkeit - um **neutrophile Granulozyten in der LP** (87,0 %; n=114; CU=16; MC=87), **chronisches Entzündungsinfiltrat** (73,3 %; n=96; CU=9; MC=78), **Architekturstörungen** (71,0 %; n=93; CU=6; MC=77), **neutrophile Granulozyten im Epithel** (58,8 %; n=77; CU=6; MC= 61), **Eosinophilie der LP** (54,2 %; n=71; CU=5; MC=60), **basale Plasmazytose** (53,4 %; n=70; CU=4; MC= 61), **Epitheldefekte** (52,7 %; n=69; CU=3; MC=60), **Epitheloidzellen** (41,2 %; n=54; CU=2; MC=49), **epitheloidzellige Granulome** (26,7 %; n=35; CU=0; MC=33) und **Pylorusdrüsenmetaplasie** (15,3 %; n=20; CU=0; MC=20).

Die häufigsten bei einer CU aufgetretenen Veränderungen im terminalen Ileum waren somit aktives und chronisches Entzündungsinfiltrat. Wichtig hierbei ist, dass für keine der untersuchten Kategorien der höchste Schweregrad vergeben wurde. So wurden von den 16 Untersuchungspräparaten mit einem erhöhten Vorkommen neutrophiler Granulozyten in der Lamina propria in 13 Fällen eine geringgradig erhöhte und in 3 Fällen eine mittelgradig erhöhte Zellzahl dokumentiert. Die neun Untersuchungspräparate mit chronischem Entzündungsinfiltrat teilten sich in sieben mit geringgradig und zwei mit mittelgradig erhöhter Zellzahl.

Auch für die übrigen Kategorien wurde mehrheitlich der geringste Schweregrad vergeben. Eine mittelgradige Architekturstörung, sowie mittelgradig erhöhte eosinophile

Granulozyten konnten lediglich in jeweils einem Untersuchungspräparat festgestellt werden. Eine hochgradige basale Plasmazytose wurde bei Proben, die der klinischen Diagnose CU zugeordnet waren nicht detektiert. In den Untersuchungspräparaten mit Defekten im Oberflächenepithel (3 von 66) lag bei einem Präparat eine definitive Erosion vor. Die restlichen zwei Präparate zeigten Regeneratepithel mit begleitender Entzündungsreaktion. Eine Ulzeration wurde in keinem Fall beschrieben.

Ebenso waren Kryptendestruktion, epitheloidzellige Granulome und Pylorusdrüsenmetaplasie in keinem der unter der klinischen Diagnose CU geführten Untersuchungspräparate aufzufinden. In dieser Studie liegt hiermit bei Auftreten eines dieser drei Merkmale zu 100% ein Morbus Crohn vor.

Während Sahn *et al.*³⁷ bei PatientInnen mit MC Architekturstörungen in 46 %, chronisches Entzündungsinfiltrat in 59 %, aktives Entzündungsinfiltrat in 81 % und Erosionen/Ulzerationen in 24 % beschrieben, waren diese Veränderungen in der vorliegenden Studie jeweils in 66 %, 67 %, 74 % und 36 % vorhanden. Dieselben Merkmale zeigten sich bei 7 %, 14 %, 57 % und 0 % der PatientInnen mit CU bei Sahn *et al.*³⁷ und bei 9 %, 14 %, 24 % und 1,5 % in der vorliegenden Studie. Die Differenz im Vorkommen von aktivem Entzündungsinfiltrat bei PatientInnen mit CU könnte den unterschiedlichen Einschlusskriterien geschuldet sein. Während in erstgenannter Studie ausschließlich erhobene Befunde im Rahmen einer Erstdiagnose beurteilt wurden, untersuchte diese Studie Befunde unabhängig von Krankheitsdauer und laufender Therapie. Ebenso lag eine unterschiedliche Größe der Studienpopulation - mit 14 PatientInnen mit CU bei Sahn *et al.*³⁷ und 66 PatientInnen mit CU in der durchgeführten Studie - vor, wodurch ein Einfluss auf die Statistik entstehen könnte.

Mehrere Studien im pädiatrischen und adulten Patientengut beschrieben epitheloidzellige Granulome in 25,6 - 44,6 % der PatientInnen mit Morbus Crohn⁶⁴⁻⁶⁸. De Matos *et al.*⁶⁹ untersuchten das Vorkommen epitheloidzelliger Granulome in 282 Kindern und Jugendlichen mit MC, die sich sowohl einer Ösophagoduodenoskopie, als auch einer Ileocolonoskopie unterzogen. Insgesamt wurden Granulome in 48,2 % der Fälle (136/282) detektiert, wobei sie in 79 Fällen (28,0 %) im terminalen Ileum lokalisiert waren. In der vorliegenden Studie waren epitheloidzellige Granulome im terminalen Ileum in 28,2 % der Untersuchungspräparate mit der klinischen Diagnose MC vorhanden.

In der vorliegenden Studie wurde eine Pylorusdrüsenmetaplasie in 17,1 % der PatientInnen mit Morbus Crohn detektiert. Das Vorkommen von Pylorusdrüsenmetaplasie wird in der Literatur in 2 - 27 % der Biopsien aus dem terminalen Ileum von PatientInnen mit Morbus Crohn beschrieben⁵¹.

Der Einfluss der Biopsien- oder Schnittebenenanzahl auf das Auffinden epitheloidzelliger Granulome und Pylorusdrüsenmetaplasie zeigte sich nicht statistisch signifikant. Einzelne Epitheloidzellen hingegen wurden in 40,4 % der Untersuchungspräparate mit zumindest vier Biopsien (40/139), aber nur in 18,2 % (14/77) der Untersuchungspräparaten mit geringerer Biopsienanzahl beschrieben (p-Wert=0,085).

Eine fokale Entzündungsreaktion bei unbehandelten PatientInnen mit CED spricht für einen Morbus Crohn⁷⁰. In Studien über fokale aktive Colitis in primär gesunden PatientInnen wurde im Verlauf bei 0 - 13 % der Erwachsenen eine definitive CED diagnostiziert. Eine Vergleichsstudie an Kindern und Jugendlichen zeigte wesentlich höhere Raten der CED bei fokaler aktiver Colitis mit 31 % der Fälle, wobei 28 % im weiteren Verlauf als Morbus Crohn und 3 % als Colitis ulcerosa diagnostiziert wurden⁷¹.

Im Vergleich dazu beschrieben Osmond *et al.*⁷² eine CED bei fokaler aktiver Colitis im pädiatrischen Patientengut nur in 11 % der Fälle, und erzielten somit ähnliche Ergebnisse wie Studien an Adulten. Bei Inklusion von fokalen Entzündungsreaktionen im terminalen Ileum konnten hingegen in 24 % der Fälle mit fokaler aktiver Inflammation im Colon und/oder terminalen Ileum im späteren Verlauf die Diagnose einer CED (MC=87,5 %; CU=12,5 %) verzeichnet werden. Diese Tatsache spricht der Begutachtung von Biopsien aus dem terminalen Ileum eine wesentliche Rolle in der Diagnostik der CED zu.

In der durchgeführten Studie lagen Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktive Werte der einzelnen untersuchten Merkmale in Bezug auf das Vorliegen eines Morbus Crohn bei 13,3 - 65,3 %, 75,8 - 100 % und 86,0 - 100 %. Wurden sie paarweise gekoppelt, verringerte dies die Sensitivität auf 3,3 - 54,0 %, bei gleichzeitig höherer Spezifität (90,9 - 100 %) und höherem PPW (92,2 - 100 %).

Die höchste Sensitivität bei vergleichsweise hoher Spezifität und hohem PPW zeigten die Kombinationen aus Architekturstörungen (OGS), chronischem Entzündungsinfiltrat (OGS), nicht-inflammatorischer Aktivität (SGS) und neutrophilen Granulozyten in der Lamina propria (Sensitivität 52,0 - 54,0 %, Spezifität 90,9 - 93,9 %, PPW 94,2 - 95,1 %).

In der Vergleichsstudie von Sahn *et al.*³⁷ mit 100 eingeschlossenen erstdiagnostizierten PatientInnen wurden Architekturstörung, chronisches Entzündungsinfiltrat, sowie neutrophile Granulozyten in der LP paarweise gekoppelt. Es zeigten sich ähnliche Ergebnisse mit einer Sensitivität von 38,4 - 57,0 %, einer Spezifität von 92,9 - 100 % und einem PPW von 97,6 - 100 %.

Statistisch signifikante Unterschiede bei PatientInnen mit MC im Hinblick auf das Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung konnten in der vorliegenden Studie nicht festgestellt werden. Levine *et al.*⁴⁸ empfehlen eine pädiatrische Studienpopulation bezüglich des Alters im Gegensatz zur Montreal-Klassifikation aus Satsangi *et al.*² zu unterteilen, sodass Kinder im Alter von 0 - 9 Jahren, sowie Kinder und Jugendliche im Alter von 10 - 16 Jahren gesondert betrachtet werden. Diese Empfehlung beruht auf der Erkenntnis, dass bei früh diagnostizierter CED eine Beschränkung der Inflammation auf das Colon überwiegt, während eine Mitbeteiligung des Ileums vor allem ab dem Alter von 9 - 10 Jahren beobachtet wird^{73,74}. In der vorliegenden Studie stammten lediglich 23 der 117 Untersuchungspräparate, welche der klinischen Diagnose MC zugeordnet waren, von PatientInnen, die zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme jünger als 10 Jahre alt waren. Demnach erfolgte aus statistischen Gründen die altersspezifische Unterteilung nicht gemäß dieser Empfehlung. Stattdessen verglich diese Studie in Anlehnung an den Mittelwert PatientInnen im Alter von 2 - 14 Jahren (n=48) mit PatientInnen im Alter von 14 - 18 Jahren (n=69).

Die durchgeführte Studie weist insbesondere hinsichtlich des eingeschlossenen Patientenguts Limitationen auf. Nachdem Biopsien aus 216 Untersuchungen an 130 PatientInnen untersucht wurden, bedeutet dies, dass von einigen PatientInnen mehrere Untersuchungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten und demnach unter ungleichen Bedingungen vor allem im Hinblick auf die aktuelle Therapie vorlagen. Außerdem wurden die histopathologischen Befunde ohne Kenntnis, ob die Biopsien im Rahmen einer Untersuchung zur Erstdiagnose oder einer Kontrolluntersuchung entnommen wurden, beurteilt. Somit wurde auch weder der Krankheitsverlauf noch die Krankheitsdauer berücksichtigt. Die Studienpopulation ist hinsichtlich des Alters der Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme ungleichmäßig verteilt mit einem Median von 15,1 Jahren bei einer Spannweite von 2,0 bis 18,9 Jahren. Das erste Quartil liegt bei 11,7 Jahren, sodass insbesondere die PatientInnen im Alter von 2,0 bis 11,7 Jahren im Vergleich zur gesamten Studienpopulation unterrepräsentiert sind. In der Literatur wird der Diagnosestellung einer CED bei Kindern unter

10 Jahren ein Anteil von 20 - 34 % zugeschrieben⁷⁵. In der vorliegenden Studie sind 17,6 % der PatientInnen (38/216) zum Zeitpunkt der Biopsieentnahme im Alter von 2,0 – 9,9 Jahren. Eine Vergrößerung der absoluten Studienpopulation mit Diagnose einer CED in der ersten Lebensdekade könnte durch ein multizentrisches Studiendesign erreicht werden.

Zur besseren Beurteilbarkeit der Relevanz der Biopsien aus dem terminalen Ileum in der Diagnosefindung der CED ist in einer Erweiterung dieser Studie die Korrelation von histopathologischen Veränderungen und endoskopischem Befund von Interesse. In einer Studie von McHugh *et al.*⁷⁶ an 414 Erwachsenen, die sich einer endoskopischen Untersuchung mit Biopsieentnahme aus dem terminalen Ileum unterzogen, zeigten nur 5,1% der aus makroskopisch unauffälliger Schleimhaut entnommenen Biopsien histopathologische Veränderungen. Zur Optimierung der Differenzierung zwischen Colitis ulcerosa und Morbus Crohn können Biopsien aus dem terminalen Ileum jedoch einen entscheidenden Beitrag leisten. So zeigte eine Studie von De Matos *et al.*⁶⁹ an nicht therapierten Kindern und Jugendlichen mit MC, dass 23,2 % der detektierten epitheloidzelligen Granulome (26/112) ausschließlich im terminalen Ileum anzutreffen waren. Während weitere spezifische Veränderungen wie beispielsweise fokale, transmurale Entzündungszeichen oder Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltrakts hinweisend auf einen Morbus Crohn sein können, wird die Diagnose durch ein nicht-verkäsendes Granulom abseits von Kryptendestruktion gesichert^{52,70}.

Auf Grund der häufig atypischen Präsentation chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen im Kindes- und Jugendlichenalter⁴⁹ ist darüber hinaus die Erfassung der makroskopischen und mikroskopischen Ausdehnung der Colitis ulcerosa von Bedeutung. Bei bestehender Pancolitis ulcerosa wird in bis zu 20% der Fälle eine Mitbeteiligung des terminalen Ileums im Sinne einer sogenannten „backwash ileitis“ beschrieben⁷⁰. Makroskopische Inflammation des terminalen Ileums wurde in 10 % des pädiatrischen Patientenguts beschrieben⁴. Patil *et al.*⁷⁷ diskutierten in Anbetracht des Vorkommens terminaler Ileitis bei Colitis ulcerosa ohne Entzündungszeichen im Caecum die Aktualität des Begriffes „backwash ileitis“ und traten für das Ansehen einer terminalen Ileitis bei CU als eigene Manifestationsform ein. Diesbezüglich wäre der Prozentsatz an anormalen Biopsien aus dem terminalen Ileum bei PatientInnen ohne Pancolitis ulcerosa von Interesse.

Mit der durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass bei Kindern und Jugendlichen mit CED hohe Sensitivität, Spezifität und positiv prädiktive Werte für die Diagnose MC vorliegen, sofern zwei der drei Merkmale „Architekturstörung“, „chronisches Entzündungsinfiltrat“ und „neutrophile Granulozyten in der Lamina propria“ in Biopsien aus dem terminalen Ileum detektiert werden. Dies kann bei unklarem Befund die Differentialdiagnose zwischen CU und MC erleichtern. Für die Validierung dieses Systems sind weitere Studien an Kindern und Jugendlichen mit CED in größeren Studienpopulationen und insbesondere mit höherem Anteil von Kindern unter 10 Jahren notwendig. Insbesondere sollten Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose, aktuelle Therapiemaßnahmen und Krankheitsdauer berücksichtigt werden.

5 Literaturverzeichnis

1. Lüllmann-Rauch R, Asan E. Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal. In: Lüllmann-Rauch R, Asan E, eds. 6., vollst. Georg Thieme Verlag; 2019. doi:10.1055/b-006-163361
2. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006;55(6):749-753. doi:10.1136/gut.2005.082909
3. De Bie CI, Paerregaard A, Kolacek S, et al. Disease phenotype at diagnosis in pediatric Crohn's disease: 5-year analyses of the EUOKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):378-385. doi:10.1002/ibd.23008
4. Levine A, De Bie CI, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUOKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(2):370-377. doi:10.1002/ibd.23013
5. Riddell RH, Lewin KJ, Jain D. Inflammatory Bowel Diseases. In: Riddell RH, Jain D, eds. *Lewin, Weinstein, and Riddell's Gastrointestinal Pathology and Its Clinical Implications*. 2nd ed. Gastrointestinal Pathophysiology. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins Health; 2014:999-1003.
6. Parente JML. Inflammatory bowel disease in an underdeveloped region of Northeastern Brazil. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1197. doi:10.3748/wjg.v21.i4.1197
7. Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: A Scientific Report from the Canadian Gastro-Intestinal Epidemiology Consortium to Crohn's and Colitis Canada. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(Supplement_1):S1-S5. doi:10.1093/jcag/gwy052
8. Ng SC, Yun Shi H, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *www.thelancet.com*. 390. doi:10.1016/S0140-6736(17)32448-0
9. Leddin D, Tamim H, Levy AR. Decreasing incidence of inflammatory bowel disease in Eastern Canada: A population database study. *BMC Gastroenterol*. 2014;14(1):140. doi:10.1186/1471-230X-14-140
10. Windsor JW, Kaplan GG. Evolving Epidemiology of IBD. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019. doi:10.1007/s11894-019-0705-6
11. Petritsch W, Fuchs S, Berghold A, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the province of Styria, Austria, from 1997 to 2007: A population-based study ☆. 2012. doi:10.1016/j.crohns.2012.03.012
12. Sýkora J, Pomahačová R, Kreslová M, Cvalínová D, Štych P, Schwarz J. Current global trends in the incidence of pediatric-onset inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018;24(25):2741-2763. doi:10.3748/wjg.v24.i25.2741
13. Carroll Bsc MW, Kuenzig ME, Mack DR, et al. The Impact of Inflammatory Bowel Disease in Canada 2018: Children and Adolescents with IBD. *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019;2(S1):49-67. doi:10.1093/jcag/gwy056
14. Benchimol EI, MacK DR, Nguyen GC, et al. Incidence, outcomes, and health services burden of very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014;147(4):803-813.e7. doi:10.1053/j.gastro.2014.06.023
15. Abraham C, Cho JH. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*. 2009;361(21):2066-2078. doi:10.1056/NEJMra0804647

16. Zhang Y-Z, Li Y-Y. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91-99. doi:10.3748/wjg.v20.i1.91
17. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001;411(6837):603-606. doi:10.1038/35079114
18. Parkes M, Barrett JC, Prescott NJ, et al. Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility. *Nat Genet*. 2007;39(7):830-832. doi:10.1038/ng2061
19. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007;39(5):596-604. doi:10.1038/ng2032
20. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn disease in ATG16L1. *Nat Genet*. 2007;39(2):207-211. doi:10.1038/ng1954
21. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science (80-)*. 2006;314(5804):1461-1463. doi:10.1126/science.1135245
22. Barrett JC, Hansoul S, Nicolae DL, et al. Genome-wide association defines more than 30 distinct susceptibility loci for Crohn's disease. *Nat Genet*. 2008;40(8):955-962. doi:10.1038/ng.175
23. Xu XR, Liu CQ, Feng BS, Liu ZJ. Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3255-3264. doi:10.3748/wjg.v20.i12.3255
24. Loftus E V. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004;126(6):1504-1517. doi:10.1053/j.gastro.2004.01.063
25. Cosnes J. What Is the Link Between the Use of Tobacco and IBD? 2008. doi:10.1002/ibd.20555
26. Canova C, Ludvigsson JF, Di Domenicantonio R, Zanier L, Amidei CB, Zingone F. Perinatal and antibiotic exposures and the risk of developing childhood-onset inflammatory bowel disease: A nested case-control study based on a population-based birth cohort. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(7). doi:10.3390/ijerph17072409
27. Salim SY, Kaplan GG, Madsen KL. Air pollution effects on the gut microbiota: A link between exposure and inflammatory disease. *Gut Microbes*. 2013;5(2):215. doi:10.4161/gmic.27251
28. Ananthakrishnan AN, McGinley EL, Binion DG, Saeian K. Ambient air pollution correlates with hospitalizations for inflammatory bowel disease: An ecologic analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(5):1138-1145. doi:10.1002/ibd.21455
29. Opstelten JL, Beelen RMJ, Leenders M, et al. Exposure to Ambient Air Pollution and the Risk of Inflammatory Bowel Disease: A European Nested Case–Control Study. *Dig Dis Sci*. 2016;61(10):2963-2971. doi:10.1007/s10620-016-4249-4
30. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*. 2011;60(5):631-637. doi:10.1136/gut.2010.223263
31. Andoh A, Imaeda H, Aomatsu T, et al. Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment

- length polymorphism analysis. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):479-486. doi:10.1007/s00535-010-0368-4
32. Sha S, Xu B, Wang X, et al. The biodiversity and composition of the dominant fecal microbiota in patients with inflammatory bowel disease. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013;75(3):245-251. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2012.11.022
 33. Braun, J.; Müller-Wieland, D.; Renz-Polster, H.; Kautzig S. Chronisch-entzündliche-Darmerkrankungen. In: Braun, Jörg; Müller-Wieland D, ed. *Basislehrbuch Innere Medizin.* 6. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2018:555-556.
 34. Höfler G et al. Idiopathische chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. In: Höfler, G., Kreipe H., Moch H, ed. *Pathologie.* 6. Auflage. München: Elsevier GmbH; 2019:610-614.
 35. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition; Colitis Foundation of America, Bousvaros A et al. Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44(5):653-674. doi:10.1097/MPG.0b013e31805563f3
 36. Sauer CG, Kugathasan S. Pediatric inflammatory bowel disease: highlighting pediatric differences in IBD. *Med Clin North Am.* 2010;94(1):35-52. doi:10.1016/j.mcna.2009.10.002
 37. Sahn B, De Matos V, Stein R, et al. Histological features of ileitis differentiating pediatric Crohn disease from ulcerative colitis with backwash ileitis. *Dig Liver Dis.* 2018;50:147-153. doi:10.1016/j.dld.2017.10.006
 38. Kelsen J, Baldassano RN. Inflammatory Bowel Disease: The Difference Between Children and Adults. 2008. doi:10.1002/ibd.20560
 39. Timmer A, Behrens R, Buderus S, et al. Childhood onset inflammatory bowel disease: Predictors of delayed diagnosis from the CEDATA German-language pediatric inflammatory bowel disease registry. *J Pediatr.* 2011;158(3). doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.014
 40. Sawczenko A, Sandhu BK. *Presenting Features of Inflammatory Bowel Disease in Great Britain and Ireland.* www.archdischild.com. Accessed November 9, 2020.
 41. Oliveira SB, Monteiro IM. Diagnosis and management of inflammatory bowel disease in children. *BMJ.* 2017;357. doi:10.1136/bmj.j2083
 42. Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(8):1982-1992. doi:10.1097/MIB.0000000000000392
 43. Greuter T, Bertoldo F, Rechner R, et al. Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65(2):200-206. doi:10.1097/MPG.0000000000001455
 44. Isene R, Bernklev T, Høie O, et al. Extraintestinal manifestations in Crohn's disease and ulcerative colitis: results from a prospective, population-based European inception cohort. *Scand J Gastroenterol.* 2015;50(3):300-305. doi:10.3109/00365521.2014.991752
 45. Lopes AI, Azevedo S, Cabral J, et al. Portuguese Consensus on Diagnosis, Treatment, and Management of Anemia in Pediatric Inflammatory Bowel Disease Henedina Antunes i-k on behalf of the Portuguese Society of Pediatric

- Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SPGP)-Anemia-IBD Working Group. *GE Port J Gastroenterol.* 2020;27:244-254. doi:10.1159/000505071
46. Grover Z. Predicting and preventing complications in children with inflammatory bowel disease. *Transl Pediatr.* 2019;8(1):70-76. doi:10.21037/tp.2019.01.03
 47. Yashiro M. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(44):16389-16397. doi:10.3748/wjg.v20.i44.16389
 48. Levine A, Koletzko S, Turner D, 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. doi:10.1097/MPG.0000000000000239
 49. Levine A, De Bie CI, Turner D, et al. Atypical disease phenotypes in pediatric ulcerative colitis: 5-year analyses of the EUOKIDS registry. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(2):370-377. doi:10.1002/ibd.23013
 50. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;41(1):1-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15990620>.
 51. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease ☆ Eliakim R on behalf of the European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) 2 ScienceDirect. 2013. doi:10.1016/j.crohns.2013.06.001
 52. Gomollón F, Dignass A, Annese V, et al. 3rd European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: Diagnosis and medical management. *J Crohn's Colitis.* 2017;11(1):3-25. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw168
 53. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis.* 2017;11(6):649-670. doi:10.1093/ecco-jcc/jjx008
 54. Mourão AO, Damião C, Freitas M, et al. Conventional therapy for moderate to severe inflammatory bowel disease: A systematic literature review Conflict-of-interest statement. doi:10.3748/wjg.v25.i9.1142
 55. Pithadia AB, Jain S. *Treatment of Inflammatory Bowel Disease (IBD).*; 2011.
 56. Ruemmele F, Veres G, Kolho K, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease ScienceDirect. 2014. doi:10.1016/j.crohns.2014.04.005
 57. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of Pediatric Ulcerative Colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;55(3):340-361. doi:10.1097/MPG.0b013e3182662233
 58. Rosen MJ, Dhawan A, Saeed SA. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr.* 2015;169(11):1053-1060. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.1982
 59. Pakarinen MP, Natunen J, Ashorn M, et al. Long-term outcomes of restorative proctocolectomy in children with ulcerative colitis. *Pediatrics.* 2009;123(5):1377-1382. doi:10.1542/peds.2008-2086
 60. Toh JWT, Wang N, Young CJ, et al. Major Abdominal and Perianal Surgery in Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum.* 2018;61(1):67-76.

doi:10.1097/DCR.0000000000000975

61. Yeshi K, Ruscher R, Hunter L, Daly NL, Loukas A, Wangchuk P. Clinical Medicine Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging Therapeutics Including Drug Leads from Natural Products. doi:10.3390/jcm9051273
62. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. *A Reproducible Grading Scale for Histological Assessment of Inflammation in Ulcerative Colitis*. Vol 47.; 2000. www.gutjnl.com. Accessed June 22, 2020.
63. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, et al. A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017;11(3):305-313. doi:10.1093/ecco-jcc/jjw154
64. Ramzan NN, Leighton JA, Heigh RI, Shapiro MS. Clinical Significance of Granuloma in Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2002;8(3):168-173. doi:10.1097/00054725-200205000-00002
65. Shaoul R, Karban A, Weiss B, et al. NOD2/CARD15 mutations and presence of granulomas in pediatric and adult Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2004;10(6):709-714. doi:10.1097/00054725-200411000-00003
66. Heresbach D, Alexandre JL, Branger B, et al. Frequency and significance of granulomas in a cohort of incident cases of Crohn's disease. *Gut*. 2005;54(2):215-222. doi:10.1136/gut.2004.041715
67. Molnár T, Tiszlavicz L, Gyulai C, Nagy F, Lonovics J. Clinical significance of granuloma in Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2005;11(20):3118-3121. doi:10.3748/wjg.v11.i20.3118
68. Mazor Y, Karban A, Nesher S, et al. Granulomas in Crohn's disease: Are newly discovered genetic variants involved? *J Crohn's Colitis*. 2010;4(4):438-443. doi:10.1016/j.crohns.2010.02.006
69. De Matos V, Russo PA, Cohen AB, Mamula P, Baldassano RN, Piccoli DA. Frequency and Clinical Correlations of Granulomas in Children With Crohn Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46(4):392-398. doi:10.1097/MPG.0b013e31812e95e1
70. Levine A, Griffiths A, Markowitz J, et al. Pediatric modification of the Montreal classification for inflammatory bowel disease: The Paris classification. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(6):1314-1321. doi:10.1002/ibd.21493
71. Xin W, Brown PI, Greenson JK. The clinical significance of focal active colitis in pediatric patients. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(8):1134-1138. doi:10.1097/00000478-200308000-00011
72. Osmond A, Ashok D, Francoeur CA, Miller M, Walsh JC. Is focal active colitis of greater clinical significance in pediatric patients? A retrospective review of 68 cases with clinical correlation. *Hum Pathol*. 2018;74:164-169. doi:10.1016/j.humpath.2018.01.012
73. Levine A, Kugathasan S, Annese V, et al. Pediatric onset crohn's colitis is characterized by genotype-dependent age-related susceptibility. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(12):1509-1515. doi:10.1002/ibd.20244
74. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early-onset inflammatory bowel disease (IBD): Analysis of a pediatric IBD consortium registry. *J Pediatr*. 2005;146(1):35-40. doi:10.1016/j.jpeds.2004.08.043
75. Coughlan A, Wylde R, Lafferty L, et al. A rising incidence and poorer male

- outcomes characterise early onset paediatric inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(12):1534-1541. doi:10.1111/apt.14070
76. McHugh JB, Appelman HD, McKenna BJ. The diagnostic value of endoscopic terminal ileum biopsies. *Am J Gastroenterol.* 2007;102(5):1084-1089. doi:10.1111/j.1572-0241.2007.01194.x
77. Patil DT, Odze RD. Backwash Is Hogwash: The Clinical Significance of Ileitis in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(8):1211-1214. doi:10.1038/ajg.2017.182