

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik B
-Kommissarische Leiterin: Prof. Dr. med. Karin Hengst-

**Langzeitergebnisse der endoskopischen
Ballondilatation von Crohn-Stenosen am unteren
Gastrointestinaltrakt**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Vorgelegt von Felix Moennig
aus Hannover, 2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Herrmann

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Glaser

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Karin Hengst

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Medizinische Klinik B
-Kommissarische Leiterin: Prof. Dr. med. Karin Hengst-

Referent: Prof. Dr. med. H.-J. Glaser

Koreferent: Prof. Dr. med. K. Hengst

ZUSAMMENFASSUNG

Langzeitergebnisse der endoskopischen Ballondilatation
von Crohnstenosen am unteren Gastrointestinaltrakt
Moennig, Felix Vincent

Die Ausbildung von Stenosen ist eine häufige Komplikation des Morbus Crohn (MC). Eine zunehmend bedeutende Therapieoption stellt die endoskopische Aufdehnung dieser Stenosen dar, welche alternativ zu chirurgischen Verfahren Anwendung finden kann. Das Ziel der vorliegenden Analyse bestand in der Erfassung von Komplikations-, Erfolgs- und Langzeiterfolgsrate. Zu diesem Zweck wurden krankheitsbezogene Daten von 47 MC Patienten (w = 29; m = 18) mit stattgehabter Dilatationsbehandlung ausgewertet (Mittlerer Nachbeobachtungszeitraum 10,59 Jahre). Daten zu MC-bezogenen OPs und deren Komplikationsrate wurden ebenfalls miterfasst.

Insgesamt wurden 103 Stenosen dilatiert (PS = 53; AS 50). Die technische Erfolgsrate betrug 97,1 %, die Komplikationsrate 5,8 %. Ein Langzeiterfolg konnte bei 57,45 % (27) der Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 9,66 Jahren verzeichnet werden (Median = 8,67 Jahren; SD = 5,48). Davon bedurften 12 Patienten (25,53 %) über einen mittleren Zeitraum von 8,78 Jahren (Median = 9,33; SD = 4,89) keiner weiteren Intervention. 25,53 % (15) benötigten mindestens eine weitere Dilatation zum Erreichen der Beschwerdefreiheit (8x2; 3x3; 2x4; 1x6; 1x10). Die Rezidivrate nach Dilatation betrug insgesamt 74,47 % (35). Die Gesamtkomplikationsrate der chirurgischen Interventionen in diesem Kollektiv belief sich auf 56,04 %. Der Großteil entfiel dabei auf Spät komplikationen, wie beispielsweise die Ausbildung von Anastomosenstenosen oder Briden.

Die endoskopische Ballondilatation ist von hohen Erfolgs- und vergleichsweise niedrigen Komplikationsraten gekennzeichnet. Die Langzeiterfolgsrate der Dilatation ist wahrscheinlich etwas schlechter als die operativer Interventionen. Insbesondere bei kurzstreckigen narbigen Stenosen erscheint die endoskopische Ballondilatation jedoch als geeignete Alternative zur Chirurgie.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2016

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel: Die Langzeitergebnisse der endoskopischen Ballondilatation von Crohnstenosen am unteren Gastrointestinaltrakt

in der/im (Klinik, Institut, Krankenanstalt): Universitätsklinikum Münster, Medizinische Klinik B

unter der Anleitung von: Prof. Dr. med. H.-J. Glaser

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Heidelberg, 01.02.2016

Ort, Datum

F. Moennig/

Name/ Unterschrift

Zusammenfassung

Der Morbus Crohn (MC) ist eine schubweise verlaufende chronisch entzündliche Darmerkrankung (CED). Neben Fistelbildung und Perforation betroffener Darmsegmente besteht eine häufige krankheitsbedingte Komplikation in der Ausbildung von Stenosen.

Als Alternative zu den chirurgischen Therapiemöglichkeiten symptomatischer Stenosen gewinnt die endoskopische Ballondilatation von nicht entzündlichen Strikturen zunehmend an Bedeutung.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Erfassung von Erfolg, Sicherheit und insbesondere den Langzeitergebnissen dieser Methode.

Zu diesem Zweck wurde ein MC Patientenkollektiv von 47 Individuen (w = 29; m = 18) aus dem Raum Osthessen mit mindestens einer endoskopischen Ballondilatation in der Anamnese und einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 10,59 Jahren (Max = 25; Min = 1; Median = 10; SD = 5,77) untersucht. Es wurden nur MC-assoziierte Stenosen des unteren GIT in die Analyse einbezogen. Zusätzlich wurde die Komplikationsrate stattgehabter MC-assoziiierter Operationen miterfasst. Die Daten wurden über direkte Patientengespräche, Fragebögen und die medizinische Dokumentation erhoben. Als Langzeiterfolg wurde die dauerhafte Vermeidung chirurgischer Eingriffe an derselben Stenose definiert. Als technischer Erfolg galt die erfolgreiche Passage der Stenose *post dilatationem* mit dem Endoskop.

Insgesamt wurden 103 Stenosen dilatiert (PS = 53; AS 50). Die technische Erfolgsrate betrug 97,1 %. Die Komplikationsrate lag bei 5,8 % (eine Blutung; fünf Perforationen. Perforationsrate = 4,9 %). Ein Langzeiterfolg der endoskopischen Ballondilatation konnte bei 57,45 % (27) der Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 9,66 Jahren verzeichnet werden (Median = 8,67 Jahren; SD = 5,48). Davon bedurften 12 Patienten (25,53 % des Gesamtkollektivs) über einen mittleren Zeitraum von 8,78 Jahren (Median = 9,33; SD = 4,89) keiner weiteren Intervention. 15 Patienten (25,53 % des Gesamtkollektivs) benötigten mindestens eine weitere Dilatation zum Erreichen der dauerhaften Beschwerdefreiheit (8x2; 3x3; 2x4; 1x6; 1x10). Die Rezidivrate der Erstdilatation betrug insgesamt 74,47 % (35).

Die Gesamtkomplikationsrate der chirurgischen Interventionen in diesem Kollektiv belief sich auf 56,04 %. Der Großteil entfiel dabei auf Spätkomplikationen. Die endoskopische Ballondilatation ist von hohen Erfolgs- und tolerablen Komplikationsraten gekennzeichnet – bei etwas schlechterem Langzeiterfolg im Vergleich zur Chirurgie. Insbesondere bei kurzstreckigen narbigen Crohnstenosen erscheint die endoskopische Ballondilatation daher als eine geeignete Alternative zur Chirurgie.

Summary

Crohn's disease (CD) is an inflammatory bowel disease (IBD) with intermittent spontaneous periods of aggravation. Fistula formation, Bowel perforation and obstruction constitute the most common disease related complications. Endoscopic Balloon Dilatation (EBD) is gaining further relevance as an alternative treatment to surgical care of non-inflammatory strictures within the gut.

The aim of this analysis is the acquisition of data concerning success, safety and long term benefit of this method. 47 CD patients (f = 29; m = 18) with previous EBD were examined after dilatation over a mean period of 10.59 years (range: 1-25; median = 10; SD = 5.77). The analysis included strictures of the lower gut only. Information concerning CD related surgical complications within this group were collected additionally. The data was obtained via direct dialogue, written questionnaire and patient records. Long-term benefit was defined as the avoidance of surgical procedures concerning the observed stricture. Technical success was defined as the ability to traverse the stricture after EBD with the endoscope.

In total 103 strictures were dilated (*de novo* = 53; anastomotic stricture = 50). Technical success was achieved in 97.1 %. The complication rate amounted to 5.8 % (one hemorrhaging; five perforations. Perforation rate = 4.9 %). Long term benefit was assessed in 57.45 % (27) of patients over a mean period of 9.66 years (median = 8.67; SD = 5.48). Of these patients 12 (25.53 %) required no further intervention over a mean period of 8.78 years (median = 9.33; SD = 4.89). 25.53 % (15) received at least one further EBD (8x2; 3x3; 2x4; 1x6; 1x10). The total rate of recurrence amounted to 74.47 % (35). The over all complication rate associated with CD related surgery added up to 56.04 %, whereas long term complications accounted for the majority. EBD is characterized through high success and low complication rates. In comparison to surgical treatments the longterm success rate appears slightly lower. However EBD constitutes a safe and efficacious alternative to surgery, especially if applied to fibrous short length strictures.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Erklärung | 3 |
| Zusammenfassung | 4 |
| Summary..... | 5 |
| Inhaltsverzeichnis | 6 |
| Abbildungsverzeichnis | 9 |
| Tabellenverzeichnis | 10 |
| Abkürzungsverzeichnis | 11 |
| 1 Einleitung | 12 |
| 1.1 Morbus Crohn | 12 |
| 1.2 Epidemiologie | 12 |
| 1.3 Ätiologie..... | 13 |
| 1.3.1 Genetik | 13 |
| 1.3.2 Mucosaassoziierte Immunität..... | 15 |
| 1.3.3 Epitheliale Barriere | 16 |
| 1.3.4 Zellulärer Stress..... | 17 |
| 1.3.5 Mycobakterium avium | 18 |
| 1.3.6 Intestinale Dysbiose | 19 |
| 1.3.7 Lebensführung..... | 20 |
| 1.4 Pathogenese..... | 21 |
| 1.4.1 Pathologisch-anatomische Charakteristika in der makroskopischen Betrachtung | 23 |
| 1.4.2 Pathologisch-anatomische Charakteristika in der mikroskopischen Betrachtung | 24 |
| 1.5 Krankheitsverlauf..... | 25 |
| 1.5.1 Symptome..... | 25 |
| 1.5.2 Extraintestinale Manifestationen..... | 25 |
| 1.5.3 Lokalisation und Verhalten des MC..... | 26 |
| 1.5.4 Komplikationen..... | 27 |
| 1.6 Diagnose..... | 29 |
| 1.6.1 Anamnese | 29 |
| 1.6.2 Körperliche Untersuchung | 30 |

| | | |
|-------|--|----|
| 1.6.3 | Laboruntersuchungen | 30 |
| 1.6.4 | Transabdominelle Sonographie..... | 30 |
| 1.6.5 | Endoskopie und erweiterte Dünndarmdiagnostik | 31 |
| 1.6.6 | Detektion extramuraler Komplikationen..... | 31 |
| 1.6.7 | Differentialdiagnosen des Morbus Crohn | 32 |
| 1.7 | Prognose | 38 |
| 1.8 | Therapieoptionen..... | 39 |
| 1.8.1 | Chirurgische Therapieoptionen | 40 |
| 1.8.2 | Pharmakologische Therapieoptionen | 42 |
| 1.8.3 | Endoskopiegestützte Therapieoptionen..... | 44 |
| 2 | Fragestellung | 50 |
| 3 | Material und Methoden | 51 |
| 3.1 | Methoden..... | 51 |
| 3.1.1 | Datenerhebungsbogen zu den Langzeitergebnissen der endoskopischen Ballondilatation von Crohnstenosen am unteren GIT | 52 |
| 3.1.2 | Gezielte Patientenbefragung und Recherche in der ärztlichen Dokumentation...56 | |
| 3.1.3 | Einschlusskriterien für die statistische Analyse | 56 |
| 3.1.4 | Definition von Langzeiterfolg..... | 57 |
| 3.1.5 | Frührezidive | 57 |
| 3.1.6 | Datenaufbereitung und Untersuchungsparameter | 57 |
| 3.1.7 | Tabellarische Organisation der patientenbezogenen Information..... | 62 |
| 3.1.8 | Zusätzlich erfasste Parameter und Limitationen der Erhebung zeitbezogener Daten | 63 |
| 3.1.9 | Statistische Analyse..... | 64 |
| 3.2 | Material | 64 |
| 4 | Ergebnisse | 67 |
| 4.1 | Deskriptive Analyse genereller Patientencharakteristika..... | 67 |
| 4.2 | Deskriptive Analyse Stenose-bezogener Merkmale | 69 |
| 4.3 | Deskriptive Analyse operationsbezogener Parameter..... | 71 |
| 4.3.1 | Komplikationen..... | 74 |
| 4.3.2 | Patienten mit chirurgischer Intervention nach Erst-Dilatation..... | 76 |
| 4.3.3 | Zeitraum von letzter Dilatationsbehandlung zu operativer Intervention | 77 |
| 4.3.4 | Appendektomie-Rate..... | 79 |
| 4.4 | Deskriptive Analyse dilatationsbezogener Parameter..... | 80 |
| 4.4.1 | Komplikationen..... | 80 |
| 4.4.2 | Mehrfachdilataationen | 83 |
| 4.4.3 | Technischer Erfolg | 84 |

| | | |
|-------|---|-----|
| 4.4.4 | Gesamt-Rezidivrate | 84 |
| 4.4.5 | Frührezidive | 85 |
| 4.5 | Dilatationsbezogene Merkmale nach Subgruppen | 86 |
| 4.5.1 | Erstdilatationen ohne weitere Interventionen im Verlauf | 86 |
| 4.5.2 | Re-Dilatationen an der gleichen Stenose ohne weitere Interventionen im Verlauf..... | 87 |
| 4.5.3 | Patienten mit mehr als zwei Dilatationen ohne chirurgische Intervention im Verlauf..... | 89 |
| 4.5.4 | Patienten mit einzelner Dilatationsbehandlung..... | 90 |
| 4.5.5 | Patienten mit Re-Dilatation nach Erstdilatation ohne dazwischen geschaltete operative Intervention | 91 |
| 4.5.6 | Patienten mit mehrfachen Dilatationsbehandlungen | 93 |
| 4.5.7 | Gesamtzahl an Patienten ohne chirurgische Intervention in der nachgeschalteten Anamnese nach Dilatationsbehandlung oder Behandlungen... | 95 |
| 5 | Diskussion | 98 |
| 5.1 | Diskussion von Material und Methoden | 98 |
| 5.2 | Diskussion der Ergebnisse | 99 |
| 5.2.1 | Diskussion des Patientenkollektivs und genereller Patientencharakteristika..... | 99 |
| 5.2.2 | Diskussion Stenose-bezogener Merkmale | 101 |
| 5.2.3 | Diskussion operationsbezogener Parameter..... | 101 |
| 5.2.4 | Diskussion dilatationsbezogener Ergebnisse | 104 |
| 6 | Literaturverzeichnis..... | 115 |
| 7 | Curriculum Vitae..... | 132 |
| 8 | Danksagung..... | 134 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abbildung 1 Schematische Darstellung von Bestandteilen der intestinalen Barriere..... | 17 |
| Abbildung 2 Aktuelles Modell der möglichen Ätiopathogenese des MC | 23 |
| Abbildung 3 Unterscheidungsmerkmale zwischen CD und CU | 33 |
| Abbildung 4 Anastomosen-Stenose im Ileum | 48 |
| Abbildung 5 Platzierung des TTS-Ballonkatheters..... | 49 |
| Abbildung 6 Blick in den wassergefüllten Ballonkatheter | 49 |
| Abbildung 7 Anastomosen-Stenose nach Dilatationsbehandlung..... | 49 |
| Abbildung 8 Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs | 67 |
| Abbildung 9 Krankheitsdauer..... | 68 |
| Abbildung 10 Patientenalter bei ED MC | 68 |
| Abbildung 11 Lokalisation des MC-Befalls nach Wien-Klassifikation | 69 |
| Abbildung 12 Lokalisation der Crohn-Stenose nach Wien-Klassifikation | 70 |
| Abbildung 13 Symptomausprägung im Rahmen der Stenose..... | 71 |
| Abbildung 14 Crohn-assoziierte Operationen | 71 |
| Abbildung 15 Komplikationsrate der Dilatationsbehandlungen | 81 |
| Abbildung 16 Häufigkeitsverteilung der Re-Dilatation bezogen auf einen Zeitabschnitt..... | 93 |
| Abbildung 17 Gesamtzahlen an mehrfachen Dilatationen | 94 |
| Abbildung 18 Häufigkeit von Dilatationsbehandlungen..... | 97 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1 Übersichtstabelle | 63 |
| Tabelle 2 Patientendaten | 66 |
| Tabelle 3 Subgruppe der voroperierten Patienten | 73 |
| Tabelle 4 Subgruppe der Patienten ohne Vor-OPs | 74 |
| Tabelle 5 Voroperierte Patienten ohne OP-bezogene Komplikationen | 75 |
| Tabelle 6 Operierte Patienten mit OP-bezogenen Komplikationen | 76 |
| Tabelle 7 Patienten mit chirurgische Intervention nach Erst-Dilatation | 77 |
| Tabelle 8 Zeitraum von letzter Dilatationsbehandlung zu operativer Intervention | 79 |
| Tabelle 9 Appendektomie-Rate | 80 |
| Tabelle 10 Komplikationsbezogene Parameter | 82 |
| Tabelle 11 Gesamtaufstellung der Patienten mit Rezidiven | 85 |
| Tabelle 12 Frührezidive | 86 |
| Tabelle 13 Erstdilatation ohne weitere Interventionen im Verlauf | 87 |
| Tabelle 14 Re-Dilatationen ohne weitere Interventionen im Verlauf | 88 |
| Tabelle 15 Patienten mit mehr als zwei Dilatationen ohne chirurgische Intervention im Verlauf | 90 |
| Tabelle 16 Patienten mit einzelner Dilatationsbehandlung | 91 |
| Tabelle 17 Gesamtanzahl Re-dilatierter Patienten | 92 |
| Tabelle 18 Patienten mit mehrfachen Dilatationsbehandlungen | 95 |
| Tabelle 19 Patienten mit Dilatationsbehandlung oder Behandlungen ohne chronologisch nachgeschaltete Crohn-assoziierte OP | 97 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-----------|---|
| AIEC | Adherent-invasive Escherichia coli |
| AS | Anastomosenstenose |
| CD | Crohn's disease |
| CDAI | Crohn's Disease Activity Index |
| CED | chronisch entzündliche Darmerkrankung |
| CrP | C-reaktives Protein |
| CT | Computertomographie |
| EBD | Endoscopic Balloon Dilatation |
| ED | Erstdiagnose |
| CU | Colitis ulcerosa |
| GALT | gut associated lymphoid tissue |
| GIT | Gastrointestinaltrakt |
| GWAS | Genomweite Assoziationsstudie |
| HBD-2 | humanes β -Defensin 2 |
| HJK Fulda | Herz-Jesu-Krankenhaus Fulda |
| IBD | Inflammatory bowel disease |
| MAP | Mycobacterium avium ssp. Paratuberculosis |
| MC | Morbus Crohn |
| MRT | Magnetresonanztomographie |
| MTX | Methotrexat |
| MW | Mittelwert |
| NSAR | nichtsteroidale Antirheumatika |
| OP | Operation |
| PS | Postinflammatorische Striktur |
| PSC | primär sklerosierende Cholangitis |
| SD | Standardabweichung |
| SNP | Single nucleotide polymorphism |
| TB | Tuberkulose |
| TTS | through the scope |

1 Einleitung

1.1 Morbus Crohn

Der Morbus Crohn (MC) gehört zur Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, abgekürzt CED. Benannt wurde er nach einem seiner Erstbeschreiber, Burrill Bernard Crohn. Dieser publizierte gemeinsam mit seinen Kollegen L. Ginzburg und G.D. Oppenheimer 1932 erstmalig detaillierte Beobachtungen bezüglich einer vorwiegend das terminale Ileum befallenden subakuten Entzündungsreaktion.¹ Als Synonym wurden daher die Bezeichnungen Ileitis terminalis und Crohn-Ginsburg-Oppenheimer-Krankheit verwendet. Im klinischen Idiom sind auch die Begriffe Enteritis regionalis, Enterocolitis regionalis oder sklerosierende chronische Enteritis geläufig.

Im Besonderen ist der Morbus Crohn als ein idiopathischer, chronisch inflammatorischer Prozess charakterisiert, welcher segmental am gesamten Gastrointestinaltrakt von Mund bis Anus auftreten kann. Die segmental und diskontinuierlich auftretenden entzündlichen Läsionen, die sogenannten *skip lesions*, dehnen sich transmural, das heißt bis in die tiefen Wandschichten des betroffenen Darmabschnitts aus. Ein weiteres wichtiges Charakteristikum ist der weitgehend unvorhersehbare und schubweise Verlauf des MC. Das erkrankte Individuum erfährt hierbei rezidivierend Phasen der Symptomausprägung variablen Intensität in Abwechslung mit Phasen der Remission und Beschwerdefreiheit.^{2,3} Am häufigsten ist das terminale Ileum mit 45 % der chronischen Inflammationsprozesse betroffen, gefolgt von Colon mit 32 % und dem Ileozökalbereich mit 19 %. Der obere Gastrointestinaltrakt ist in etwa von 4 % der Fälle betroffen.⁴ Meistens zeigt sich jedoch ein Mischbefall von Dünn- und Dickdarm. Extraintestinale Manifestationen des MC treten mit einer Wahrscheinlichkeit von um 35 % auf.⁵

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz des Morbus Crohn liegt bei 5/100000 Neuerkrankungen pro Jahr. Die Prävalenz liegt in Mitteleuropa bei etwa 250 bis 300 auf 100000, wobei eine familiäre Häufung beobachtet wird.^{6,7} Der Häufigkeitsgipfel liegt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr mit einem weiteren Maximum in der 6. Lebensdekade.^{3,8} Die Krankheitsverteilung

ist geschlechterunspezifisch. Weiße Bevölkerungsgruppen und insbesondere die jüdische Ethnie sind deutlich häufiger betroffen.^{9,10} Bezogen auf die globale Verteilung des Morbus Crohn besteht ein Nord-Süd- und ein im geringeren Maße ausgeprägtes West-Ost-Gefälle.^{8,9,11-13} Die Volksgruppe der in Ungarn lebenden Roma hingegen weist eine im Vergleich zur übrigen Bevölkerung deutlich niedrigere Erkrankungsrate auf.⁸ Regelmäßiger inhalativer Tabakkonsum ist ein Risikofaktor für das Auftreten der Krankheit.^{8,14-16} Rauchverzicht bei manifestem Morbus Crohn scheint den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen.¹⁷ Unter Berücksichtigung aller epidemiologischer Daten und unter Einbeziehung eines wachsenden pädiatrischen Patientenkollektivs zeichnet sich eine Zunahme der Inzidenz weltweit ab.^{9,18-20}

1.3 Ätiologie

Die genauen Ursachen für das Auftreten von MC sind nicht bekannt. Auch die neuere Forschung auf diesem Gebiet lässt noch keine eindeutige Kausalitätszuordnung zu. Es ist jedoch anzunehmen, dass es sich um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

1.3.1 Genetik

Die familiäre Häufung von MC-Fällen legt das Vorhandensein einer genetischen Komponente nahe. Bezüglich der Morbidität ergab eine Metaanalyse von sechs Zwillingsstudien eine Konkordanzrate von 30,3 % für monozygote und 3,6 % für heterozygote Zwillinge.²¹ Verwandte 1. Grades weisen für MC eine Erkrankungswahrscheinlichkeit von 5-10 % auf.²²

2001 identifizierten Ogura *et al* und Hugo *et al* unabhängig voneinander das erste *CD susceptibility* Gen innerhalb des IBD 1 Locus auf Chromosom 16.^{23,24} Das NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain*) Gen kodiert für einen *Pattern-Recognition Receptor* (PRR), welcher hauptsächlich von Monozyten, dendritischen Zellen und intestinalen Epithelzellen exprimiert wird.²⁵⁻²⁷ Diese Rezeptoren erkennen bakterielle Muramyl-Dipeptid-haltige Oberflächenstrukturen und stimulieren über den NF-κB Signalweg eine Immunantwort. Hugo *et al* fanden drei unterschiedliche mit CD assoziierte Polymorphismen des NOD2/Card 15 Gens welche alle eine *Frameshift* Mutation zur Folge hatten.²⁴ Die Polymorphismen führen zu einem verkürzten und letztlich funkti-

onslosen Transkript, welches seiner ursprünglichen Funktion als Teil der angeborenen Immunabwehr nicht mehr nachkommen kann.^{14,24} Weiterführende Studien legen das Vorliegen eines sogenannten *Gene Dosage Effects* nahe. Träger einer Kopie eines CD-assoziierten Allels haben ein zwei- bis vierfach erhöhtes Risiko an MC zu erkranken. Das Vorliegen von zwei Polymorphismen, homozygot oder kombiniert heterozygot erhöht die Erkrankungswahrscheinlichkeit auf das zwanzig- bis vierzigfache.^{28,29} In Teilen Europas und der USA sind 40 % der CD-Patienten Träger von mindestens einem NOD2/Card 15 Gen *Single Nucleotide Polymorphismus* (SNP). Auch bei MC-Patienten aus Süditalien zeigte sich eine statistisch signifikante Häufung dieser Crohn-assoziierten SNPs. Eine Studie an nordeuropäischen Populationen inklusive skandinavischer und schottischer Patienten wiederum zeigte eine deutlich niedrigere Mutationsrate, während sie in Asien praktisch kaum vorhanden war bei gleichzeitig ansteigender MC-Prävalenz.^{20,29-31} Als weitere prädisponierende Faktoren wurden Polymorphismen im *Toll-like-Rezeptor 4* (TLR 4) Gen identifiziert, welche in Kombination mit der NOD2/Card 15 Mutation das Risiko an MC zu erkranken signifikant erhöhen.^{32,33} Die Gruppe der TLRs gehört ebenfalls zu den *Pattern-Recognition-Rezeptoren* und erkennt lipopolysaccharidhaltige Oberflächenstrukturen, wie sie typischerweise auf gramnegativen Bakterien vorkommen. Eine Funktionseinschränkung führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber diesen Mikroorganismen.³⁴ Diese ersten Erkenntnisse auf dem Feld der MC-Molekulargenetik ließen den Schluss zu, dass keine einzelnen Gene für die MC-Entstehung verantwortlich sein konnten. Durch den zunehmenden Einsatz der DNA-Sequenzierung in den letzten Jahren gewannen genomweite Assoziationsstudien (GWAS) an Bedeutung. Durch Metaanalysen basierend auf einer Vielzahl von GWAS gelang bis 2012 die Beschreibung von 163 weiteren IBD *susceptibility loci*, wodurch die These eines polygenen Geschehens gestützt wurde. Die beschriebenen Loci scheinen in 110 Fällen sowohl für MC als auch für CU relevant zu sein, wohingegen 30 Loci MC-spezifisch sind.³⁵ Viele der assoziierten Gene betreffen die T-Zell-Differenzierung (z.B. die Zytokine IL21, IL10, IFN γ und Zytokin-Rezeptor IL7R), NELL1, Gene der TNF-Signalkaskaden (z.B. TNFRSF9, TNFRSF14 und TNFSF15) oder den IL23R Signalweg (IL23R, JAK2, STAT3, IL12B und PTPN2).³⁶⁻³⁸ Ein Großteil der betroffenen Gene kodiert für Proteine, welche immunmodulatorische Effekte im Organismus entfalten und neben IBDs auch mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises assoziiert

sind.³⁹⁻⁴¹ Aber auch mit dem Prozess der Autophagie in Zusammenhang stehende Polymorphismen der Gene ATG16L1 und IRGM konnten über GWAS positiv mit der MC-Entstehung korreliert werden.^{42,43} Die Wechselwirkungen der beeinträchtigten Signalkaskaden sind sehr komplex und in ihrem vollen Umfang noch nicht verstanden. Die aus der Molekulargenetik gewonnenen Erkenntnisse können also bislang nicht als singuläre Ursache der Crohn Entstehung betrachtet werden, da sie bisher nur zu einem Bruchteil die Heritabilität der Erkrankung erklären.

1.3.2 Mucosaassoziierte Immunität

Ein weiterer prädisponierender Faktor scheint eine verminderte Konzentration von Defensinen auf der Mucosaoberfläche des Verdauungstraktes zu sein. Defensine sind 2–6 kDa große, kationische Proteine, welche unter anderem von den Paneth-Körnerzellen der Darmmukosa produziert werden. Diese Proteine binden sich vermutlich durch ihre elektrostatischen Eigenschaften bevorzugt an Zellwände mikrobieller Erreger und zerstören diese durch Porenbildung oder Chemoattraktion von Bestandteilen der adaptiven Immunantwort. Sie stellen eine wichtige Instanz innerhalb der intestinalen angeborenen Immunität dar.⁴⁴ Im Median besitzen gesunde Individuen 4 Kopien des humanen β -Defensin-2 Gens (HBD-2) auf Chromosom 8, wohingegen an colonischem MC erkrankte Patienten im Median über nur 3 Kopien verfügen. Fellermann *et al* demonstrierten, dass dieser Polymorphismus mit einer Unterexpression an HBD-2 mRNA verbunden ist, woraus eine verminderte β -Defensin-Synthese resultiert. Für den häufigeren MC mit Ileumbefall gilt diese Beobachtung nicht, da die Betroffenen in der Regel über die üblichen 4 gesunden HBD-2 Genkopien verfügen.⁴⁵ Bei dem ilealen MC zeigte sich ein Defizit an den α -Defensinen HD5 und HD6. Eine mögliche Ursache konnte bislang nicht identifiziert werden, jedoch sind Mutationen oder Reduktionen von Genkopien in diesem Fall nicht als ursächlich für die Verminderung der mucosalen α -Defensinkonzentration anzusehen.⁴⁶

Neben Defensinen konstituieren IgAs einen weiteren wichtigen Faktor der mucosaassoziierten Immunabwehr. Von Plasmazellen synthetisiert, stellt es einen Teil der adaptiven Immunantwort dar. Via Transzytose wird das IgA in die Muzinschicht des Darmlumens transloziert und vermag dort lösliche Pathogene zu binden. Sowohl bei CU als auch bei MC ist die IgA-Sekretion aus unbekanntem Gründen deutlich herunterreguliert.⁴⁷

1.3.3 Epitheliale Barriere

Ein weiteres Augenmerk bei der Frage nach der Ätiopathogenese des MC liegt auf der Beeinträchtigung der epithelialen Barrierefunktion der betroffenen Darmabschnitte. Zeissig *et al* untersuchten 2006 Gewebeproben aus dem Sigma von MC-Patienten welche unter einem mildem bis mittelschwerem Schub litten. Die *scanning*-elektronenmikroskopische (SEM) Begutachtung von Gefrierbruchpräparaten des Epithels wiesen Diskontinuitäten der *Zonulae occludentes* auf. Immunhistochemische Untersuchungen zeigten, dass die versiegelnden Proteine Occludin, Claudin 5 und Claudin 8 deutlich herunterreguliert waren, bei gleichzeitiger Überexpression von porenbildendem Claudin 2. Die betroffenen Gewebsabschnitte unterlagen zudem einer erhöhten Apoptoserate insbesondere der Mucosa mit daraus folgender Minderung der epithelialen Deckung. MC-Patienten in Remission zeigten keine dieser Veränderungen.⁴⁸ Die gestörte Barrierefunktion führt zum passiven Rückstrom von Wasser und gelösten Teilchen in das Darmlumen, was zu Leckflux-Diarrhoen führt. Durch die pathologisch erhöhte parazelluläre Permeabilität werden von luminal vermehrt noxische Antigene aufgenommen, was zu einer lokalen Entzündungsreaktion beiträgt.⁴⁹⁻⁵² Die Veränderungen der *Zonula occludens* bei MC werden vor allem proinflammatorischen Zytokinen wie TNF- α , INF- γ , IL-1 β and IL-13 zugeschrieben.⁵¹

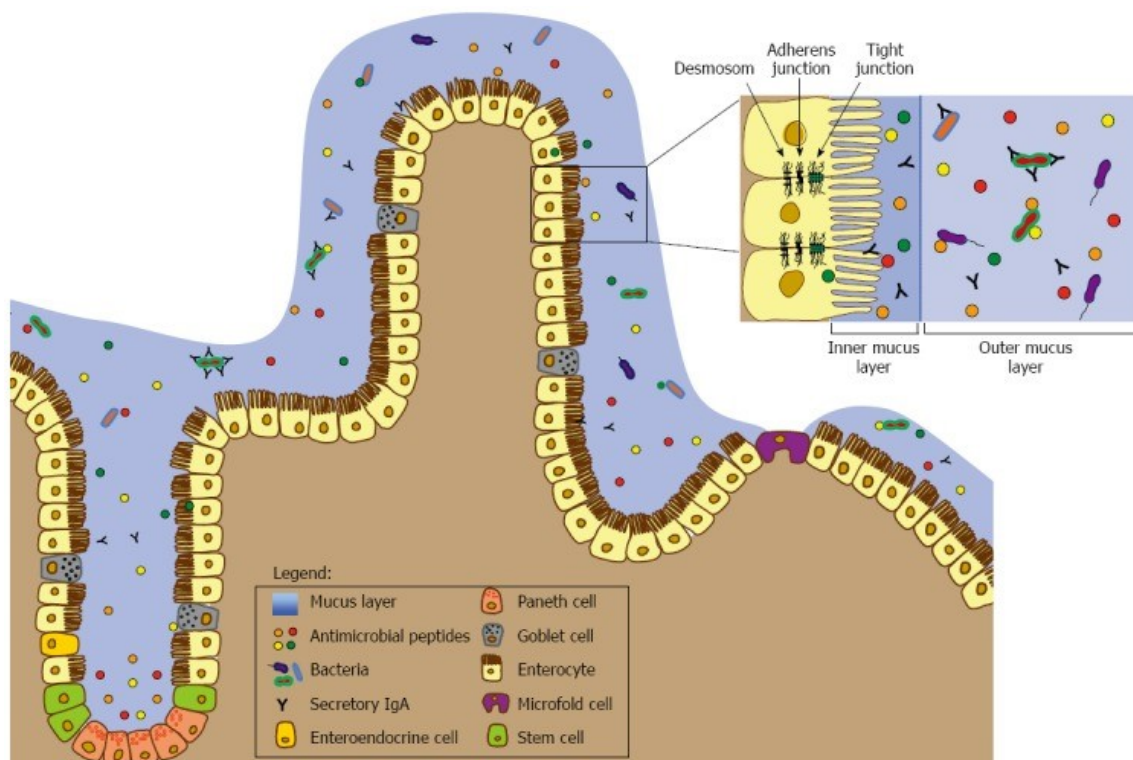


Abbildung 1 Schematische Darstellung von Bestandteilen der intestinalen Barriere

Die Konzentration sekretorischer IgA Moleküle innerhalb der Muzinschicht ist bei IBD deutlich vermindert. Zudem bestehen Diskontinuitäten innerhalb der *Zonulae occludentes*, welche in der Abbildung synonym als *Tight junction* bezeichnet werden.

Quelle: *World Journal of Gastroenterology*, BaiShiDeng Publishing; mit freundlicher Genehmigung

Bereits 1999 postulierten Sönderholm *et al* eine erhöhte Transzytoseaktivität bei MC-Patienten. Sönderholm stellte *in vitro* eine erhöhte Aufnahme eines Ovalbuminkonjugates innerhalb der Mucosa des Ileums von MC-Patienten fest. Die Präparate stammten sowohl von Patienten mit aktivem als auch inaktivem MC.⁵³ Die Konsequenz daraus ist nicht ganz klar. Aber eine Überladung der Zelle mit Antigenen durch unregulierte Transzytose und deren Präsentation innerhalb der Lamina Propria könnten einer inadäquaten und chronischen Entzündungsreaktion zugrunde liegen.⁵⁴

1.3.4 Zellulärer Stress

Ferner wird bei schätzungsweise 50 % der MC-Patienten eine *Unfolded Protein Response* im Endoplasmatischen Retikulum der Zellen des Ileums beobachtet. Dies ist eine zelluläre Stressreaktion auf fehlerhafte Proteinfaltung nach dem Translationsvor-

gang. Die fehlerhaften Peptidketten kumulieren im Endoplasmatischen Retikulum. Als Folge wird in den Mukosazellen das Chaperon Gp96 überexprimiert. Das Gp96 wird via *Outer Membrane Vesicles* an die Zelloberfläche transportiert und dient dort einer invasiven E-Coli Spezies, dem *Adherent-invasive Escherichia coli* (AIEC) als Rezeptor für Zelladhäsion und Endozytose.⁵⁵ AIEC war bereits in vorangegangenen Studien mit MC in Verbindung gebracht worden.⁵⁶

1.3.5 Mycobakterium avium

Schon seit langer Zeit wird die mögliche Rolle des *Mycobacterium avium* ssp. *Paratuberculosis* (MAP) bei der Entstehung des Morbus Crohn diskutiert. In der Veterinärmedizin ist es als auslösender Erreger der Paratuberkulose bei Wiederkäuern bekannt. Diese Mycobakterien werden oral aufgenommen und führen im hinteren Abschnitt des Jejunums und Ileums zu einer granulomatösen Enteritis. Infizierte Tiere fallen durch wechselnde, teils wässrige Diarrhoen, Exsikkose und Kachexie auf. Unbehandelt führt die Erkrankung meist zum Tod.⁵⁷ Die Erreger werden mit dem Kot ausgeschieden, wodurch die Ansteckungswahrscheinlichkeit für weitere Tiere des Bestandes steigt. MAP vermag ferner sekretorisch in Milch und Colostrum erkrankter Tiere überzugehen. Das säurefeste Bakterium ist bis 140 °C hitzeresistent und fähig, Pasteurisierungsprozesse zu überleben. Es wurde bereits mehrfach in Milch, Milchprodukten und Fleisch für den menschlichen Verzehr nachgewiesen.^{58,59} In Zusammenschau mit verschiedenen Studien, welche MAP mittels PCR im peripheren Blut und Gewebeproben von MC-Patienten nachweisen konnten, entstand der Verdacht eines ätiologischen Zusammenhanges.⁶⁰⁻⁶² Demgegenüber stehen zumeist ältere Studien, in denen das Bakterium nicht nachgewiesen werden konnte.⁶³⁻⁶⁶ Selby *et al* therapierte zwei Jahre lang MC-Patienten mit einer kalkulierten antibiotischen Therapie, bestehend aus Clarithromycin, Rifabutin, und Clofazimin. Ein dauerhafter Benefit konnte hierdurch nicht erzielt werden, was indirekt auf eine eher untergeordnete Rolle des MAP bei MC hinweisen könnte.⁶⁷

Ob das Vorhandensein von MAP für den MC ätiologisch relevant oder lediglich ein Zufallsbefund bei regional unterschiedlicher Durchseuchung ist und welche Rolle immunsupprimierende Pharmakotherapien dabei spielen, ist weiterhin Gegenstand für Diskussionen.

1.3.6 Intestinale Dysbiosis

Die Intestinalflora eines gesunden erwachsenen Menschen bildet ein komplexes und artenreiches Ökosystem. Aktuelle Schätzungen, welche auf molekulargenetischen Untersuchungen basieren, gehen von bis zu 36000 Arten aus.⁶⁸ Der Dünndarm ist mit circa 10^3 bis 10^7 Mikroorganismen pro Gramm Inhalt besiedelt. Bereits unmittelbar nach der Bauhin'schen Klappe ist im Colon eine deutlich dichtere Besiedlung mit 10^{11} bis 10^{12} Mikroorganismen pro Gramm nachweisbar.^{69,70} Die im Dünndarm vorherrschende Flora besteht hauptsächlich aus fakultativ anaeroben Bakterienarten, wie Laktobazillen und Enterokokken. Die Dickdarmflora eines adulten Menschen hingegen umfasst nahezu ausschliesslich ein obligat anaerobes Keimspektrum, bestehend aus Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria und Bacteroidesstämmen.⁷⁰ Die Bakterien besiedeln die unmittelbare Oberfläche der Darmmucosa, die darüber liegende Muzinschicht und das intestinale Lumen. Diese Besiedlung wird vom Immunsystem des Wirts unter normalen Bedingungen toleriert.⁶⁸ Gut erforschte Funktionen der ansässigen Flora bestehen zum einen in der Versorgung der Darmschleimhaut mit Nährstoffen in Form kurzkettiger Fettsäuren. Diese werden aus unverdaulichen Pflanzenbestandteilen wie Zellulose gewonnen, wodurch etwa 70 % des lokalen Energiebedarfs gedeckt werden können.⁷⁰ Zum anderen tragen sie zur sogenannten Kolonisationsresistenz bei, indem sie durch ihre bloße Anwesenheit die Ansiedlung potentiell pathogener Keime erschweren.⁷¹

MC-Patienten wiesen charakteristische Veränderungen in der Zusammensetzung ihrer Darmflora auf. Im Allgemeinen ist die Vielfältigkeit deutlich reduziert.⁷² Der Bakterienstamm Firmicutes scheint im Verhältnis zur gesunden Flora deutlich weniger häufig vorzukommen. Zum Phylum der Firmicutes wird auch das *Faecalibacterium prausnitzii* gezählt. *F. prausnitzii* ist maßgeblich mit an der Ernährung der Enterozyten beteiligt.⁷³ Zudem konnte ihm eine antiinflammatorische Wirkung sowohl in vivo als auch in vitro nachgewiesen werden, weshalb der Mangel potentiell proinflammatorische Auswirkungen haben könnte.⁷⁴ Die relative Häufigkeit von Bifidobakterien aus der Klasse der Actinobacteria ist ebenfalls signifikant vermindert. Dagegen sind Vertreter der Bacteroidetes vermehrt nachweisbar.⁷⁵⁻⁷⁷ Inhalativer Tabakkonsum scheint auch bei gesunden Patienten ähnliche Veränderungen der Darmflora hervorzurufen. An MC leidende Raucher haben gegenüber nicht rauchenden MC-Patienten ein noch stärker erhöhtes bacte-

roidetes Vorkommen. Ob und wie dies den aggressiveren Krankheitsverlauf bei Rauchern beeinflusst ist unklar.⁷⁸

Ferner wurde beobachtet, dass unter bestimmten Bedingungen die Pathogenität kommensaler E-coli-Stämme durch stärkere mukosale Adhäsion und Infiltration zunehmen kann.⁷⁹ Eine Assoziation mit *Adherent-invasive Escherichia coli* (AIEC) wurde spezifisch für den MC mit Ileumbefall nachgewiesen.⁵⁶

Versuche im Tiermodell haben gezeigt, dass Kolitiden in einer absolut keimfreien Umgebung praktisch nicht auftreten. Im Gegensatz dazu zeigen klinische Beobachtungen am Menschen, dass chronische Entzündungsreaktionen im Rahmen einer IBD vornehmlich an Loci dichter Bakterienbesiedlung oder, im Falle des terminalen Ileums, zumindest in der unmittelbaren Proximität dieser auftreten. In Verbindung mit einer defekten epithelialen Barrierefunktion und einer gestörten Immunantwort ist eine inadäquate Entzündungsreaktion auf das wirtseigene Mikrobiom denkbar. Ein spezifisches auslösendes Agens konnte jedoch bislang nicht eindeutig identifiziert werden.^{77,80}

1.3.7 Lebensführung

Eine Assoziation zwischen Lebensführung und Umgebung in Bezug auf MC gilt heute als erwiesen, und es werden der Einfluss von Hygiene und Ernährungsgewohnheiten diskutiert. Die Prävalenz des MC ist in den westlichen Industrienationen deutlich höher als in Ländern mit niedrigeren hygienischen Standards.⁹ Gleichzeitig wird eine drastische Zunahme der Inzidenz in den sich entwickelnden asiatischen Räumen beobachtet. Eine verbesserte Trinkwasserqualität und Abwasserwirtschaft sowie der vermehrte Einsatz von Antibiotika sind nur einige der Faktoren, welche sich westlichen Standards angeglichen haben.⁸¹ Auch bei den Ernährungsgewohnheiten ist eine Angleichung zu beobachten. Die im asiatischen Raum traditionell vorherrschende rohfaserreiche Ernährung wird zunehmend durch rohfasearme Kost mit hohem Fett- und Zuckeranteil verdrängt. Zudem stehen den Konsumenten immer mehr industriell prozessierte und mit Emulgatoren versetzte Lebensmittel zur Verfügung. Emulgatoren und Detergenzien für den Haushaltsgebrauch stehen im Verdacht, die intestinale Barriere zusätzlich zu destabilisieren.^{81,82} Studien haben zudem belegt, dass westliche Ernährungsgewohnheiten die Ausbildung einer intestinalen Dysbiose begünstigen.^{82,83}

Die Auswirkungen des inhalativen Tabakkonsums auf den MC sind gut belegt. Die Erkrankungswahrscheinlichkeit ist bei Rauchern signifikant erhöht, verglichen mit Nichtrauchern.^{17,84} Der Krankheitsverlauf des MC wird bereits durch den Konsum von mehr als drei Zigaretten am Tag negativ beeinflusst. Die Intervalle zwischen den Krankheitschüben sind kürzer, die klinische Ausprägung ist aggressiver und die Wahrscheinlichkeit für notwendige operative Interventionen ist erhöht. Sofortiger Rauchverzicht hingegen erweist sich als günstig für den individuellen Krankheitsverlauf und ist daher jedem Patienten dringend anzuraten.^{15,17,84,85} Interessanterweise gilt diese Beobachtung nicht für die Colitis ulcerosa, wo Rauchen eher mit einem günstigen Krankheitsverlauf verbunden zu sein scheint.⁸⁵ Ob oder inwieweit es sich hierbei lediglich um eine Verschiebung des IBD-Phänotyps handelt ist zurzeit noch unklar.

1.4 Pathogenese

Unter physiologischen Bedingungen herrscht eine Homöostase zwischen dem intestinalen Immunsystem GALT (*gut associated lymphoid tissue*) und dem intestinalen Mikrobiom. Organismen der Darmflora besiedeln die unmittelbare Oberfläche der Mucosa, ohne eine Entzündungsreaktion zu provozieren. Das derzeitige Modell der Pathogenese des MC nimmt eine bei genetisch prädisponierten Individuen überschießende hauptsächlich T-Zell vermittelte Immunreaktion auf bakterielle Bestandteile der Darmflora an, welche durch eine gestörte intrainestinale epitheliale Barrierefunktion und Umweltfaktoren ausgelöst wird.^{3,86} Am Anfang steht wahrscheinlich eine inadäquate Überladung der lokalen antigenpräsentierenden Zellen mit Bestandteilen des intestinalen Mikrobioms. Dieses Phänomen wird möglicherweise durch einen Toleranzverlust gegenüber der Darmflora katalysiert. Es gilt als wahrscheinlich, dass der Toleranzverlust zum Teil im Zuge einer dysfunktionalen Peptidoglycan-Erkennung auftritt. Peptidoglycane sind Oberflächenbestandteile von Bakterien, welche normalerweise vom NOD2/Card15-Rezeptor erkannt werden, welcher in hoher Dichte auf dem Darmepithel, Dendritischen Zellen und Monozyten exprimiert wird.²⁷ Die Bindung eines Liganden mündet in den NF- κ B-Signalweg, welcher lokale proinflammatorische Prozesse in Gang setzt und reguliert. Eine Mutation dieses Rezeptors, die bei MC-Patienten häufig anzutreffen ist, führt zur Funktionslosigkeit, was wahrscheinlich eine fehlende erste Immunreaktion auf die intraluminalen Mikroorganismen zur Folge hat.^{23,87} Eine erhöhte

Transzytoseaktivität, wie Soderholm sie 1999 nachwies, führt zusätzlich zu einer Überladung der Lamina propria mit immunogenem Material.⁵³ Dendritische Zellen und Makrophagen nehmen bakterielle Antigene auf und präsentieren diese naiven T-Zellen (T_{H0}). Diese exprimieren und sezernieren daraufhin ein spezifisches Muster proinflammatorischer Zytokine (IL-6, IL-12, IL-23, TNF α), die zu einer für den Crohn charakteristischen T-Zell-Differenzierung mit T_{H1}- und T_{H17}-Polarität führen. Die T_{H1}-polarisierten Zellen sezernieren IL-2, IL-17, Interferon (IFN- γ) und TNF- α . IFN- γ und IL-17 induzieren die klonale Expansion der T_{H1}- und T_{H17}-Zellen, welche weiter proinflammatorische Zytokine freisetzen. Bei MC-Patienten ist eine Apoptoseresistenz der T_{H1}- und T_{H17}-Zellen zu beobachten. Dem liegt ein vermindertes Ansprechen auf das von regulatorischen T-Zellen (T_{REG}) synthetisierte TGF- β und IL-10 zugrunde. Durch diesen defekten Regulationsmechanismus entsteht ein proinflammatorischer *Circulus vitiosus*.⁸⁶ Im entzündeten Gewebe werden vermehrt Chemokine und Zell-Adhäsionsmoleküle exprimiert, die Makrophagen und T-Zellen chemotaktisch anziehen und ihnen die Diapedese von basolateral durch das Endothel der Blutgefäße in die Lamina propria erleichtern.⁸⁸⁻⁹⁰ Ferner ist mit der erhöhten Expression von TNF- α und INF- γ eine Unterexpression von Occludinen der intestinalen *Zonulae occludentes* assoziiert. Dies erhöht die parazelluläre Durchtrittsrates für noxisches Material von luminal in die Lamina propria, was den inflammatorischen Prozess weiter unterhält.⁴⁸ In aller Regel erfolgt die Chronifizierung der Entzündungsreaktion mit schubweise verlaufenden Exazerbationen. Von den Entzündungsreaktionen können grundsätzlich von Mund bis Anus alle Abschnitte des Verdauungstraktes diskontinuierlich betroffen sein. Es wird oft berichtet, dass der Erstmanifestation des Morbus Crohn ein intestinaler Infekt vorausging.⁹¹

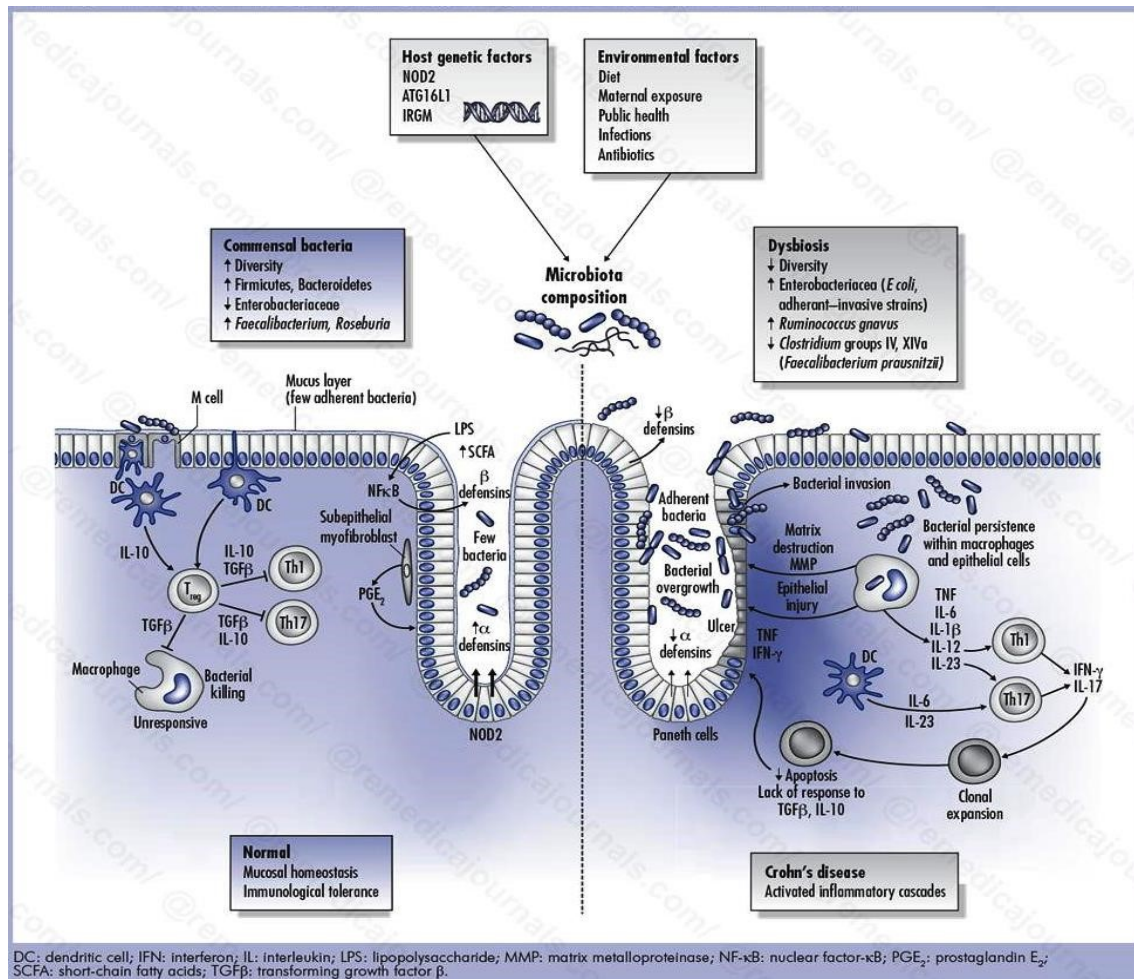


Abbildung 2 Aktuelles Modell der möglichen Ätiopathogenese des MC

Bei genetisch prädisponierten Individuen kommt es im Rahmen der Krankheitsentstehung zu einer inadäquaten vorwiegend T-Zell vermittelten Immunreaktion auf Bestandteile des wirtseigenen Mikrobioms. TH₁ und TH₁₇ scheinen eine erhöhte Apoptoseresistenz aufzuweisen, wodurch eine Entzündungsreaktion weiter unterhalten wird.

Quelle: *Gastroenterology*, 12/2010. Copyright © 2010 AGA Institute. Published by Elsevier Inc.

1.4.1 Pathologisch-anatomische Charakteristika in der makroskopischen Betrachtung

Die chronisch rezidivierenden transmuralen Entzündungen führen nicht selten zu Fibrosierungen betroffener Darmabschnitte. Im gesamten GIT können dadurch segmentale Stenosen entstehen. Im Kolon geht im Zuge dieser Segmentstenosen oft die typische Haustrierung verloren, wodurch ein schlauchähnliches äußeres Erscheinungsbild entsteht. Diese Veränderung des Kolons wird daher auch als Gartenschlauchphänomen bezeichnet. Ebenfalls durch den segmentalen Befall hervorgerufen ist das Bild der so-

genannten *skip lesions*, bei dem sich zwischen entzündlichen Gewebsabschnitten makroskopisch unauffällige Partien befinden können. Das Pflastersteinphänomen (engl. *cobble stone pattern*) beschreibt Areale entzündlich verdickter Schleimhaut, innerhalb derer sich teils länglich angeordnete tiefe Fissuren befinden. Hierdurch entsteht der Eindruck eines Oberflächenreliefs nicht unähnlich dem eines gepflasterten Weges. Sowohl Gartenschlauch- und Pflastersteinphänomen als auch die *skip lesions* können als makroskopisches Charakteristikum des MC betrachtet werden. Fistelbildung und die bereits angesprochenen Fibrosierung von Darmabschnitten mit resultierendem Flexibilitätsverlust und Stenosebildung sind ebenfalls kennzeichnend für den MC, aber nicht ausschließlich auf diesen beschränkt.⁹²

Häufige unspezifische Begleitbefunde sind hyperplastische regionale Lymphknoten und Konglomerattumoren, worunter man entzündliche Darmabschnitte versteht, die in Folge von Fibrinausschwitzungen miteinander verkleben. Mesenterium und mesenteriales Fettgewebe können ebenfalls in die Entzündungsreaktionen miteinbezogen sein. Resektate weisen zudem häufig einen sklerolipomatösen Überwuchs auf, der als das sogenannte *fat wrapping* bekannt ist.

Auf der Schleimhaut imponieren im Initialstadium zunächst aphthöse Defekte. Im weiteren Krankheitsverlauf können diese die Form tiefgreifender und bizarr konfigurierter Ulzera annehmen.^{11,93}

1.4.2 Pathologisch-anatomische Charakteristika in der mikroskopischen Betrachtung

Histologisch imponiert im aktiven Stadium des MC eine massive Invasion aller Wandschichten mit Lymphozyten, Granulozyten und Histozyten im betroffenen GIT-Präparat. Die Wandschichten weisen zudem ein ausgeprägtes Begleitödem auf. Mikroskopisch lässt sich das Bild der *skip lesions* anhand des diskontinuierlichen fokalen Befallsmusters weitgehend reproduzieren. Aber auch aus klinisch inapparenten Gewebeproben aus nichtentzündlichen Darmabschnitten sowie von Patienten in Remission lassen sich histologisch MC-typische Veränderungen nachweisen.²² Die fokale Krypten- und Villusarchitektur ist gestört, begleitet von einer Reduktion des Muzingehalts und der Becherzellen. In der Lamina propria dominieren lymphoplasmazelluläre Infiltrationen. Im Bereich der Submucosa sind häufig Fibrosierungen anzutreffen, welche als Re-

aktion auf chronische Entzündungsprozesse entstehen können. Epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen vom Langerhans'schen Typ lassen sich in circa 66 % aller Resektate nachweisen.^{11,93}

1.5 Krankheitsverlauf

Der MC ist eine unheilbare und chronisch verlaufende Erkrankung. Kennzeichnend ist der schubweise Verlauf mit Spontanremissionen und unvorhersagbaren Exazerbationen.

1.5.1 Symptome

Typische Initialsymptome des MC sind abdominale Schmerzen, unblutige Diarrhoen und Gewichtsverlust. Die Schmerzen sind oft im rechten Unterbauch lokalisiert und treten gehäuft postprandial oder vor der Defäkation auf.^{94,95} Zudem klagen Betroffene regelmäßig über Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit und Abgeschlagenheit. Fieber, Anorexie und Übelkeit sind ebenfalls häufige Begleiterscheinungen. Extraintestinale Manifestationen treten bei über einem Drittel aller Patienten auf.⁵ Typischerweise treten diese Beschwerden schubweise auf und halten meist mehrere Wochen an. Nicht selten bestehen Symptome schon seit Monaten oder gar Jahren vor Erstdiagnose. Ein Grund dafür ist sicherlich die inhomogene und sehr variable klinische Präsentation des MC. Besonders rechtsseitige abdominale Schmerzen eines jungen Menschen werden häufig als Appendizitis fehldiagnostiziert. Pädiatrische MC-Patienten können zu Beginn der Erkrankung lediglich Gedeihstörungen aufweisen.¹⁹ In seltenen Fällen können auch ausschließlich extraintestinale Manifestationen wie Arthropathien oder kutane Exantheme führend sein, was die korrekte Diagnosefindung erheblich erschwert.⁹⁶

1.5.2 Extraintestinale Manifestationen

Bei über 30 % aller MC-Patienten können die bereits erwähnten sogenannten extraintestinalen Manifestationen beobachtet werden.⁵ Sie umfassen eine Gruppe von Erscheinungen an unterschiedlichen Organsystemen wie sie auch oft im rheumatoiden Formenkreis vorzufinden sind.

Mukokutane Manifestationen zum Beispiel beinhalten Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum und Schleimhautaphthen. Häufige Gelenkerscheinungen sind Arthritis,

Sakroileitis und ankylosierende Spondylitis. Occuläre Erscheinungen umfassen Uveitis, Keratitis und Episkleritis. Hepatogene Manifestationen sind vorwiegend Steatose und Abszesse. Auch Vaskulitiden und Glomerulonephritiden können beobachtet werden. Deutlich weniger häufig als die oben genannten extraintestinalen Manifestationen ist die sekundäre Amyloidose. Sie tritt nur in etwa bei 1 % aller MC-Patienten auf.^{97,98}

1.5.3 Lokalisation und Verhalten des MC

Grundsätzlich kann MC von Mund bis Anus alle Abschnitte des GIT befallen. Das distale *Intestinum tenue* und das proximale Colon scheinen jedoch mit einem Anteil von 77 % Prädilektionsstellen für MC-Läsionen zu sein.^{4,99} Mehrere Studien haben belegt, dass der Genotyp, namentlich NOD2/Card15-Polymorphismen, die Lokalisation der Krankheit beeinflussen kann.^{100,101}

Der Verlauf des MC wird nach der Wien-Klassifikation von 2000 in unterschiedliche Phänotypen eingeteilt, welche zum einen der Lokalisation (L) und zum anderen seinem Verhalten (B für engl. *behavior*) Rechnung tragen. B1 beschreibt ein nicht stenosierendes, nicht penetrierendes Verhalten. Im Verlauf schreitet der Phänotyp häufig zu B2 fort, welcher durch fibrotische Stenosierungen charakterisiert ist. B3 zeigt perforierendes Verhalten und ist mit vermehrter Fistelung und der Notwendigkeit zu operativen Interventionen assoziiert. Kriterien wie Alter bei Diagnose, Geschlecht, Ethnie, Familienanamnese und das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen werden mit erfasst, um den Zustand des Patienten möglichst genau abbilden zu können.⁹⁹ Alternativ dazu wird der *Crohn's Disease Activity Index* kurz CDAI verwendet, welcher das Befinden des Patienten mitberücksichtigt. Durch die Auswertung klinischer Parameter erhält man einen numerischen Wert. Liegt dieser unter 150, befindet sich der Patient in Remission; liegt der Wert über 250, muss von einem behandlungsbedürftigen Schub ausgegangen werden. Der CDAI wird jedoch vorwiegend in der Forschung verwendet und seltener im klinischen Alltag, wo man das Krankheitsverhalten häufig vereinfacht in die Kategorien inflammatorisch, stenosierend und perforierend einteilt.

Langzeitstudien haben gezeigt, dass das Befallsmuster der Krankheit über die Jahre relativ konstant bleibt, sich das Verhalten des MC jedoch trotz Pharmakotherapie oft dramatisch ändern kann. So treten mit zunehmender Krankheitsdauer vermehrt Komplikationen auf, welche auf dem Boden von Stenosen, Fisteln oder Perforationen

entstehen.¹⁰²⁻¹⁰⁴ Diese Progression ist nicht als linearer Prozess zu verstehen, welcher in keiner Weise medikamentös beeinflussbar wäre. Die frühzeitige Einleitung einer immunsupprimierenden Pharmakotherapie vermag die Progression von B1 zu B2 zu verlangsamen und möglicherweise kann eine chirurgische Intervention kurz- bis mittelfristig hinausgezögert werden.^{103,105} Bestimmten Lebensgewohnheiten jedoch wie inhalativer Tabakkonsum und NSAR-Einnahme sind mit einem deutlich ungünstigeren Krankheitsverlauf und Wechsel zu einem aggressiveren Phänotyp hin assoziiert.^{85,106,107}

1.5.4 Komplikationen

Der Krankheitsverlauf des MC ist nicht selten durch eine Vielzahl von Komplikationen gekennzeichnet. Die häufigsten Komplikationen gehen *in situ* direkt vom betroffenen Darmsegment aus und können Auslöser sowohl für akute als auch für chronische Beschwerden sein. Systemische Komplikationen beinhalten neben den Folgen intestinaler Malabsorption auch die bereits erwähnten extraintestinalen Manifestationen. Aber auch die Nebenwirkungen und Folgen einer Therapie kommen zum Komplikationsspektrum hinzu.

Die häufigste Akutkomplikation mit potentiell lebensbedrohlichen Folgen stellt der mechanische Ileus dar. Unter dem mechanischen Ileus versteht man einen Darmverschluss mit resultierender Aufhebung der Darmpassage. Der Verschluss entsteht bei MC meist in Folge einer vorausgegangenen Stenosierung des Darmlumens. Circa 45 % aller MC-Patienten erleiden dieses akute Krankheitsbild wenigstens einmal im Rahmen ihrer Erkrankung.¹⁰⁸ Aus dem Darmverschluss können sich weitere Komplikationen wie Perforation, Peritonitis oder Sepsis ergeben. Bezogen auf die Ursache muss man bei MC zwischen der entzündlichen und der fibrotischen Stenose unterscheiden, da unterschiedliche Behandlungsstrategien zur Anwendung kommen. Die entzündliche Stenose tritt meist akut auf. Hier führt der inflammatorische Prozess samt Begleitödem zu einer Obstruktion des Darmlumens. Als interventionelle Maßnahme erweist sich hier die antiinflammatorische Pharmakotherapie meist als ausreichend. Um den Entzündungsprozess nicht weiter zu unterstützen und die epitheliale Defektheilung zu begünstigen, erfolgt begleitend meist eine Parenteralisierung des Patienten. Unter dieser Behandlung ist die entzündliche Stenose oft reversibel. Die fibrotische Stenose hingegen entsteht auf dem Boden älterer inflammatorischer Prozesse und ist Ausdruck eines chronischen Fibroblas-

ten-vermittelten Reparaturvorgangs mit Vernarbung.¹⁰⁹ Synonym kann man auch die Bezeichnung Narbenstenose verwenden. Ihr Auftreten ist im Kontrast zur entzündlichen Stenose kein akuter Vorgang, und meist ist eine langsame Zunahme der obstruktiven Symptomatik zu beobachten, welche, wenn unbehandelt, zu einem Ileus führen kann. Die reine Narbenstenose ist bislang keiner Pharmakotherapie zugänglich. Bisher kommen nur chirurgische oder, je nach Länge, Beschaffenheit und Erreichbarkeit des stenosierte Abschnitts, endoskopische Therapieverfahren zum Einsatz. Eine eindeutige Einteilung in narbige oder entzündliche Stenose gestaltet sich im klinischen Alltag jedoch oft als schwierig. Sowohl endoskopisch als auch histologisch kommen in fibrosierten Darmabschnitten nicht selten MC-typische entzündliche Läsionen mit zur Darstellung. Liegt der CDAI unter 200, ist in der Regel von einer narbigen Stenose auszugehen.^{11,110}

Fistelbildung ist ein weiteres, häufig auftretendes Phänomen im Verlauf des MC mit einer relativen Häufigkeit von circa 29 %.¹⁰⁸ Die häufigsten Ausprägungen sind enterokutane, enteroenterische, enterovesikale, enterovaginale, sowie perianale und rektale Fisteln. Verbindungen in die freie Bauchhöhle hingegen sind äußerst selten. Durch die granulomatösen Entzündungsreaktionen kann es zu retro- und intraperitonealen Abszedierungen kommen. Sowohl Fisteln als auch Abszesse werden oft auch im Zusammenhang mit den bereits erwähnten Konglomerattumoren nachgewiesen. Auch gastrointestinale Blutungen werden bei MC gehäuft beobachtet. Ferner besteht eine erhöhte Disposition für intestinale Neoplasien, weshalb bei langer Krankheitsdauer Vorsorgeuntersuchungen empfohlen werden.¹¹¹ Bezüglich der Genese kommt aus heutiger Sicht das Dysplasie-Karzinom-Sequenz-Modell zur Anwendung. Das toxische Megacolon stellt eine sehr seltene Komplikation mit hoher Mortalität dar und tritt eher bei CU auf, wurde jedoch auch schon bei MC-Patienten dokumentiert.^{93,110,112}

Malabsorptionssyndrome infolge der beeinträchtigten Darmfunktion können zu einer weiteren Verkomplizierung des Verlaufs beitragen. Bei ausgeprägtem Befall des Ileums zum Beispiel kann es zu einer perniziösen Anämie durch Vitamin-B12-Mangel kommen. Im terminalen Ileum werden unter physiologischen Bedingungen neben Vitamin B12 auch Gallensäuren resorbiert. Fällt diese Resorption in relevantem Maßstab weg, kommt es zum Gallensäureverlust-Syndrom. Durch das Fehlen der emulgierenden Gallensäure können Fette und die fettlöslichen Vitamine D, E, A und K nicht adäquat resorbiert werden mit resultierender Hypovitaminose. Zudem steigt die Inzidenz für Gal-

len- und Nierensteine.^{113,114} Häufiger als durch den natürlichen Krankheitsverlauf treten Malabsorptionssyndrome jedoch als Folge einer Ileumresektion auf.

Neben Malabsorptionssyndromen können als Komplikationen einer chirurgischen Intervention der Bridenileus durch postoperative Verwachsungen und die Anastomosenstenose auftreten. Auch die Pharmakotherapie beinhaltet Nebenwirkungen, welche den Krankheitsverlauf unter Umständen verkomplizieren können. Das Purinanalogen Azathioprin zum Beispiel kann in 1-2 % Pankreatitiden hervorrufen.¹¹⁵ Insgesamt bergen die immunsuppressiven Medikamente einschließlich der Cortikosteroide ein hohes Maß an problematischen Nebenwirkungen wie Infektanfälligkeit und Blutbildveränderungen, welche sich nachteilig auf den MC-Patienten auswirken können.

1.6 Diagnose

Einen singulären Beweis für das Vorliegen einer bestimmten IBD gibt es nicht. Die Diagnose erfolgt immer im Kontext von typischer Anamnese, dem klinischen Verlauf, sowie den endoskopischen und histopathologischen Befunden.¹¹⁶ In circa 10 % der Fälle kann dennoch keine genaue Zuordnung der IBD in MC oder CU erfolgen, weshalb man dann von einer *Colitis indeterminata* spricht.¹¹

1.6.1 Anamnese

Wie schon erwähnt, können die Symptome des MC vielfältig sein. Chronischer Durchfall (Diarrhoen länger als vier Wochen), Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen sind die typischen Leitsymptome. Allgemeinsymptome wie Fieber können parallel dazu vorliegen sind aber nicht obligat.^{94,95} Ferner sollte die Patientenbefragung den Beginn der Symptome, eine Familienanamnese auf IBD, Nahrungsmittelunverträglichkeiten, Auslandsaufenthalte, zurückliegende Gastroenteritiden, Medikamentenanamnese insbesondere auf NSAR und Antibiotika sowie eine Raucheranamnese enthalten. Eine eventuell stattgefundene Appendektomie sollte erfragt werden, da die Appendizitis eine wichtige Differenzialdiagnose zum MC darstellt.

1.6.2 Körperliche Untersuchung

Neben der Erfassung des Allgemeinzustandes des Patienten sollte die körperliche Untersuchung die Erfassung möglicher extraintestinaler Manifestationen beinhalten. Der Befall des Skelettsystems ist hierbei die häufigste Erscheinung.⁹⁵ Das Abdomen sollte in Hinblick auf Schmerz, gegebenenfalls peritoneale Reizung und Resistenzen, wie sie bei einem Konglomerattumor auftreten können, sorgfältig palpirt werden. Ferner sollten Anus und Perineum in Bezug auf Fistelungen untersucht werden. Auch das Vorliegen oraler Aphthen kann ein Indiz für MC darstellen. Die Bestimmung des BMI wird empfohlen, besonders vor dem Hintergrund eines schlechteren *Outcomes* mangelernährter Patienten, welche einer chirurgischen Intervention zugeführt werden. Analog dazu sollte bei Kindern und Jugendlichen die Bestimmung von Länge, Gewicht und Wachstumsverlauf erfolgen und mit den entsprechenden Perzentilenkurven abgeglichen werden.¹¹⁶

1.6.3 Laboruntersuchungen

Laborchemisch empfiehlt sich die Bestimmung des Blutbilds und des C-reaktiven Proteins (CrP). MCH und MCV können Hinweise auf Mangelerscheinungen durch Malabsorption liefern. Das Serum CrP korreliert annäherungsweise mit der Aktivität des MC, ist aber bezüglich der vorliegenden Krankheitsentität unspezifisch.¹¹⁷ Zur Abgrenzung gegenüber einer infektiösen Ursache einer Colitis können Stuhlkulturen und die Bestimmung des Clostridium-difficile-Toxins hilfreich sein.¹¹⁶ Fäkalmarker wie Calprotectin und Lactoferrin bilden ebenfalls sinnvolle Ergänzungen zur IBD-Diagnostik. Diese Marker sind Neutrophilenproteine, welche im Falle einer intestinalen Inflammation im Stuhl nachweisbar sind.¹¹⁸ Die quantitative Bestimmung von Calprotectin im Stuhl korreliert ebenfalls mit der Entzündungsaktivität des MC.¹¹⁹ Die Differenzierung zwischen MC, CU oder einer infektiösen Diarrhoe ist mit diesen Markern jedoch weiterhin nicht möglich.¹¹⁶

1.6.4 Transabdominelle Sonographie

Als Nächstes sollte die transabdominelle Sonographie erfolgen. Hier können unter Umständen Konglomerattumore, Abszedierungen, verdickte Darmsegmente und/oder Hinweise auf Passagestörungen dargestellt werden.^{120,121}

1.6.5 Endoskopie und erweiterte Dünndarmdiagnostik

Zur spezifischen Diagnostik ist die Durchführung endoskopischer Untersuchungsmethoden obligat. Bereits bei Verdacht auf MC sollte eine Ileokoloskopie erfolgen. Idealerweise werden aus allen endoskopisch zugänglichen Abschnitten zwei Biopsien entnommen. Eine bioptische Materialisierung sollte sowohl aus befallenen als auch nicht befallenen Darmabschnitten erfolgen unter Einbeziehung des Rektums. In 10 % der Fälle liegt ein isolierter Ileum-Befall vor. Wenn dieser einer endoskopischen Darstellung nicht zugänglich ist, sollte bei Verdacht auf einen MC eine erweiterte Dünndarmdiagnostik mit eingeleitet werden. Neben der transabdominellen Sonographie eignet sich hierfür die radiologische Doppelkontrastuntersuchung, z.B. in CT- oder MR-gestützter Technik.^{116,122} Bei Kindern sollten Sonographie und MRT in der erweiterten Dünndarmdiagnostik aufgrund fehlender Strahlenbelastung der Vorzug gegeben werden. Die Kapselendoskopie kann alternativ und ergänzend erwogen werden, wenn bei symptomatischen Patienten mit Verdacht auf Dünndarmbefall andere bildgebende Verfahren keine Läsionen zeigten, ein unauffälliger Ileokoloskopiebefund vorliegt und Strikturen unwahrscheinlich sind. Besonders der letzte Punkt ist von großer Relevanz, da ein Darmverschluss durch die Kapsel drohen könnte. Alternativ bietet sich die Ballon- oder Doppelballonenteroskopie an.

Die Ösophagogastroduodenoskopie wird im Rahmen der Erstdiagnostik stets mitempfohlen, um das Befallsmuster in seiner Gesamtheit zu dokumentieren. Auch hier sollte eine Probeentnahme erfolgen.¹¹⁶

1.6.6 Detektion extramuraler Komplikationen

Zur Detektion von Fisteln und Abszessen wird als schnell zur Verfügung stehendes Mittel auch die transabdominelle Sonographie herangezogen. Gegenüber der Computertomographie und der Magnetresonanztomographie mangelt es der Sonographie jedoch an Sensitivität und Spezifität zur Detektion von Abszessen und Fisteln, weshalb bei unklarem Befund immer eine der beiden Alternativen angeschlossen werden sollte. Das CT ist ebenfalls schnell verfügbar und würde im Falle der Detektion eines Abszesses noch in der gleichen Sitzung eine Drainage erlauben. Die Belastung durch ionisierende Strahlung stellt jedoch einen gravierenden Nachteil dar, dem gerade bei jüngeren Patienten Rechnung getragen werden muss. Eine MRT-Untersuchung des Abdomens ist

nicht mit Strahlenbelastung verbunden und weist bei Abszessen etwa die gleiche Sensitivität wie das CT auf. Bezüglich der Fisteldarstellung ist das MRT dem CT deutlich überlegen.¹¹⁶

1.6.7 Differentialdiagnosen des Morbus Crohn

Gerade zu Beginn der Erkrankung kann eine relativ unspezifische Initialsymptomatik vorliegen. Aus diesem Grund sollte stets eine ausgedehnte Differentialdiagnostik erfolgen, da auch vaskuläre Beeinträchtigungen sowie grundsätzlich alle invasiven infektiösen Colitiden Symptome zeigen, die denen des MC ähneln können.

1.6.7.1 Colitis ulcerosa

Die CU stellt die vielleicht wichtigste Differentialdiagnose zum MC dar. Die CU ist ebenfalls eine chronisch entzündliche Darmerkrankung, welche durch einen schubweisen Verlauf gekennzeichnet ist. Analog zum MC liegt der Altersgipfel der Erkrankung zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr. Extraintestinale Manifestationen sind bei der CU gleichfalls zu beobachten, wenn auch seltener als beim MC. Typische Symptome der Erkrankung sind blutige Diarrhoen und Tenesmen. Ähnlich dem MC können die Leitsymptome von Allgemeinsymptomen wie Fieber begleitet sein. Die bei der CU meist blutigen Durchfälle lassen noch keine sichere Abgrenzung zum MC zu, obgleich blutige Stühle hier deutlich seltener vorkommen. Die labormedizinischen Untersuchungen inklusive der Fäkal-Marker weisen in der Regel ebenfalls die Veränderungen auf, die auch bei MC auftreten.³

Im Gegensatz zum MC ist die Inflammation auf das Kolon begrenzt. Eine seltene Ausnahme bildet die *backwash* Ileitis. Der entzündliche Prozess breitet sich kontinuierlich von anal noch oral aus. Das Rektum ist hierbei immer mitbetroffen, wohingegen beim MC nur in circa 20 % eine Rektum-Mitbeteiligung vorliegt. Die Entzündung selbst bezieht nur die Mukosa mit ein. Endoskopisch imponieren die charakteristischen ulzerativen Läsionen, Pseudopolyposis sowie eine erhöhte Vulnerabilität der Schleimhaut mit Kontaktblutungen. Histologisch zeigen sich häufig Kryptenabszesse. Eine granulomatöse Komponente kommt hier nicht zur Darstellung. Da nur die Lamina mucosa von den chronischen Inflammationsprozessen betroffen ist, finden sich im Spätstadium auch keine fibrotischen Veränderungen wie sie beim MC vorkommen. Intestinale Stenosen

kommen daher im Verlauf der CU praktisch nicht vor. Durch die relativ scharf begrenzte Inflammation bilden sich nur selten Fistelungen aus. Häufigere Komplikationen sind Blutungen und das toxische Megakolon. Aber auch die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) tritt bei CU relativ häufig auf verglichen zum MC.

Während die immunologischen Vorgänge beim MC überwiegend T_H1 vermittelt sind, dominiert bei der CU eine T_H2 -Polarisierung.³

Im Falle des Versagens eines konservativen Therapiekonzepts stellt die Proktokolektomie eine kurative Therapiemöglichkeit dar.

Wie schon erwähnt, kann bei Erstdiagnose einer IBD in circa 10 % der Fälle keine genaue Einteilung in MC oder CU aufgrund der genannten Diagnosekriterien erfolgen.¹¹ Im weiteren Krankheitsverlauf gewonnene Befunde führen jedoch häufig zur Revision der Diagnose *Colitis indeterminata* und Zuordnung der Befunde zur Diagnose eines MC oder einer CU.

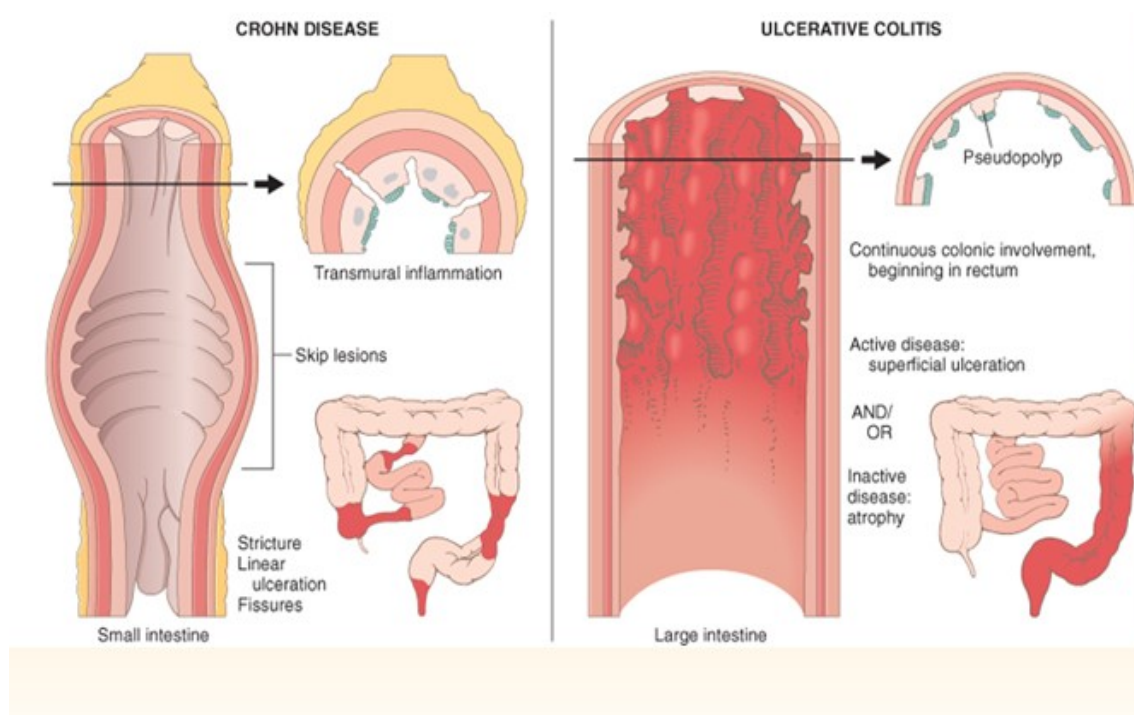


Abbildung 3 Unterscheidungsmerkmale zwischen CD und CU

CD befällt segmental alle Wandschichten des Darms von Mund bis Anus. Die CU ist in der Regel auf das Colon begrenzt. Der Befall erfolgt kontinuierlich, wobei nur die Mucosa betroffen ist.

Quelle: John Hopkins University, John Hopkins Gastroenterology and Hepatology Resource Center; mit freundlicher Genehmigung

1.6.7.2 Akute Appendizitis

Eine weitere häufige Differentialdiagnose stellt die akute Appendizitis dar. Die Initialsymptome sind oft unspezifisch und können diffuse Oberbauchschmerzen, Übelkeit und Erbrechen beinhalten. Im weiteren Verlauf treten häufig rechtsseitige Unterbauchschmerzen und febrile Temperaturen auf. Gerade bei lokal fortgeschrittenen Entzündungsreaktionen können begleitende Diarrhoen auftreten, insbesondere beim Vorliegen eines intraenterischen Abszesses. Laborchemisch liegt die Befundkonstellation Leukozytose, CrP-Erhöhung und erhöhtes Calprotectin vor. Es gibt eine Vielzahl an klinischen Appendizitiszeichen, welche im Laufe der körperlichen Untersuchung erhoben werden können. Typische Beispiele sind der Loslassschmerz, Schmerzen im Caecumbereich bei Ausstreichen des Kolon ascendens gegen den Uhrzeigersinn (Rovsing-Zeichen) oder Druckschmerz am McBurney-Punkt. Keines dieser Zeichen ist jedoch spezifisch genug, um eine eindeutige Diagnose stellen zu können. Gerätegestützte Diagnostik erhöht die Treffsicherheit erheblich.¹²³ Grundsätzlich kann die Appendizitis mitunter konservativ therapiert werden, meist erfolgt jedoch eine operative Behandlung. Chirurgisch kann der *Appendix vermiformis* laparoskopisch oder endoskopisch entfernt werden. Bei unkomplizierten Fällen liegt die Letalität bei circa 0,001 %. Als nachteilig erweist sich hier jedoch die hohe negative Appendektomiequote, die zwischen 10-40 % liegt.¹²⁴ Unter einer negativen Appendektomie versteht man einen unauffälligen Appendix bei Resektion. Der konservative Therapieansatz mit Nahrungskarenz und Antibiotikagabe birgt prinzipiell die Gefahr der Aggravation des Patientenzustandes, wobei eine gefürchtete Komplikation die Perforation des Appendix in die freie Bauchhöhle mit konsekutiver Peritonitis darstellt. Dennoch kann durch das abwartende Verhalten die negative Appendektomiequote auf circa 6 % gesenkt werden.¹²⁵

Da sich viele Patienten im Bereitschaftsdienst bei schlechterer Verfügbarkeit apparativer Diagnosemöglichkeiten vorstellen, ist im Hinblick auf Symptome, Klinik und laborchemischer Konstellation die initiale Fehldiagnose einer akuten Appendizitis bei zugrunde liegendem MC und *vice versa* durchaus möglich.

1.6.7.3 Divertikulitiden

Grundsätzlich beschreiben Divertikel Ausstülpungen in der Wand eines Hohlorgans. Man unterscheidet zwischen echten Divertikeln, welche alle Schichten der Hohlorgan-

wand beinhalten, und Pseudodivertikeln, welche lediglich eine Aussackung der Mucosa in einer Muskularislücke darstellen.³ Das Meckeldivertikel stellt ein echtes Divertikel dar. Es ist ein Residuum des embryonalen *Ductus omphaloentericus*.¹²⁶ Divertikel des Kolons sind meist Pseudodivertikel, deren Entstehung durch ballaststoffarme Kost, Bindegewebsschwäche und Obstipation bedingt ist.¹²⁷ Durch das Verharren von Nahrungsbestandteilen oder Kot können sich diese Gebilde entzünden und dem MC ähnliche Symptome verursachen. Abdominelle Schmerzen und Febris sind oft führend.² In Verbindung mit einem intraenterischen Abszess sind begleitende Diarrhoen ebenfalls möglich.¹²⁸

Die Perforation ist auch hier eine schwerwiegende Komplikation.²

1.6.7.4 Ischämische Colitis

Eine Minderperfusion der das Colon versorgenden arteriellen Gefäße kann zu entzündlichen Veränderungen des Dickdarms führen. Häufigste Genese dieser Minderperfusion sind arteriosklerotische Veränderungen.^{2,129} Aber auch kardioembolische Ereignisse können eine mesenteriale Ischämie hervorrufen.¹²⁹ Die Leitsymptome bestehen aus blutigen Stühlen, kolikartigen Schmerzen und Diarrhoen im Falle einer Malabsorption. Koloskopisch kommen ödematöse Schleimhautbezirke mit Einblutungen zustande. Im Verlauf kann die Mukosa sich schwarz verfärben und Ulzerationen aufweisen.² Der Erkrankungsgipfel liegt typischerweise bei über 65 Jahren.¹²⁹ Da der MC einen zweiten Häufigkeitsgipfel der Erkrankungswahrscheinlichkeit in der 6. Lebensdekade hat, sollte bei entsprechender Symptomatik auch im höheren Lebensalter eine IBD nicht kategorisch ausgeschlossen werden.

1.6.7.5 Yersiniose

Unter einer Yersiniose versteht man eine Infektion mit den Bakterienarten *Yersinia enterocolitica* oder *Yersinia pseudotuberculosis* aus der Familie der Enterobacteriaceae. In Westeuropa dominieren überwiegend Infektionen der Art *Y. enterocolitica*. In Deutschland sind Yersiniosen für etwa 1 % der infektiösen Gastroenteritiden verantwortlich. Als natürliches Reservoir wird überwiegend das Schwein angesehen. Dementsprechend finden sich Yersinien in tierischen Produkten wie rohem Fleisch, insbesondere Schweinefleisch und Milch wieder. Aber auch in Trinkwasser wurden Erreger

nachgewiesen. Eine Übertragung auf den Menschen erfolgt durch die Aufnahme kontaminierter Lebensmittel. Die Krankheitsverläufe der Yersiniose können sehr unterschiedlich sein. Diarrhoen, abdominelle Schmerzen und Febris sind häufig führende Symptome. Im Rahmen der enterokolischen chronischen Verlaufsform können zwischen symptomatischen Abschnitten Intervalle von Beschwerdefreiheit liegen, wodurch die Erkrankung einen schubweisen Verlauf imitiert.^{2,3} Die Yersiniose ist mittels Stuhlkultur und serologischen Antikörpernachweisen diagnostizierbar und einer antibiotischen Behandlung zugänglich.³

1.6.7.6 Pseudomembranöse Colitis

Im Rahmen einer langandauernden antibiotischen Therapie werden große Teile der physiologischen intestinalen Flora mit abgetötet. Die Kolonisationsresistenz des Darms geht dadurch weitgehend verloren. Die entstehenden Lücken innerhalb der Mikroflora erlauben Keimen, welche nicht in das jeweilige antibiotische Wirkspektrum fallen, die Vakanzen zu rekolonisieren. Besonders häufig geschieht dies durch das obligat anaerobe sporenbildende Stäbchenbakterium *Clostridium difficile*.¹³⁰ *C. difficile* gelangt über fäkal oralem Weg in den Darm, ist aber auch oft schon Bestandteil eines unauffälligen Mikrobioms. Im Falle einer Übersiedlung der Darmflora führt der Erreger jedoch zum Krankheitsbild der Clostridien-assoziierten Diarrhoen. Die Bakterien produzieren Exotoxine, welche die Epithelzellen der Mucosa schädigen und eine Inflammation des Kolons mit begleitenden Durchfällen verursachen.¹³¹ In der Maximalform der Krankheit bilden sich inflammationsbedingt Fibrinexsudate auf der Mucosa, die optisch kleinen Membranen ähneln. Diese mit dem Endoskop abstreifbaren Fibringebilde sind namensgebend für die pseudomembranöse Colitis.¹³² Leitsymptome sind krampfartige abdominelle Schmerzen begleitet von Diarrhoen und Febris.¹³³ Eine lebensgefährliche Komplikation ist das toxische Megakolon mit erhöhter Perforationsgefahr. Die Diagnose erfolgt in der Regel durch direkten mikrobiologischen Erregernachweis oder das *Clostridium difficile*-Toxin im Stuhl. Metronidazol, Vancomycin und Rifaximin sind therapeutisch wirksame Antibiotika, dennoch liegt die Rezidivrate insbesondere in den Risikogruppen bei 10-25 %.^{131,134}

1.6.7.7 Salmonellen-Enteritis

Es existieren über 2400 bekannte Serovare von Salmonellen. Nur circa 25 davon haben praktische Relevanz als humanpathogene Erreger. Am weitesten verbreitet ist *S. enteritidis*, Lysotyp 4, gefolgt von *S. typhimurium* DT 104. Nach der *Campylobacter*-Enteritis sind Salmonellen der zweithäufigsten Grund für Durchfallerkrankungen. Die Infektion erfolgt meist über kontaminierte Lebensmittel. Nach einer Inkubationszeit von 5-72 Stunden bilden sich die durch Endotoxine hervorgerufenen Symptome, bestehend aus starken Brechdurchfällen, abdominellen Schmerzen, Febris und Cephalgien aus. Gelegentlich können reaktive Arthritiden begleitend auftreten. Die Diagnose erfolgt über direkten Erregernachweis aus Stuhl oder Erbrochenem. Neben der symptomatischen Therapie, bestehend aus Flüssigkeitssubstitution, kann eine antibiotische Behandlung eingeleitet werden. Das Mittel der ersten Wahl ist in der Regel Ciprofloxazin.³ Eine Resistenzbestimmung wird jedoch zunehmend wichtiger, da sich bereits multiresistente Lysotypen ausbreiten.¹³⁵

1.6.7.8 Darmtuberkulose

Die Tuberkulose (TB) ist nach wie vor eine der weltweit gefährlichsten Infektionskrankheiten. Die Prävalenz in den Entwicklungsländern ist hoch, aber auch in den Industrienationen ist ein erneuter Anstieg an Fällen zu beobachten. Die Gründe hierfür könnten unter anderem in transglobaler Migration erkrankter Individuen, Drogenabusus und begleitenden Immunschwächen wie HIV liegen.¹³⁶ Der Gastrointestinaltrakt stellt in circa 11 % der Fälle einen Manifestationsort für die extrapulmonale TB dar.¹³⁷ Häufigster Erreger ist das *Mycobacterium tuberculosis*. Als Infektionsweg werden die Ingestion von Bakterien über Sputum aus einem pulmonalen Fokus oder die hämatogene Streuung angenommen. Nur noch historische Bedeutung hingegen kommt der Infektion über mit *Mycobacterium bovis* kontaminierten Milchprodukten zu.¹³⁶

Typische Symptome sind Gewichtsverlust, Febris, Diarrhoe, Hämatochezie und abdominelle Schmerzen. Palpatorisch und sonographisch können gelegentlich Konglomeratumoren und Aszites festgestellt werden. Laborchemisch liegen eine Leukozytose und CrP-Erhöhung vor. Reaktive Arthritiden, Mesenterial- oder Lymphknotenbeteiligung können mit extraintestinalen Manifestationen des MC verwechselt werden. Im weiteren Verlauf der Erkrankung können Komplikationen wie Fistelbildung, luminale

Obstruktion oder Perforationen auftreten.¹³⁸ Die Diagnose über Anzucht bioptisch gewonnenen Materials auf Kultur erweist sich als langwierig (4-6 Wochen) und wenig sensitiv, weist aber hohe Spezifität auf.¹³⁹⁻¹⁴¹ Die TB-PCR bietet eine schnellere Nachweismöglichkeit (48 Stunden), die ebenfalls über eine akzeptable Spezifität bei jedoch moderater Sensitivität verfügt.¹⁴² Dem Quantiferon-TB-Gold-Test kommt in der Diagnostik der Darmtuberkulose eine eher untergeordnete Rolle zu. Seine Durchführung ist jedoch vor der Gabe von Biologicals, wie zum Beispiel TNF- α -Inhibitoren, bei einem erstdiagnostiziertem MC anzuraten. Die Histologie kann den Beweis säurefester Stäbchen mit der Ziehl-Neelsen Färbung erbringen. Ferner kommen im Präparat Granulome zur Darstellung, welche in Abgrenzung zum MC fast immer eine verkäsende nekrotische Komponente aufweisen. Zur weiteren Differenzierung gegenüber dem MC kann der immunhistochemische Nachweis von CD73 dienen, welcher von mesenchymalen Zellen in der Peripherie des TB-Granuloms exprimiert wird.¹⁴³⁻¹⁴⁵ Die Therapie erfolgt in der Regel konservativ mittels Tuberkulostatika. In Fällen mit akut aufgetretenen Komplikationen kann eine chirurgische Intervention notwendig sein.^{146,147}

Im Falle des Crohn-Verdachts bei Patienten mit HIV als Komorbidität sollte eine intestinale Tuberkulose immer ausgeschlossen werden.¹⁴⁸

1.7 Prognose

Es gibt keine Heilung für den MC. Die Krankheit ist durch eine hohe Rezidivrate gekennzeichnet. Unter adäquater Behandlung ist die Lebenserwartung der meisten Patienten jedoch nicht eingeschränkt. Rauchverzicht wirkt sich günstig auf die Prognose im Hinblick auf Krankheitsprogression sowie das Auftreten postoperativer Rezidive aus.^{15,17}

Aufgrund der mit dem MC assoziierten Komplikationen benötigen 70-90 % aller MC-Patienten nach Erstdiagnose wenigstens eine chirurgische Intervention im Verlauf von 15 Jahren.^{3,149} Bei Befall der Ileozökalregion oder isolierter Ileitis beträgt die Operationsrate zusammen 55 % innerhalb von 10 Jahren. Im Verlauf von 20 Jahren steigt sie weiter auf circa 88 % an.^{150,151} Bei isolierter Kolitis steigt die Operationsrate dagegen nur auf rund 40 % an. Die Operationsindikationen werden in 37 % der Fälle aufgrund obstruktiver Komplikationen und in 24 % der Fälle aufgrund septisch perforierender

Komplikationen gestellt.¹¹ Je nach Ausmaß der Intervention ergeben sich häufig Folgekomplikationen, welche mit einem Verlust an Lebensqualität und Funktionalität einhergehen. So droht zum Beispiel bei wiederholten Resektionen von Darmabschnitten ein Kurzdarmsyndrom oder eine Bridenbildung als Folge des intraoperativen Weichteiltraumas.^{152,153} Ferner zeigen sich auch endoskopisch im Bereich von End-zu-End-Anastomosen nach Darmresektion bereits nach einem Jahr bei 70 % der Patienten asymptomatische aphthöse Ulzerationen. Nach drei Jahren sind diese Läsionen bereits bei 90 % der Patienten zu beobachten. Diese Veränderungen werden als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer Anastomosenstenose betrachtet.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Das relative Risiko, an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken, liegt bei circa 3 % in den ersten zehn Jahren nach Diagnosestellung und stellt eine leichte Erhöhung gegenüber der Normalbevölkerung dar.^{3,157}

1.8 Therapieoptionen

Die Therapie des Morbus Crohn erfolgt meistens interdisziplinär. Grundsätzlich lässt sich die Therapie in Remissionsinduktion und Remissionserhaltung einteilen. Auch wenn einem konservativen Therapieansatz immer der Vorzug zu geben ist, führen die zahlreichen krankheitsassoziierten Komplikationen meistens im Verlauf zu einer operativen Intervention. Daneben stehen aber auch zahlreiche interventionelle endoskopische Möglichkeiten zur Verfügung, welche heute immer öfter zum Einsatz kommen. Therapiebegleitend können aber auch verschiedene unterstützende Maßnahmen sinnvoll sein, wie zum Beispiel die Supplementierung fettlöslicher Vitamine und sonstiger Bedarfstoffe wie etwa Eisen im Falle einer Resorptionsstörung. Im Falle einer chologen Diarrhoe eignet sich Cholestyramin zur Gallensäurebindung, um einem Verlustsyndrom entgegenzuwirken. Interessanterweise liegt bei 30 % der MC-Patienten eine Laktoseintoleranz als Komorbidität vor. Diese kann mittels Eliminationsdiät behandelt werden. Im Schub ist die passagere Einnahme einer rohfasernarmen Kost von Vorteil für den Patienten. Bei hochakuten Verläufen sollte gar eine Parenteralisierung angestrebt werden.³ Bei kachektischen Patienten muss eine zusätzliche Kalorienalimentation erfolgen. In Fällen gering ausgeprägter Krankheitsaktivität kann auch eine symptomatische Therapie ausreichend sein.

Basierend auf der Theorie der Dysbiose in der Pathogenese des MC wurden einige speziell auf das intestinale Mikrobiom abzielende Therapieansätze entwickelt. So zum Beispiel wurde in mehreren Studien versucht, mittels Verabreichung probiotischer Bakterienkulturen eine höhere Remissionsstabilität zu erlangen. Allerdings sind die Studien aufgrund der fehlenden Standardisierung verwendeter Bakterienkulturen nur schwer untereinander vergleichbar. Während Hinweise eines Nutzens von probiotischer Supplementierung bei CU und Pouchitis vorliegen, zeigte sie sich bei MC bisher als wenig effektiv.^{158,159} Einen ähnlichen Ansatz bietet die in Fachkreisen kontrovers diskutierte Fäkaltransplantation. Auch hier gestaltet sich die Auswertung der aktuellen Daten mangels standardisierten Transplantatmaterials als schwierig. Eine Meta-Analyse von 2014 konnte bisher jedoch keinen eindeutigen Nutzen der Fäkaltransplantation bei MC aufzeigen.¹⁶⁰

1.8.1 Chirurgische Therapieoptionen

Eine Operationsindikation besteht bei MC im Rahmen der Komplikationen. Im Falle einer Perforation, einer Peritonitis, eines toxischen Megakolons oder endoskopisch nicht therapierbaren Blutungen ist eine sofortige operative Intervention alternativlos. Auch das Versagen einer Pharmakotherapie kann im Falle eines Ileus entzündlicher Genese eine Operation zwingend erforderlich machen.¹⁵² Neben den akuten Komplikationen gibt es weitere Indikationen, wie Abszedierungen oder komplizierte Fistelungen, die einen chirurgischen Eingriff notwendig machen können. Durch Verbesserungen der medizinischen Versorgung in den letzten 30 Jahren können viele dieser Eingriffe heute elektiv vorgenommen werden.¹⁶¹ Grundsätzlich gilt das Paradigma der darmerhaltenden Minimalchirurgie (engl. *minimal surgery*).³ Bei symptomatischen nicht entzündlichen Stenosen kann unter anderem die Resektion des betroffenen Darmsegments mit End-zu-End-Anastomosierung zum Einsatz kommen. Diese Methode kommt vor allem bei langstreckigen Stenosen zum Einsatz, die einer anderen Therapie nicht zugänglich sind. Neben dem Verlust von Darm ist ein weiterer Nachteil der Resektion die häufige Ausbildung erneuter Stenosen im Anastomosensbereich (Anastomosostenose).¹⁶² Frühere Praktiken, bei denen unter Einbezug eines Sicherheitsabstandes größere Teile gesunden Darms mitreseziert wurden, gelten heute als obsolet.¹⁶³ Im Sinne der minimalinvasiven Chirurgie kann eine Resektion von Darm, Ileozökalklappe oder Konglomeratumoren

auch laparoskopisch assistiert durchgeführt werden, da die Belastung für den Patienten deutlich geringer ist.^{11,164} Im Falle vital dringlicher Interventionen, ausgedehnter Verwachsungen, sehr stark ausgeprägtem MC-Befall, komplexer Fistelsysteme oder Malignitätsverdacht ist jedoch weiterhin der konventionelle Zugangsweg über Bauchschnitt zu erwägen.^{11,165}

Ein weiteres Verfahren zur Behandlung nichtentzündlicher MC-Stenosen stellt die Strikturoplastik dar. Diese seit den frühen 80er Jahren angewendete Methode bietet Vorteile gegenüber der klassischen Resektion mit End-zu-End-Anastomose. Die verschiedenen Techniken der Strikturoplastik zielen alle darauf ab, intestinale Stenosen möglichst darmerhaltend zu entfernen, wodurch ein Kurzdarmsyndrom vermieden werden kann. Das Prinzip beruht auf Längsinzision und Quervernähung des stenosierten Abschnitts unter Belassung der lokalen Mucosa. Die im Rahmen des MC entstandenen narbigen Stenosen befinden sich mitunter an Stellen des proximalen Dünndarms, die der interventionellen Endoskopie nicht zugänglich sind. Ferner können die MC-typischen *skip lesions* multipel und kurz hintereinander geschaltet auftreten, womit sie nur unter großem Darmverlust resezierbar wären. Diese Umstände und die guten postoperativen Ergebnisse machen die Strikturoplastik zu einer oft gewählten Therapieoption.¹⁶⁶ In Frage kommen Patienten mit kurzstreckigen narbigen Stenosen in Remission ohne abdominelle Entzündungsfoci, Fistelungen oder extraintestinale Manifestationen. Es ist dabei zweitrangig, ob es sich um eine MC-Stenose oder Anastomosenstenose handelt. Limitationen für eine Strikturoplastik stellen Stenosen über 10cm Länge dar.¹⁶⁷ Insgesamt beläuft sich die Komplikationsrate der Strikturoplastik auf 4-14 %. Die Reoperationsrate beträgt 26-57 % innerhalb von 5 Jahren und ist damit vergleichsweise hoch.^{168,169}

Eine Operation stellt im Gegensatz zur CU keinen kurativen Therapieansatz dar, sondern hat lediglich palliativen Charakter. Chirurgische Eingriffe bergen immer Risiken für den Patienten, insbesondere dann, wenn im Rahmen des Krankheitsverlaufs mit einer erhöhten OP-Last zu rechnen ist, wie es etwa bei MC der Fall ist. Insgesamt beträgt die Reoperationsrate 20-38 % nach 5 Jahren.^{11,108} Intra- oder postoperative Komplikationen können unter anderem Blutungen, septische Komplikationen, die Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms, Ausbildung von Briden oder Anastomosenstenosen sowie Fistelungen beinhalten. Einige Autoren berichten bei 9-13 % der ileocolonischen Resektionen von septischen Verläufen.^{170,171} Zusätzlich sind operative Eingriffe im Bereich

des Abdomens generell mit einer hohen Belastung für den Patienten und einem zumindest passageren Verlust an Lebensqualität behaftet.¹⁵³

1.8.2 Pharmakologische Therapieoptionen

Eine kurative Pharmakotherapie für den MC gibt es nicht. Ziel der Therapie ist die Remissionsinduktion und Erhaltung. Im Vordergrund stehen neben Aminosalicylaten Corticosteroide, Immunsuppressiva und Biologicals, die antientzündlich und/oder immunmodulatorisch wirken. Die Wahl der Medikamente orientiert sich an der Aktivität und am Befallsmuster der Krankheit. Durch den MC verursachte Komplikationen sind nur bedingt direkt medikamentös zu beeinflussen. Narbige Stenosen etwa sind einer medikamentösen Therapie nicht zugänglich. Unkomplizierte Fisteln hingegen können mit Immunsuppressiva und Antibiotika behandelt werden.

1.8.2.1 Leichte bis mäßige Entzündungsaktivität

Bei MC mit Ileozökalbefall und leichter bis mäßiger Entzündungsaktivität ist das Corticosteroid Budesonid Mittel der ersten Wahl. Hierunter gehen 51-60 % der Patienten innerhalb von 8-10 Wochen in Remission. Die Applikation erfolgt topisch, da Budesonid einem ausgeprägten *first pass* Metabolismus in der Leber unterliegt und daher nur eine geringe systemische Wirkung entfaltet. Einerseits bietet dies den Vorteil, dass mit weniger corticosteroidtypischen Nebenwirkungen zu rechnen ist, andererseits beschränkt sich die Anwendbarkeit aber auch nur auf Bereiche, die unmittelbar mit dem Medikament in Kontakt gebracht werden können. Die Applikation kann rektal (Schaum/Klysma) oder auch oral durch Retardkapseln erfolgen.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Bei Therapieversagen muss alternativ die Gabe eines systemisch wirkenden Kortikosteroids erwogen werden.

Aminosalicylate vom Typ des Mesalazin haben bei MC nur eine begrenzte Wirkung. Studien haben gezeigt, dass es der Behandlung mit Budesonid unterlegen ist.^{116,175} Eine Metaanalyse zeigte nur einen geringen Effekt zur Remissionsinduktion im Vergleich mit der Placebo-Gruppe.¹⁷⁶ Der Nutzen einer begleitenden antibiotischen Therapie gilt zum jetzigen Zeitpunkt als nicht gesichert.¹¹⁶

Mit zunehmender Entzündungsaktivität zeigen systemisch wirkende Glucokortikoide eine Überlegenheit gegenüber Budesonid. Bis zu 92 % der Patienten erreichen die Re-

mission innerhalb von 6 Wochen.¹⁷⁷ Befindet sich der Patient in einem Zustand der Mangelernährung, muss eine zusätzliche Kaloriensubstitution erfolgen. Dabei ist der Mangel an spezifischen Bedarfsstoffen zu berücksichtigen.¹⁷⁸ Häufig ist es nicht einfach, zwischen ausschließlicher Krankheitsaktivität oder einem begleitenden septischen Geschehen zu unterscheiden. Symptome wie abdominelle Abwehrspannung oder Febris und eine laborchemische Entzündungskonstellation gestalten die Differenzierung zwischen Krankheitsaktivität oder eventuell komplikationsbedingtem septischen Geschehen oft als schwierig. In diesen Fällen kann eine begleitende antibiotische Therapie sinnvoll sein. In Kombinationstherapie zum Beispiel mit Budesonid haben sie jedoch keinen zusätzlichen remissionsinduzierenden Effekt.^{116,179}

1.8.2.2 Hohe Entzündungsaktivität

Bei hoher Entzündungsaktivität ist ein schnelles Ansprechen der Behandlung von Vorteil. Mittel der 1. Wahl stellen systemische Glucocortikoide dar.¹⁷⁷ Es besteht jedoch immer die Möglichkeit eines steroidrefraktären Verlaufs. In diesen Fällen kommen die Immunsuppressiva Azathioprin oder 6-Mercaptopurin zur Anwendung, deren Wirkung jedoch erst mit einer Latenz von mehr als 2 Monaten einsetzt.¹⁸⁰ Häufig bestehen Unverträglichkeiten, weshalb alternativ die Gabe des insgesamt schwächer wirksamen Methotrexat erfolgen kann.¹⁸¹ Alternativ können bei Notwendigkeit eines raschen Wirkungseintritts oder bei mangelnder Wirkung der oben genannten Immunsuppressiva TNF- α -Inhibitoren aus der Substanzgruppe der Biologicals Anwendung finden. Vorher müssen jedoch infektiöse Komplikationen wie eine TBC sicher ausgeschlossen sein, da es sonst zu einer Exazerbation kommen kann. Die Wirkung tritt bereits innerhalb weniger Tage ein. Bei 70 % der Patienten tritt kurzfristig ein Therapieerfolg ein, der sich in Folge bei 40 % der Patienten langfristig stabilisieren lässt.^{116,182-184}

1.8.2.3 Colitis Crohn

Patienten mit Crohn Colitis profitieren von der Einnahme von Salazosulfapyridin. Dies ist ein Pro-Drug, bestehend aus Sulfapyridin und 5-Aminosalicylsäure. Der eigentlich wirksame Metabolit 5-Aminosalicylsäure kann seine therapeutische Wirkung erst nach Abspaltung von Sulfapyridin durch die bakterielle Azoreduktase im Colon entfalten. Die Therapie muss auf Grund von Nebenwirkungen jedoch in 30 % der Fälle abgebrochen werden.¹⁸⁵ Systemisch wirksame Glucocortikoide sind in der Akutbehandlung

ebenfalls indiziert.¹⁷⁷ Budesonid hat vermutlich aus Gründen der Pharmakodynamik nur eine eingeschränkte Wirksamkeit bei Patienten mit isoliertem Kolonbefall. Bei niedriger Krankheitsaktivität und Befall des proximalen (orale Gabe) oder distalen Kolons (rektale Gabe) kann es jedoch in Erwägung gezogen werden.¹⁸⁶ Für einen Vorteil durch Applikation von Budesonid-haltigen Klysmen oder Schäumen bei distalem Kolonbefall gibt es keine Daten. Es besteht jedoch zum größten Teil Konsens innerhalb der Fachkreise.¹¹⁶

1.8.2.4 Ausgedehnter Dünndarmbefall

Bei ausgedehntem Dünndarmbefall sollte die Gabe eines systemisch wirksamen Glucocortikoids erfolgen. Bei mäßiger bis schwerer Krankheitsaktivität sollte frühzeitig eine Ergänzung mit den Immunsuppressiva Azathioprin oder 6-MP begonnen werden. Bei Therapieversagen kann alternativ wieder MTX in Erwägung gezogen werden. Bei Therapieversagen bietet sich der Einsatz von TNF- α -Inhibitoren an. In Einzelfällen kann man nach sorgfältiger Abwägung die Biologicals auch vor den Immunsuppressiva einsetzen. Besonders bei Patienten mit ausgedehntem Dünndarmbefall ist mit einer Malabsorption zu rechnen.¹¹⁶

Die Langzeitfolgen des ausgedehnten Dünndarmbefalls bestehen neben der Absorptionsproblematik auch aus der Entwicklung von fibrostenotischen Darmabschnitten. Diese sind, je nach Ausmaß und Lage, nur noch durch interventionelle Endoskopie oder viszeralchirurgisch behandelbar.

1.8.2.5 Befall des Ösophagus und Magens

Bei relevanter Krankheitsaktivität im Bereich des Ösophagus sind systemisch wirkende Glucocortikoide indiziert. Bei symptomatischem gastroduodenalem Befall sollte eine Ergänzung mit PPIs erfolgen. Ferner ist die frühzeitige Gabe von Immunsuppressiva in Erwägung zu ziehen. Bei therapierefraktärem Verlauf kann eine Biological Therapie eingeleitet werden.¹¹⁶

1.8.3 Endoskopiegestützte Therapieoptionen

Bereits in den 70er Jahren konnten Ballonkatheter zur Aufdehnung von Stenosen im peripheren Gefäßsystem angewendet werden. Seitdem erfolgte die stete Weiterentwi-

ckelung insbesondere in den Bereichen der Angiologie und der Kardiologie. Auch in der Gastroenterologie sollten sich im Laufe der Jahre mehrere Einsatzbereiche für diese neue Technologie finden. Ende der 80er Jahre erschienen die ersten Veröffentlichungen bezüglich der Anwendung von Ballonkathetern zur Dilatation spezifisch von MC assoziierten Stenosen. Zunächst waren dies überwiegend Fallvorstellungen über die Aufdehnung postoperativer oder anorektaler Stenosen im unteren GIT.^{11,187,188} In den Folgejahren kam die Methode der endoskopiegestützten Dilatation von MC-Stenosen des GIT immer häufiger zur Anwendung. Hinzu kamen technische Neuerungen, wie der TTS (*engl. through the scope*) Ballonkatheter, die eine Positionierung des Katheters unter Sicht über den Arbeitskanal des Endoskops ermöglichten. Vorher verwendete Führungsdrähte mit rein radiologischer Lagekontrolle wurden damit überflüssig, was das Verfahren deutlich vereinfachte. Das Verfahren ist vergleichsweise komplikationsarm und von einer hohen technischen Erfolgsrate gekennzeichnet.¹⁸⁹⁻¹⁹⁵ Heute kann die pneumatische Dilatation mit Ausnahme der Kapselendoskopie im Grunde mit allen gängigen Endoskopietechniken kombiniert werden. Insbesondere durch die Techniken der Enteroskopie wurden Stellen des GIT der Dilatation zugänglich, welche zuvor einer chirurgischen Intervention bedurft hätten. Im Folgenden werden auch die Techniken der Enteroskopie kurz beschrieben. Aufgrund des Schwerpunktes dieser Arbeit wird die Ileokoloskopie in Dilatationsbereitschaft etwas ausführlicher besprochen.

1.8.3.1 Ösophagogastroduodenoskopie in Dilatationsbereitschaft

In Vorbereitung und Durchführung entspricht diese Methode zunächst der diagnostischen Standard Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD). Über das Gastroskop kann ein TTS Ballonkatheter an die gewünschte Position gebracht und pneumatisch dilatiert werden. Dieser Methode sind Stenosen vom Ösophagus bis ins tiefe Duodenum prinzipiell zugänglich.

1.8.3.2 Pushenteroskopie

Das Pushenteroskop hat in der Regel eine Länge von 220-250 cm und wird oral eingeführt. Mit dieser Technik ist die Dilatation von multiplen Strikturen bis ins proximale Jejunum möglich.^{196,197} Die Komplikationsrate liegt nach einer Studie von 2005 bei 1 %.¹⁹⁸

1.8.3.3 Doppelballonenteroskopie

Das Prinzip der Doppelballonenteroskopie beruht auf der Auffädung des Dünndarms auf einen über das Enteroskop gestülpten Übertubus. Hierbei werden 2 Ballons, einer an der Spitze des Enteroskops und einer an der Spitze des Übertubus wechselseitig aufgeblasen und vorgeschoben. Das Doppelballonenteroskop ist in der Regel 2 m lang und kann oral oder anal eingeführt werden. Die Kombination dieser Technik mit der Dilatation von Stenosen scheint von hoher Erfolgsrate und niedriger Komplikationsrate gekennzeichnet zu sein.^{199,200}

1.8.3.4 *Single-Balloon*-Enteroskopie

Das *Single-Balloon*-Enteroskop hat für gewöhnlich eine Länge von 2 m. Die Technik ist der der Doppelballonenteroskopie sehr ähnlich, mit Ausnahme, dass anstelle eines zweiten Ballons die flexible Spitze des Endoskops zur Fixierung benutzt wird, bis der Übertubus mit Ballon vorgeschoben werden kann. Dies macht die Technik gegenüber der Doppelballonenteroskopie deutlich leichter zu erlernen und ist weniger zeitintensiv in Vorbereitung und Durchführung.²⁰¹

1.8.3.5 Spiralenteroskopie

Die Spiralenteroskopie stellt eine relativ neue Technik in der Dünndarmendoskopie dar. Der Übertubus der aktuellen Geräte ist mit einer weichen Kunststoffhelix auf der Außenseite versehen. Über das Drehen dieser Helix erfolgt die Auffädung des Dünndarms auf das Enteroskop. Durch die Fixation des Darms am Mesenterium entsteht dabei in der Regel keine relevante Torquierung. Die Datenlage in Hinblick auf Komplikationen und bezüglich der therapeutischen Anwendung bei MC-Stenosen ist zurzeit jedoch noch spärlich.²⁰¹

1.8.3.6 Ileokoloskopie in Dilatationsbereitschaft

Patienten, die für die Dilatation von MC-Stenosen über Ileokoloskopie in Frage kommen, werden zunächst in gleicher Weise vorbereitet wie Patienten, die eine diagnostische Ileokoloskopie erhalten. Ist die Stenose mit dem Endoskop sichtbar, wird der desufflierte Ballonkatheter durch den Arbeitskanal (TTS) in Position gebracht. Dabei ist zu beachten, dass Ballonkatheter größeren Kalibers gegebenenfalls auch Arbeitskanäle mit

größerem Durchmesser benötigen. Ballonkatheter, welche in dilatiertem Zustand 18 mm erreichen, sind in der Regel problemlos über den Arbeitskanal eines Standardkoloskops vorzuschieben, dessen Durchmesser in der Regel circa 2,8 mm misst. Ballons mit einem Enddurchmesser von 25 mm benötigen bereits einen 4,2 mm messenden Arbeitskanal.^{11,202} Ist die Stenose TTS dennoch schwer zu erreichen, zum Beispiel bei Torquierung oder Knickbildung, muss unter Umständen ein Führungsdraht zur korrekten Positionierung des Ballons zur Hilfe genommen werden.^{189,203} Neben endoskopischer Sicht können auch röntgengestützte Verfahren zur Lagekontrolle des etwa 3-8 cm Länge messenden Ballonkatheters zur Anwendung kommen. Nach der korrekten Positionierung erfolgt die druckkontrollierte Befüllung des Ballons mit verdünntem röntgendichtem Kontrastmittel. In der Regel werden Drücke von 170-275 kPa appliziert. Eine Überdehnung des Ballons über den angegebenen Maximaldurchmesser hinaus ist aufgrund der unelastischen Eigenschaften des Materials nicht möglich. Bei zu hoher Druckapplikation verliert der Ballon seine strukturelle Integrität bevor der Durchmesser über das angegebene Maximalmaß hinaus expandieren könnte.¹¹ Bei Insufflation des Ballons wirken radiäre Kräfte auf die anliegende Stenose. Bezüglich der Perforationswahrscheinlichkeit ist dieses Verfahren wahrscheinlich sicherer als das Bougieren, da hierbei auch eine longitudinal wirkende Kraft auf den Darm ausgeübt wird.²⁰⁴ Ferner bilden MC-Stenosen eher circumferente Einengungen des Darmlumens aus, weshalb die radiäre Krafteinwirkung zu deren Beseitigung besonders gut geeignet ist.²⁰⁵ Die Aufdehnung gelingt in über 90 % der Fälle. Die Expansion des Ballons im anliegenden fibrostenotischen Gewebe verursacht Elongationen und Rupturen im kollagenreichen Geflecht der extrazellulären Matrix und andere Gewebstraumata. Im Rahmen eines physiologischen Vorgangs werden reaktiv lokal Chemokine ausgeschüttet, die zu Inflammation und Ödembildung führen. Es kommt zu einer komplexen Kaskade, an dessen Ende die Epithel-Mesenchym-Transition, die überschießende Produktion extrazellulärer Matrix und eine erneute Fibrosierung steht.^{11,109,206} Dieser Vorgang kann asymptomatisch verlaufen, dennoch besteht stets die Möglichkeit, dass ein dilatierter Patient eine Rezidivstenose an gleicher Stelle erleidet. Hinsichtlich des Problems der Narbenbildung wurden Studien mit kleineren Fallzahlen durchgeführt, in denen lokale Steroid- oder Immunsuppressiva-Injektionen appliziert wurden um, den physiologischen Prozess der Narbenbildung zu inhibieren.²⁰⁷⁻²⁰⁹

Der Bereich des terminalen Ileums und des Kolons sind am häufigsten von den chronischen Entzündungsreaktionen betroffen, weshalb postentzündliche Strikturen bevorzugt hier anzutreffen sind. Narbige Stenosen von einer Länge bis fünf cm sind an diesen Stellen einer endoskopischen Intervention relativ leicht zugänglich. Die Komplikationsrate scheint gering (2 % Perforationen), auch bei der Dilatation von Rezidivstenosen.¹⁹⁴ Eine Dilatation gilt als technisch erfolgreich, wenn eine symptomatische Stenose im Anschluss an die Behandlung mit dem Endoskop wieder passierbar ist. Die obstruktive Symptomatik ist danach in der Regel beseitigt, und operative Interventionen können verhindert, zumindest aber aufgeschoben werden. Es ist möglich, mehrere hintereinandergeschaltete Engstellen zu dilatieren, jedoch sollte dies sukzessive in verschiedenen Sitzungen erfolgen. Limitationen für eine Dilatation stellen von der Stenose ausgehende Fisteln oder Stenosen von mehr als 10 cm Länge dar.²⁰² Unter Berücksichtigung der bisherigen Studien kann die endoskopische Ballondilatation von MC-Stenosen am unteren GIT als sichere und erfolgversprechende Alternative zur Operation angesehen werden.^{190,192,194,202,210,211} Im Hinblick auf begleitende Pharmakotherapie oder Auswahl der Ballondurchmesser fehlt es bislang allerdings noch an einer Standardisierung. Langzeitdaten über mindestens 10 Jahre liegen nur in sehr begrenzter Zahl vor, so dass weitere Studien auf diesem Gebiet notwendig sind.¹⁵⁴

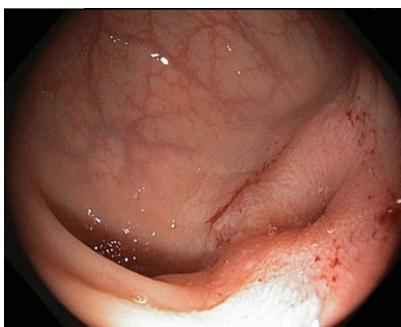


Abbildung 4 Anastomosen-Stenose im Ileum

Endoskopischer Blick auf eine Anastomosen-Stenose.

Quelle: Albertinen-Krankenhaus, Albertinen-Haus gemeinnützige GmbH; permission pending

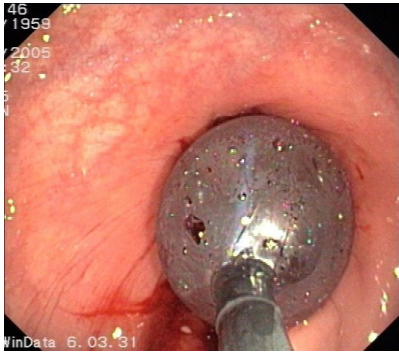


Abbildung 5 Platzierung des TTS-Ballonkatheters

Der Katheter wurde in der Mitte der Stenose platziert.

Quelle: Albertinen-Krankenhaus, Albertinen-Haus gemeinnützige GmbH; permission pending

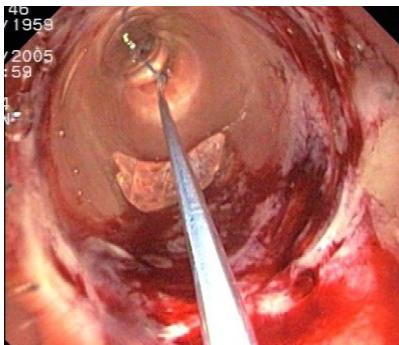


Abbildung 6 Blick in den wassergefüllten Ballonkatheter

Der Ballonkatheter wird mit isotonischer Kochsalzlösung dilatiert. Falls eine röntgengestützte Lagekontrolle erfolgen muss, kann iodhaltiges Kontrastmittel zugesetzt werden.

In der Regel werden Drücke zwischen 25 und 40 psi aufgebaut.

Quelle: Albertinen-Krankenhaus, Albertinen-Haus gemeinnützige GmbH; permission pending

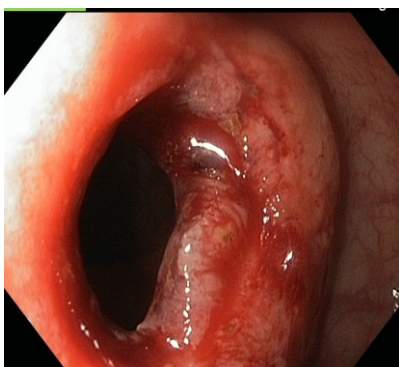


Abbildung 7 Anastomosen-Stenose nach Dilatationsbehandlung

Die Dilatation gilt als technisch erfolgreich, wenn das Endoskop den dilatierten Bereich passieren kann.

Quelle: Albertinen-Krankenhaus, Albertinen-Haus gemeinnützige GmbH; permission pending

2 Fragestellung

Chirurgische Therapieansätze für MC-Stenosen sind von erheblichen Re-Operations- und relevanten Komplikationsraten gekennzeichnet. Die endoskopische Ballondilatation kann in vielen Fällen als eine schonende therapeutische Alternativmethode angewandt werden. Bei vielen Patienten mit symptomatischen Fibrostenosen kann damit Beschwerdefreiheit erreicht werden. Neben der geringeren Belastung spricht in den vorliegenden Studien auch eine relativ geringe Komplikationsrate für diese Methode.^{202,211}

Allerdings liegen zurzeit nur wenige belastbare Langzeitstudien bezüglich der Erfolgsrate der Ballondilatation vor. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, die Erfolgs- und Komplikationsrate sowie die Redilatations- und Operationsrate über einen langen Nachbeobachtungszeitraum in einem größeren Behandlungskollektiv von MC-Patienten zu evaluieren.

Die vorliegende Studie umfasst eine deskriptive Analyse von Krankheits- und Therapieverläufen von MC-Patienten, welche mindestens eine endoskopische Ballondilatation am unteren GIT aufgrund einer krankheitsbedingten Fibrostenose erhalten haben. Anhand der erhobenen Daten sollen Aussagen über den Behandlungserfolg der Methode insbesondere im Hinblick auf die Langzeitergebnisse getroffen werden. Hierzu werden Parameter wie die Notwendigkeit für mehrfache Dilatationsbehandlungen oder nachfolgende chirurgische Interventionen untersucht. Relevante Faktoren für die Bewertung des Langzeitverlaufs sind neben der Häufigkeit auch die Zeitabstände, in denen an einer Stenose Dilatationen durchgeführt werden mussten, sowie die Häufigkeit und der Zeitrahmen, in dem operative Folgeeingriffe erfolgen mussten. Mögliche Einflussgrößen wie Alter bei der Erstdilatation, Krankheitsdauer, Beschaffenheit der Stenose und gesamt OP-Last sollen mitberücksichtigt werden. Zudem werden Komplikations- und technische Erfolgsrate der endoskopischen Ballondilatation sowie die Dynamik der Stenose-assoziierten Symptomatik vor und nach der Behandlung untersucht.

3 Material und Methoden

Die vorliegende Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von MC-Patienten dar, welche im HJK Fulda im Zeitraum von 1969 bis 2015 in Behandlung sind oder waren und im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens eine endoskopische Dilatationsbehandlung am unteren GIT erhalten haben.

3.1 Methoden

Im HJK Fulda besteht seit 2004 ein klinikinternes MC-Patientenregister, welches unter ständiger Pflege des *Case Management* steht. Die gelisteten Namen wurden mit in der HJK EDV hinterlegten Arztbriefen oder Ambulanzakten abgeglichen. Soweit möglich erfolgte die erneute Verifikation der Diagnose sowie die Aktualisierung der Kontaktdaten. Danach konnte ein telefonischer Erstkontakt mit den gelisteten Patienten erfolgen. Die Liste umfasste 441 Patienten. Die Kontaktaufnahme gelang bei 347 Patienten (441-17-47-26-4). Vier Patienten waren laut Auskunft Angehöriger verstorben und 26 Patienten verzogen. Zu 17 Patienten konnte technisch keine Verbindung unter der angegebenen Nummer hergestellt werden. Bei fünf Patienten ist im Verlauf ihrer Erkrankung eine Konversion der Diagnose von MC zu CU erfolgt. Bei 16 Patienten wurde die Diagnose einer IBD komplett revidiert. 47 konnten trotz multipler Kontaktversuche über einen Zeitraum von 6 Wochen zu verschiedenen Tageszeiten nicht erreicht werden. Somit standen für die weiterführende Befragung 326 Patienten zur Verfügung (347-16-5).

Im Rahmen des telefonischen Erstkontakts wurden neben der Diagnose auch eine stattgehabte Ballondilatation im Rahmen der Erkrankung abgefragt. War dieser Parameter positiv, war der Patient als grundsätzlich geeignet für die Analyse anzusehen. In diesem Fall wurde die Bereitschaft zur Teilnahme an einer ausgedehnteren schriftlichen Datenerhebung abgefragt. Für die schriftliche Befragung kamen 65 Patienten in Frage. 57 Patienten waren dazu bereit, acht lehnten dies bereits im Erstgespräch ab.

Die Patienten, welche sich bereit erklärten, an der Befragung teilzunehmen, bekamen einen Fragebogen samt Anschreiben und frankiertem Rückumschlag zugeschickt. Patientenbezogene Daten wurden anonymisiert und waren nur mit dem entsprechenden

Schlüssel wieder zuzuordnen. Ferner wurde Kontakt zur ostthessischen MC-Selbsthilfegruppe aufgenommen. Während eines Treffens wurden die Rahmenbedingungen und die Ziele der Datenerhebung erörtert und weitere Fragebögen samt Rückumschlägen ausgeteilt.

3.1.1 Datenerhebungsbogen zu den Langzeitergebnissen der endoskopischen Ballondilatation von Crohnstenosen am unteren GIT

Bei dem Datenerhebungsbogen handelt es sich um einen teilstandardisierten Fragebogen mit acht Abschnitten. Es wurde bewusst auf die Verwendung von Fachausdrücken verzichtet, um dem Patienten die Zugänglichkeit zu erleichtern. Zur einfacheren interindividuellen Vergleichbarkeit wurden wo es möglich war Antwortoptionen im Sinne eines *multiple-choice*-Fragebogens vorgegeben. Freitextfelder waren jedoch aufgrund der komplexen krankheitsbedingten Verlaufsmöglichkeiten unumgänglich. In einem mitgeschickten Anschreiben wurde eine Kontaktmöglichkeit hinterlegt, um eventuell auftretende Fragen schnell und effizient beantworten zu können. Im Folgenden werden die Inhalte des Fragebogens dargestellt:

- 1.) Ihr Lebensalter in Jahren:.....
- 2.) Geschlecht (zutreffendes bitte unterstreichen): m/w
- 3.) Wann wurde der Morbus Crohn zuerst bei Ihnen diagnostiziert? (MM/JJ)
.....
- 4.) Welcher Teil, oder welche Teile ihres Verdauungstraktes sind von der Erkrankung betroffen? (Bitte zutreffendes unterstreichen; Mehrfachantworten sind möglich):
 - Oberer Verdauungstrakt (Mund, Speiseröhre, Magen, Zwölffingerdarm)
 - Dünndarm
 - Endbereich des Dünndarms/ Übergang Dickdarm
 - Dickdarm

5.) Hatten sie eine Engstelle im Darm? Wenn ja in welchem Abschnitt? (Bitte Zutreffendes unterstreichen; Mehrfachantworten sind möglich.):

JA

- Oberer Verdauungstrakt (Mund, Speiseröhre, Magen, Zwölffingerdarm)
- Dünndarm
- Endbereich des Dünndarms/ Übergang Dickdarm
- Dickdarm

Zeitpunkt zu welchem die Engstelle entdeckt wurde (MM/JJ):

Welche Beschwerden hatten Sie zum Zeitpunkt der Engstelle?

(Zutreffendes bitte unterstreichen oder gegebenenfalls Freitextfeld nutzen.

Mehrfachantworten sind möglich.):

- Bauchschmerzen
- Durchfall
- Darmverschluss
-

NEIN (keine Engstelle im Darm)

6.) Wurde eine durch Morbus Crohn verursachte Engstelle in Ihrem Darm jemals endoskopisch mittels eines Ballons aufgedehnt? Wenn ja, wann und wie oft? (Bitte den ungefähren Zeitraum angeben MM/JJ.)

.....
.....

Kam es dabei zu Komplikationen? Wenn ja, erläutern Sie bitte kurz die Umstände und den Zeitraum:

.....
.....
.....

Wie waren Ihre Beschwerden nach der endoskopischen Behandlung? (Zutreffendes bitte unterstreichen.)

- Unverändert
- Verbessert
- Weitgehend verschwunden

Musste an der **gleichen** Stelle im späteren Verlauf eine Operation durchgeführt werden wegen einer erneuten Verengung? (Zutreffendes bitte unterstreichen.)

JA

NEIN

WENN JA, WANN?

7.) Wurden Sie jemals aufgrund einer durch Morbus Crohn verursachten Engstelle am Darm operiert? Wenn ja, wann und wie oft?

.....
.....

Wenn ja, in welchen Darmabschnitten? (Bitte Zutreffendes unterstreichen; Mehrfachantworten sind möglich.)

- Oberer Verdauungstrakt (Mund, Speiseröhre, Magen, Zwölffingerdarm)
- Dünndarm
- Endbereich Dünndarm/ Übergang Dickdarm
- Dickdarm

Kam es dabei zu Komplikationen? (Probleme während oder nach der Operation.)

JA

NEIN

8.) Mussten Sie nach Operation einer Engstelle am Darm später erneut an der gleichen Stelle operiert oder musste eine endoskopische Dehnung durchgeführt werden?

JA

NEIN

WENN JA, WANN:

WIE (Zutreffendes bitte unterstreichen):

- Erneute Operation
- Endoskopische Dehnung

Abschnitte eins bis vier bestehen aus Eingruppierungsfragen zu Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer und Krankheitslokalisation nach der Wien-Klassifikation.⁹⁹ Abschnitt fünf besteht aus einer dichotomen (ja/nein) Frage zur einer Stenose an einer beliebigen Stelle des GIT mit angeschlossener Eingruppierungsfrage bei positiver Antwortauswahl. Im Falle einer Negativbeantwortung der ja/nein-Frage erfolgte der Ausschluss aus der Analyse. Als weiterer Punkt werden Stenose begleitende Beschwerden abgefragt, unter welchen der Patient gegebenenfalls litt. Typische Symptome sind als vorgegebene Auswahlmöglichkeiten aufgeführt. Ergänzend wird dem Patienten ein Freitextfeld angeboten. Abschnitt sechs erfragt, ob Dilatationsbehandlungen stattgefunden haben und welchem Zeitraum diese zuzuordnen sind. Eine Verneinung dieses *Items* führt zu einem Ausschluss. Da Krankheitsverläufe mit mehreren Dilatationen nicht unüblich sind, wird dem Patienten ein Freitextfeld angeboten. Anschließend werden etwaige Komplikationen erfragt, welche im Rahmen der Behandlung aufgetreten sein könnten. Auch hier wurde bewusst ein Freitextfeld gewählt, um Raum für Ausführungen zu lassen. Im Anschluss erhält der Patient drei Auswahlmöglichkeiten zur Zuordnung seines subjektiv wahrgenommenen Beschwerdebildes nach der Behandlung. Am Ende von Abschnitt sechs wird erneut mit Hilfe eines Freitextfeldes erfragt, ob operative Interventionen an der dilatierten Stelle notwendig waren. Der Zeitraum ist hierbei von Relevanz, da sich dadurch gegebenenfalls indirekte Rückschlüsse auf den Erfolg der Behandlung ziehen lassen. Abschnitt sieben dient der Erfassung der gesamt OP-Last des Patienten sowie

OP-assoziiierter Komplikationen. Aufgrund der individuellen Verläufe wird wieder ein Freitextfeld dargeboten. Abschnitt acht erfragt die Durchführung von Rezidiv-Operationen. Die endoskopische Ballondilatation wird nochmalig abgefragt vor dem Hintergrund möglicher Anastomosenstenosen.

3.1.2 Gezielte Patientenbefragung und Recherche in der ärztlichen Dokumentation

Es ist davon auszugehen, dass Patientenbefragungen subjektiv geprägte Ergebnisse hervorbringen. Des Weiteren schränkt die häufige, aber in diesem Fall notwendige Verwendung von Freitextfeldern im Fragebogen die Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander stark ein. Krankheitseinsicht und Bildungsgrad des Patienten stellen ebenfalls Variablen dar, welche die Antworten beeinflussen können. Erschwerend kommt hinzu, dass Patienten mit langen und komplexen Krankheitsverläufen nicht selten die Übersicht über behandlungsbezogene Eckdaten verlieren, besonders wenn es um deren exakte chronologische Zuordnung geht. Aufgrund dieser inhärenten Limitationen erfolgte eine Augmentation der Daten mit Hilfe gezielter Zweitbefragungen von Patienten und/oder schriftlichen Befunden und Arztbriefen. Eine Zweitbefragung fand statt, wenn im Fragebogen missverständliche oder unvollständige Angaben gemacht wurden, oder wenn sich Widersprüche oder Lücken im Vergleich mit der ärztlichen Dokumentation ergaben. Bei Restunsicherheiten wurde mit der Erlaubnis des Patienten der behandelnde Hausarzt telefonisch kontaktiert. Neben Arztbriefen, Befunddokumenten und Operationsberichten dienten auch HJK-Ambulanzakten und in einigen Fällen externe Berichte zum Abgleich und Ergänzung der Patientenangaben. Ziel war es, ein möglichst vollständiges Bild des individuellen Krankheitsverlaufs des Betroffenen zu erhalten. Der Zeitraum der Datenerhebung erstreckte sich vom 13.10.2014 bis zum 25.03.2015.

3.1.3 Einschlusskriterien für die statistische Analyse

Die Anzahl der Individuen (n), welche der statistischen Untersuchung zugeführt werden konnten, beinhaltete ausschließlich MC-Patienten, die im Rahmen ihrer Erkrankung mindestens einer endoskopischen Ballondilatation am unteren GIT unterzogen worden waren. Als unterer GIT wurde in dieser Arbeit der Abschnitt des distalen Ileums bis zum Anus definiert. Die Dilatation durfte sowohl an postentzündlichen Strikturen als

auch an Anastomosenstenosen vorangegangener MC-bezogener Operationen erfolgt sein. Eine weitere wichtige Grundvoraussetzung war die beim Erstkontakt explizit geäußerte Einwilligung zur Teilnahme an der Analyse.

3.1.4 Definition von Langzeiterfolg

Musste über den gesamten Beobachtungszeitraum keine operative Intervention an der zuvor dilatierten Stenose vorgenommen werden, so wird dies als Langzeiterfolg definiert. Als zusätzliches Kriterium gilt die Besserung der Stenose-assoziierten Symptome nach der Dilatationsbehandlung. Re-Dilatationen an derselben Stenose stellen kein Kriterium für Misserfolg dar.

3.1.5 Frührezidive

Als Frührezidiv wurden alle Krankheitsverläufe definiert, die im Zeitraum von sechs Monaten nach technisch erfolgreicher Erst-Dilatation einer erneuten interventionellen Therapie bedurften. Hierunter fallen sowohl endoskopische als auch chirurgische Interventionsmaßnahmen. Von dieser Regel ausgenommen sind Verläufe mit Maßnahmen, die auf dem Boden einer durch die Erst-Dilatation verursachten Komplikation entstanden sind.

3.1.6 Datenaufbereitung und Untersuchungsparameter

Die aus Erhebungsbögen, Patientengesprächen und ärztlicher Dokumentation gewonnenen Daten wurden individuell aufbereitet und in tabellarischer Form zusammengefasst und organisiert. Die Aufbereitung umfasste unter anderem die Errechnung von Zeiträumen zwischen verschiedenen Ereignissen. Als Endpunkt der in der Tabelle aufgeführten Zeiträume wurde das Ende der Datenerhebungsphase definiert.

3.1.6.1 Biographische Daten

Es wurden Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer erfasst. Die Krankheitsdauer wurde anhand der Ergebnisse des Datenerhebungsbogens unter Abgleich der ärztlichen Dokumentation errechnet. Jedem Patienten, der einen Fragebogen erhielt, wurde eine individuelle Identifikationsnummer zugeordnet, um die Daten in anonymisierter Weise präsentieren zu können.

3.1.6.2 Lokalisation des MC-Befalls

Die im Datenerhebungsbogen angegebenen Antworten bezüglich der Lokalisation des Befalls wurden konform der Wien-Klassifikation von 2000 kodiert.

3.1.6.3 Lokalisation der Stenose

Die Lokalisation der Stenose wurde ebenfalls konform der Wien-Klassifikation erfasst. Innerhalb der Tabelle können aufgrund der im Rahmen dieser Arbeit gesetzten Grenzen nur Werte von L1-L3 angenommen werden.

3.1.6.4 Entität der Stenose

Bezüglich der Arten von Stenosen, die in dieser Arbeit von Relevanz sind, müssen zwei Formen unterschieden werden. Die postinflammatorische Striktur (PS) entsteht auf dem Boden eines fibrotischen Umbauprozesses, welcher durch den chronischen Entzündungsreiz vermittelt wird.¹⁰⁹ Die Anastomosenstenose (AS) stellt eine OP bezogene Komplikation dar. Ursache ist eine hypertrophe Narbenbildung im Bereich der operativ geschaffenen Anastomose, welche das Darmlumen einengt.

Die alleinige Dilatation von Anastomosenstenosen als Folge von nicht MC assoziierten viszeralchirurgischen Eingriffen sowie Tumorstenosen galt als ein Ausschlusskriterium für die weitere Analyse.

3.1.6.5 Symptome

Eine Obstruktion des unteren GIT kann eine Vielzahl an Symptomen hervorrufen. Häufige Ausprägungen sind abdominelle Schmerzen kolikartigen Charakters und Durchfälle im Sinne einer paradoxen Diarrhoe. Aber auch Übelkeit, Erbrechen, Tenesmen und meteoristische Beschwerden können begleitend auftreten. Die anhand des Erhebungsboogens gewonnenen Daten bezüglich der vom Patienten erlebten Symptomatik wurde grob in drei Kategorien zusammengefasst: Schmerzen (S), Diarrhoen (D) und obstruktive Symptomatik (O). Unter obstruktiver Symptomatik wurden verschiedene weitere obstruktionstypische Symptome wie Übelkeit und Koprostase subsummiert. Subileus-Beschwerden oder gar das Ileus-Vollbild wurden ebenfalls dieser Kategorie zugeordnet. Es wurde jedoch auch ein asymptomatischer Verlauf (A) beobachtet.

3.1.6.6 Alter bei Erst-Dilatation

Das Patientenalter zum Zeitpunkt der Erst-Dilatation wurde mit Hilfe der biographischen und prozedurbezogenen Daten errechnet.

3.1.6.7 Zeitpunkt der ersten Dilatation

Es wurde errechnet, vor wievielen Jahren die erste Dilatation stattgefunden hat. Die angegebenen Werte entsprechen der Zeitspanne von der Erst-Dilatation bis zum Ende der Datenerhebung.

3.1.6.8 Intervention nach Erst-Dilatation an gleicher Stelle

Es wurde erhoben, ob nach der Dilatation des stenotischen GIT-Segments eine erneute Intervention an derselben Stelle durchgeführt werden musste. Es wurde zwischen zwei Formen der Intervention unterschieden, der Re-Dilatation (R) und der chirurgischen Intervention (C). Im Falle eines interventionsfreien Verlaufs konnte kein Wert zugeordnet werden.

Im Falle einer prozedurbezogenen Komplikation bei einem Dilatationsversuch, welcher eine chirurgische Intervention unmittelbar nötig machte, wie beispielsweise eine Perforation wurde ebenfalls ein C zugewiesen.

3.1.6.9 Zeitraum von Erst-Dilatation zu Re-Dilatation

Anhand der zur Verfügung stehenden Daten wurde der Zeitraum zwischen der ersten Dilatation zur ersten Re-Dilatation in Jahren bestimmt. Im Falle keiner stattgefundenen Re-Dilatation konnte kein Wert zugeordnet werden. Es handelte sich jeweils explizit um dieselbe Stenose.

3.1.6.10 Zeitraum von Re-Dilatation zu weiteren Dilatationen

Der Zeitraum in Jahren zwischen der ersten Re-Dilatation und einer erneuten Dilatation wurde ebenfalls erfasst. Im Falle keiner stattgefundenen Re-Dilatation oder dritten Dilatation konnte kein Wert zugeordnet werden. In dieser Rubrik wurden lediglich die Zeitabstände zwischen verschiedenen Dilatationsbehandlungen aufgeführt. Wenn anhand der vorliegenden Daten nicht nachvollziehbar war, ob es sich um dieselbe Stenose wie

zum Zeitpunkt der Erst- und Zweit-Dilatation handelte, wurde dies in der Auswertung dementsprechend kenntlich gemacht.

3.1.6.11 Gesamtanzahl der Dilatationen

Anhand der gewonnenen Daten wurde die Gesamtzahl an durchgeführten Dilatationen für jeden Patienten erfasst. Hierbei wurden sowohl technisch erfolgreiche als auch nicht erfolgreiche und komplikationsbehaftete Dilatationen mit eingeschlossen.

Eine Dilatation galt per Definition als technisch erfolgreich, wenn im Anschluss die problemlose Passage des Endoskops über den vormals stenotischen Darmabschnitt gelang. Für den Fall einer Mehrfachdilatation, was der Durchführung mehrerer Dilatationsbehandlungen im Verlauf einer einzelnen Sitzung entspricht, wurde jeder einzelne Dilatationsvorgang innerhalb dieser Sitzung mitberücksichtigt.

3.1.6.12 Zeitraum von Erstdiagnose der Stenose zur ersten Dilatation

Für jeden Patienten wurde der Zeitraum von der ED der Stenose bis zur ersten Dilatation derselben in Jahren errechnet.

3.1.6.13 Beschwerdebild nach der ersten Dilatation

Dieser Parameter beschreibt das subjektive Erleben des Patienten bezüglich seines Befindens vor und nach Dilatation. Innerhalb der Tabelle wurde mittels des binären Zahlensystems zwischen zwei Zuständen unterschieden: keine Besserung (0) und Besserung (1). Eine Verschlechterung des Zustandes zum Beispiel durch das Auftreten prozedurbezogener Komplikationen wurde ebenfalls der Kategorie 0 zugeordnet.

3.1.6.14 Dilatationsbezogene Komplikationen

Wie bei fast jeder ärztlichen Intervention können auch im Rahmen einer endoskopischen Ballondilatation Komplikationen auftreten. Als Komplikation wird ein unerwünschtes sekundäres Ereignis definiert, durch welches sich der Patientenzustand verschlechtert oder der Krankheitsverlauf ungünstig beeinflusst wird. Werden diese Ereignisse unmittelbar durch das ärztliche Handeln verursacht, bezeichnet man diese als *iatrogen*. Das Komplikationsspektrum der Ballondilatation umfasst im Wesentlichen Blutungen und Perforationen, aus denen sich weitere ernste therapiebedürftige Zustände wie ein hypovolämer Schock oder eine Peritonitis ergeben können. Die nicht seltenen

Körpertemperaturerhöhungen nach Ballondilatationen am unteren GIT werden nicht als Komplikation gewertet, wenn sich aus ihnen keine therapeutische Konsequenz ergibt und sie im Verlauf spontan sistieren.

Das Patientenkollektiv, welches im Rahmen dieser Studie untersucht wurde, wurde zu prozedurbezogenen Komplikationen befragt. Da der Terminus Komplikation für den Laien möglicherweise missverständlich ist, folgte auch hier der Abgleich mit der ärztlichen Dokumentation. Traten keine Komplikationen auf, wurde dem Patienten der Wert 0 zugewiesen. Im Falle einer Komplikation erhielt der Patient den Wert 1. Theoretisch sind auch höhere Werte möglich, wenn im Verlauf weiterer Sitzungen weitere Komplikationen aufgetreten wären.

3.1.6.15 Zeitraum von Dilatation zu OP

Es wurde der Zeitraum in Jahren errechnet, welcher von der letzten Dilatation an einer definierten Stenose bis zu einer operativen Intervention an derselben Stelle verging, falls ein derartiges Ereignis stattgefunden hat.

3.1.6.16 OP-bezogene Komplikationen

Auch im Falle einer stattgehabten OP wurde das Auftreten von Komplikationen miterfasst. Bei chirurgiebezogenen Komplikationen kann man zwischen Früh- und Spät komplikationen unterscheiden. Es wurden nur Ereignisse in die Analyse miteinbezogen, welche mit MC-assoziierten Eingriffen in Zusammenhang stehen. Das Spektrum der möglichen Frühkomplikationen umfasst unter anderem Blutungen, Perforationen, Anastomoseninsuffizienzen, septische Verläufe unter denen Peritonitiden und Abszedierungen mit oder ohne Sepsis subsummiert werden sowie Wundheilungsstörungen und Wunddehiszenzen. Briden und pathologische Narbenbildung entstehen jedoch erst im späteren Verlauf auf dem Boden der durch die OP gesetzten Reize und sind daher als Spät komplikation definiert. Besonders eine überschießende Narbenbildung spielt eine wichtige Rolle bei der Ausbildung von Anastomosenstenosen, welche postoperative Spät komplikationen darstellen, sofern sie symptomatisch sind.²¹² Konnten Fistelbildungen einer OP kausal zugeordnet werden, wurden diese ebenfalls als Komplikation gewertet.

In der tabellarischen Übersicht wurden Früh- und Spätkomplikationen zusammengefasst und absoluten Zahlenwerten zugeteilt. Beispielsweise kann einem Patienten ein Wert von höher als 1 zukommen, wenn es ersichtlich ist, dass die Komplikationen im Rahmen unterschiedlicher Operationen unabhängig voneinander auftraten. Wenn jedoch zu mehreren Zeitpunkten in OP-Berichten oder Arztbriefen beispielsweise Briden dokumentiert wurden, erfolgte keine Addition, da es sich um eine im Zweifel dauerhafte OP bezogene Komplikation handelte, welche möglicherweise Folge einer vorangegangenen OP war.²¹³ Im Falle keiner stattgehabten Intervention kann folglich auch kein Wert zugeordnet werden.

3.1.6.17 Morbus-Crohn-bezogene OPs insgesamt

Die Anzahl aller stattgehabter MC-bezogenen OPs wurde erfasst, um einen Überblick über die OP-Last des einzelnen Patienten zu erhalten.

3.1.6.18 Appendektomie

Als weiterer Parameter wurden Appendektomien miterfasst. Patienten mit stattgehabter Appendektomie wurde eine 1 zugewiesen, hatte bisher keine Appendektomie stattgefunden, erhielt der Patient den Wert 0.

3.1.7 Tabellarische Organisation der patientenbezogenen Information

Im Folgenden werden die gemessenen Parameter mit den Ihnen zugeteilten Werten zusammengefasst und kurz mit Hilfe einer Beispieltabelle dargestellt:

| | |
|---|---|
| n | 1-∞ |
| Patientenidentifikationsnummer | 1-∞ |
| Alter | 1-∞ in Jahren |
| Geschlecht | m (männlich); w (weiblich) |
| Krankheitsdauer | 1-∞ in Jahren |
| Lokalisation nach Wien-Klassifikation | L1 (terminales Ileum); L2 (Kolon); L3 (Ileokolon); L4 (oberer GIT) |
| Lokalisation der Stenose | L1 (terminales Ileum); L2 (Kolon); L3 (Ileokolon); L4 (oberer GIT) |
| Entität der Stenose | PS (Postinflammatorische Striktur); AS (Anastomosenstenose) |
| Symptome | S (Schmerz); D (Diarrhoen); O (obstruktive Symptomatik); A (asymptomatisch) |
| Alter bei 1. Dilatation | 1-∞ in Jahren |
| Zeitpunkt der Erstdilatation | 0-∞ in Jahren |
| Intervention nach 1. Dilatation | R (Re-Dilatation); C (chirurgische Intervention); na (keine Intervention) |
| Zeitraum von Erstdilatation zu Re-Dilatation | 0-∞ in Jahren; na (kein Wert) |
| Zeitraum von Re-Dilatation zu weiteren Dilatationen | 0-∞ in Jahren; na (kein Wert); Mehrfachangaben möglich |
| Dilatationen gesamt | 1-∞ |
| Zeitraum von ED Stenose zu Dilatation | 0-∞ in Jahren |
| Beschwerdebild nach 1. Dilatation | 0 (keine Besserung); 1 (Besserung) |
| Dilatationsbezogene Komplikationen | 0-∞; na (kein Wert) |
| Zeitraum von Dilatation zu OP (an gleicher Stelle) | 0-∞ in Jahren; na (kein Wert) |
| OP bezogene Komplikationen | 0-∞; na (kein Wert) |
| Crohn Bezogene Ops gesamt | 0-∞ |
| Appendektomie | 0 (keine Appendektomie); 1 (stattgehabte Appendektomie) |

Tabelle 1 Übersichtstabelle

In der linken Zeile befinden sich Stichprobennummer (n), Patientenidentifikationsnummer und die zu erfassenden Parameter. In der rechten Zeile befinden sich die möglichen Werte, die einem Parameter theoretisch zugeordnet werden können.

3.1.8 Zusätzlich erfasste Parameter und Limitationen der Erhebung zeitbezogener Daten

Bei der Gewinnung der Rohdaten wurden ferner das Alter bei ED des MC, die Art der OP- und dilatationsbezogenen Komplikationen, technischer Erfolg sowie Art der stattgehabten Operationen dokumentiert, um ein vollständigeres Bild jedes einzelnen Patienten zu erhalten. Die Datendichte bezüglich der verwendeten Ballondurchmesser und der Länge der Stenosen war lückenhaft, so dass eine aussagekräftige Auswertung nicht erfolgen konnte. Evidente Limitationen der zeitbezogenen Parameter liegen in den häufig

fehlenden Patientenangaben zu Tag und Monat. Genaue zeitbezogene Daten zurückliegender Ereignisse waren den Patienten häufig nicht erinnerlich und auch in der Dokumentation oft nur lückenhaft erfasst, was eine genaue Rekonstruktion erschwerte. Zur Errechnung der für diese Untersuchung relevanten Zeiträume wurde sich daher auf die Jahres- und Monatsangaben beschränkt, sofern diese vorhanden waren. Wichtige zeitbezogene Parameter der Erhebung stellen die ED des MC, die ED der Crohn-assoziierten Stenose sowie die Zeitangaben bezüglich der Dilatationsbehandlungen und OPs dar. Von 202 zeitbezogenen Angaben ließen sich bei insgesamt 53 Angaben keine Monate zuordnen. Dies entspricht 26,24 % aller Angaben. In einem Fall fehlt eine gesamte Zeitangabe inklusive Jahr, was 0,5 % entspricht. Lückenlose Angaben zu Monat und Jahr liegen zu 65,96 % bei der MC-Erstdiagnose, zu 63,82 % der ED der MC-Stenose, zu 92,32 % zur ersten operativen Intervention nach Dilatation an gleicher Stelle und zu 87,37 % der stattgehabten Dilatationsbehandlungen vor.

3.1.9 Statistische Analyse

Zur deskriptiven Analyse des Patientenkollektivs wurden absolute und relative Häufigkeiten berechnet. Statistische Ausreißer wurden bei der Errechnung des arithmetischen Mittels nach der Methode Winsors gestutzt und entsprechend kenntlich gemacht.

3.2 Material

Wie bereits unter dem Kapitel Methodik dargestellt, wurden die Rohdaten mittels Fragebogen, ärztlicher Dokumentation und Patientengespräch einer ausgewählten Population erhoben. Es folgte die beschriebene Aufbereitung und tabellarische Organisation. Während die ärztliche Dokumentation als optionale supplementäre Informationsquelle betrachtet wurde, war der Datenerhebungsbogen eine mandatorische Komponente zur Erstellung eines Datensatzes. 57 Patienten erhielten einen Fragebogen, von 47 Patienten erfolgte eine Rückmeldung. Das entspricht einer initialen Ausschöpfungsquote von 82,46 %. Zwei Datensätze stammten aus anonymer Quelle im Rahmen der Kontaktaufnahme mit der lokalen MC-Selbsthilfegruppe. Direkte Patientengespräche und Einsicht in die ärztliche Dokumentation konnten in diesen Fällen also nicht erfolgen. Demnach lagen 49 Fragebögen zur Auswertung vor. Zwei Patienten mussten nachträglich aus der Analyse ausgeschlossen werden. In einem Fall waren behandlungsbezogene Ereignisse

bei fehlender ärztlicher Dokumentation trotz Patientengespräch nicht sicher rekonstruierbar, im anderen Fall war eine Dilatation zwar geplant, aber nicht durchgeführt worden. Insgesamt lagen also 47 Datensätze zur Analyse vor. Der vollständige Antwortausfall (*unit non response*) unter Ausschluss der Patienten aus der MC-Selbsthilfegruppe liegt demnach bei 17,5 %. 21 aller zurückerhaltenen Datenerhebungsbögen wiesen einen partiellen Antwortausfall auf, was 44,7 % entspricht. In 20 Fällen folgte eine gezielte telefonische Zweitbefragung unter Abgleich mit der ärztlichen Dokumentation. Auf diese Weise konnten nachträglich 95,2 % der lückenhaften Datenerhebungsbögen bis zur Vollständigkeit ergänzt werden, was 97,9 % aller Items entspricht. Lediglich ein Item eines Fragebogens einer anonymen Zuschrift bezüglich der ED einer durch MC verursachten Stenose blieb unbeantwortet. In 5 Fällen konnte keine Einsicht in die ärztliche Dokumentation erfolgen, was 10,6 % entspricht. Im Folgenden sind die aufgearbeiteten Patientendaten tabellarisch organisiert dargestellt:

| n | Patientenidentifikationsnummer | Alter | Geschlecht | Krankheitsdauer | Lokalisation nach Wien-Klassifikation | Lokalisation der Stenose | Entität der Stenose | Symptome | Alter bei 1. Dilatation | Zeitpunkt der Erstdilatation | Intervention nach 1. Dilatation | Zeitraum von Erstdilatation zu Re-Dilatation | Zeitraum von Re-Dilatation zu weiteren Dilatationen | Dilatationen gesamt | Zeitraum von ED Stenose zu Dilatation | Beschwerdebild nach 1. Dilatation | Dilatationsbezogene Komplikationen | Zeitraum von Dilatation zu OP (an gleicher Stelle) | OP bezogene Komplikationen | Verlaufs-OP | Crohn Bezogene Ops gesamt | Appendektomie | |
|----|--------------------------------|-------|------------|-----------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------|----------|-------------------------|------------------------------|---------------------------------|--|---|---------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|----------------------------|-------------|---------------------------|---------------|---|
| 1 | 18 | 31 m | | 12,17 | L1;L2 | L2 | PS | S,O | 27 | 4,25 R | | 0,58 na | | 2 | 2,83 | 1 | 0 | 0,33 | 2 | 1 | 3 | 1 | |
| 2 | 45 | 52 m | | 25 | L1;L2 | L1 | AS | O | 41 | 11 R | | 4 na | | 2 | 14 | 0 | 0 na | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 3 | 51 | 39 w | | 16,33 | L2 | L2 | PS | S | 31 | 4,75 na | na | na | | 1 | 2 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 0 | | |
| 4 | 43 | 30 w | | 14,75 | L1;L2 | L1 | PS | S | 18 | 12,67 R | | 0,25 na | | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 4 | 0 | |
| 5 | 34 | 33 m | | 16 | L1 | L1 | PS | S | 29 | 4,33 na | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 1 | | |
| 6 | 42 | 27 w | | 13 | L1 | L1 | PS | S | 17 | 10 na | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 na | 0 | 0 | 1 | 1 | | |
| 7 | 56 | 48 m | | 20 | L1;L2 | L1 | AS | S | 38 | 10 na | na | na | | 1 | 10 | 1 | 0 na | 1 | 0 | 1 | 0 | | |
| 8 | 39 | 48 w | | 28,5 | L1 | L1 | AS | S,O | 22 | 17 R | | 3,4,4 | | 4 | 0 | 1 | 0 na | 2 | 0 | 1 | 1 | | |
| 9 | 60 | 48 w | | 33 | L1 | L1 | PS | S | 47 | 1 R | | 0,67 na | | 0 | ? | 0 | 0 na | na | na | 0 | 0 | | |
| 10 | 61 | 56 w | | 34,67 | L1 | L1 | PS | S | 51 | 4,75 R | | 2 na | | 2 | 0,58 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 0 | | |
| 11 | 12 | 28 w | | 11,5 | L1;L4 | L1 | PS | S,O | 23 | 4,83 na | na | na | | 1 | 0,5 | 1 | 0 na | 0 | 0 | 1 | 0 | | |
| 12 | 4 | 66 w | | 29 | L1 | L1 | AS | S | 58 | 7,67 na | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 na | 1 | 0 | 3 | 1 | | |
| 13 | 40 | 57 m | | 12,58 | L2 | L2 | PS | S | 48 | 8,33 na | na | na | | 1 | 0,08 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 0 | | |
| 14 | 1 | 44 w | | 3,17 | L2 | L2 | PS | S,O | 42 | 1,67 R | | 0,17 0,42 | | 3 | 0,08 | 1 | 0 na | 1 | 0 | 2 | 0 | | |
| 15 | 16 | 80 m | | 33 | L3 | L3 | AS | D | 71 | 9,08 R | | 0,58 0,92 | | 3 | 0 | 0 | 1 | 0,08 | 2 | 0 | 3 | 0 | |
| 16 | 47 | 44 m | | 25,83 | L1 | L1 | AS | O | 33 | 11 C | na | na | | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 4 | 1 | 3 | 0 | |
| 17 | 53 | 57 m | | 46 | L2 | L2 | PS | D | 36 | 21 C | na | na | | 1 | 5 | 0 | 0 | 4 | 0 | na | 1 | 0 | |
| 18 | 31 | 63 w | | 42 | L1;L2 | L2 | AS | S | 49 | 13,67 R | | 4 na | | 2 | 6 | 1 | 0 | 4 | 2 | 1 | 4 | 0 | |
| 19 | 45 | 43 m | | 10,58 | L1 | L1 | PS | S,O | 33 | 10,25 na | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 0 | | |
| 20 | 11 | 62 w | | 14,42 | L1;L2 | L1 | AS | S | 52 | 10 na | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 na | 1 | 1 | 2 | 0 | | |
| 21 | 49 | 55 w | | 35 | L1 | L1 | AS | S | 37 | 18 R | | 1 na | | 2 | 0 | 1 | 0 na | 1 | 1 | 3 | 0 | | |
| 22 | 46 | 52 w | | 26 | L1;L2 | L1 | AS | S,O | 46 | 6,08 C | na | na | | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 3 | 0 | |
| 23 | 50 | 62 w | | 27 | L1 | L1 | AS | S | 58 | 3,83 C | na | na | | 1 | 0 | 0 | 0,25 | 2 | 0 | 2 | 1 | | |
| 24 | 29 | 69 w | | 18,33 | L1;L4 | L1 | AS | S | 55 | 14,08 R | | 4 3,08;3,5 | | 4 | 5,25 | 1 | 0 na | 2 | 1 | 3 | 0 | | |
| 25 | 10 | 40 m | | 21,75 | L1 | L1 | PS | S,D | 25 | 15 C | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | na | 1 | 0 | |
| 26 | 28 | 66 w | | 15,92 | L1;L2 | L1 | PS | A | 64 | 2,42 R | | 0 na | | 2 | 0,33 | 0 | 0 na | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 27 | 30 | 40 w | | 18,58 | L1 | L1 | AS | S,D | 23 | 16,92 C | | 6 na | | 1 | 0 | 1 | 0 | 6 | 2 | 1 | 3 | 0 | |
| 28 | 25 | 56 w | | 33,75 | L1 | L1 | AS | D | 41 | 14,58 R | | 4,92 0;0,08;4,25 | | 10 | 11 | 1 | 0 na | 1 | 0 | 6 | 0 | 0 | |
| 29 | 23 | 54 w | | 30 | L2 | L2 | PS | S | 52 | 1,75 C | na | na | | 1 | 13 | 1 | 0 | 0,5 | 0 | 0 | 5 | 1 | |
| 30 | 6 | 49 m | | 29,67 | L1 | L1 | AS | O | 32 | 16,33 na | na | na | | 1 | 11,42 | 1 | 0 na | 3 | 1 | 3 | 0 | | |
| 31 | 5 | 36 w | | 7,75 | L1 | L1 | PS | S | 28 | 7,67 R | | 1,33 1 | | 3 | 0,08 | 0 | 0 | 0,33 | 1 | na | 1 | 1 | |
| 32 | 2 | 51 w | | 15,17 | L1 | L1 | AS | S,D | 41 | 10,5 C | | 4,5 2,42 | | 3 | 0 | 0 | 0 | 0,08 | 2 | 0 | 4 | 0 | |
| 33 | 8 | 49 w | | 19,42 | L1 | L1 | AS | S | 38 | 10,42 C | | 0,17 3,75;0,75 | | 4 | 0,8 | 1 | 1 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | |
| 34 | 19 | 55 m | | 38 | L1 | L1 | AS | S,O | 53 | 15 R | | 2 1,1 | | 4 | 10 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 4 | 0 | |
| 35 | 17 | 46 w | | 25,5 | L1 | L1 | AS | S,O | 41 | 4,58 R | | 2,08 na | | 2 | 12,92 | 1 | 0 | 0,17 | 2 | 0 | 2 | 1 | |
| 36 | 3 | 39 m | | 24,17 | L3 | L3 | PS | S,D | 22 | 17 C | na | na | | 2 | 5,08 | 1 | 0 | 3,08 | 1 | 0 | 2 | 1 | |
| 37 | 14 | 42 w | | 15,42 | L1 | L1 | AS | S,O | 35 | 6,92 R | | 5,08 1,92;2,08 | | 6 | 2,5 | 1 | 0 na | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| 38 | 7 | 48 m | | 28,67 | L2 | L2 | AS | S | 41 | 7 R | | 1,25 na | | 2 | 21,67 | 0 | 0 na | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | |
| 39 | 15 | 59 m | | 11 | L1 | L1 | PS | S,O | 51 | 8,08 R | | 0,75 0,08 | | 3 | 0 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 0 | 0 | |
| 40 | 35 | 63 m | | 14,92 | L1 | L1 | AS | S,O | 54 | 8,67 na | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 na | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 41 | 32 | 42 m | | 21 | L1 | L1 | PS | S | 27 | 15,17 C | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 | 1 | 5 | 0 | |
| 42 | 13 | 62 w | | 16,53 | L2 | L2 | PS | S,D | 49 | 16,08 C | | 10,33 na | | 5 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 1 | 3 | 0 | |
| 43 | 58 | 62 w | | 33 | L3 | L2 | PS | S | 37 | 25 C | | 10 na | | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | |
| 44 | 55 | 42 w | | 13,33 | L1;L2 | L1 | PS | S,D | 32 | 10,25 na | na | na | | 1 | 0 | 1 | 0 na | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | |
| 45 | 52 | 53 m | | 24,83 | L3 | L3 | PS | S,D | 29 | 24 R | | 14 na | | 2 | 1 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 0 | 0 | |
| 46 | 38 | 48 w | | 26 | L1 | L1 | AS | S,D | 41 | 7 R | | 4 na | | 2 | 10 | 1 | 0 na | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | |
| 47 | 26 | 39 w | | 22,33 | L2 | L2 | PS | S,D | 21 | 17,92 R | | 7,25 na | | 3 | 0 | 1 | 0 na | na | na | 0 | 0 | 0 | |

Tabelle 2 Patientendaten

Tabellarische Zusammenfassung der Patientendaten. Erläuterungen zu den zugeordneten Werten finden sich in Tabelle 1.

4 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Eigenschaften der Grundgesamtheit mittels deskriptiver Statistik dargestellt. Zu diesem Zweck erfolgt wiederholt die Unterteilung in verschiedene Subgruppen, damit unterschiedliche Merkmale der Gesamtpopulation analysiert werden können. Ein Individuum kann je nach untersuchtem Merkmal mehreren Subgruppen zugeordnet sein. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich im arithmetischen Mittel über 10,59 Jahre mit Maximum bei 25, Minimum bei einem und Median bei zehn Jahren ($SD = 5,77$).

4.1 Deskriptive Analyse genereller Patientencharakteristika

Insgesamt lagen Datensätze von 47 Patienten zur Auswertung vor. Die Geschlechterverteilung im Patientenkollektiv lag bei 29 weiblichen (61,7 %) und 18 männlichen (38,3 %) Individuen im Alter zwischen 27 und 80 Jahren.

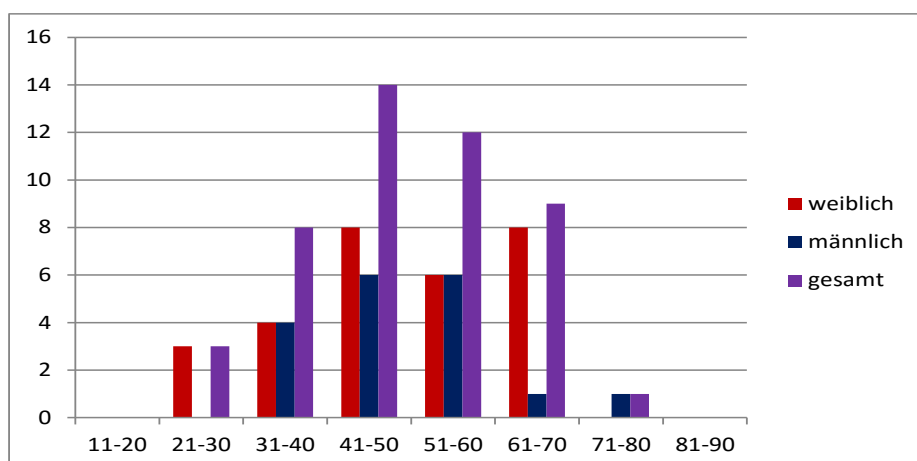


Abbildung 8 Altersverteilung innerhalb des Patientenkollektivs

Altersverteilung des Patientenkollektivs. X-Achse: Altersbereiche in Jahren; Y-Achse Anzahl an Individuen.

Das arithmetische Mittel des Lebensalters betrug 49,68 Jahre bei einem Median von 49 Jahren ($SD = 11,48$). In der weiblichen Gruppe betrug das durchschnittliche Lebensalter 49,72 und in der männlichen 49,61 Jahre. Die Spanne der bisherigen Krankheitsdauer reichte von 3,17 bis 46 Jahren. Im Mittel betrug sie 22,44 Jahre bei einem Median von 21,75 Jahren ($SD = 9,34$).

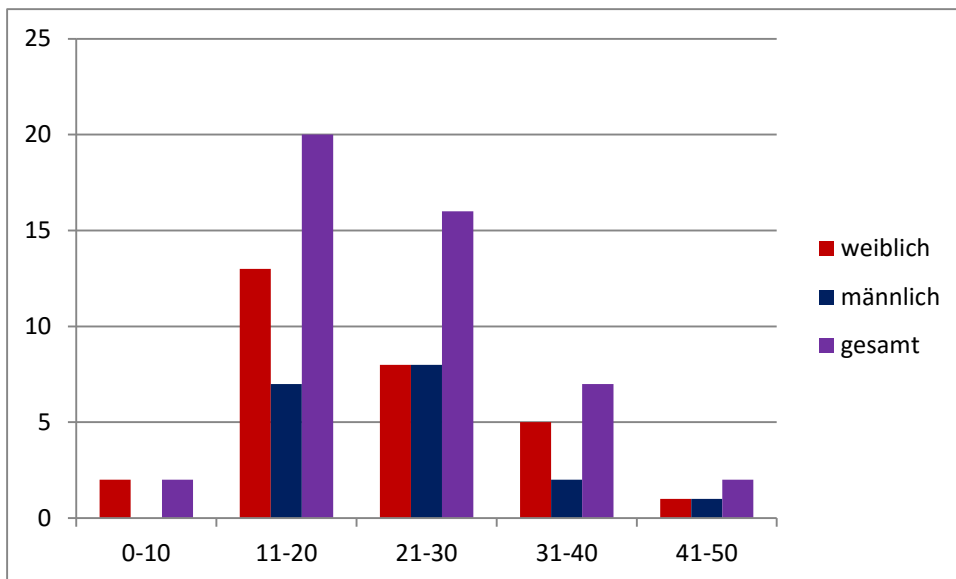


Abbildung 9 Krankheitsdauer

Krankheitsdauer in Jahren. X-Achse: Zeiträume der Krankheitsdauer; Y-Achse: Anzahl an Individuen.

Das Lebensalter bei Erstdiagnose des MC lag im arithmetischen Mittel bei 27,24 Jahren mit einem Maximum bei 50,67, einem Minimum bei 11 und einem Median bei 22,65 Jahren (SD = 11,2). 28 Patienten erhielten die Diagnose MC zwischen dem 20. und 42. Lebensjahr, was 59,6 % des Gesamtkollektivs entspricht. Davon wurden die meisten Patienten (23) zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erstdiagnostiziert. 23,4 % (11) erkrankten bereits vor Vollendung des 19. Lebensjahres. Bei 17 % (8) der Patienten erfolgte die ED vom 43. bis 52. Lebensjahr.

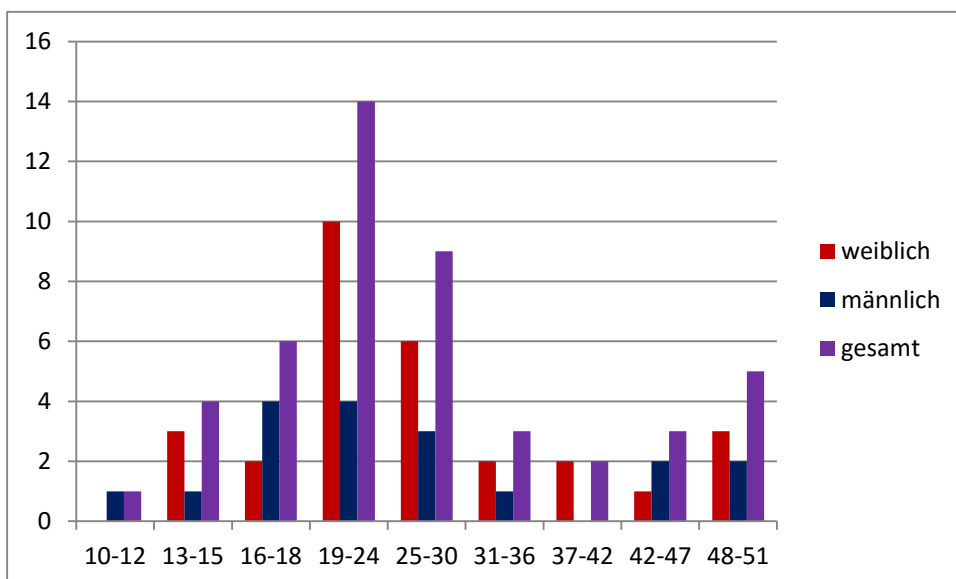


Abbildung 10 Patientenalter bei ED MC

X-Achse: Altersbereich in Lebensjahren; Y-Achse: Anzahl an Individuen

Die Lokalisationen des MC-Befalls entfielen in 51,1 % (24) der Fälle auf das terminale Ileum, in 17 % (8) auf das Kolon und in 8,5 % (4) auf das Ileokolon. In 23,4 % (11) lag ein Mischbefall vor, wovon in 2 Fällen der obere GIT mitbetroffen war.

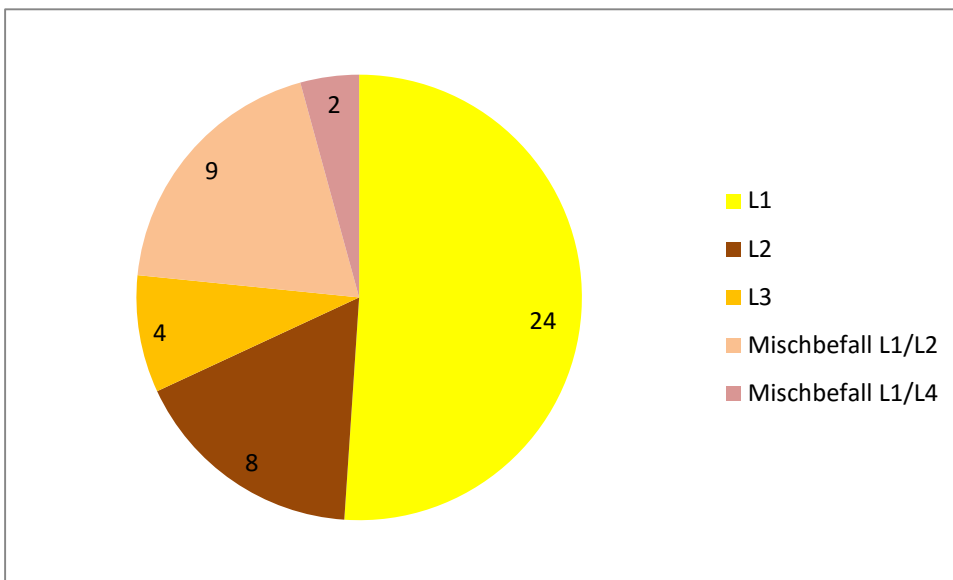


Abbildung 11 Lokalisation des MC-Befalls nach Wien-Klassifikation

L1: terminales Ileum; L2: Kolon; L3: Ileokolon; L4: oberer GIT

4.2 Deskriptive Analyse Stenose-bezogener Merkmale

Die Stenoselokalisation bei Erst- und Re-Dilatation entfiel bei 70,2 % der Fälle auf das terminale Ileum, bei 23,4 % auf das Kolon und bei 6,4 % auf das Ileokolon. Bezogen auf die Stenose-Entität handelte es sich in 51 % (53) der Fälle um postinflammatorische Strikturen und in 49 % (50) der Fälle um Anastomosenstenosen.

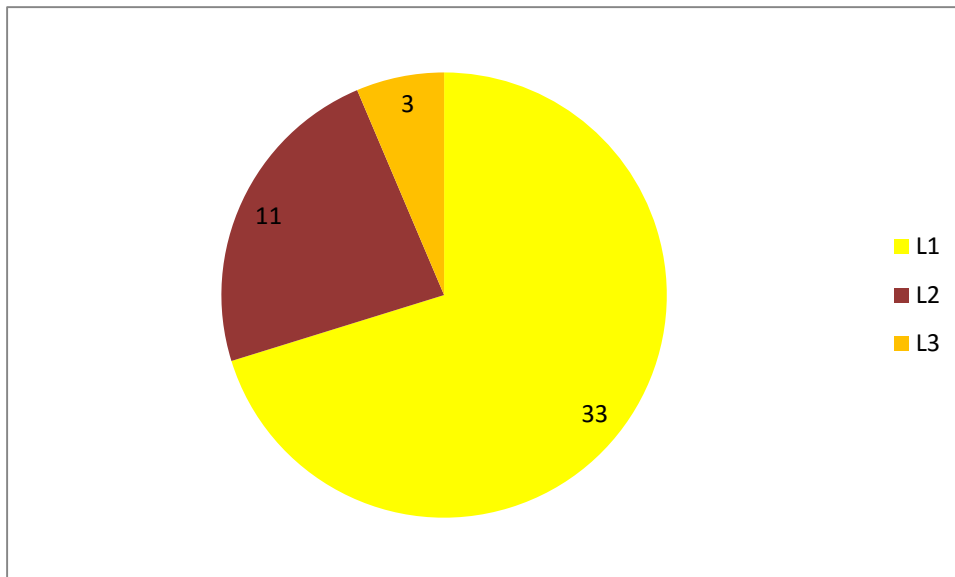


Abbildung 12 Lokalisation der Crohn-Stenose nach Wien-Klassifikation

L1: terminales Ileum; L2: Kolon; L3: Ileokolon

Als dominantes Symptom, welches im Rahmen der Stenose auftrat, wurden Schmerzen angegeben. Bei 20 Patienten stellten Schmerzen das einzige Symptom dar, während es bei 20 weiteren Patienten in Verbindung entweder mit Diarrhoen oder einer obstruktiven Symptomatik einherging. Drei Patienten wiesen im Rahmen der Stenose als alleiniges Symptom Diarrhoen und drei weitere Patienten eine obstruktive Symptomatik auf. Lediglich ein Patient gab an, asymptomatisch gewesen zu sein. Somit litten 85,1 % aller Patienten im Rahmen der MC-assoziierten Stenose alleinig oder in Kombination an dem Symptom Schmerz. Eine Besserung der Symptome nach der endoskopischen Behandlung war bei 74,47 % (35) der Patienten zu verzeichnen.

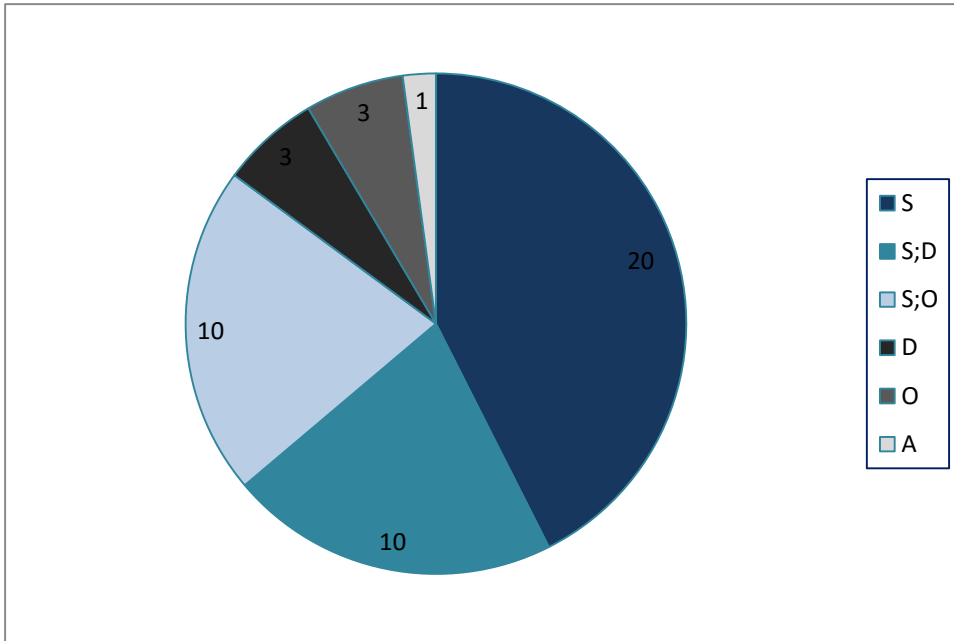


Abbildung 13 Symptomausprägung im Rahmen der Stenose

S: Schmerzen; S;D: Schmerzen und Diarrhoen; S;O: Schmerzen und obstruktive Symptome; D: Diarrhoen; O: obstruktive Symptome; A: asymptomatisch

4.3 Deskriptive Analyse operationsbezogener Parameter

Die MC-bezogene Gesamt-OP-Last des untersuchten Patientenkollektivs betrug insgesamt 91 Operationen. Dies entspricht im arithmetischen Mittel 1,94 Operationen pro Patient mit Maximum bei 6, Minima bei 0 und Median bei 2 Eingriffen (SD = 1,54).

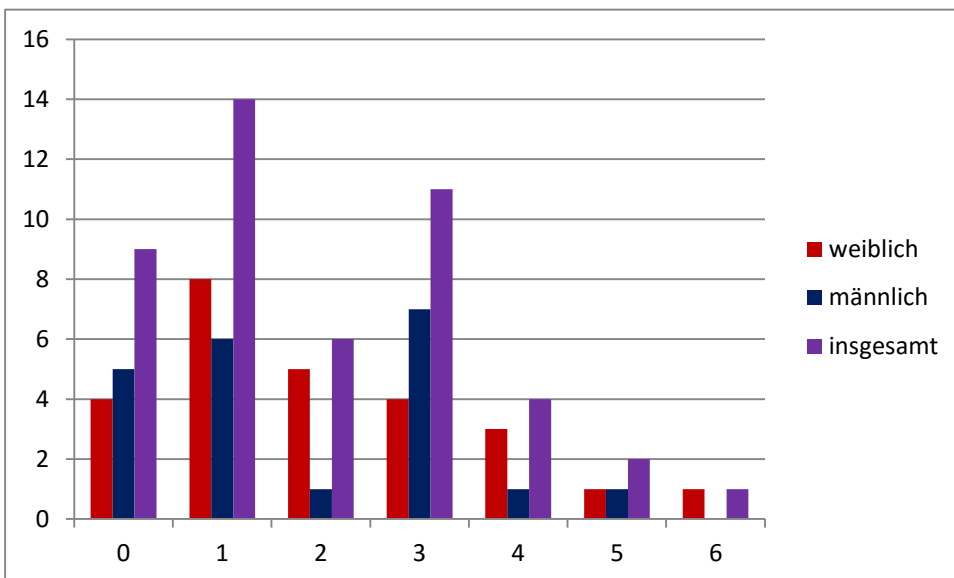


Abbildung 14 Crohn-assoziierte Operationen

X-Achse: Anzahl Operationen; Y-Achse: Anzahl Patienten

Von den 47 untersuchten Patienten waren 38 voroperiert, was einem Anteil von 80,85 % der Grundgesamtheit entspricht. Lediglich 9 Patienten wiesen keine Crohn-assoziierten chirurgischen Eingriffe in ihrer Anamnese auf. Bei einer Unterteilung in die Subgruppen „voroperiert“ und „nicht voroperiert“ erhält man eine durchschnittliche OP-Last von 2,39 Operationen pro Patient in der Gruppe „voroperiert“ mit Maximum bei sechs, Minima bei einer und Median bei zwei Operationen (SD = 1,35). Das arithmetische Mittel des Lebensalters der voroperierten Patienten betrug 50,2 Jahre mit Maximum bei 80, Minimum bei 27 und Median bei 49 Jahren (SD = 12). Der 10,53 %-winsorierte Mittelwert ($\bar{x}_{w0,105}$) betrug 49,89 Jahre. Das Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich lag bei 1,92. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 23 Jahre mit Maximum bei 46, Minimum bei 3,17 und Median bei 23 Jahren (SD = 9,42). Im Durchschnitt lag die Erst-Dilatation 10,9 Jahre zurück mit Maximum bei 25, Minimum bei 1,67 und Median bei 10,34 Jahren (SD = 5,42). In 73,68 % der Fälle lag die Stenose bei L1, in 21,05 % bei L2 und in 5,26 % bei L3. Das Verhältnis PS zu AS betrug 0,65. Acht Patienten (21,05 %) bedurften nach der Erstdilatation keiner weiteren interventionellen Therapie im Verlauf. 17 Patienten (44,74 %) benötigten eine Re-Dilatation. 13 (34,21 %) Patienten erhielten als nächste interventionelle Maßnahme einen chirurgischen Eingriff an derselben Stenose. Im Durchschnitt erhielt ein Patient dieser Untergruppe 2,29 Dilatationsbehandlungen mit Maximum bei zehn, Minimum bei einer und Median bei zwei Dilatationen (SD = 1,79). Zwischen ED der Stenose und der Erstdilatation verstrichen im arithmetischen Mittel 3,75 Jahre mit Maximum bei 21,61, Minima bei null im Sinne einer Intervention binnen weniger Tage oder bei ED, und Median bei 0,8 Jahren (SD = 5,5). Das Lebensalter bei Erst-Dilatation betrug im Durchschnitt 39,45 Jahre mit Maximum bei 71, Minimum bei 17 und Median bei 39,5 Jahren (SD = 13,03).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Zt.punkt 1. Dilat. | Lokalisation | Entität | Intervent. N. 1. Dilat. | Dilat. ges. | Zt.raum ED Stenose z. 1. Dilat. | Alter bei 1. Dilat. | OPs ges. | Symptome | Zt.raum letzte Dilatat. zu OP |
|---------|-------|------------|------------|--------------------|--------------|---------|-------------------------|-------------|---------------------------------|---------------------|----------|----------|-------------------------------|
| 1 | 31 m | | 12,2 | 4,25 | L2 | PS | R | 2 | 2,83 | 27 | 3 | 1 | 0,33 |
| 2 | 52 m | | 25 | 11 | L1 | AS | R | 2 | 14 | 41 | 1 | 0 na | |
| 4 | 30 w | | 14,8 | 12,67 | L1 | PS | R | 2 | 0 | 18 | 4 | 1 | 0 |
| 6 | 27 w | | 13 | 10 | L1 | PS | na | 1 | 0 | 17 | 1 | 1 na | |
| 7 | 48 m | | 20 | 10 | L1 | AS | na | 1 | 10 | 38 | 1 | 1 na | |
| 8 | 48 w | | 28,5 | 17 | L1 | AS | R | 4 | 0 | 22 | 1 | 1 na | |
| 11 | 28 w | | 11,5 | 4,83 | L1 | PS | na | 1 | 0,5 | 23 | 1 | 1 na | |
| 12 | 66 w | | 29 | 7,67 | L1 | AS | na | 1 | 0 | 58 | 3 | 1 na | |
| 14 | 44 w | | 3,17 | 1,67 | L2 | PS | R | 3 | 0,08 | 42 | 2 | 1 na | |
| 15 | 80 m | | 33 | 9,08 | L3 | AS | R | 3 | 0 | 71 | 3 | 0 | 0,08 |
| 16 | 44 m | | 25,8 | 11 | L1 | AS | C | 1 | 0 | 33 | 3 | 0 | 0 |
| 17 | 57 m | | 46 | 21 | L2 | PS | C | 1 | 5 | 36 | 1 | 0 | 4 |
| 18 | 63 w | | 42 | 13,67 | L2 | AS | R | 2 | 6 | 49 | 4 | 1 | 4 |
| 20 | 62 w | | 14,4 | 10 | L1 | AS | na | 1 | 0 | 52 | 2 | 1 na | |
| 21 | 55 w | | 35 | 18 | L1 | AS | R | 2 | 0 | 37 | 3 | 1 na | |
| 22 | 52 w | | 26 | 6,08 | L1 | AS | C | 1 | 0 | 46 | 3 | 0 | 0 |
| 23 | 62 w | | 27 | 3,83 | L1 | AS | C | 1 | 0 | 58 | 2 | 0 | 0,25 |
| 24 | 69 w | | 18,3 | 14,08 | L1 | AS | R | 4 | 5,25 | 55 | 3 | 1 na | |
| 25 | 40 m | | 21,8 | 15 | L1 | PS | C | 1 | 0 | 25 | 1 | 1 | 1 |
| 26 | 66 w | | 15,9 | 2,42 | L1 | PS | R | 2 | 0,33 | 64 | 1 | 0 na | |
| 27 | 40 w | | 18,6 | 16,92 | L1 | AS | C | 1 | 0 | 23 | 3 | 1 | 6 |
| 28 | 56 w | | 33,8 | 14,58 | L1 | AS | R | 10 | 11 | 41 | 6 | 1 na | |
| 29 | 54 w | | 30 | 1,75 | L2 | PS | C | 1 | 13 | 52 | 5 | 1 | 0,5 |
| 30 | 49 m | | 29,7 | 16,33 | L1 | AS | na | 1 | 11,42 | 32 | 3 | 1 na | |
| 31 | 36 w | | 7,75 | 7,67 | L1 | PS | R | 3 | 0,08 | 28 | 1 | 0 | 0,33 |
| 32 | 51 w | | 15,2 | 10,5 | L1 | AS | C | 3 | 0 | 41 | 4 | 0 | 0,08 |
| 33 | 49 w | | 19,4 | 10,42 | L1 | AS | C | 4 | 0,8 | 38 | 3 | 1 | 0 |
| 34 | 55 m | | 38 | 15 | L1 | AS | R | 4 | 10 | 53 | 4 | 1 | 1 |
| 35 | 46 w | | 25,5 | 4,58 | L1 | AS | R | 2 | 12,92 | 41 | 2 | 1 | 0,17 |
| 36 | 39 m | | 24,2 | 17 | L3 | PS | C | 2 | 5,08 | 22 | 2 | 1 | 3,08 |
| 37 | 42 w | | 15,4 | 6,92 | L1 | AS | R | 6 | 2,5 | 35 | 1 | 1 na | |
| 38 | 48 m | | 28,7 | 7 | L2 | AS | R | 2 | 21,67 | 41 | 1 | 0 na | |
| 40 | 63 m | | 14,9 | 8,67 | L1 | AS | na | 1 | 0 | 54 | 1 | 1 na | |
| 41 | 42 m | | 21 | 15,17 | L1 | PS | C | 1 | 0 | 27 | 5 | 1 | 1 |
| 42 | 62 w | | 16,5 | 16,08 | L2 | PS | C | 5 | 0 | 49 | 3 | 0 | 0 |
| 43 | 62 w | | 33 | 25 | L2 | PS | C | 2 | 0 | 37 | 1 | 1 | 0 |
| 44 | 42 w | | 13,3 | 10,25 | L1 | PS | na | 1 | 0 | 32 | 1 | 1 na | |
| 46 | 48 w | | 26 | 7 | L1 | AS | R | 2 | 10 | 41 | 2 | 1 na | |

Tabelle 3 Subgruppe der voroperierten Patienten

Diese Untergruppe enthält alle Patienten, die in ihrem Leben einer oder mehreren Crohn-assoziierten Operationen unterzogen wurden.

Das arithmetische Mittel des Lebensalters in der Subgruppe nicht voroperierter Patienten betrug 47,44 Jahre mit Maximum bei 59, Minimum bei 33 und Median bei 48 Jahren (SD = 8,82). Das Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich betrug 0,8. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag bei 20,15 Jahren mit Maximum bei 34,67, Minimum bei 11 und Median bei 16,33 Jahren (SD = 8,61). Die Erst-Dilatation lag im

Durchschnitt 9,27 Jahre zurück mit Maximum bei 17,92, Minimum bei einem und Median bei 8,08 Jahren (SD = 6,90). Im arithmetischen Mittel betrug das Lebensalter bei Erst-Dilatation 33,78 Jahre mit Maximum bei 51, Minimum bei 21 und Median bei 33 Jahren (SD = 10,77). Zwischen der ED der Stenose und ihrer Dilatation vergingen bei dieser Subgruppe durchschnittlich 0,55 Jahre mit Maximum bei zwei, Minima bei null Jahren im Sinne einer unmittelbaren Intervention bei ED oder innerhalb weniger Tage, und Median bei 0,04 Jahren (SD = 0,68). Patientin neun steht in der Errechnung erneut außen vor, da dieser Parameter bei ihr nicht erhoben werden konnte. 88,89 % der Patienten verspürten eine Besserung ihrer Stenose-assoziierten Symptome. Die durchschnittliche Dilatationslast betrug in dieser Untergruppe 1,77 Dilatationen pro Patient mit Maxima bei drei, Minima bei einer und Median bei zwei Dilatationen (SD = 0,79).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krankheitsdauer | Zt.punkt. 1. Dilat. | Lokalisation | Entität | Intervent. n. 1. Dilat. | Dilat. gesamt | Zt.raum v. ED Stenose zu Dilat. | Symptome n. 1. Dilat. | Alter bei 1. Dilat. | |
|---------|-------|------------|-----------------|---------------------|--------------|---------|-------------------------|---------------|---------------------------------|-----------------------|---------------------|----|
| 3 | 39 w | | 16,33 | 4,75 | L2 | PS | na | 1 | | 2 | 1 | 31 |
| 5 | 33 m | | 16 | 4,33 | L1 | PS | na | 1 | | 0 | 1 | 29 |
| 9 | 48 w | | 33 | 1 | L1 | PS | R | 2 | na | | 0 | 47 |
| 10 | 56 w | | 34,67 | 4,75 | L1 | PS | R | 2 | 0,58 | | 1 | 51 |
| 13 | 57 m | | 12,58 | 8,33 | L2 | PS | na | 1 | 0,08 | | 1 | 48 |
| 19 | 43 m | | 10,58 | 10,25 | L1 | PS | na | 1 | | 0 | 1 | 33 |
| 39 | 59 m | | 11 | 8,08 | L1 | PS | R | 3 | | 0 | 1 | 51 |
| 45 | 53 m | | 24,83 | 24 | L3 | PS | R | 2 | | 1 | 1 | 29 |
| 47 | 39 w | | 22,33 | 17,92 | L2 | PS | R | 3 | | 0 | 1 | 21 |

Tabelle 4 Subgruppe der Patienten ohne Vor-OPs

Diese Subgruppe enthält alle Patienten, welche das Merkmal „0“ in der Spalte „Crohn-bezogene OPs gesamt“ in der tabellarischen Übersicht der Patientendaten zugeordnet ist.

4.3.1 Komplikationen

Im Rahmen der Crohn-assoziierten Operationen wurden insgesamt 51 Komplikationen registriert. Bezogen auf 91 Operationen entspricht dies einer Gesamt-Komplikationsrate von 56,04 %. Soweit rekonstruierbar entfielen davon 11 % (10) auf Akut- und Frühkomplikationen. 81,58 % (31) der voroperierten Patienten erlitten zumindest eine OP-bezogene Komplikation.

4.3.1.1 Operierte Patienten ohne OP-bezogene Komplikationen

18,42 % (7) der voroperierten Patienten wiesen keine OP-bezogenen Komplikationen auf. Das arithmetische Mittel des Lebensalters in dieser Subgruppe entsprach 44,9 Jahre mit Maximum bei 66, Minimum bei 27 und Median bei 42 Jahren (SD = 13,7). Die Verteilung weiblich zu männlich lag bei 2,5. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 21,64 Jahre mit Maximum bei 46, Minimum bei 11,5 und Median bei 15,92 Jahren (SD

= 11,60). Die Verteilung von L1 zu L2 betrug 2,5. In allen Fällen handelte es sich um eine PS. Das Alter bei Erst-Dilatation betrug 35,57 Jahre mit Maximum bei 64, Minimum bei 17 und Median bei 32 Jahren (SD = 15,61). Die Erst-Dilatation fand im Mittel 9,32 Jahre nach Beendigung der Datenerhebung statt mit Maximum bei 10,25, Minimum bei 1,75 und Median bei 10 Jahren (SD = 6,49). Im Mittel erhielten Patienten dieser Gruppe 1,14 Dilatationen mit Maximum bei 2 und Minima und Median bei jeweils eins (SD = 0,35). Im Durchschnitt vergingen 2,69 Jahre von ED der Stenose bis zur Erst-Dilatation mit Maximum bei fünf, Minima bei null und Median bei 0,33 Jahren (SD = 4,53). In 71,43 % der Fälle trat danach eine Besserung der Stenose-assoziierten Symptome ein. Bis auf einen hatten alle Patienten nur eine Vor-Operation in ihrer Anamnese. Die mittlere OP-Last lag bei 1,57 mit Maximum bei fünf und Minima und Median bei jeweils eins (SD = 1,4).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh.Dauer | Stenose | Entität | Alter bei 1. Dilat. | Zt.punkt. 1. Dilat. | ges. Dilat. | Zt.raum ED Stenose zu 1. Dilat. | Symptome | Zt.raum Dilat. zu OP | ges. OPs |
|---------|-------|------------|-----------|---------|---------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------------------|----------|----------------------|----------|
| 6 | 27 | w | 13 | L1 | PS | 17 | 10 | 1 | 0 | 1 na | | 1 |
| 11 | 28 | w | 11,5 | L1 | PS | 23 | 4,83 | 1 | 0,5 | 1 na | | 1 |
| 17 | 57 | m | 46 | L2 | PS | 36 | 21 | 1 | 5 | 0 | 4 | 1 |
| 25 | 40 | m | 21,75 | L1 | PS | 25 | 15 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 26 | 66 | w | 15,92 | L1 | PS | 64 | 2,42 | 2 | 0,33 | 0 na | | 1 |
| 44 | 42 | w | 13,33 | L1 | PS | 32 | 10,25 | 1 | 0 | 1 na | | 1 |
| 29 | 54 | w | 30 | L2 | PS | 52 | 1,75 | 1 | 13 | 1 | 0,5 | 5 |

Tabelle 5 Voroperierte Patienten ohne OP-bezogene Komplikationen

Diese Gruppe umfasst alle Patienten, denen das Merkmal „>0“ in der in der Spalte „Crohn-bezogene OPs gesamt“ und das Merkmal „0“ in der Spalte „OP-bezogene Komplikationen“ in der tabellarischen Übersicht der Patientendaten zugeordnet ist.

4.3.1.2 Operierte Patienten mit OP-bezogenen Komplikationen

Das arithmetische Mittel des Lebensalters dieser Subgruppe betrug 51,42 Jahre mit Maximum bei 80, Minimum bei 30 und Median bei 49 Jahren (SD = 11,18). Das 12,9 %-wingsorierte Mittel ($\bar{x}_{w\alpha 0,13}$) betrug 51,22 Jahre. Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich lag bei 1,82. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 23,28 Jahre mit Maximum bei 42, Minimum bei 3,17 und Median bei 25 Jahren (SD = 8,83). Die Stenose lag mit einer Häufigkeit von 74,20 % bei L1, von 19,35 % bei L2 und von 6,45 % bei L3. Die Verteilung PS zu AS betrug 0,22. Das durchschnittliche Alter bei Erst-Dilatation betrug 40,32 Jahre mit Maximum bei 71, Minimum bei 18 und Median bei 41 Jahren (SD = 12,20). Im Mittel wurde die Stenose 11,25 vor Beendigung der Datenerhebung erstmalig dilatiert mit Maximum bei 25, Minimum bei 1,67 und Median bei 10,5 Jahren (SD = 5,09). Im Durchschnitt lagen 2,55 Dilatationsbehandlungen pro

Patient vor, mit Maximum bei zehn, Minima bei einer und Median bei zwei Behandlungen (SD = 1,88). Die Stenose wurde im arithmetischen Mittel 3,99 Jahre nach ED dilatiert mit Maximum bei 21,67, Minima bei null und Median bei 0,08 Jahren (SD = 5,67). In 70,97 % der Fälle verspürten die Patienten eine Linderung ihrer Stenose-assoziierten Beschwerden. Die Summe an Crohn-bezogenen Operationen betrug 80 in dieser Subgruppe. Im Durchschnitt fallen so 2,58 Operationen auf einen Patienten, mit Maximum bei sechs, Minima bei einer und Median bei drei Operationen (SD = 1,26). Die mittlere Anzahl an OP-bezogenen Komplikationen pro Patient betrug 1,65. Das Maximum lag bei vier, die Minima bei einer und der Median bei zwei Komplikationen (SD = 0,70).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh.Dauer | Stenose | Entität | Alter bei 1. Dilat. | Zt.punkt. 1. Dilat. | ges. Dilat. | Zt.raum ED Stenose zu 1. Dilat. | Symptome | Zt.raum Dilat. zu OP | OP Kompl. | ges. OPs |
|---------|-------|------------|-----------|---------|---------|---------------------|---------------------|-------------|---------------------------------|----------|----------------------|-----------|----------|
| 1 | 31 m | | 12,17 L2 | PS | | 27 | 4,25 | 2 | 2,83 | 1 | 0,33 | 2 | 3 |
| 2 | 52 m | | 25 L1 | AS | | 41 | 11 | 2 | 14 | 0 na | | 1 | 1 |
| 4 | 30 w | | 14,75 L1 | PS | | 18 | 12,67 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 4 |
| 7 | 48 m | | 20 L1 | AS | | 38 | 10 | 1 | 10 | 1 na | | 1 | 1 |
| 8 | 48 w | | 28,5 L1 | AS | | 22 | 17 | 4 | 0 | 1 na | | 2 | 1 |
| 12 | 66 w | | 29 L1 | AS | | 58 | 7,67 | 1 | 0 | 1 na | | 1 | 3 |
| 14 | 44 w | | 3,17 L2 | PS | | 42 | 1,67 | 3 | 0,08 | 1 na | | 1 | 2 |
| 15 | 80 m | | 33 L3 | AS | | 71 | 9,08 | 3 | 0 | 0 | 0,08 | 2 | 3 |
| 16 | 44 m | | 25,83 L1 | AS | | 33 | 11 | 1 | 0 | 0 | | 4 | 3 |
| 18 | 63 w | | 42 L2 | AS | | 49 | 13,67 | 2 | 6 | 1 | 4 | 2 | 4 |
| 20 | 62 w | | 14,42 L1 | AS | | 52 | 10 | 1 | 0 | 1 na | | 1 | 2 |
| 21 | 55 w | | 35 L1 | AS | | 37 | 18 | 2 | 0 | 1 na | | 1 | 3 |
| 22 | 52 w | | 26 L1 | AS | | 46 | 6,08 | 1 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 23 | 62 w | | 27 L1 | AS | | 58 | 3,83 | 1 | 0 | 0 | 0,25 | 2 | 2 |
| 24 | 69 w | | 18,33 L1 | AS | | 55 | 14,08 | 4 | 5,25 | 1 na | | 2 | 3 |
| 27 | 40 w | | 18,58 L1 | AS | | 23 | 16,92 | 1 | 0 | 1 | 6 | 2 | 3 |
| 28 | 56 w | | 33,75 L1 | AS | | 41 | 14,58 | 10 | 11 | 1 na | | 1 | 6 |
| 30 | 49 m | | 29,67 L1 | AS | | 32 | 16,33 | 1 | 11,42 | 1 na | | 3 | 3 |
| 31 | 36 w | | 7,75 L1 | PS | | 28 | 7,67 | 3 | 0,08 | 0 | 0,33 | 1 | 1 |
| 32 | 51 w | | 15,17 L1 | AS | | 41 | 10,5 | 3 | 0 | 0 | 0,08 | 2 | 4 |
| 33 | 49 w | | 19,42 L1 | AS | | 38 | 10,42 | 4 | 0,8 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| 34 | 55 m | | 38 L1 | AS | | 53 | 15 | 4 | 10 | 1 | 1 | 1 | 4 |
| 35 | 46 w | | 25,5 L1 | AS | | 41 | 4,58 | 2 | 12,92 | 1 | 0,17 | 2 | 2 |
| 36 | 39 m | | 24,17 L3 | PS | | 22 | 17 | 2 | 5,08 | 1 | 3,08 | 1 | 2 |
| 37 | 42 w | | 15,42 L1 | AS | | 35 | 6,92 | 6 | 2,5 | 1 na | | 1 | 1 |
| 38 | 48 m | | 28,67 L2 | AS | | 41 | 7 | 2 | 21,67 | 0 na | | 2 | 1 |
| 40 | 63 m | | 14,92 L1 | AS | | 54 | 8,67 | 1 | 0 | 1 na | | 2 | 1 |
| 41 | 42 m | | 21 L1 | PS | | 27 | 15,17 | 1 | 0 | 1 | 1 | 2 | 5 |
| 42 | 62 w | | 16,53 L2 | PS | | 49 | 16,08 | 5 | 0 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| 43 | 62 w | | 33 L2 | PS | | 37 | 25 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 |
| 46 | 48 w | | 26 L1 | AS | | 41 | 7 | 2 | 10 | 1 na | | 1 | 2 |

Tabelle 6 Operierte Patienten mit OP-bezogenen Komplikationen

Diese Gruppe umfasst alle Patienten denen das Merkmal „>0“ in der Spalte „Crohn-bezogene OPs gesamt“ und das Merkmal „>0“ in der Spalte „OP-bezogene Komplikationen“ in der tabellarischen Übersicht der Patientendaten zugeordnet ist. Eine nähere Beschreibung des Komplikationsbegriffs befindet sich unter Kapitel 3.1.5.15.

4.3.2 Patienten mit chirurgischer Intervention nach Erst-Dilatation

Die Subgruppe von Patienten mit chirurgischer Intervention nach Erst-Dilatation umfasste 27,70 % (13) der Grundgesamtheit. Das arithmetische Mittel des Lebensalters betrug 50,31 Jahre mit Maximum bei 62, Minimum bei 39 und Median bei 51 Jahren (SD = 8,43). Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich lag bei 1,6. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 24,96 Jahre mit Maximum bei 46, Minimum bei 15,17 und Median bei 24,17 Jahren (SD = 7,86). In 61,54 % der Fälle war die Stenose bei L1, in 30,77 % bei L2 und in 7,69 % bei L3. Das Verhältnis PS zu AS lag bei 1,17.

Das Alter bei Erst-Dilatation betrug im Mittel 37,46 Jahre mit Maximum bei 58, Minimum bei 22 und Median bei 37 Jahren (SD = 11,05). Im Durchschnitt erfolgte die Erst-Dilatation 13,06 Jahre nach Beendigung der Datenerhebung mit Maximum bei 25, Minimum bei 1,75 und Median bei 15 Jahren (SD = 6,40). Die Zahl an Gesamtdilatationen betrug im arithmetischen Mittel 1,85 mit Maximum bei fünf, sowie Minimum und Median bei einer Dilatation (SD = 1,29). Der durchschnittliche Zeitraum von ED der Stenose bis hin zu ihrer Dilatation betrug 1,87 Jahre mit Maximum bei 13, sowie Minima und Median bei null (SD = 3,69). 53,85 % der Patienten verspürten eine Besserung ihrer Stenose-assoziierten Symptome nach der Erst-Dilatation. Der Zeitraum von der letzten Dilatationsbehandlung bis zur nächsten OP an derselben Stenose betrug im arithmetischen Mittel 1,22 Jahre mit Maximum bei sechs, Minima bei null und Median bei 0,25 (SD = 1,85). Die gesamt OP-Last dieser Subgruppe belief sich im Mittel auf 2,77 Eingriffe pro Patient mit Maxima bei fünf, Minima bei einer und Median bei drei Operationen (SD = 1,31).

| Patient | Alter | Geschl. | Krh.Dauer | Lokalis. | Entität | Alter b. 1. Dilat. | Zt.pnkt. 1.Dilat. | ges. Dilat. | Zt.raum ED Stenose zu Dilat. | Symptome | Zt.raum v. Dilat. zu OP | ges. OPs | |
|---------|-------|---------|-----------|----------|---------|--------------------|-------------------|-------------|------------------------------|----------|-------------------------|----------|---|
| 16 | 44 m | | 25,83 | L1 | AS | | 33 | 11 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 17 | 57 m | | 46 | L2 | PS | | 36 | 21 | 1 | 5 | 0 | 4 | 1 |
| 22 | 52 w | | 26 | L1 | AS | | 46 | 6,08 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 23 | 62 w | | 27 | L1 | AS | | 58 | 3,83 | 1 | 0 | 0 | 0,25 | 2 |
| 25 | 40 m | | 21,75 | L1 | PS | | 25 | 15 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 27 | 40 w | | 18,58 | L1 | AS | | 23 | 16,92 | 1 | 0 | 1 | 6 | 3 |
| 29 | 54 w | | 30 | L2 | PS | | 52 | 1,75 | 1 | 13 | 1 | 0,5 | 5 |
| 32 | 51 w | | 15,17 | L1 | AS | | 41 | 10,5 | 3 | 0 | 0 | 0,08 | 4 |
| 33 | 49 w | | 19,42 | L1 | AS | | 38 | 10,42 | 4 | 0,8 | 1 | 0 | 3 |
| 36 | 39 m | | 24,17 | L3 | PS | | 22 | 17 | 2 | 5,08 | 1 | 3,08 | 2 |
| 41 | 42 m | | 21 | L1 | PS | | 27 | 15,17 | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 |
| 42 | 62 w | | 16,53 | L2 | PS | | 49 | 16,08 | 5 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 43 | 62 w | | 33 | L2 | PS | | 37 | 25 | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |

Tabelle 7 Patienten mit chirurgische Intervention nach Erst-Dilatation

In dieser Subgruppe sind alle Patienten mit dem Merkmal „C“ in der Spalte „Intervention nach 1. Dilatation“ in der tabellarischen Übersicht der Patientendaten enthalten.

4.3.3 Zeitraum von letzter Dilatationsbehandlung zu operativer Intervention

In dieser Gruppe sind jene Patienten subsummiert, welche einer operativen Intervention an derselben Stenose bedurften, die zuvor dilatiert worden war. Insgesamt besteht diese Gruppe aus 20 Individuen, was 42,55 % der Grundgesamtheit entspricht. Das arithmetische Mittel des Lebensalters betrug 49,75 Jahre mit Maximum bei 80, Minimum bei 30 und Median bei 50 Jahren (SD = 12,23). Das 10 %-winsorierte Mittel ($\bar{x}_{w\alpha 0,1}$) des Lebensalters entsprach 48,95 Jahren. Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich lag bei 1,5. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 24,88 Jahre mit Maximum bei 46,

Minimum bei 7,75 und Median bei 24,84 Jahren ($SD = 9,73$). In 60 % der Fälle entfiel die Stenose-Lokalisation auf L1, in 30 % auf L2 und in 10 % auf L3. Das Verhältnis PS zu AS entsprach eins. Das Mittlere Alter bei Erst-Dilatation lag bei 38,7 Jahren mit Maximum bei 71, Minimum bei 18 und Median bei 37,5 Jahren ($SD = 13,50$). Die Erst-Dilatation fand im Mittel 11,83 Jahre nach Beendigung der Datenerhebung statt mit Maximum bei 25, Minimum bei 1,75 und Median bei 11,84 Jahren ($SD = 5,92$). 65 % der Patienten (13) in dieser Untergruppe erhielten eine chirurgische Intervention bereits nach der Erst-Dilatation, was 27,66 % der Grundgesamtheit entspricht, wovon lediglich fünf Patienten eine weitere Dilatation in dem chronologisch nachgeschalteten Krankheitsverlauf erhielten, was 10,64 % der Grundgesamtheit entspricht. Die verbleibenden sieben Patienten erhielten eine Zweit-Dilatation nach der Erst-Dilatation, was 14,89 % der Grundgesamtheit entspricht. Der Zeitraum zwischen der letzten Dilatationsbehandlung und einer chirurgischen Intervention an derselben Stenose umfasste durchschnittlich 1,09 Jahre, mit Maximum bei sechs, Minima bei null und Median bei 0,29 Jahren ($SD = 1,69$). Im Mittel bekamen die Patienten dieser Subgruppe 2,1 Dilatationen mit Maximum bei fünf, Minima bei einer und Median bei zwei Dilatationen ($SD = 1,18$). Zwischen ED der Stenose und ihrer Dilatation vergingen im arithmetischen Mittel 2,79 Jahre mit Maximum bei 13 und Minima und Median bei jeweils null ($SD = 4,34$). 60 % der Patienten verspürten eine Besserung ihrer Symptome nach Erst-Dilatation. Die Mittlere OP-Last betrug 2,85 Eingriffe pro Patient mit Maxima bei fünf, Minima bei einer und Median bei drei Operationen ($SD = 1,24$).

Bei Fünf Patienten (10,64 % der Grundgesamtheit) waren die Anschlussoperationen dilatationsbezogenen Komplikationen geschuldet.

| Pat. | Alter | Geschl. | Krh.Dauer | Lokalisation | Entität | Alter b. 1. Dilat. | Zt.punkt. 1.Dilat. | Interv. N. 1. Dilat. | ges. Dilat. | Zt.raum ED Stenose zu Dilat. | Symptome | Zt.raum Dilat. zu OP | ges. OPs |
|------|-------|---------|-----------|--------------|---------|--------------------|--------------------|----------------------|-------------|------------------------------|----------|----------------------|----------|
| 4 | 30 | w | 14,75 | L1 | PS | 18 | 12,67 | R | 2 | 0 | 1 | 0 | 4 |
| 16 | 44 | m | 25,83 | L1 | AS | 33 | 11 | C | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 22 | 52 | w | 26 | L1 | AS | 46 | 6,08 | C | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 33 | 49 | w | 19,42 | L1 | AS | 38 | 10,42 | C | 4 | 0,8 | 1 | 0 | 3 |
| 42 | 62 | w | 16,53 | L2 | PS | 49 | 16,08 | C | 5 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 43 | 62 | w | 33 | L2 | PS | 37 | 25 | C | 2 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 15 | 80 | m | 33 | L3 | AS | 71 | 9,08 | R | 3 | 0 | 0 | 0,08 | 3 |
| 32 | 51 | w | 15,17 | L1 | AS | 41 | 10,5 | C | 3 | 0 | 0 | 0,08 | 4 |
| 35 | 46 | w | 25,5 | L1 | AS | 41 | 4,58 | R | 2 | 12,92 | 1 | 0,17 | 2 |
| 23 | 62 | w | 27 | L1 | AS | 58 | 3,83 | C | 1 | 0 | 0 | 0,25 | 2 |
| 1 | 31 | m | 12,17 | L2 | PS | 27 | 4,25 | R | 2 | 2,83 | 1 | 0,33 | 3 |
| 31 | 36 | w | 7,75 | L1 | PS | 28 | 7,67 | R | 3 | 0,08 | 0 | 0,33 | 1 |
| 29 | 54 | w | 30 | L2 | PS | 52 | 1,75 | C | 1 | 13 | 1 | 0,5 | 5 |
| 25 | 40 | m | 21,75 | L1 | PS | 25 | 15 | C | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 34 | 55 | m | 38 | L1 | AS | 53 | 15 | R | 4 | 10 | 1 | 1 | 4 |
| 41 | 42 | m | 21 | L1 | PS | 27 | 15,17 | C | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 |
| 36 | 39 | m | 24,17 | L3 | PS | 22 | 17 | C | 2 | 5,08 | 1 | 3,08 | 2 |
| 17 | 57 | m | 46 | L2 | PS | 36 | 21 | C | 1 | 5 | 0 | 4 | 1 |
| 18 | 63 | w | 42 | L2 | AS | 49 | 13,67 | R | 2 | 6 | 1 | 4 | 4 |
| 27 | 40 | w | 18,58 | L1 | AS | 23 | 16,92 | C | 1 | 0 | 1 | 6 | 3 |

Tabelle 8 Zeitraum von letzter Dilatationsbehandlung zu operativer Intervention

In dieser Subgruppe befinden sich alle Patienten, welchen in der Spalte „Zeitraum von Dilatation bis OP (an gleicher Stelle)“ ein numerischer Wert zugeordnet ist.

4.3.4 Appendektomie-Rate

23,40 % (11) der Grundgesamtheit wiesen das Merkmal Appendektomie auf. Das arithmetische Mittel des Lebensalters dieser Subgruppe betrug 44,55 Jahre mit Maximum bei 66, Minimum bei 27 und Median bei 46 Jahren (SD = 12,09). Das Verhältnis weiblich zu männlich betrug 1,75. Bezogen auf das Geschlecht waren somit 24,14 % aller weiblichen und 22,22 % aller männlichen Individuen der Grundgesamtheit appendektomiert. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 21,78 Jahre mit Maximum bei 30, Minimum bei 7,75 und Median bei 25,5 Jahren (SD = 7,74). Der Befall lag in 63,64 % bei L1 vor, in 18,18 % bei L2 und 9,09 % bei L3. In weiteren 9,09 % der Fälle wurde ein Mischbefall angegeben. Die Lokalisationen der Stenosen entsprachen im Wesentlichen dem Befall. Lediglich der Patient, der eine Stenose bei L1 und L2 angegeben hatte, wies die Stenose lediglich bei L2 auf. Das Verhältnis PS zu AS betrug 1,2. Das Alter bei Erst-Dilatation lag im Durchschnitt bei 35,91 Jahren, mit Maximum bei 58, Minimum bei 17 und Median bei 29 (SD = 14,21). Die Erst-Dilatation fand im Mittel 7,73 Jahre nach Beendigung der Datenerhebung statt, mit Maximum bei 17, Minimum bei 1,75 und Median bei 7 Jahren (SD = 4,88). Im arithmetischen Mittel erhielten Patienten dieser Subgruppe 1,82 Dilatationen, mit Maximum bei vier, Minimum bei einer und Median bei zwei Behandlungen (SD = 0,94). Der Zeitraum zwischen ED der Stenose und ihrer Dilatation umfasste im Mittel 5,05 Jahre, mit Maximum bei 21,67, Minima bei null und Median bei 0,08 Jahren (SD = 7,13). 72,73 % der Patienten verspürten eine

Besserung der Stenose-assoziierten Symptome. Die durchschnittliche OP-Last lag bei 1,91 Eingriffen pro Patient, mit Maximum bei fünf, Minimum bei null und Median bei zwei Crohn-assoziierten Operationen (SD = 1,31).

| Patient | Alter | Geschl. | Krh.Dauer | Befall | Lok. Stenose | Entität | Alter b. 1. Dilat. | Zt.punkt. 1.Dilat. | ges. Dilat. | Zt.raum ED | Stenose z. Dilat. | Symptome | ges. OPs |
|---------|-------|---------|-----------|--------|--------------|---------|--------------------|--------------------|-------------|------------|-------------------|----------|----------|
| 1 | 31 m | | 12,17 | L1;L2 | L2 | PS | 27 | 4,25 | 2 | | 2,83 | 1 | 3 |
| 5 | 33 m | | 16 | L1 | L1 | PS | 29 | 4,33 | 1 | | 0 | 1 | 0 |
| 6 | 27 w | | 13 | L1 | L1 | PS | 17 | 10 | 1 | | 0 | 1 | 1 |
| 8 | 48 w | | 28,5 | L1 | L1 | AS | 22 | 17 | 4 | | 0 | 1 | 1 |
| 12 | 66 w | | 29 | L1 | L1 | AS | 58 | 7,67 | 1 | | 0 | 1 | 3 |
| 23 | 62 w | | 27 | L1 | L1 | AS | 58 | 3,83 | 1 | | 0 | 0 | 2 |
| 29 | 54 w | | 30 | L2 | L2 | PS | 52 | 1,75 | 1 | | 13 | 1 | 5 |
| 31 | 36 w | | 7,75 | L1 | L1 | PS | 28 | 7,67 | 3 | | 0,08 | 0 | 1 |
| 35 | 46 w | | 25,5 | L1 | L1 | AS | 41 | 4,58 | 2 | | 12,92 | 1 | 2 |
| 36 | 39 m | | 24,17 | L3 | L3 | PS | 22 | 17 | 2 | | 5,08 | 1 | 2 |
| 38 | 48 m | | 28,67 | L2 | L2 | AS | 41 | 7 | 2 | | 21,67 | 0 | 1 |

Tabelle 9 Appendektomie-Rate

In dieser Subgruppe sind alle appendektomierten Patienten aufgeführt. Die Appendektomie wurde nicht zu der Gesamtanzahl Crohn-bezogener OPs hinzuaddiert.

4.4 Deskriptive Analyse dilatationsbezogener Parameter

Alle 47 in die Studie aufgenommenen Patienten haben zumindest eine endoskopische Ballondilatation am unteren GIT erhalten. Insgesamt wurden 103 einzelne Dilatationen erfasst. Im arithmetischen Mittel betrug die Anzahl an Dilatationen pro Patient 2,19. Das Maximum lag bei 10, die Minima bei einer und der Median bei zwei Dilatationen (SD = 1,66). Vom Zeitpunkt der Feststellung der Stenose bis zur Durchführung einer ersten Ballondilatation vergingen im Mittel 3,17 Jahre mit Maximum bei 21,67 Jahren und Minima bei 0, entsprechend weniger Tage nach Feststellung (SD = 5,16). Der Median betrug 0,08 Jahre. Patientin Nummer neun musste aufgrund fehlender Angaben zur ED der Stenose aus der Berechnung ausgeschlossen werden. Das Lebensalter bei Erst-Dilatation lag im arithmetischen Mittel bei 39,13 Jahren mit Maximum bei 71, Minimum bei 17 und Median bei 38 Jahren (SD = 12,64). Der 8,5 %-winsorierte Mittelwert ($\bar{x}_{wa0,08}$) beträgt 38,87 Jahre. Der Beobachtungszeitraum belief sich auf durchschnittlich 10,59 Jahre, mit Maximum bei 25, Minimum bei einem und Median bei zehn Jahren (SD = 5,77).

4.4.1 Komplikationen

In sechs Fällen traten mit der Behandlung in Zusammenhang stehende Komplikationen auf. Dies entspricht einer Komplikationsrate von 5,8 %. In fünf Fällen handelte es sich

um eine Perforation (Perforationsrate = 4,9 %), in einem Fall um eine Blutung. Die Perforation stellte mit fünf von sechs Fällen die häufigste Komplikation dar. Für alle von der Perforation betroffenen Patienten ergab sich die unmittelbare Konsequenz einer chirurgischen Intervention, letale Komplikationen wurden nicht beobachtet. Bezogen auf die Entität der Stenose traten die Komplikationen zu gleichen Teilen bei AS und PS auf (50 %). Zwei Patienten erlitten eine Komplikation im Rahmen der Erst-Dilatation (33,3 %). Bei zwei weiteren Patienten trat sie im Rahmen der ersten Re-Dilatation auf (33,3 %). Eine Patientin erlitt die Komplikation im Rahmen der vierten und eine weitere bei der fünften Dilatationsbehandlung. Hier trat sie in Verbindung mit einer Mehrfachdilatation auf. Nur ein Patient (16,7 %) erhielt im späteren Verlauf weitere Dilatationen, sogar an der Stelle, an der die Komplikation (Blutung) aufgetreten war. Alle betroffenen Patienten erlitten eine einzelne dilatationsbezogene Komplikation. Die Geschlechterquote weiblich zu männlich lag bei 1,33. Die durchschnittliche Anzahl an Dilatationen betrug 2,8 mit Maximum bei 5, Minimum bei 1 und Median bei 2,5 Dilatationen. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 23,8 Jahren mit Minimum bei 14,75, Maxima bei 33 Jahren und Median bei 22,63 Jahren (SD = 7,39). Die Gesamt-OP-Last dieser Gruppe lag bei 17 durchgeführten MC-assoziierten Eingriffen. Die Eingriffe, welche als Konsequenz einer dilatationsbezogenen Komplikation anfielen, wurden miteinbezogen. Die durchschnittliche OP-Last betrug 2,8 mit Maxima bei 3, Minimum bei 1 und Median bei 3 Eingriffen pro Patient (SD = 0,90).

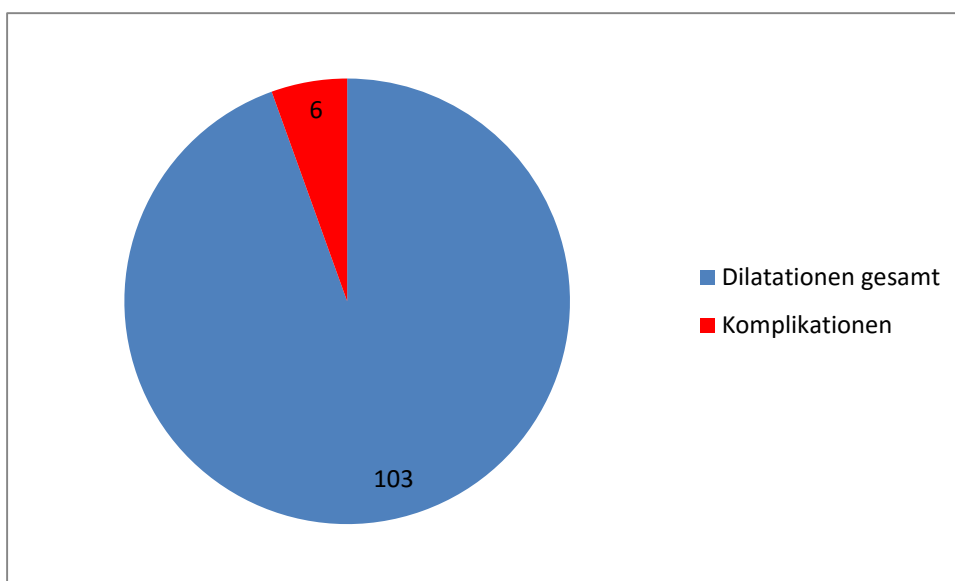


Abbildung 15 Komplikationsrate der Dilatationsbehandlungen

Bezogen auf 103 durchgeführte Ballondilatationen beträgt die Komplikationsrate 5,8 %.

| Pat. Nr. | Art der Komplikation | Auftreten | Dilatationen Gesamt | Bemerkung | Krankheitsdauer | Entität der Stenose | Lokalisation | Vor-OPs |
|----------|----------------------|---------------|---------------------|---------------------|-----------------|---------------------|--------------|---------|
| 4 | Perforation | bei 2. Dilat. | 2 | | 14,75 | PS | L1 | 4 |
| 15 | Blutung | bei 1. Dilat. | 3 | konservatives Proz. | 33 | AS | L3 | 3 |
| 16 | Perforation | bei 1. Dilat. | 1 | | 25,83 | AS | L1 | 3 |
| 33 | Perforation | bei 4. Dilat. | 4 | | 19,42 | AS | L1 | 3 |
| 42 | Perforation | bei 5. Dilat. | 5 | Mehrfachdilatation | 16,53 | PS | L2 | 3 |
| 43 | Perforation | bei 2. Dilat. | 2 | | 33 | PS | L2 | 1 |

Tabelle 10 Komplikationsbezogene Parameter

Die Perforation stellt die häufigste dilatationsbezogene Komplikation dar. Die Verteilung zwischen AS und PS sind gleich. Alle Patienten, die eine Darm-Perforation erlitten, mussten sich einer chirurgischen Intervention unterziehen. Der von der Blutung betroffene Patient konnte mit konservativen Mitteln behandelt werden.

Bei Patientin Nummer vier erfolgte 2009 die Re-Dilatation einer PS im Bereich L1. Hierbei kam es zu einer Perforation, wodurch im unmittelbaren Verlauf eine Ileozäkalanresection vorgenommen werden musste. Bis zum Endpunkt der Datenerhebungsphase erfolgte darüber hinaus keine weitere chirurgische oder endoskopische Intervention. Die gesamt OP-Last war bei dieser Patientin jedoch am höchsten.

Patient Nummer 15 erhielt im Februar 2006 eine Dilatation einer AS, welche auf dem Boden einer 1990 durchgeführten Ileotransversostomie entstanden war. Im Dilatationsprotokoll wurde vermerkt, dass prozedurbezogen starke Blutungen aufgetreten seien. Eine chirurgische Intervention musste in diesem Fall nicht erfolgen. Im September des Jahres 2006 und im Juli 2007 erfolgten jeweils komplikationslose Re-Dilatationen an derselben Stenose. In einem Koloskopiebefund vom August 2008 wurde dokumentiert, dass die Stenose endoskopisch nicht mehr zu erreichen sei. Aufgrund starker Symptomausprägung erfolgte eine elektive Ileotransversostomie noch im gleichen Jahr.

Patient Nummer 16 erhielt 2004 eine Dilatation einer AS, welche sich auf dem Boden einer Dünndarmteilresektion im Bereich des terminalen Ileums bei Fistelbildung in den späten 80er oder frühen 90er Jahren entwickelt hatte. Im Verlauf der Behandlung kam es zu einer Perforation, in deren Folge eine subtotale Kolonresektion mit Anlage einer Ileodeszendostomie durchgeführt werden musste. Für das Jahr 2005 ist eine weitere Dünndarmteilresektion an nicht näher benannter Stelle aufgrund einer Fistelbildung dokumentiert worden. Im Dezember 2013 erfolgte eine Anastomosenresektion mit Neu-anlage durch End-zu-End-Ileodeszendostomie und Adhäsiolyse auf Grund einer Fistelung und Abszedierung im Anastomosenbereich in Abdomen *apertum*. Im kurzfristigen Verlauf erfolgte eine Revision aufgrund einer Wunddehiszenz mit Vicrylnetzimplantation. Histologisch zeigte sich eine hochgradig aktive, ulzerierend fistelnde Ileitis im

Sinne eines aktiven MC. In Zusammenschau aller Befunde ist bei diesem Patienten von einem sehr aggressiven MC-Phänotyp auszugehen.

Patientin Nummer 33 erhielt mehrere Dilatationsbehandlungen einer auf dem Boden einer Ileozökalresektion im Jahr 2000 entstandenen AS. Die erste komplikationslose Dilatation fand im Oktober 2004 statt. Im Dezember 2004 musste bei Beschwerdepersistenz eine Revision erfolgen, welche jedoch erfolglos blieb, sodass die Stenose chirurgisch reseziert werden musste. 2008 wurde die Stenose erneut symptomatisch, weshalb im September die dritte Dilatation erfolgte. Im Januar 2009 wurde ein erneuter Versuch unternommen, die Stenose zu dilatieren, wobei es schließlich zur Perforation mit anschließender chirurgischer Intervention kam.

Patientin Nummer 42 zeigt einen ausgeprägten isolierten Befall im Kolon. Im Verlauf bildeten sich mehrere PS aus. Bereits 1998 erfolgten zwei erfolgreiche Dilatationen. Im Rahmen einer Mehrfachdilatation 2009 konnten zunächst drei Stenosen bei 55, 45 und 30 cm *ab ano* beseitigt werden, wobei die Patientin jedoch eine Perforation erlitt und eine chirurgische Intervention erfolgen musste. Insgesamt stellte dies den einzigen abdominal-chirurgischen Eingriff in der Anamnese der Patientin dar. Zuvor seien lediglich zwei Analfisteln vor 35 und vor 20 Jahren reseziert worden.

Patientin Nummer 43 erhielt im Jahr 1990 eine erste Dilatation einer PS im Bereich des Sigma bei ileokolonischem Befall. Im Jahr 2010 erfolgte der Versuch einer Redilatation, wobei es zur Perforation kam. Es folgte eine Hemikolektomie. Unter der OP wurde die Milz verletzt, weshalb diese entfernt werden musste. In der Patientenanamnese stellte dies den einzigen je durchgeführten Crohn-assoziierten operativen Eingriff dar.

4.4.2 Mehrfachdilatationen

Insgesamt erhielten zwei Patienten eine Mehrfachdilatation, was einem Anteil von 4,3 % an der Grundgesamtheit entspricht. Neben der bereits erwähnten komplikationsbehafteten Dreifachdilatation von Patientin 42 erhielt Patient Nummer 36 im März 1998 eine komplikationslose Doppeldilatation an der Bauhin'schen Klappe und einer Dünndarmstenose. In beiden Fällen handelte es sich um eine PS.

4.4.3 Technischer Erfolg

Von den 103 durchgeführten Dilatationsbehandlungen galten 100 als technisch erfolgreich, was einem Anteil von 97,1 % entspricht. In 3 Fällen (2,9 %) konnte kein technischer Erfolg dokumentiert werden. Betroffen waren die Patientinnen Nummer 22, 33 und 35. Als Konsequenz schloss sich für diese Patientinnen eine elektive viszeralkirurgische Intervention im kurzfristigen Verlauf an.

4.4.4 Gesamt-Rezidivrate

35 Patienten (74,47 %) erlitten nach der Erst-Dilatation mindestens ein Rezidiv an der behandelten Stenose, welches zu Anschlussbehandlungen, bestehend aus erneuter Dilatation oder operativen Interventionen, führte. Die Gesamtzahl an Rezidiven betrug 69. Durchschnittlich vergingen 2,26 Jahre bis zum Auftreten eines Rezidivs, mit Maximum bei 14, Minima bei null und Median bei einem Jahr (SD = 2,70). Das arithmetische Mittel des Lebensalters lag bei 50,8 Jahren mit Maximum bei 80, Minimum bei 30 und Median bei 51 Jahren (SD = 10,71). Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich betrug 1,92. Die durchschnittliche Krankheitsdauer umfasste 24,38 Jahre, mit Maximum bei 46, Minimum bei 3,17 und Median bei 25 Jahren (SD = 9,47). Die Erst-Dilatation lag im Durchschnitt 11,2 Jahre zurück, mit Maximum bei 25, Minimum bei einem und Median bei 11 Jahren (SD = 6,31). Die Lokalisation der Stenose befand sich zu 65,71 % bei L1 (23), 25,71 % bei L2 (9) und 8,57 % bei L3 (3). Das Verhältnis PS zu AS betrug 0,94. Das arithmetische Mittel der OP-Last dieser Subgruppe belief sich auf 2,23 Crohn-bezogene Interventionen pro Patient, mit Maximum bei sechs, Minima bei null und Median bei zwei (SD = 1,57). Im arithmetischen Mittel lagen zwischen ED und Erst-Dilatation 3,59 Jahre mit Maximum bei 21,67, Minima bei null und Median bei 0,21 Jahren (SD = 5,46). Patientin 9 musste aufgrund fehlender Angaben bei der Berechnung außen vor gelassen werden. Das Alter bei Erst-Dilatation betrug im Mittel 40,41 Jahre mit Maximum bei 71, Minimum bei 21 und Median bei 41 Jahren (SD = 12,28).

Bei 31,91 % der Patienten (15) ließen sich die Rezidive alleinig mittels erneuten Dilatationen über einen gemittelten Zeitraum von 2,87 Jahren zwischen den einzelnen Behandlungen beherrschen. Der Median betrug 2,08 Jahre (SD = 2,70). Bei diesen Patien-

ten konnten insgesamt 25 Rezidive an derselben Stenose rekonstruiert werden. Die Dilatationsrate betrug 2,2. Die OP-Last lag bei 1,4 Eingriffen pro Patient.

42,55 % (20) bedurften einer chirurgischen Intervention im weiteren Krankheitsverlauf an der zuvor dilatierten Stenose. Der arithmetisch gemittelte Zeitabstand zwischen operativer Intervention und letzter Dilatationsbehandlung betrug 1,09 Jahre, mit Maximum bei sechs, Minima bei null und Median bei 0,29 Jahren (SD = 1,69). Bei diesen Patienten ließen sich insgesamt 44 Rezidive an derselben Stenose rekonstruieren entsprechend einer Rezidivquote von 2,1. Die Dilatationsrate betrug ebenfalls 2,1 und die gemittelte OP-Last 2,85.

| Patient | Alter | Geschl. | Krh.Dauer | Lokalisation | Entität | Zt.pnkt. 1. Dilat. | Dilat. ges. | Zt.raum ED Stenose z. Dilat. | Symptome | OPs ges. |
|---------|-------|---------|-----------|--------------|---------|--------------------|-------------|------------------------------|-----------------------|----------|
| 1 | 31 m | | 12,17 | L2 | PS | | 4,25 | 2 | 2,83 Besserung | 3 |
| 2 | 52 m | | 25 | L1 | AS | | 11 | 2 | 14 keine Besserung | 1 |
| 4 | 30 w | | 14,75 | L1 | PS | | 12,67 | 2 | 0 Besserung | 4 |
| 8 | 48 w | | 28,5 | L1 | AS | | 17 | 4 | 0 Besserung | 1 |
| 9 | 48 w | | 33 | L1 | PS | | 1 | 2 ? | keine Besserung | 0 |
| 10 | 56 w | | 34,67 | L1 | PS | | 4,75 | 2 | 0,58 Besserung | 0 |
| 14 | 44 w | | 3,17 | L2 | PS | | 1,67 | 3 | 0,08 Besserung | 2 |
| 15 | 80 m | | 33 | L3 | AS | | 9,08 | 3 | 0 keine Besserung | 3 |
| 16 | 44 m | | 25,83 | L1 | AS | | 11 | 1 | 0 keine Besserung | 3 |
| 17 | 57 m | | 46 | L2 | PS | | 21 | 1 | 5 keine Besserung | 1 |
| 18 | 63 w | | 42 | L2 | AS | | 13,67 | 2 | 6 Besserung | 4 |
| 21 | 55 w | | 35 | L1 | AS | | 18 | 2 | 0 Besserung | 3 |
| 22 | 52 w | | 26 | L1 | AS | | 6,08 | 1 | 0 keine Besserung | 3 |
| 23 | 62 w | | 27 | L1 | AS | | 3,83 | 1 | 0 keine Besserung | 2 |
| 24 | 69 w | | 18,33 | L1 | AS | | 14,08 | 4 | 5,25 Besserung | 3 |
| 25 | 40 m | | 21,75 | L1 | PS | | 15 | 1 | 0 Besserung | 1 |
| 26 | 66 w | | 15,92 | L1 | PS | | 2,42 | 2 | 0,33 keine Besserung | 1 |
| 27 | 40 w | | 18,58 | L1 | AS | | 16,92 | 1 | 0 Besserung | 3 |
| 28 | 56 w | | 33,75 | L1 | AS | | 14,58 | 10 | 11 Besserung | 6 |
| 29 | 54 w | | 30 | L2 | PS | | 1,75 | 1 | 13 Besserung | 5 |
| 31 | 36 w | | 7,75 | L1 | PS | | 7,67 | 3 | 0,08 keine Besserung | 1 |
| 32 | 51 w | | 15,17 | L1 | AS | | 10,5 | 3 | 0 keine Besserung | 4 |
| 33 | 49 w | | 19,42 | L1 | AS | | 10,42 | 4 | 0,8 Besserung | 3 |
| 34 | 55 m | | 38 | L1 | AS | | 15 | 4 | 10 Besserung | 4 |
| 35 | 46 w | | 25,5 | L1 | AS | | 4,58 | 2 | 12,92 Besserung | 2 |
| 36 | 39 m | | 24,17 | L3 | PS | | 17 | 2 | 5,08 Besserung | 2 |
| 37 | 42 w | | 15,42 | L1 | AS | | 6,92 | 6 | 2,5 Besserung | 1 |
| 38 | 48 m | | 28,67 | L2 | AS | | 7 | 2 | 21,67 keine Besserung | 1 |
| 39 | 59 m | | 11 | L1 | PS | | 8,08 | 3 | 0 Besserung | 0 |
| 41 | 42 m | | 21 | L1 | PS | | 15,17 | 1 | 0 Besserung | 5 |
| 42 | 62 w | | 16,53 | L2 | PS | | 16,08 | 5 | 0 keine Besserung | 3 |
| 43 | 62 w | | 33 | L2 | PS | | 25 | 2 | 0 Besserung | 1 |
| 45 | 53 m | | 24,83 | L3 | PS | | 24 | 2 | 1 Besserung | 0 |
| 46 | 48 w | | 26 | L1 | AS | | 7 | 2 | 10 Besserung | 2 |
| 47 | 39 w | | 22,33 | L2 | PS | | 17,92 | 3 | 0 Besserung | 0 |

Tabelle 11 Gesamtaufstellung der Patienten mit Rezidiven

Diese Subgruppe umfasst sowohl Patienten mit endoskopisch als auch chirurgisch therapierten Rezidiven. Es fallen lediglich Rezidive an derselben Stenose in die Betrachtung.

4.4.5 Frührezidive

Frührezidive, das heisst Rezidive, die innerhalb von sechs Monaten nach Erstdilatation auftraten, waren bei insgesamt 21,28 % (10) der Patienten zu beobachten. Es waren ausschließlich Individuen weiblichen Geschlechts betroffen. Das arithmetische Mittel des Lebensalters betrug 53,3 Jahre mit Maximum bei 66, Minimum bei 30 und Median bei

53 (SD =10,22). Die Krankheitsdauer betrug im Mittel 20,1 Jahre mit Maximum bei 33, Minimum bei 3,17 und Median bei 17,96 Jahren (SD =8,47). Die Stenose war zu 60 % der Fälle bei L1 lokalisiert. Die übrigen 40 % entfielen auf L2. In 60 % der Fälle handelte es sich um eine PS. Das Alter bei Erst-Dilatation lag im Durchschnitt bei 44,5 Jahren mit Maximum bei 64, Minimum bei 18 und Median bei 44 Jahren (SD =12,1). In 70 % der Fälle war die auf die Erst-Dilatation folgende Intervention ein chirurgischer Eingriff. Das Frührezidiv trat im arithmetischen Mittel nach 0,25 Jahren auf mit Maximum bei 0,5, Minima bei null und Median bei 0,08 Jahren (SD =0,16). Die Anzahl an Gesamtdilatationen betrug 24, was im Mittel 2,4 Dilatationen pro Patient entspricht. Die Gesamt-OP-Last lag bei 28, was 2,8 chirurgischen Eingriffen pro Patient entspricht mit Maximum bei 5, Minima bei 1 und Median bei 3 (SD =1,25).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Lokalisation | Entität | Alter bei 1. Dilat. | Art der 2. Intervent. | Zt. Raum 1. zu 2. Dilat. | Dilat. Dilat. Ges. | Symptome | Zt. raum Dilat. zu OP | OPs ges. |
|---------|-------|------------|------------|--------------|---------|---------------------|-----------------------|--------------------------|--------------------|----------|-----------------------|----------|
| 4 | 30 w | | 14,75 | L1 | PS | 18 R | | 0,25 | 2 | 1 | 0 | 4 |
| 14 | 44 w | | 3,17 | L2 | PS | 42 R | | 0,17 | 3 | 1 na | | 2 |
| 22 | 52 w | | 26 | L1 | AS | 46 C | na | | 1 | 0 | 0 | 3 |
| 23 | 62 w | | 27 | L1 | AS | 58 C | na | | 1 | 0 | 0,25 | 2 |
| 26 | 66 w | | 15,92 | L1 | PS | 64 R | | 0 | 2 | 0 na | | 1 |
| 29 | 54 w | | 30 | L2 | PS | 52 C | na | | 1 | 1 | 0,5 | 5 |
| 32 | 51 w | | 15,17 | L1 | AS | 41 C | | 4,5 | 3 | 0 | 0,08 | 4 |
| 33 | 49 w | | 19,42 | L1 | AS | 38 C | | 0,17 | 4 | 1 | 0 | 3 |
| 42 | 62 w | | 16,53 | L2 | PS | 49 C | | 10,33 | 5 | 0 | 0 | 3 |
| 43 | 62 w | | 33 | L2 | PS | 37 C | | 10 | 2 | 1 | 0 | 1 |

Tabelle 12 Frührezidive

In dieser Tabelle sind alle Patienten aufgeführt, welche eine erneute Intervention innerhalb von 6 Monaten an derselben Stenose benötigten.

4.5 Dilatationsbezogene Merkmale nach Subgruppen

Bezogen auf unterschiedliche dilatationsbezogene Merkmale der Grundgesamtheit erfolgte deren Unterteilung in entsprechende Subgruppen. Auf ein Individuum können mehrere dieser Merkmale zutreffen, weshalb ein Patient gleichzeitig in mehreren Subgruppen aufgeführt sein kann.

4.5.1 Erstdilatationen ohne weitere Interventionen im Verlauf

Bei 25,5 % (12) aller Patienten musste nach der ersten Dilatationsbehandlung bis zum Abschluss der Datenerhebung im weiteren Verlauf keine weitere endoskopische oder chirurgische Intervention an derselben Stenose durchgeführt werden. Dies beinhaltet alle Patienten, welchen das Merkmal „1“ in der Spalte „Dilatationen gesamt“, das Merkmal „na“ in der Spalte „Intervention nach erster Dilatation“ und das Merkmal „na“ in der Spalte „Zeitraum von Dilatation zu OP (an der gleichen Stelle)“ in der tabellari-

schen Zusammenfassung der Patientendaten zugeordnet ist. Alle Behandlungen bezogen sich auf eine solitäre Stenose und verliefen technisch erfolgreich und komplikationslos. Die Geschlechterverteilung innerhalb dieser Gruppe war gleich. Das arithmetische Mittel des Lebensalters betrug 46,4 Jahre mit Maximum bei 66 und Minimum bei 27 Jahren (SD = 11,26). Der Median lag bei 45,5 Jahren. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 16,78 Jahre mit Maximum bei 29,67 und Minimum bei 11,5 Jahren (SD = 8,53). Der Median betrug 14,67 Jahre. Die Dilatationsbehandlung lag durchschnittlich 8,78 Jahre zurück mit Maximum bei 16,33, Minimum bei 4,33 und Median bei 9,33 Jahren (SD = 4,89). Die Lokalisationen der behandelten Stenosen lagen zu 83,3 % bei L1 und zu 16,7 % bei L2. Das Häufigkeitsverhältnis von PS zu AS lag bei 1,4. In allen Fällen gaben die Patienten eine Besserung der durch die Stenose verursachten Beschwerden an. Die Gesamt-OP-Last der betrachteten Patientengruppe lag bei 13 MC-assoziierten Eingriffen, welche alle vor der Dilatation stattfanden. Die durchschnittliche OP-Last lag bei 1,08 Eingriffen pro Patient mit Maxima bei drei, Minima bei null und Median bei eins (SD = 1,5). Das mittlere Lebensalter zum Zeitpunkt der Erstdilatation lag bei 37,6 Jahren mit Maximum bei 58 und Minimum bei 17 Jahren. Der Median betrug 33,5 Jahre (SD = 12,32).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh.dauer | Lokalisation | Entität | Zt.pnkt. d. Dilat | Alter bei 1. Dilat. | Symptomv. | Vor-OPs |
|---------|-------|------------|-----------|--------------|---------|-------------------|---------------------|-----------|---------|
| 3 | 39 | w | 16,33 | L2 | PS | 4,75 | 31 | Besserung | 0 |
| 5 | 33 | m | 16 | L1 | PS | 4,33 | 29 | Besserung | 0 |
| 6 | 27 | w | 13 | L1 | PS | 10 | 17 | Besserung | 1 |
| 7 | 48 | m | 20 | L1 | AS | 10 | 37 | Besserung | 1 |
| 11 | 28 | w | 11,5 | L1 | PS | 4,83 | 23 | Besserung | 1 |
| 12 | 66 | w | 29 | L1 | AS | 7,67 | 58 | Besserung | 3 |
| 13 | 57 | m | 12,58 | L2 | PS | 8,33 | 48 | Besserung | 0 |
| 19 | 43 | m | 10,58 | L1 | PS | 10,25 | 33 | Besserung | 0 |
| 20 | 62 | w | 14,42 | L1 | AS | 10 | 53 | Besserung | 2 |
| 30 | 49 | m | 29,67 | L1 | AS | 16,33 | 33 | Besserung | 3 |
| 40 | 63 | m | 14,92 | L1 | AS | 8,67 | 48 | Besserung | 1 |
| 44 | 42 | w | 13,33 | L1 | PS | 10,25 | 32 | Besserung | 1 |

Tabelle 13 Erstdilatation ohne weitere Interventionen im Verlauf

Die Zeitangaben sind in Jahren angegeben. Als Endpunkt gilt das Datum des Abschlusses der Datenerhebung. Unter der Spalte Vor-OPs werden nur Crohn-assoziierte Eingriffe geführt.

4.5.2 Re-Dilatationen an der gleichen Stenose ohne weitere Interventionen im Verlauf

Acht Patienten erhielten eine Re-Dilatation an der zuvor erstmalig dilatierten Stenose ohne nachfolgend weiteren endoskopischen oder chirurgischen Interventionen an der-

selben Stenose zugeführt werden zu müssen. Dies beinhaltet alle Patienten, welchen das Merkmal „2“ in der Spalte „Dilatationen gesamt“, das Merkmal „R“ in der Spalte „Intervention nach erster Dilatation“ und das Merkmal „na“ in der Spalte „Zeitraum von Dilatation zu OP (an der gleichen Stelle)“ in der tabellarischen Zusammenfassung der Patientendaten zugeordnet ist. Die Anzahl entspricht einem Anteil von 17 % an der Grundgesamtheit. Das Geschlechterverhältnis weiblich/männlich lag bei 0,6. Das Mittlere Lebensalter betrug 53,25 Jahre mit Maximum bei 66 und Minima bei 48 Jahren (SD = 5,67). Der Median betrug 52,5 Jahre. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 26,8 Jahre mit Maximum bei 34,67, Minimum bei 15,92 und Median bei 27,33 Jahren (SD = 7,10). Die Erst-Dilatation fand im Durchschnitt 9,37 Jahre vor Beendigung der Datenerhebung statt mit Maximum bei 24, Minimum bei einem und Median bei sieben Jahren (SD = 7,43). Im arithmetischen Mittel erfolgte die Re-Dilatation 3,37 Jahre nach der Erst-Dilatation mit Maximum bei 14 Jahren und Minimum bei null Jahren, entsprechend einer sofortigen Re-Dilatation innerhalb von Tagen nach der Erstdilatation (SD = 4,25). Das 25 %-winsorierte Mittel ($\bar{x}_{w\alpha 0,25}$) betrug 2,19 Jahre. Der Median betrug 1,63 Jahre. In 75 % der Fälle lag die Stenose bei L1. Das Verhältnis PS zu AS betrug 0,6. Innerhalb dieser Untergruppe gaben lediglich 50 % der Patienten an, nach der Ersten Dilatationsbehandlung eine Besserung der durch die Stenose verursachten Symptome verspürt zu haben. Die Gesamt-OP-Last dieser Gruppe betrug acht, was einer durchschnittlichen individuellen Operationslast von eins entspricht mit Maximum bei drei, Minima bei null und Median bei eins (SD = 1). Das mittlere Lebensalter bei Erstdilatation lag bei dieser Subgruppe bei 43,75 Jahren mit Maximum bei 63, Minimum bei 29 und Median bei 41 Jahren (SD = 9,48).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Lokalisation | Entität | Zt.punkt. 1. Dilat. | Zt.raum Re-Dilat. | Alter bei 1. Dil. | Symptome n. 1. Dilat. | Vor Ops |
|---------|-------|------------|------------|--------------|---------|---------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|---------|
| 2 | 52 | m | 16,33 | L1 | AS | 11 | 4 | 41 | keine Besserung | 1 |
| 9 | 48 | w | 33 | L1 | PS | 1 | 0,67 | 47 | keine Besserung | 0 |
| 10 | 56 | w | 34,67 | L1 | PS | 4,75 | 2 | 51 | Besserung | 0 |
| 21 | 55 | w | 35 | L1 | AS | 18 | 1 | 37 | Besserung | 3 |
| 26 | 66 | w | 15,92 | L1 | AS | 2,42 | 0 | 63 | keine Besserung | 1 |
| 38 | 48 | m | 28,67 | L2 | AS | 7 | 1,25 | 41 | keine Besserung | 1 |
| 45 | 53 | m | 24,83 | L3 | PS | 24 | 14 | 29 | Besserung | 0 |
| 46 | 48 | w | 26 | L1 | AS | 7 | 4 | 41 | Besserung | 2 |

Tabelle 14 Re-Dilatationen ohne weitere Interventionen im Verlauf

Die Zeitangaben sind in Jahren angegeben. Als Endpunkt gilt das Datum des Abschlusses der Datenerhebung. Unter der Spalte Vor-OPs werden nur Crohn-assoziierte Eingriffe geführt.

4.5.3 Patienten mit mehr als zwei Dilatationen ohne chirurgische Intervention im Verlauf

Sieben Patienten erhielten mehr als zwei Dilatationen ohne nachfolgende chirurgische Intervention an der Stelle der Erst- und Zweitdilatation. Dies entspricht 14,9 % der Grundgesamtheit. Bei fünf dieser Patienten entspricht der Ort der Erstdilatation nachweislich dem Ort aller nachfolgenden Dilatationen. Bei den Patientinnen 28 und 42 ist dies nicht sicher nachvollziehbar. Bei Patientin 47 existieren keine Zeitangaben bezüglich der Drittdilatation. Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich lag bei 6,0. Das Mittlere Lebensalter betrug 51 Jahre mit Maximum bei 69, Minimum bei 39 und Median bei 48 Jahren (SD = 9,97). Die durchschnittliche Krankheitsdauer umfasste 18,93 Jahre mit Maximum bei 33,75, Minimum bei 3,17 und Median bei 18,33 Jahren (SD = 9,61). Die Erst-Dilatation lag im Durchschnitt 11,46 Jahre zurück mit Maximum bei 17,92, Minimum bei 1,67 und Median bei 14,08 Jahren (SD = 5,57). Im arithmetischen Mittel erfolgte die Re-Dilatation 3,6 Jahre nach der Erstdilatation, mit Maximum bei 7,25, Minimum bei 0,17 und Median bei vier Jahren (SD = 2,32). Die Drittdilatationen erfolgten im arithmetischen Mittel 1,70 Jahre nach der Zweitdilatation statt mit Maximum bei vier, Minimum bei null entsprechend einer Intervention binnen weniger Tage, und Median bei 1,36 Jahren (SD = 1,45). Patientin 47 musste aus dieser Berechnung ausgeschlossen werden, da sich der Zeitpunkt der Drittdilatation nicht ermitteln ließ. Bei vier Patienten erfolgte eine Viertdilatation an derselben Stenose, welche im Durchschnitt 2,42 Jahre nach der Drittdilatation durchgeführt wurde (SD = 1,52). Patientin 37 erhielt im weiteren Verlauf eine Fünft- und eine Sechstdilatation welche sich jedoch zeitlich und in Bezug auf die Lokalisation nicht eindeutig zuordnen ließen. Patientin 28 erhielt insgesamt 10 Dilatationen. Die Fünftdilatation folgte 0,8 und die Sechstdilatation 4,25 Jahre nach der jeweils letzten Behandlung. Es lässt sich jedoch nicht nachvollziehen, ob es sich dabei um dieselbe Stenose handelte. Nach Patientenangaben handelte es sich jeweils um Einzelsitzungen. Zu den danach folgenden Dilatationen fehlten sämtliche Angaben bezüglich Lokalisation und Datum. Der anhand dieser lückenhaften Zeitangaben berechnete mittlere Zeitraum zwischen allen Sitzungen betrug 2,7 Jahre mit Maximum bei 7,25, Minimum bei null und Median bei 3,04 Jahren (SD = 2,07). Das Verhältnis PS zu AS betrug 0,75. Alle Patienten verspürten eine Linderung der Stenose-assoziierten Symptome nach der Erstdilatation. Die gesamte OP-Last dieser Subgruppe

für MC-assozierte chirurgische Eingriffe lag bei 13. Dies entspricht einem arithmetischem Mittel von 1,86 Operationen pro Patient, mit Maximum bei 6, Minima bei 0 und Median bei 1 (SD = 1,96). Das Alter bei Erst-Dilatation betrug im Durchschnitt 35,71 Jahre mit Maximum bei 51, Minimum bei 29 und Median bei 35 Jahren (SD = 9,15).

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Lokalisation | Entität | Zt.pkt. 1. Dilat. | Zt.raum Re-Dilat. | Zt.raum Re- z. 3. Dilat. | Zt.raum 3. z. 4. Dilat. | ges. Dilat. | Alter bei 1. Dilat. | Symptome n. 1. Dilat. | Gesamt OPs |
|---------|-------|------------|------------|--------------|---------|-------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|-------------|---------------------|-----------------------|------------|
| 8 | 48 w | | 28,5 | L1 | AS | 17 | 3 | 4 | 4 | 4 | | 31 Besserung | 1 |
| 14 | 44 w | | 3,17 | L2 | PS | 1,67 | 0,17 | 0,42 | na | 3 | | 42 Besserung | 2 |
| 24 | 69 w | | 18,33 | L1 | AS | 14,08 | 4 | 3,08 | 3,5 | 4 | | 29 Besserung | 3 |
| 28 | 56 w | | 33,75 | L1 | AS | 14,58 | 4,92 | 0 | 0,08 | 10 | | 41 Besserung | 6 |
| 37 | 42 w | | 15,42 | L1 | AS | 6,92 | 5,08 | 1,92 | 2,08 | 6 | | 35 Besserung | 1 |
| 39 | 59 m | | 11 | L1 | PS | 8,08 | 0,75 | 0,8 | na | 3 | | 51 Besserung | 0 |
| 47 | 39 w | | 22,33 | L2 | PS | 17,92 | 7,25 ? | na | | 3 | | 21 Besserung | 0 |

Tabelle 15 Patienten mit mehr als zwei Dilatationen ohne chirurgische Intervention im Verlauf

Die Zeitangaben sind in Jahren angegeben. Als Endpunkt gilt das Datum des Abschlusses der Datenerhebung. Unter der Spalte Vor-OPs werden nur Crohn-assozierte Eingriffe geführt.

4.5.4 Patienten mit einzelner Dilatationsbehandlung

Diese Subgruppe setzt sich aus Patienten zusammen, welchen das Merkmal „1“ bei „Dilatationen gesamt“ innerhalb der tabellarisch organisierten Patientendaten zugeordnet ist. Insgesamt erhielten 42,55 % (20) der Patienten eine einzelne Dilatation. Die Altersspanne lag bei 27 bis 66 Lebensjahren. Das arithmetische Mittel betrug 47,4 Jahre mit einem Median bei 46 (SD = 11,26). Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich betrug 1,0. Die durchschnittliche Krankheitsdauer belief sich auf 20,87 Jahre mit einem Maximum bei 46, einem Minimum bei 10,58 und einem Median bei 19,29 Jahren (SD = 8,53). Der Zeitpunkt der Dilatation lag im Durchschnitt 9,81 Jahre zurück mit Maximum bei 46, Minimum bei 10,58 und Median bei 19,29 Jahren (SD = 4,89). Die Lokalisation der Stenose war in 80 % (16) bei L1 und in 20 % (4) bei L2 angesiedelt. Das Verhältnis PS zu AS betrug 1,22. Das arithmetische Mittel der OP-Last betrug 1,8 Eingriffe pro Patient mit Maximum bei 5,0, Minimum bei 0 und Median bei einer Operation (SD = 1,50). Im arithmetischen Mittel lagen zwischen ED und Erst-Dilatation 2,1 Jahre mit Maximum bei 11,42 und Minima bei null entsprechend einer Intervention entweder sofort oder binnen weniger Tage (SD = 4,13). Dieses Minimum war in dieser Subgruppe 13 mal zu beobachten. Der Median entspricht null.

Acht Patienten bedurften einer späteren operativen Intervention an derselben Stenose.

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Lokalisation | Entität | Zt.punkt. 1. Dilat. | Alter bei 1. Dilat. | Symptome n. 1. Dilat. | Gesamt OPs | Zt.raum ED Stenose zu Dilat. |
|---------|-------|------------|------------|--------------|---------|---------------------|---------------------|-----------------------|------------|------------------------------|
| 3 | 39 w | | 16,33 | L2 | PS | 4,75 | | 31 Besserung | 0 | 2 |
| 5 | 33 m | | 16 | L1 | PS | 4,33 | | 29 Besserung | 0 | 0 |
| 6 | 27 w | | 13 | L1 | PS | 10 | | 17 Besserung | 1 | 0 |
| 7 | 48 m | | 20 | L1 | AS | 10 | | 38 Besserung | 1 | 10 |
| 11 | 28 w | | 11,5 | L1 | PS | 4,83 | | 23 Besserung | 1 | 0,5 |
| 12 | 66 w | | 29 | L1 | AS | 7,67 | | 58 Besserung | 3 | 0 |
| 13 | 57 m | | 12,58 | L2 | PS | 8,33 | | 48 Besserung | 0 | 0,08 |
| 16 | 44 m | | 25,83 | L1 | AS | 11 | | 33 keine Besserung | 3 | 0 |
| 17 | 57 m | | 46 | L2 | PS | 21 | | 36 keine Besserung | 1 | 5 |
| 19 | 43 m | | 10,58 | L1 | PS | 10,25 | | 33 Besserung | 0 | 0 |
| 20 | 62 w | | 14,42 | L1 | AS | 10 | | 52 Besserung | 2 | 0 |
| 22 | 52 w | | 26 | L1 | AS | 6,08 | | 46 keine Besserung | 3 | 0 |
| 23 | 62 w | | 27 | L1 | AS | 3,83 | | 58 keine Besserung | 2 | 0 |
| 25 | 40 m | | 21,75 | L1 | PS | 15 | | 25 Besserung | 1 | 0 |
| 27 | 40 w | | 18,58 | L1 | AS | 16,92 | | 23 Besserung | 3 | 0 |
| 29 | 54 w | | 30 | L2 | PS | 1,75 | | 52 Besserung | 5 | 13 |
| 30 | 49 m | | 29,67 | L1 | AS | 16,33 | | 32 Besserung | 3 | 11,42 |
| 40 | 63 m | | 14,92 | L1 | AS | 8,67 | | 54 Besserung | 1 | 0 |
| 41 | 42 m | | 21 | L1 | PS | 15,17 | | 27 Besserung | 5 | 0 |
| 44 | 42 w | | 13,33 | L1 | PS | 10,25 | | 1 Besserung | 1 | 0 |

Tabelle 16 Patienten mit einzelner Dilatationsbehandlung

Diese Subgruppe umfasst alle Patienten, in deren Anamnese nur eine Dilatationsbehandlung enthalten ist.

4.5.5 Patienten mit Re-Dilatation nach Erstdilatation ohne dazwischen geschaltete operative Intervention

Die Gesamtzahl dieser Subgruppe setzt sich aus der Anzahl Patienten zusammen, welche eine Re-Dilatation ohne weitere Intervention im Verlauf erhielten, und der Patientenanzahl welche eine Re-Dilatation erhielten und zusätzlich in der chronologisch nachgeschalteten Anamnese entweder eine chirurgische Intervention an derselben Stenose, eine endoskopische Intervention im Sinne einer Dilatation an derselben Stenose oder beides aufwiesen. Alle Patienten tragen das Merkmal „R“ in der Spalte „Intervention nach erster Dilatation“ in der tabellarischen Übersicht der Patientendaten.

22 Patienten wiesen das Merkmal „R“ auf, was einem Anteil von 46,8 % der Grundgesamtheit entspricht. Der Geschlechteranteil betrug 68,2 % (15) weibliche und 31,8 % (7) männliche Individuen. Das mittlere Lebensalter betrug 38,03 Jahre mit Maximum bei 80 und Minimum bei 31 Jahren (SD = 11,84). Der Median betrug 50 Jahre. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 24,03 Jahre mit Maximum bei 42, Minimum bei 7,75 und Median bei 25,25 Jahren (SD = 10,29). Im arithmetischen Mittel erfolgte die Re-Dilatation 2,86 Jahre nach der Erstdilatation mit Maximum bei 14 Jahren und Minimum bei null Jahren, entsprechend einer Intervention innerhalb weniger Tage (SD = 3,09). Der Median betrug zwei Jahre. In 68,2 % der Fälle lag die Stenose bei L1. In 22,7 % der Fälle wurden L2 und in 9,1 % L3 als Lokalisation angegeben. Das Verhältnis PS zu AS lag bei 0,83. Innerhalb dieser Untergruppe gaben 72,7 % der Patienten

nach der Ersten Dilatationsbehandlung an, eine Besserung der durch die Stenose verursachten Symptome verspürt zu haben. Die gesamte OP-Last dieser Gruppe belief sich auf 42 Eingriffe, was einer durchschnittlichen individuellen Operationslast von 1,9 entspricht mit Maximum bei sechs, Minima bei null und Median bei 1,5 (SD = 1,62). Das durchschnittliche Lebensalter bei Erst-Dilatation betrug 38,68 Jahre mit Maximum bei 71, Minimum bei 17 und Median bei 40,5 Jahren (SD = 12,58). Das 9,1 %-winsorierte Mittel ($\bar{x}_{w\alpha 0,09}$) des Lebensalters bei Erst-Dilatation betrug 38,5 Jahre. Insgesamt sieben Patienten in dieser Subgruppe mussten sich im Verlauf einer Operation an derselben Stenose bei Re-Stenosierung unterziehen. Der Zeitraum zwischen ED und Erst-Dilatation einer Stenose betrug durchschnittlich 4,69 Jahre mit Maximum bei 21,92, Minima bei null entsprechend einer sofortigen Intervention oder einer Intervention binnen weniger Tage und einem Median von eins (SD = 6,10). Das Minimum null wurde insgesamt sechsmal erreicht. Patientin neun musste aufgrund fehlender Daten zur ED der Stenose aus dieser Berechnung ausgeschlossen werden.

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Lokalisation | Entität | Zt.pnkt. 1. Dilat. | Zt.raum Re-Dilat. | Alter bei 1. Dilat. | Symptome nach 1. Dilat. | Gesamt OPs | Zt.raum ED zu 1. Dilat. |
|---------|-------|------------|------------|--------------|---------|--------------------|-------------------|---------------------|-------------------------|------------|-------------------------|
| 1 | 31 m | | 12,17 | L2 | PS | 4,25 | 0,58 | 26 | Besserung | 3 | 2,83 |
| 2 | 52 m | | 25 | L1 | AS | 11 | 4 | 41 | keine Besserung | 1 | 14 |
| 4 | 30 w | | 14,75 | L1 | PS | 12,67 | 0,25 | 17 | Besserung | 4 | 0 |
| 8 | 48 w | | 28,5 | L1 | AS | 17 | 3 | 31 | Besserung | 1 | 0 |
| 9 | 48 w | | 33 | L1 | PS | 1 | 0,67 | 47 | keine Besserung | 0 ? | |
| 10 | 56 w | | 34,67 | L1 | PS | 4,75 | 2 | 51 | Besserung | 0 | 0,58 |
| 14 | 44 w | | 3,17 | L2 | PS | 1,67 | 0,17 | 42 | Besserung | 2 | 0,08 |
| 15 | 80 m | | 33 | L3 | AS | 9,08 | 0,58 | 71 | keine Besserung | 3 | 0 |
| 18 | 63 w | | 42 | L2 | AS | 13,67 | 4 | 28 | Besserung | 4 | 6 |
| 21 | 55 w | | 35 | L1 | AS | 18 | 1 | 37 | Besserung | 3 | 0 |
| 24 | 69 w | | 18,33 | L1 | AS | 14,08 | 4 | 29 | Besserung | 3 | 5,25 |
| 26 | 66 w | | 15,92 | L1 | PS | 2,42 | 0 | 63 | keine Besserung | 1 | 0,33 |
| 28 | 56 w | | 33,75 | L1 | AS | 14,58 | 4,92 | 41 | Besserung | 6 | 11 |
| 31 | 36 w | | 7,75 | L1 | PS | 7,67 | 1,33 | 28 | keine Besserung | 1 | 0,08 |
| 34 | 55 m | | 38 | L1 | AS | 15 | 2 | 40 | Besserung | 4 | 10 |
| 35 | 46 w | | 25,5 | L1 | AS | 4,58 | 2,08 | 41 | Besserung | 2 | 12,92 |
| 37 | 42 w | | 15,42 | L1 | AS | 6,92 | 5,08 | 35 | Besserung | 1 | 2,5 |
| 38 | 48 m | | 28,67 | L2 | AS | 7 | 1,25 | 41 | keine Besserung | 1 | 21,92 |
| 39 | 59 m | | 11 | L1 | PS | 8,08 | 0,75 | 51 | Besserung | 0 | 0 |
| 45 | 53 m | | 24,83 | L3 | PS | 24 | 14 | 29 | Besserung | 0 | 1 |
| 46 | 48 w | | 26 | L1 | AS | 7 | 4 | 41 | Besserung | 2 | 10 |
| 47 | 39 w | | 22,33 | L2 | PS | 17,92 | 7,25 | 21 | Besserung | 0 | 0 |

Tabelle 17 Gesamtanzahl Re-dilatierter Patienten

Diese Gruppe umfasst alle Patienten die das Merkmal Re-Dilatation tragen.

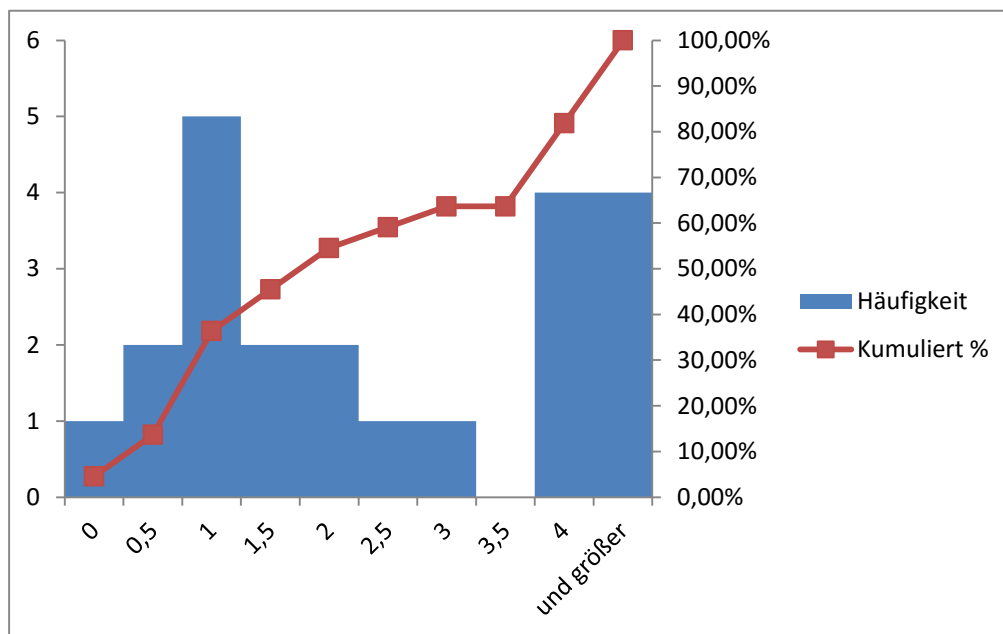


Abbildung 16 Häufigkeitsverteilung der Re-Dilatation bezogen auf einen Zeitabschnitt

Die auf der X-Achse angegebenen Klassen stellen das Zeitintervall von Dilatation zu Re-Dilatation dar. Auf der Y-Achse sind die Häufigkeiten abgebildet.

4.5.6 Patienten mit mehrfachen Dilatationsbehandlungen

In dieser Subgruppe sind alle Patienten zusammengefasst, denen ein numerischer Wert grösser als 1 in der Spalte „Dilatationen gesamt“ in der tabellarischen Übersicht der Patientendaten zugeordnet ist.

57,45 % (27) der Grundgesamtheit erhielten mehr als eine Dilatation im Rahmen ihrer Erkrankung. Das arithmetische Mittel des Lebensalters betrug 51 Jahre mit Maximum bei 80, Minimum bei 30 und Median bei 51 Jahren (SD = 11). Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich lag bei 2,38. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 23,6 Jahre mit Maximum bei 42, Minimum bei 3,17 und Median bei 24,8 Jahren (SD = 9,74). Die Stenose lokalisationen entfielen zu 62,96 % auf L1, zu 25,93 % auf L2 und zu 11,11 % auf L3. Das Verhältnis PS zu AS lag bei 0,93. Im Durchschnitt fand die Erst-Dilatation 11,16 Jahre nach Ende der Datenerhebung statt, mit Maximum bei 25, Minimum bei einem und Median bei 10,5 Jahren (SD = 6,28). Die Zweit-Dilatation fand im Mittel 3,38 Jahre nach der Erst-Dilatation statt, mit Maximum bei 14, Minimum bei null und Median bei 2,04 Jahren (SD = 3,50). Patient Nummer 36 musste aufgrund fehlender Zeitangaben zu der Zweit-Dilatation bei der Berechnung außen vor gelassen werden.

48,13 % (13) der Patienten in dieser Subgruppe erhielten mehr als zwei Dilatationen. 22,22 % (6) erhielten eine Dritt-, 16,67 % eine Viert- (4) und jeweils 4,17 % (1) eine Fünft-, Sechst- und Zehnt-Dilatation. Die Dritt-Dilatation erfolgte im Mittel 1,69 Jahre nach der Erst-Dilatation mit Maximum bei 3,75, Minimum bei null und Median bei einem Jahr (SD = 1,37). Patientinnen Nummer 42 und 47 wurden in der Berechnung aufgrund fehlender Zeitangaben außen vor gelassen. Die Viert-Dilatation erfolgte im Mittel 1,9 Jahre nach der Dritt-Dilatation mit Maximum bei vier, Minimum bei 0,08 und Median bei 1,54 Jahren (SD = 1,44). Patientin Nummer 42 musste erneut wegen fehlender zeitbezogener Angaben bei der Berechnung außen vor gelassen werden. Die Gesamtanzahl an Dilatationen betrug 83 Dilatationen, was im Mittel 3,07 pro Patient entsprach mit Maximum bei zehn, und Minima und Median bei jeweils zwei (SD = 1,72). Das durchschnittliche Lebensalter bei Erst-Dilatation betrug 40,4 Jahre mit Maximum bei 71, Minimum bei 18 und Median bei 41 Jahren (SD = 12,7). Der 14,8 %-winsorierte Durchschnitt ($\bar{x}_{w\alpha 0,148}$) lag bei 39,7 Jahren. 70,37 % der Patienten verspürten eine Besserung ihrer Stenose-assoziierten Symptome nach der Erst-Dilatation. Die Gesamt-OP-Last dieser Gruppe betrug 55 Eingriffe, was einem Mittel von 2,04 pro Patient entspricht mit Maximum bei sechs, Minima bei null und Median bei zwei Operationen (SD = 1,55). Die Zeitspanne zwischen ED der Stenose und Erst-Dilatation betrug im arithmetischen Mittel vier Jahre mit Maximum bei 21,67, Minima bei null und Median bei 0,69 Jahren (SD = 5,69).

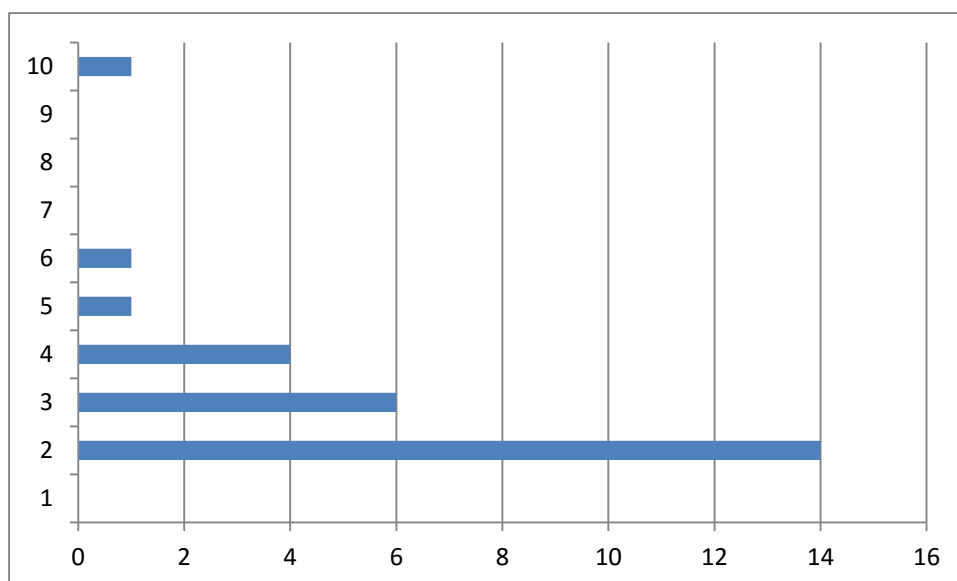


Abbildung 17 Gesamtzahlen an mehrfachen Dilatationen

X-Achse: Anzahl an Patienten; Y-Achse: Anzahl durchgeführter Dilatationen pro Patient

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Lokalisation | Entität | Zt.pnkt. 1. Dilat. | Zt.raum. Re-Dilat. | Zt.raum. Re- z. 3. Dilat. | Zt.raum 3. z. 4. Dialt. | ges. Dilat. | Alter bei 1. Dilat. | Symptome | ges. OPs | Zt.raum ED Stenose z. Dilat. |
|---------|-------|------------|------------|--------------|---------|--------------------|--------------------|---------------------------|-------------------------|-------------|---------------------|----------|----------|------------------------------|
| 1 | 31 m | | 12,2 L2 | PS | | 4,25 | 0,58 na | na | | 2 | 27 | 1 | 3 | 2,83 |
| 2 | 52 m | | 25 L1 | AS | | 11 | 4 na | na | | 2 | 41 | 0 | 1 | 14 |
| 4 | 30 w | | 14,8 L1 | PS | | 12,67 | 0,25 na | na | | 2 | 18 | 1 | 4 | 0 |
| 8 | 48 w | | 28,5 L1 | AS | | 17 | 3 | 4 | 4 | 4 | 22 | 1 | 1 | 0 |
| 9 | 48 w | | 33 L1 | PS | | 1 | 0,67 na | na | | 2 | 47 | 0 | 0 ? | |
| 10 | 56 w | | 34,7 L1 | PS | | 4,75 | 2 na | na | | 2 | 51 | 1 | 0 | 0,58 |
| 14 | 44 w | | 3,17 L2 | PS | | 1,67 | 0,17 | 0,42 na | | 3 | 42 | 1 | 2 | 0,08 |
| 15 | 80 m | | 33 L3 | AS | | 9,08 | 0,58 | 0,92 na | | 3 | 71 | 0 | 3 | 0 |
| 18 | 63 w | | 42 L2 | AS | | 13,67 | 4 na | na | | 2 | 49 | 1 | 4 | 6 |
| 21 | 55 w | | 35 L1 | AS | | 18 | 1 na | na | | 2 | 37 | 1 | 3 | 0 |
| 24 | 69 w | | 18,3 L1 | AS | | 14,08 | 4 | 3,08 | 3,5 | 4 | 55 | 1 | 3 | 5,25 |
| 26 | 66 w | | 15,9 L1 | PS | | 2,42 | 0 na | na | | 2 | 64 | 0 | 1 | 0,33 |
| 28 | 56 w | | 33,8 L1 | AS | | 14,58 | 4,92 | 0 | 0,08 | 10 | 41 | 1 | 6 | 11 |
| 31 | 36 w | | 7,75 L1 | PS | | 7,67 | 1,33 | 1 na | | 3 | 28 | 0 | 1 | 0,08 |
| 32 | 51 w | | 15,2 L1 | AS | | 10,5 | 4,5 | 2,42 na | | 3 | 41 | 0 | 4 | 0 |
| 33 | 49 w | | 19,4 L1 | AS | | 10,42 | 0,17 | 3,75 | 0,75 | 4 | 38 | 1 | 3 | 0,8 |
| 34 | 55 m | | 38 L1 | AS | | 15 | 2 | 1 | 1 | 4 | 53 | 1 | 4 | 10 |
| 35 | 46 w | | 25,5 L1 | AS | | 4,58 | 2,08 na | na | | 2 | 41 | 1 | 2 | 12,92 |
| 36 | 39 m | | 24,2 L3 | PS | | 17 na | na | na | | 2 | 22 | 1 | 2 | 5,08 |
| 37 | 42 w | | 15,4 L1 | AS | | 6,92 | 5,08 | 1,92 | 2,08 | 6 | 35 | 1 | 1 | 2,5 |
| 38 | 48 m | | 28,7 L2 | AS | | 7 | 1,25 na | na | | 2 | 41 | 0 | 1 | 21,67 |
| 39 | 59 m | | 11 L1 | PS | | 8,08 | 0,75 | 0,08 na | | 3 | 51 | 1 | 0 | 0 |
| 42 | 62 w | | 16,5 L2 | PS | | 16,08 | 10,33 ? | ? | | 5 | 49 | 0 | 3 | 0 |
| 43 | 62 w | | 33 L2 | PS | | 25 | 10 na | na | | 2 | 37 | 1 | 1 | 0 |
| 45 | 53 m | | 24,8 L3 | PS | | 24 | 14 na | na | | 2 | 29 | 1 | 0 | 1 |
| 46 | 48 w | | 26 L1 | AS | | 7 | 4 na | na | | 2 | 41 | 1 | 2 | 10 |
| 47 | 39 w | | 22,3 L2 | PS | | 17,92 | 7,25 ? | na | | 3 | 21 | 1 | 0 | 0 |

Tabelle 18 Patienten mit mehrfachen Dilatationsbehandlungen

Diese Subgruppe umfasst alle Patienten, denen eine Zahl grösser als 1 in der Spalte „Dilatationen gesamt“ in der tabellarischen Übersicht der Patientendaten zugeordnet ist.

4.5.7 Gesamtzahl an Patienten ohne chirurgische Intervention in der nachgeschalteten Anamnese nach Dilatationsbehandlung oder Behandlungen

Bei 57,45 % (27) der untersuchten Patienten wurden nach Durchführung einer oder mehrerer Dilatationen im weiteren Verlauf keine MC-assoziierten chirurgischen Ein-

griffe durchgeführt. Dieser Anteil entspricht der Langzeit-Erfolgsrate. Das arithmetische Mittel des Lebensalters dieser Subgruppe betrug 49,63 Jahre mit Maximum bei 69, Minimum bei 27 und Median bei 48 Jahren (SD = 10,89). Die Geschlechterverteilung weiblich zu männlich betrug 1,7. Die durchschnittliche Krankheitsdauer betrug 20,31 Jahre mit Maximum bei 34,67, Minimum bei 3,17 und Median bei 16,33 Jahren (SD = 8,6). Die Stenose war in 77,8 % bei L1, in 18,5 % bei L2 und in 3,7 % bei L3 lokalisiert. Das Verhältnis PS zu AS entsprach 0,93. Der Zeitraum von der ED der Stenose bis zu ihrer Dilatation betrug im Durchschnitt 3,48 Jahre mit Maximum bei 21,67, Minima bei null entsprechend einer Dilatationsbehandlung innerhalb weniger Tage nach oder bereits im Rahmen der ED, und Median bei 0,21 Jahren (SD = 5,7). Patientin neun konnte aufgrund fehlender Daten bei der Berechnung dieses Parameters nicht miteinbezogen werden. Die Erstdilatation erfolgte im Durchschnitt 9,66 Jahre vor dem Ende der Datenerhebung mit Maximum bei 24, Minimum bei einem und Median bei 8,67 Jahren (SD = 5,48). Das arithmetische Mittel des Lebensalters zum Zeitpunkt der Erstdilatation betrug 38,59 Jahre mit Maximum bei 63, Minimum bei 17 und Median bei 37 Jahren (SD = 11,06). 15 Patienten mussten auf Grund von Rezidiven erneut einer endoskopischen Intervention unterzogen werden (31,91 % der Grundgesamtheit). Der arithmetisch gemittelte Zeitraum zwischen den jeweiligen Dilatationen betrug 2,87 Jahre, mit Maximum bei 14, Minima bei null und Median bei 2,08 Jahren (SD = 2,98). Die Patientinnen Nr. 28, 37 und 47 sind von dieser Rechnung teilweise ausgenommen, da sich lokalisations- und zeitbezogene Daten nicht vollständig rekonstruieren ließen. 85,19 % der Patienten gaben eine Besserung der stenosebedingten Beschwerden nach Erstdilatation an. Die Zahl an Dilatationen lag in dieser Gruppe bei durchschnittlich 2,26 Dilatationen pro Patient mit Maximum bei 10, Minima bei einer und Median bei zwei Dilatationen (SD = 1,94). Die Gesamt-OP-Last betrug 34 MC-assoziierte Operationen, was einem arithmetischen Mittel von 1,26 Operationen pro Patient entspricht. Das Maximum lag bei 6, Minima bei 0 und Median bei einer Operation (SD = 1,38).

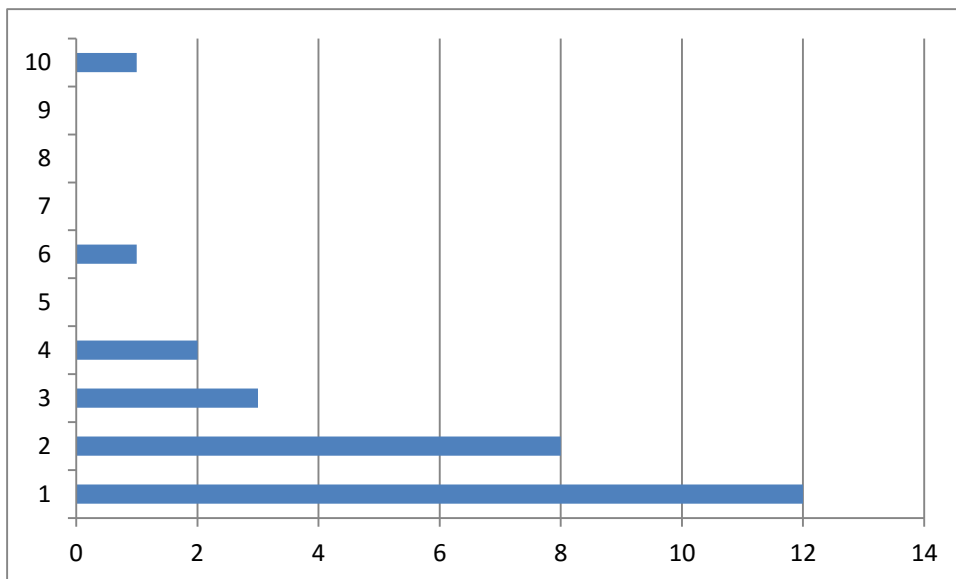


Abbildung 18 Häufigkeit von Dilatationsbehandlungen

X-Achse: Anzahl der Patienten; Y-Achse: Anzahl durchgeführter Dilatationsbehandlungen.

| Patient | Alter | Geschlecht | Krh. Dauer | Lokalisation | Entität | Zt.raum ED z. 1. Dilat. | Zt.punkt. 1. Dilat. | Alter bei 1. Dilat. | Symptome | ges. Dilat. | ges. Ops |
|---------|-------|------------|------------|--------------|---------|-------------------------|---------------------|---------------------|----------|-------------|----------|
| 2 | 52 m | | 16,33 | L1 | AS | 14 | 11 | 41 | 0 | 2 | 1 |
| 3 | 39 w | | 16,33 | L2 | PS | 2 | 4,75 | 31 | 1 | 1 | 0 |
| 5 | 33 m | | 16 | L1 | PS | 0 | 4,33 | 29 | 1 | 1 | 0 |
| 6 | 27 w | | 13 | L1 | PS | 0 | 10 | 17 | 1 | 1 | 1 |
| 7 | 48 m | | 20 | L1 | AS | 10 | 10 | 37 | 1 | 1 | 1 |
| 8 | 48 w | | 28,5 | L1 | AS | 0 | 17 | 31 | 1 | 4 | 1 |
| 9 | 48 w | | 33 | L1 | PS | ? | 1 | 47 | 0 | 2 | 0 |
| 10 | 56 w | | 34,67 | L1 | PS | 0,58 | 4,75 | 51 | 1 | 2 | 0 |
| 11 | 28 w | | 11,5 | L1 | PS | 0,5 | 4,83 | 23 | 1 | 1 | 1 |
| 12 | 66 w | | 29 | L1 | AS | 0 | 7,67 | 58 | 1 | 1 | 3 |
| 13 | 57 m | | 12,58 | L2 | PS | 0,08 | 8,33 | 48 | 1 | 1 | 0 |
| 14 | 44 w | | 3,17 | L2 | PS | 0,08 | 1,67 | 42 | 1 | 3 | 2 |
| 19 | 43 m | | 10,58 | L1 | PS | 0 | 10,25 | 33 | 1 | 1 | 0 |
| 20 | 62 w | | 14,42 | L1 | AS | 0 | 10 | 53 | 1 | 1 | 2 |
| 21 | 55 w | | 35 | L1 | AS | 0 | 18 | 37 | 1 | 2 | 3 |
| 24 | 69 w | | 18,33 | L1 | AS | 5,25 | 14,08 | 29 | 1 | 4 | 3 |
| 26 | 66 w | | 15,92 | L1 | AS | 0,33 | 2,42 | 63 | 0 | 2 | 1 |
| 28 | 56 w | | 33,75 | L1 | AS | 11 | 14,58 | 41 | 1 | 10 | 6 |
| 30 | 49 m | | 29,67 | L1 | AS | 11,42 | 16,33 | 33 | 1 | 1 | 3 |
| 37 | 42 w | | 15,42 | L1 | AS | 2,5 | 6,92 | 35 | 1 | 6 | 1 |
| 38 | 48 m | | 28,67 | L2 | AS | 21,67 | 7 | 41 | 0 | 2 | 1 |
| 39 | 59 m | | 11 | L1 | PS | 0 | 8,08 | 51 | 1 | 3 | 0 |
| 40 | 63 m | | 14,92 | L1 | AS | 0 | 8,67 | 48 | 1 | 1 | 1 |
| 44 | 42 w | | 13,33 | L1 | PS | 0 | 10,25 | 32 | 1 | 1 | 1 |
| 45 | 53 m | | 24,83 | L3 | PS | 1 | 24 | 29 | 1 | 2 | 0 |
| 46 | 48 w | | 26 | L1 | AS | 10 | 7 | 41 | 1 | 2 | 2 |
| 47 | 39 w | | 22,33 | L2 | PS | 0 | 17,92 | 21 | 1 | 3 | 0 |

Tabelle 19 Patienten mit Dilatationsbehandlung oder Behandlungen ohne chronologisch nachgeschaltete Crohn-assoziierte OP

Von Patientin 9 ließen sich keine Parameter bezüglich der ED der Stenose erheben. Diese Subgruppe umfasst alle Patienten, welche eine oder mehrere Dilatationsbehandlungen erhielten und im chronologisch nachgeschalteten Verlauf keiner Crohn-bezogenen operativen Intervention bedurften.

5 Diskussion

5.1 Diskussion von Material und Methoden

In der vorliegenden Arbeit wurden die Langzeitergebnisse der endoskopischen Ballondilatation am unteren GIT bei MC-assoziierten Stenosen untersucht. Zu diesem Zweck wurden Daten von 47 MC-Patienten aus dem Raum Osthessen einer retrospektiven deskriptiven Analyse unterzogen. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich im arithmetischen Mittel auf 10,59 Jahre mit einem Maximum bei 25 Jahren (Median = 10; SD = 5,77). In der Literatur finden sich einige vergleichbare Studien bezüglich Fragestellung und erhobener Parameter.^{154,194,202,211,214-216} Davon stellen die Studien von Thomas-Gibs, Morini und Gustavson rein retrospektive Studien dar, wohingegen das Studiendesign von Endo und de'Angelis als gemischt pro- und retrospektiv angelegt wurde. Den Erkenntnissen Bhalmes lag eine multizentrische retrospektive Analyse zugrunde. Die Beobachtungszeiträume beliefen sich in diesen Studien von durchschnittlich 2,17 bis 7,12 Jahren im Maximum mit Populationsgrößen von 25 bis 79 Individuen. Besonders hervorzuheben ist die Studie von Gustavson *et al* von 2012, welche 125 Patienten und einen Beobachtungszeitraum von 12 Jahren im Median umfasste.²¹⁰ Hinsichtlich Beobachtungszeitraum und Patientenkohorte ist die vorliegende Arbeit mit einem Großteil der Veröffentlichungen auf diesem Gebiet vergleichbar und teilweise sogar überlegen. Einen neuen Aspekt stellte die Miterfassung operationsbezogener Parameter dar. Zusätzlich zu dem Ereignis einer Crohn-bezogenen chirurgischen Intervention wurden noch die damit assoziierten Lang- und Kurzzeitkomplikationen miterfasst, um ein ganzheitlicheres Bild eines Kollektivs zu erlangen, welches erfahrungsgemäß einer hohen OP-Last ausgesetzt ist.^{108,165}

Das Herz-Jesu-Krankenhaus Fulda ist ein überregional bekanntes Schwerpunkt-Behandlungszentrum für Erkrankungen des gesamten GIT, speziell chronisch entzündliche Darmerkrankungen mit großer CED-Ambulanz. Diesem Umstand war der Zugang zu einer vergleichsweise hohen Zahl an MC-Patienten geschuldet. Nach einer stationären Therapie konnten betroffene Patienten ambulant in der CED-Ambulanz und *vice versa* weiterbetreut werden. Im Falle konservativ nicht beherrschbarer Komplikationen war eine nahtlose Weiterversorgung in der Abteilung für Viszeralchirurgie möglich.

Durch diese umfassende Bindung an das HJK konnten Lücken in der krankheitsbezogenen Dokumentation minimiert werden. Dieser Umstand bildete eine wichtige Voraussetzung für eine aussagekräftige statistische Analyse der Patientenkohorte, da die elektronische Dokumentation eine wichtige Ergänzung zum verwendeten Fragebogen bildete. Die von den Patienten generierten Daten aus dem Fragebogen wiesen Ungenauigkeiten bezüglich zeitbezogener *Items* auf. Hiervon waren Angaben zur ED des MC und der Stenose besonders stark betroffen, mit der Folge, dass Zeitangaben hier häufig nur bis auf das Jahr genau angegeben wurden. Unter Zuhilfenahme der elektronischen Dokumentation ließen sich die Zeitangaben in circa 75 % der Fälle auf Monat und Jahr genau ergänzen. Die höchsten chronologischen Genauigkeiten lagen nach den Ergänzungen bei den operations- (92 %) und dilatationsbezogenen Daten (87 %) vor.

Das Interesse und die Teilnahmebereitschaft von Seiten des Patientenkollektivs an der Analyse waren sehr hoch. Die initiale Ausschöpfungsquote betrug 82,5 %.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

5.2.1 Diskussion des Patientenkollektivs und genereller Patientencharakteristika

Der Umfang des Patientenkollektivs ist mit 47 Individuen in einem mit Morini (43) und Thomas-Gibs (59) in etwa vergleichbaren Bereich angesiedelt. Das arithmetische Mittel des Lebensalters war mit 49,7 Jahren vergleichsweise hoch (Bhalme 48; Morini 43,8; de'Angelis 36,8; Endo 32,5). Gustavson erfasste lediglich das durchschnittliche Alter bei Erst-Dilatation (45), welches in der vorliegenden Arbeit im Mittel bei 38,9 Jahren lag. Der insgesamt höhere Anteil an weiblichen Individuen (Geschlechterverhältnis weiblich zu männlich 1,6) ist in der Mehrheit der Vergleichsstudien ebenfalls mehr oder weniger stark ausgeprägt zu beobachten (Stienecker 5; Bhalme 1,5; de'Angelis 1,4; Gustavson 1,1). Die Prävalenz des MC ist jedoch nach dem aktuellen Wissensstand geschlechterunspezifisch. Außerdem liegen bisher keine Anhaltspunkte für einen stärker von Stenosen geprägten anderen Krankheitsverlauf mit einer Präferenz für das weibliche Geschlecht vor.²¹⁷ So wenig das Geschlecht mit schwereren Krankheitsverläufen korreliert werden kann, gilt dies jedoch umso mehr für die Lebensgewohnheiten eines Erkrankten. Legt man zugrunde, dass Zigarettenkonsum und rohfaserarme fettreiche

Ernährung den Krankheitsverlauf erschweren, müssten sowohl PS als auch AS als Ausdruck häufigerer und schwererer Krankheitsschübe und erhöhter OP-Wahrscheinlichkeit dementsprechend öfters bei den entsprechenden Patienten auftreten.^{82,84} Bezogen auf diese negativen Aspekte des Gesundheitsverhaltens sind jedoch Individuen männlichen Geschlechts in der Regel häufiger und schwerer betroffen.^{218,219} Vor diesem Hintergrund könnte man eher von einer Präferenz für das männliche Geschlecht bezüglich erhöhter Stenose- und Interventionswahrscheinlichkeit ausgehen, was sich in der Folge in der Zusammensetzung der Studien hätte widerspiegeln können. Dies war jedoch nicht der Fall. Epidemiologische Faktoren dürften bei der Erklärung der höheren Frauenquote also eine eher untergeordnete Rolle spielen. Eine mögliche Erklärung wäre eine grundsätzlich höhere Bereitschaft des weiblichen Geschlechts, sich mit ihrer Grunderkrankung und oder medizinischen Studien auseinanderzusetzen.

Der in den Studien von Endo, Stienecker und Gustavson miterfasste Median der Krankheitsdauer betrug 12,8, 13,3 und 16 Jahre. Diese Werte liegen deutlich unter dem Median der Krankheitsdauer des in dieser Arbeit analysierten Patientenkollektivs (21,8 Jahre). Die längere Krankheitsdauer kann für die Beurteilbarkeit der Ergebnisse von Vorteil sein, da sich solidere Rückschlüsse auf interventionsfreie Intervalle und Rezidivraten ziehen lassen, als dies bei Fällen mit nur kurzen Verläufen der Fall wäre.

Die ED des MC erhielt der Großteil der Patienten zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (28). Danach flacht die Zahl der Diagnosen wieder ab und erreicht eine zweite kleinere Spitze um die 50. Lebensdekade herum (5). Diese Erkenntnisse decken sich weitgehend mit der Literatur, wobei Karlinger *et al* den zweiten Erkrankungsgipfel in der 6. Lebensdekade ansiedelten.^{3,8} Fünf der Patienten waren zum Zeitpunkt der ED unter 16 Jahre alt. Nach der aktuellen Datenlage ist es sehr wahrscheinlich, dass zukünftige Studien an MC-Populationen von deutlich höheren Inzidenzen in diesem Altersbereich gekennzeichnet sein werden, da zur Zeit eine wachsende Anzahl pädiatrischer Crohn-Patienten registriert wird.^{18,19} Es muss beachtet werden, dass die Angaben in der zitierten Literatur lediglich für eine generelle MC-Population gelten und nicht für Patienten welche zusätzlich das Merkmal einer Dilatation aufweisen.

5.2.2 Diskussion Stenose-bezogener Merkmale

Das terminale Ileum war bei 74,5 % der Patienten befallen. Ein isolierter Befall lag in 51,1 % vor. Das Kolon war in 36 % mitbefallen, wovon 8,5 % einen isolierten Befall darstellten. 4,3 % entfielen im Rahmen eines Mischbefalls auf den oberen GIT. Auch wenn diese Befunde dem Trend bei der Verteilung innerhalb einer generellen MC-Population entsprechen mit Befallsmaximum im terminalen Ileum (80 %) und Minimum am oberen GIT (10 %), so weichen sie im Einzelfall jedoch stark von der gängigen Literatur ab.²⁻⁴ Ein Grund für diese veränderte prozentuale Verteilung des Befalls liegt an den Einschlusskriterien der Studie. Die jeweiligen Verteilungen sind untereinander nur bedingt vergleichbar, da ausschließlich Patienten mit stattgehabten Dilatationen am unteren GIT in die Analyse inkludiert wurden. Patienten mit Strikturen des oberen GIT oder proximalen Ileum wurden somit explizit nicht erfasst. Ferner kann nicht davon ausgegangen werden, dass das Merkmal Dilatation unter allen MC-Patienten normal verteilt ist. Gegenüber der generellen MC-Population ist eine Abweichung bezüglich der Befalls-Lokalisation also nicht ungewöhnlich, da gezielt nur Individuen in die Betrachtung einbezogen wurden, die spezifisch das Merkmal einer Dilatation am unteren GIT aufwiesen.

Der Anteil an PS innerhalb dieser Analyse ist mit 51 % vergleichsweise hoch. Lediglich Endo weist mit 64 % einen höheren Anteil auf.¹⁵⁴ Die Betrachtungen von Gustavsson und Morini beinhalteten einen Anteil von lediglich 20 bis 30 % von PS an den Dilatationen und Thomas-Gibson sogar nur 10 %.^{194,210,216}

5.2.3 Diskussion operationsbezogener Parameter

81 % der Individuen des untersuchten Kollektivs waren voroperiert bei einer mittleren Krankheitsdauer von 23 Jahren. Diese Beobachtung deckt sich im Wesentlichen mit der Literatur, wo Zahlen von 70 bis 90 % im Verlauf von etwa 15 Jahren nach ED angegeben wurden.^{3,149} Die gesamte OP-Last der voroperierten Patienten betrug im Mittel 2,4 Crohn-bezogene Eingriffe. Speziell dieser Punkt illustriert das erhöhte krankheitsbezogene Risiko für wiederholte Operationen und den damit verbundenen Verlust an Lebensqualität.¹⁵³

5.2.3.1 Komplikationen

Die vergleichsweise hohe Komplikationsrate von 56,04 % welche im Rahmen der operativen Interventionen registriert wurde, kommt sowohl durch die Summation von Früh- und Spätkomplikationen als auch durch die im Rahmen dieser Analyse definierten Zuordnungskriterien zustande. Die in dieser Arbeit zugrundeliegende Definition des Komplikationsbegriffs wurde in Kapitel 3.1.5.15 näher erläutert. Die hohe Rate von Akut- und Frühkomplikationen (11 %) ist möglicherweise dem Umstand geschuldet, dass bei der Datenerhebung nicht zwischen Notfall- und Elektiveingriffen unterschieden wurde. Es wurde lediglich die Zahl stattgehabter Crohn-bezogener chirurgischer Interventionen erfasst. Notfalleingriffe sind im Vergleich zu nicht akuten und geplanten Interventionen jedoch ohne Frage mit weitaus höheren Komplikationsraten behaftet. Eine Studie von 2010, welche 185 Patienten einschloss, beziffert die Komplikationsrate Crohn-bezogener Notfalleingriffe sogar auf 24,2 %. Die Gesamtkomplikationsrate hingegen betrug lediglich 20,3 %.²²⁰ Auch die diesbezüglich gängige Literatur beschreibt vergleichsweise niedrige Gesamtkomplikationsraten der Crohnchirurgie von 10-20 %.²²¹⁻²²³ Ein augenfälliger Unterschied besteht jedoch darin, dass AS und Bridenbildung in den genannten Arbeiten nicht zwingend dem postoperativen Komplikationsspektrum zugeordnet wurden. Gleichwohl räumten *Mirow et al* 2008 ein, dass die Anastomosenregion bei einer Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren in 75 % der Fälle den häufigsten Ort für Rezidivstenosen darstellte.²²¹ Die in der vorliegenden Arbeit gegenüber der Literatur stark erhöhte Komplikationsrate kommt also höchstwahrscheinlich durch die Inklusion von AS und Briden in das chirurgische Komplikationsspektrum zustande. Diese Analyse enthält einen hohen Anteil an Dilatationen von AS, da diese im späteren Verlauf einer endoskopischen Ballondilatation oft gut zugänglich sind.

5.2.3.1.1 Operierte Patienten mit und ohne OP-bezogenen Komplikationen

Es ist auffällig, dass lediglich 18,4 % (7) der voroperierten Patienten keine chirurgie-bezogenen Komplikationen aufweisen. Von Interesse wäre der genaue Zeitpunkt der Operationen im Hinblick auf möglicherweise noch zu erwartende Spätkomplikationen gewesen. Das durchschnittliche Lebensalter in der Gruppe ohne Komplikationen betrug 45 Jahre (Median = 42). Im Kontrast dazu betrug das Lebensalter in der Subgruppe voroperierter Patienten mit operationsbezogenen Komplikationen 51,4 Jahre (Median =49),

so dass zu diskutieren wäre, ob jüngeres Lebensalter möglicherweise einen protektiven Faktor für das Auftreten von Komplikationen darstellt. Die durchschnittliche Krankheitsdauer lag in der Gruppe ohne Komplikationen mit 21,6 Jahren nur unwesentlich unter der Gruppe mit Komplikationen (23,3 Jahre). Wie in der Gesamtpopulation (1,6) überwiegt der Frauenanteil in beiden Subgruppen (keine Komplikationen = 2,5; Komplikationen = 1,8). Es lassen sich aufgrund der geringen Größe der Subgruppen jedoch keine fundierten Aussagen bezüglich der Relevanz dieser Feststellungen treffen.

5.2.3.2 Patienten mit chirurgischer Intervention nach Erst-Dilatation

Knapp 28 % (13) der untersuchten Patienten benötigten eine chirurgische Intervention an der zuvor erstmalig dilatierten Stenose. Diese Zahl enthält auch die fünf Patienten, welche im Rahmen einer iatrogenen Perforation im Rahmen der Dilatationsbehandlung sofort operiert werden mussten. Es ist auffällig, dass nur 53,85 % der komplikationsfrei dilatierten Patienten in dieser Subgruppe eine Besserung nach der Dilatation verspürten. Im Kontrast dazu verspürten 74,47 % (35) der Patienten der Grundgesamtheit eine Besserung nach Dilatation. Es wäre also möglich, dass der klinische Zustand des Patienten nach Dilatation eine prognostische Aussage über zukünftige OPs zulässt. Eine definitive Aussage lässt sich anhand der geringen Größe der Subgruppe jedoch nicht machen.

5.2.3.3 Zeitraum von letzter Dilatationsbehandlung zu operativer Intervention

Der arithmetisch gemittelte Zeitraum zwischen Dilatation und Operation war mit 1,09 Jahren (Median = 0,29) vergleichsweise kurz. Bei der Interpretation ist jedoch zu beachten, dass auch die fünf Patienten mit iatrogenen Perforation unter Dilatationsbehandlung in diese Subgruppe integriert wurden. Diese bedurften einer unmittelbaren operativen Intervention noch am selben Tag und beeinflussen dadurch den Mittelwert.

Die Entität der dilatierten Stenose scheint keinen prognostischen Wert für den zeitlich nachgeschalteten Bedarf einer Operation zu haben.

Auch innerhalb dieser Subgruppe fällt auf, dass lediglich 60 % der Patienten eine Besserung der klinischen Symptomatik nach Dilatation angaben. Es ist also naheliegend, dass eine fehlende Besserung der Stenose-assoziierten Symptomatik sowohl die OP-, als auch die Re-Dilatationswahrscheinlichkeit erhöht, da auch dort nur 50 % der Patienten eine Besserung angaben.

5.2.3.4 Appendektomierate

23,4 % (11) der Patienten wiesen das Merkmal Appendektomie auf. Die Literatur zur Prävalenz der Appendektomie ist vergleichsweise spärlich, da in den Veröffentlichungen sowohl aus dem deutschsprachigen als auch dem anglo-amerikanischen Raum nicht immer klar zwischen „Appendektomie“ und „Appendizitis“ differenziert wurde. Eine vergleichende Betrachtung fällt somit schwer. Einer amerikanischen Studie von 1990 zufolge liegt die *lifetime risk* für eine Appendektomie bezogen auf beide Geschlechter bei 17,55 %.²²⁴ Eine südkoreanische Studie von 2010 errechnete ein *lifetime risk* von lediglich 9,75 %.²²⁵ In jedem Fall scheint die Prävalenz von 23,4 % innerhalb der hier abgebildeten Population eine Erhöhung gegenüber der Norm darzustellen. Der Zeitpunkt und die Umstände der Appendektomie wurden nicht miterfasst. Ebenso wenig die histopathologische Befundung der *Appendix vermiformis*. Durch das häufige Leitsymptom des rechtsseitigen Unterbauchschmerzes mit begleitender Erhöhung des CrP im akuten Schub des MC ist es jedoch möglich, dass insbesondere Crohn-Patienten durch Fehldiagnose einer Appendizitis höhere Raten an negativen Appendektomien im Vergleich zur Gesamtbevölkerung aufweisen. Der Einsatz bildgebender Verfahren wie der Computertomographie erhöht die Treffsicherheit diesbezüglich.¹²³ Durch ein abwartendes Prozedere in Kombination mit Parenteralisierung und antibiotischer Therapie lässt sich die negative Appendektomierate generell auf 6 % reduzieren.¹²⁵ Prinzipiell birgt diese Vorgehensweise aber auch die Gefahr einer Aggravation des Patientenzustandes, gesetzt dem Fall des Auftretens einer perforierten Appendizitis.¹²⁴ Varadhan demonstrierte 2012 jedoch anhand einer 900 Patienten umfassenden Metaanalyse, dass konservativ therapierte Patienten mit unkomplizierten Verläufen einer Appendizitis gegenüber der Resektion keine Nachteile im *Outcome* aufwiesen.²²⁶

5.2.4 Diskussion dilatationsbezogener Ergebnisse

5.2.4.1 Komplikationsrate

Die Komplikationsrate der endoskopischen Ballondilatationen belief sich auf 5,8 %. Die sechs registrierten Ereignisse bestanden aus fünf Perforationen und einer Blutung (Perforationsrate 4,9 %). Prozedurbezogene Todesfälle traten nicht auf. Diese Rate ist ver-

gleichsweise hoch (Gustavsson 5,3 %; Endo 4,3 %; Stienecker 3 %; Thomas-Gibson 1,6 %; de'Angelis, Morini und Bhalme jeweils 0 %).^{154,194,202,210,211,215,216} Ein möglicher Grund für die höhere Komplikationsrate könnte wie bereits diskutiert in der vermehrten Zuweisung ambulant nicht führbarer Patienten gelegen haben. Lediglich die Studie von Gustavsson zeigt ein ähnliches Ergebnis. Es ist aber anzumerken, dass die Perforationsrate dort nur 1,4 % betrug. Es finden sich jedoch auch Autoren, welche von einer höheren Komplikationsrate berichten, wie beispielsweise Hagel (Komplikationsrate = 7,6 %; Perforationsrate = 5,19 %).²²⁷ Die berichteten Komplikationsraten der endoskopischen Ballondilatation erscheinen insgesamt akzeptabel, weil die nach Perforationen erforderliche operative Intervention auch bei Verzicht auf eine endoskopische Intervention notwendig geworden wäre. Letalverläufe wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht beobachtet.

Die Gesamtkomplikationsrate der chirurgischen Interventionen belief sich auf 56,04 %. Von dieser extrem hohen Rate entfiel der Großteil auf Spätkomplikationen. 11 % entfielen auf intra- und postoperative Akutkomplikationen. Dieser Wert deckte sich im Wesentlichen mit den Beobachtungen von Mirow (11,5 %).²²¹ Von der Grundgesamtheit waren 80,85 % (38) voroperiert. Von den voroperierten Patienten wiederum erlitten 81,58 % (31) zumindest eine operationsbezogene Komplikation. Perioperative Todesfälle wurden nicht registriert. Der Begriff der operativen Intervention ist relativ undifferenziert und umfasst neben Strikturoplastiken unter anderem auch Fistelexisionen oder Resektionen von Bestandteilen des Darms. Alle diese Eingriffe weisen die unterschiedlichsten Aspekte in Bezug auf Komplikationsprofil und Risikospektrum auf. Ferner müssen MC-Patienten nicht selten einer Not-OP unterzogen werden, welche an sich bereits eine erhöhte Komplikationswahrscheinlichkeit birgt. Dennoch dienen die erhobenen Parameter der Illustration von negativen Lang- und Kurzzeitfolgen für den Patienten.

5.2.4.2 Mehrfachdilatationen

Der Anteil an Patienten, welcher der Dilatation multipler Strikturen im Rahmen einer Sitzung zugeführt wurden, ist mit 4,3 % (2) sehr gering. Eine Patientin erlitt hierbei eine Perforation. Ob die Mehrfachdilatation grundsätzlich von höheren Komplikationsraten gegenüber der Einzeldilatation gekennzeichnet ist, lässt sich aus dieser Beobachtung

nicht ableiten. Die Datenlage zu Mehrfachdilatationen bei Crohnstenosen ist insgesamt sehr spärlich, hier erscheint aus prinzipiellen Erwägungen Vorsicht angezeigt. In der Klinik, in der die vorliegende Studie durchgeführt wurde, wird daher bei Mehretagenstenosen seit längerem nur noch eine Stenose pro Sitzung dilatiert.

5.2.4.3 Technischer Erfolg

Die in dieser Arbeit erhobene technische Erfolgsrate belief sich auf 97,1 %, und entspricht damit in etwa den Angaben anderer Autoren (Bhalme 95 %; Endo 93,6 %).^{154,215} Lediglich die deutlich kleineren prospektiven Studien von de'Angelis und Stienecker wiesen Erfolgsraten von bis zu 100 % auf.^{202,211} Gustavsson, Thomas-Gibson und Morini wiesen vergleichsweise niedrigere Erfolgsraten mit 89 %, 82 % und 79 % auf.^{194,210,216}

Diese hohe Erfolgsrate gilt wie in der Studie von Stienecker jedoch streng genommen nur für Stenosen des unteren GIT.²⁰² Die Arbeit von Thomas-Gibson hatte im Ergebnis ebenfalls nur Stenosen des unteren GIT zum Gegenstand.¹⁹⁴ Obgleich die Studien von Morini und Endo keine Angaben zur Lokalisation der Stenosen enthielten, schlossen sie Strikturen des oberen GIT oder des Jejunums nicht explizit von der Betrachtung aus.^{154,216} In den Analysen, in denen konkrete Angaben zur Stenoselokalisierung gemacht wurden, zeigte sich trotzdem eine deutliche Häufung der dilatierten Stenosen am unteren GIT (Gustavsson 98,1 %; de'Angelis 96,3 %).^{210,211} Man könnte argumentieren, dass Stenosen des unteren GIT bis zum Ileum mit dem Endoskop leichter zu erreichen sind, was günstigere Dilatationsbedingungen und Ergebnisse zur Folge haben könnte. Eine Verzerrung hin zu einem besseren Ergebnis aufgrund der enger gefassten Einschlusskriterien wäre daher prinzipiell möglich, aber im Hinblick auf die relative Seltenheit von Stenosen in Jejunum oder oberem GIT wahrscheinlich eher von untergeordneter Bedeutung. Die Befunde von Bhalme lassen sich schwer in diesen Kontext einordnen, da nur die Lokalisationen der PS angegeben werden, welche lediglich einen Anteil von 39,24 % an der Gesamtheit der Strikturen ausmachten.²¹⁵

Der hohe technische Erfolg dieser Methode spiegelte sich im Resultat zweifelsohne im klinischen Zustand des Patienten wider. 74,5 % der Patienten verspürten eine Besserung ihrer Stenose-assoziierten Beschwerden bereits nach der ersten Behandlung, wobei Schmerz das dominierende Symptom darstellte. Es ist also von einer deutlichen Besse-

rung der Lebensqualität des Patienten auszugehen, auch wenn im Einzelfall mehrere Behandlungen nötig waren, um volle Beschwerdefreiheit zu erlangen (Re-Dilatationsrate = 57,45 %). Im Vergleich dazu gehen viszeralchirurgische Eingriffe mit einem zumindest temporären höheren Verlust an Lebensqualität einher.¹⁵³

Die in der Literatur vorliegenden Daten bilden nahezu einstimmig eine hohe Erfolgsrate ab, was die endoskopische Ballondilatation zu einem wirksamen Mittel bei der Behandlung von Crohn-assoziierten Stenosen macht.

5.2.4.4 Gesamt-Rezidivrate

Die Rezidivwahrscheinlichkeit von Crohn-Stenosen ist insgesamt hoch.^{154,193,194,210} Im Rahmen dieser Arbeit wurde eine Rezidivrate von 74,47 % (35) über einen arithmetisch gemittelten Zeitraum von 2,26 Jahren (Median = 1; SD = 2,70) erhoben. Dieser Befund deckt sich im Wesentlichen mit den Erkenntnissen von Atreja, welcher eine Rezidivrate von 72,2 % bei einer mittleren Beobachtungszeit von 1,8 Jahren ermittelte.²²⁸ Thomas-Gibson beobachtete eine Rezidivrate von 83 % über 2,45, und Endo von 60,5 % über 2,16 Jahre.^{154,194} Die Entität der Stenose hatte scheinbar keinen Einfluss auf die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit, was sich mit den Beobachtungen von Endo, Gustavsson und de'Angelis deckte.^{154,210,211}

Die Lokalisation der Rezidivstenosen befand sich zu 65,71 % bei L1, zu 25,71 % bei L2 und 8,57 % bei L3. Verglichen mit den rezidivfreien Patienten (L1 = 83,3 %; L2 = 16,7 %) schien das terminale Ileum deutlich weniger von Rezidiven betroffen zu sein. Die OP-Last der Rezidivpatienten lag mit 2,23 (Median = 2; SD = 1,57) leicht über der Rate des Gesamt-Kollektivs (Mittelwert: 1,94; Median = 2; SD = 1,54). Betrachtet man den Anteil an Patienten, welcher mittels weiterer Dilatationen beherrschbar blieb, beträgt die OP-Last jedoch nur 1,4. Umso auffälliger ist daher die gegenüber dem Durchschnitt stark erhöhte Operationsrate von 2,85 (Maxima = 6) bei den Patienten (20), die im Verlauf einer chirurgischen Intervention zugeführt werden mussten. Diese Beobachtung legt nahe, dass eine hohe OP-Last mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Re-Operationen vergesellschaftet sein könnte. Ein möglicher Grund könnte darin liegen, dass in dieser Subgruppe überdurchschnittlich viele Patienten mit aggressiveren Krankheitsverläufen oder kontraproduktiven Verhaltensweisen wie inhalativem Tabakkonsum hätten abgebildet sein können. Diese Faktoren waren nicht Gegenstand der Datenerhe-

bung, stellen aber bekanntermaßen Risikofaktoren für häufigere und schwerere Krankheitschübe, schlechtere postoperative *Outcomes* sowie erhöhte Rezidivneigung und OP-Wahrscheinlichkeit dar.^{15,96} Eine weitere Auffälligkeit stellte das im Vergleich höhere Lebensalter der Rezidivpatienten im Mittel von 50,8 Jahren (Median = 51; SD = 10,71) dar. Das mittlere Lebensalter in der rezidivfreien Population (12) betrug dagegen nur 46,4 Jahre (Median = 45,5 SD = 11,26). Dieser Trend spiegelte sich auch in der Mittleren Krankheitsdauer wider. Diese überstieg mit 24,38 Jahren (Median = 25; SD = 9,47) den der rezidivfreien Population deutlich (MW = 16,78; Median = 14,67; SD = 8,53). Ferner lag die Erst-Dilatation bei den Rezidivpatienten im Mittel 11,2 Jahre zurück (Median = 11; SD = 6,31), wohingegen die rezidivfreien Patienten im Durchschnitt vor 8,78 Jahren dilatiert worden waren. Das Alter bei Erst-Dilatation betrug in der Rezidivgruppe im Mittel 40,41 Jahre (Median = 41 Jahren; SD = 12,28) und überschritt auch hier den der rezidivfreien Gruppe (MW = 37,6; Median = 33,5 Jahre; SD = 12,32). Nur 72,7 % der Patienten verspürten eine Besserung ihrer Stenose-assoziierten Beschwerden nach der Erst-Dilatation. Im Vergleich dazu besserte sich der klinische Zustand in der rezidivfreien Gruppe zu 100 %.

In der Zusammenschau scheinen ein höheres Lebensalter bei Erst-Dilatation und ein im Wesentlichen unveränderter klinischer Zustand nach dieser ersten Prozedur mit einer höheren Rezidivwahrscheinlichkeit vergesellschaftet zu sein. Das im Vergleich erhöhte Lebensalter zum Zeitpunkt der Datenerhebung, die länger zurückliegenden Dilatationsbehandlungen und Krankheitsdauern sind wahrscheinlich Ausdruck der Tatsache, dass die Progression der Zeit für einen MC-Patienten grundsätzlich mit einer höheren Stenosewahrscheinlichkeit behaftet ist.

Eine Stenose an L1 hingegen scheint mit einer besseren Prognose bezüglich der Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert zu sein.

5.2.4.5 Frührezidive

Frührezidive, das heisst Rezidive innerhalb von sechs Monaten, traten bei 21,3 % der Patienten auf. Eine augenfällige Besonderheit scheint darin zu liegen, dass Frührezidive im Rahmen dieser Analyse ausschließlich beim weiblichen Geschlecht beobachtet wurden. Diesem Umstand wird jedoch am ehesten eine Verzerrung zugrunde liegen, welche auf dem Boden der insgesamt vergleichsweise niedrigen Anzahl an Frührezidiven (10)

innerhalb der Gesamtpopulation (47) und dem mit 61,7 % ohnehin erhöhten Frauenanteil zustande kam. Mit jeweils 60 % scheinen der Locus L1 und PS als Stenose-Entität eine leichte Präferenz zum Frührezidiv zu zeigen. Das Lebensalter bei Erst-Dilatation war mit 44,5 Jahren deutlich höher als das der Gesamtpopulation (39,13). Eine weitere Auffälligkeit liegt an der Art der Intervention nach dem Frührezidiv. 70 % der Patientinnen benötigten einen operativen Eingriff zur Behandlung des Rezidivs. Auch ist die Anzahl der Gesamt-OPs in dieser Gruppe mit 2,8 Eingriffen pro Patientin gegenüber der Gesamtpopulation (1,94) deutlich erhöht.

Man könnte annehmen, dass sich in dieser Gruppe Patientinnen mit deutlich schwereren Krankheitsverläufen sammeln, wenn man zugrunde legt, dass eine höhere individuelle OP-Last ein Ausdruck eines ungünstigeren Krankheitsverlaufs darstellt. Gestützt wird diese Annahme auch dadurch, dass offenbar nur noch bei 30 % der Patientinnen mit Frührezidiv ein konservatives Therapieprozedere zielführend war, wohingegen der Großteil einer operativen Intervention bedurfte. *Vice versa* ließe sich aber auch daraus schließen, dass ein Frührezidiv als prognostisch ungünstiges Ereignis für die Rezidivneigung im weiteren Krankheitsverlauf zu werten ist, was für die Entscheidung über die Weiterbehandlung von Frührezidiven von Bedeutung sein kann.

5.2.4.6 Dilatationsbezogene Merkmale nach Subgruppen

5.2.4.6.1 Erstdilatationen ohne weitere Interventionen im Verlauf

Bei rund einem Viertel der Patienten (12) reichte eine einzelne Dilatationsbehandlung zum Erreichen von Stenose-bezogener Beschwerdefreiheit über einen Zeitraum von fast neun Jahren aus. Augenfällige Unterscheidungsmerkmale dieser Subgruppe gegenüber der Grundgesamtheit bestanden in einem niedrigeren Lebensalter bei Datenerhebung (46 *versus* 49,7 Jahre), einer niedrigeren Krankheitsdauer (17 *versus* 22 Jahre) und einer identischen Geschlechterverteilung (50 % *versus* 61,7 % Frauenanteil). Der Beobachtungszeitraum lag mit circa neun Jahren nur unwesentlich unter dem der Grundgesamtheit (10,5 Jahre). Innerhalb dieser Untergruppe waren alle Patienten nach der Dilatation beschwerdefrei, im Gegensatz zu 74,5 % der Grundgesamtheit. Ferner lagen die dilatierten Stenosen mit 83 % deutlich häufiger bei L1 als bei dem Gesamtkollektiv (70 %) mit einer Bevorzugung von PS. Anhand der geringen Größe dieser Subpopulation lassen sich jedoch noch keine belastbaren Schlüsse bezüglich Prognose und geringerer Re-

zidiv-Wahrscheinlichkeit ziehen. Es wäre jedoch denkbar, dass eine niedrigere Krankheitsdauer, ein niedrigeres Lebensalter bei Erst-Dilatation, der bessere klinische Zustand nach Dilatation und die Stenose-Lokalisation die Wahrscheinlichkeit für die Notwendigkeit einer weiteren Dilatation oder Operation verringern. Allerdings könnten auch andere nicht miterfasste Parameter, wie Raucheranamnese und MC-Phänotyp wesentliche Einflussfaktoren gewesen sein. Ein Hinweis auf mildere Krankheitsverläufe könnten sich dabei indirekt in der niedrigeren gesamt OP-Last der Subgruppe widerspiegeln (1,08 *versus* 1,94).

5.2.4.6.2 Re-Dilatationen an der gleichen Stenose ohne weitere Interventionen im Verlauf

17 % (8) der Grundgesamtheit benötigten eine zweite Dilatation an derselben Stenose zum Erreichen relativer Stenose-bezogener Beschwerdefreiheit. Auch hier betrug der mittlere Beobachtungszeitraum etwa neun Jahre. Die Re-Dilatation erfolgte innerhalb eines vergleichsweise kurzen Zeitraums von etwa 3,4 Jahren nach Erst-Dilatation. Hierbei ist auffällig, dass lediglich 50 % der Patienten eine klinische Besserung ihrer Stenose-bezogenen Symptomatik nach Erst-Dilatation angaben. Ferner wies diese Subgruppe deutlich längere Krankheitsverläufe (27 *versus* 22 Jahre), ein höheres mittleres Lebensalter bei Datenerhebung (53,25 *versus* 49,7 Jahre) und eine Bevorzugung von AS (0,6 *versus* 1,06). Rückschlüsse auf eine eventuell erhöhte Rezidivneigung dieser Subgruppe lassen sich daraus aufgrund der sehr geringen Anzahl an Individuen jedoch nicht ableiten. In allen Fällen schien die Zweit-Dilatation als Therapie jedoch ausgereicht zu haben.

5.2.4.6.3 Patienten mit mehr als zwei Dilatationen ohne chirurgische Intervention im Verlauf

14,9 % (7) benötigten mehrfach Dilatationsbehandlungen. Auf eine operative Intervention konnte jedoch bis zur Beendigung der Datenerhebungsphase ebenfalls in allen Fällen verzichtet werden. Über einen Beobachtungszeitraum von 11,5 Jahren benötigten die Patienten dieser Subgruppe im arithmetischen Mittel 3,6 Jahre nach der Erst- eine Zweit-Dilatation. Die Dritt-Dilatation an derselben Stenose erfolgte innerhalb eines deutlich kürzeren Zeitraums von 1,7 Jahren nach Zweit-Dilatation. Vier Patienten wurden 2,4 Jahre nach der Dritt-Dilatation einer erneuten Behandlung an derselben Stenose

unterzogen. Zwei Patienten erhielten Fünft- und Sechst-Dilatationen. Von diesen Patientinnen erhielt eine sogar insgesamt zehn Dilatationsbehandlungen. In keinem Fall konnten Komplikationen beobachtet werden.

Eine höhere Patientenzahl in dieser Subgruppe wäre notwendig gewesen, um belastbare Erkenntnisse über die Intervalle von multiplen Re-Dilatationen zu gewinnen, um gegebenenfalls Gesetzmäßigkeiten über das Verhalten häufig dilatierter Stenosen bezüglich Komplikations- und Rezidivneigung ableiten zu können.

5.2.4.6.4 Patienten mit einzelner Dilatationsbehandlung

42,55 % (20) Patienten erhielten über einen Beobachtungszeitraum von 9,8 Jahren eine einzelne Dilatation. Von diesen Patienten benötigten acht im weiteren Verlauf eine operative Intervention an der gleichen Stenose. 12 Patienten blieben interventionsfrei und bilden die bereits unter dem Punkt 5.2.4.5.1 diskutierte Untergruppe. Betrachtet man die endoskopische Ballondilatation als Alternative zu chirurgischen Verfahrensweisen, demonstriert diese Subgruppe jedoch, dass mit Hilfe einer einzigen Ballondilatation eine Operation für 12 Patienten bis zur Beendigung der Datenerhebung dauerhaft verhindert oder zumindest langfristig hinausgezögert werden konnte. Für die verbliebenen acht Patienten konnte eine operative Intervention zwar nicht verhindert, aber zumindest zeitweise hinausgezögert werden.

5.2.4.6.5 Patienten mit Re-Dilatation nach Erstdilatation ohne dazwischen geschaltete operative Intervention

In Extension zu der unter Punkt 5.2.4.5.4 diskutierten Subgruppe verdeutlicht diese Unterpopulation weiter den hohen Stellenwert der endoskopischen Ballondilatation von Crohnstenosen für den langfristigen Erhalt des bestmöglichen Patientenzustands. Im Hinblick auf den Verlust an Lebensqualität, welcher grundsätzlich mit viszeralchirurgischen Eingriffen vergesellschaftet zu sein scheint, sollte versucht werden, vorher alle sinnvollen konservativen Ressourcen auszuschöpfen.¹⁵³ Knapp 47 % (22) der Patienten benötigten eine Re-Dilatation aufgrund eines Rezidivs. Davon konnte für 15 Patienten, bezogen auf die Stenose, erneut dauerhafte Beschwerdefreiheit erreicht werden und von chirurgischen Interventionen abgesehen werden. Für nur sieben der 22 Patienten erwies

sich eine Operation an der Rezidiv-Stenose trotz Re-Dilatation im späteren Verlauf als alternativlos.

5.2.4.6.6 Patienten mit mehrfachen Dilatationsbehandlungen

Fast 60 % (27) erhielten mehr als eine Dilatation im Rahmen ihres Krankheitsverlaufs. Auch wenn diese Gruppe nicht die Gesamt-Rezidivrate von 74,5 % zur Gänze widerspiegelt, so geben ihre Eigenschaften möglicherweise Hinweise auf Faktoren, die Rezidive zumindest begünstigen, da fast alle Interventionen auf dem Boden eines Rezidivs an derselben Stenose durchgeführt werden mussten. Definitive Aussagen lassen sich jedoch nicht treffen, da die gegenübergestellte Gruppe von Individuen mit einer einmaligen Dilatation ohne jegliche weitere Intervention in der Folgeanamnese (siehe Punkt 5.2.4.5.1) lediglich aus 12 Individuen besteht. Augenscheinliche Unterschiede bestehen zum einen jedoch in dem längeren Beobachtungszeitraum von 11,2 Jahren im Vergleich zu der rezidivfreien Gruppe (9 Jahre), sowie der längeren Krankheitsdauer (23,6 *versus* 17 Jahre). Längere Krankheitsdauern und Beobachtungszeiträume erhöhen bei einer chronischen und schubweise verlaufenden Erkrankung wie dem MC vermutlich auch die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit. Eine weitere Auffälligkeit besteht darin, dass die rezidivfreie Gruppe praktisch keine Stenose bei L3 aufwies, wohingegen in der unter diesem Punkt diskutierten Subgruppe dies zu 11 % der Fall war. Auch Stenosen bei L2 traten deutlich gehäuft auf (26 % *versus* 16,7). Analog dazu war die Häufigkeit des Auftretens einer Stenose im Lokus L1 deutlich erniedrigt (63 % *versus* 83 %). Es wäre vorstellbar, dass die Lokalisation der Stenose die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit beeinflusst. Eine eindeutige Präferenz einer Stenoseentität für Rezidive war jedoch nicht zu erkennen, da diese annähernd gleich verteilt schienen mit einem allenfalls leichten Überwiegen von PS. Im Vergleich zu der rezidivfreien Gruppe war eine leichte Präferenz zur AS erkennbar (Verhältnis AS zu PS: 0,93 *versus* 1,4). Das Lebensalter bei Erst-Dilatation lag mit 40,4 Jahren deutlich über dem der rezidivfreien Gruppe (37,6 Jahre). Ferner wiesen die Patienten dieser Subgruppe gegenüber der rezidivfreien Gruppe eine deutlich erhöhte OP-Last auf (1,1 *versus* 2). Wie bereits unter dem Punkt 5.2.4.4 diskutiert, muss die erhöhte OP-Last aber nicht zwingend einen direkten Einflussfaktor auf die Rezidiv-Neigung darstellen, sondern kann auch lediglich einen aggressiveren MC-Phänotyp mit ohnehin erhöhter Rezidiv-Wahrscheinlichkeit widerspiegeln. Weiterhin

fiel auf, dass der klinische Zustand der Patienten nach Dilatation in dieser Untergruppe weniger häufig gebessert schien (70 % *versus* 100 %).

In Zusammenschau decken sich diese in der Gruppe zu beobachtenden Tendenzen weitgehend mit den Beobachtungen zu der Gesamtzahl an Rezidiven aus Punkt 5.2.4.4, insbesondere in Bezug auf Krankheitsdauer, Stenoselokalisierung, klinischem Zustand nach und Alter bei Erst-Dilatation.

5.2.4.7 Langzeit-Erfolgsrate

Langfristige Erfolge der Ballondilatation ließen sich bei 57,45 % (27) aller Patienten über einen Zeitraum von durchschnittlich 9,66 Jahren (Median = 8,67 Jahren; SD = 5,48) erzielen. 12 Patienten (25,53 %) bedurften über einen mittleren Zeitraum von 8,78 Jahren (Median = 9,33; SD = 4,89) weder einer weiteren endoskopischen, noch einer chirurgischen Intervention. Acht Patienten (17,02 %) benötigten lediglich eine einzelne Re-Dilatation im durchschnittlichen Verlauf von 3,37 Jahre (Median = 1,63; SD = 4,25). Sieben Patienten (14,89 %) benötigten mehr als zwei Dilatationen zum Erreichen längerfristiger Beschwerdefreiheit (3x3; 2x4; 1x6; 1x10) über einen durchschnittlichen Zeitraum von 2,7 Jahren (Median = 3,04; SD = 2,07).

Bei den verbliebenen 20 Patienten (42,55 %) musste eine operative Intervention im Durchschnitt nach 1,09 Jahre erfolgen (Median = 0,29; SD = 1,69). Diese 20 Fälle enthielten die fünf Patienten (10,64 %), welche im Rahmen der Dilatation eine Perforation erlitten und sofort operiert werden mussten. Bei sechs weiteren Patienten war eine operative Intervention trotz technischen Erfolgs wenige Tage nach der Dilatation erforderlich. Dieser Umstand spiegelt sich möglicherweise am Symptomverlauf dieser Gruppe wieder, da nach Erst-Dilatation lediglich in 60 % der Fälle eine Linderung der Stenose-assoziierten Beschwerden erreicht werden konnte.

Gustavson erhob nach fünf Jahren Nachbeobachtungszeit eine vergleichbare Langzeiterfolgsrate.²¹⁰ In der schwedischen Studie wurden nach einem Jahr jedoch lediglich 13 % der Patienten einer operativen Intervention zugeführt. Dieser Wert stieg im Verlauf von fünf Jahren auf 36 % an.²¹⁰ Auch Bhalme beschrieb einen deutlich geringeren Anteil an Patienten mit operativer Intervention im nachgeschalteten Verlauf (23 % nach 1,06 Jahren).²¹⁵

5.2.4.8 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse der Methode der endoskopischen Ballondilatation bezüglich Komplikationsrate, Rezidivrate, technischem Erfolg und Langzeiterfolg entsprechen im Wesentlichen den Angaben in der Literatur. Die Größe des untersuchten Patientenkollektivs und der mittlere Beobachtungszeitraum lassen solide Rückschlüsse auf diese Punkte zu. Die Erhebung der chirurgiebezogenen Daten illustriert negative Langzeitfolgen der operativen Methoden innerhalb einer Population, welche im Rahmen ihrer Erkrankung einer ohnehin erhöhten OP-Last ausgesetzt ist. Von umso größerer Bedeutung sind daher konservative Therapiekonzepte in der Behandlung von MC-bedingten Strikturen. Die in dieser Analyse gewonnenen Erkenntnisse lassen den Schluss zu, dass operative Eingriffe durch die endoskopische Ballondilatation über sehr lange Zeiträume verhindert oder zumindest hinausgezögert werden können.

Informationen zu Phänotyp des MC und zu bei der Dilatation verwendetem Ballondurchmesser ließen sich aus den vorliegenden Daten nicht ableiten. Diese hätten insbesondere bei der Betrachtung der Komplikationsrate und der Subgruppe der im Verlauf operierten Patienten von Bedeutung sein können. Die Raucheranamnese und der Verlauf des *Body Mass Index* von ED MC bis zum Endpunkt der Datenerhebung hätten interessante *Confounder* in der Analyse dargestellt. Bei zukünftigen Analysen mit ähnlicher Fragestellung sollte in Erwägung gezogen werden, diese Punkte zu integrieren. Der Einbezug sozioökonomischer Messgrößen könnte möglicherweise ebenfalls weiterführende Erkenntnisse liefern. Ferner sollte, um die Vergleichbarkeit der Studien untereinander zu erleichtern, ein international einheitlich akzeptiertes Dilatationsprotokoll zur Anwendung kommen.

Die vorliegenden Ergebnisse weisen in Übereinstimmung mit den bisherigen Daten aus der Literatur darauf hin, dass die endoskopische Ballondilatation bei narbigen Crohnstensen am unteren GIT als geeignete Alternative zu operativen Interventionen anzusehen ist.

6 Literaturverzeichnis

1. B. Crohn MDLG, M.D.; Gordon D. Oppenheimer, M.D. Regional ileitis, a pathologic and clinical entity. *JAMA*. October 15 1932;99:1323-1329.
2. Renz-Polster H. *Basislehrbuch Innere Medizin*. 3 ed: Elsevier; 2006; S. 563-606
3. Herold G. *INNERE MEDIZIN*. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2013; S. 477-485
4. Thia KT, Sandborn WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Risk factors associated with progression to intestinal complications of Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology*. Oct 2010;139(4):1147-1155.
5. Lakatos L, Pandur T, David G, et al. Association of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary with disease phenotype: results of a 25-year follow-up study. *World journal of gastroenterology : WJG*. Oct 2003;9(10):2300-2307.
6. Freeman HJ. Familial Crohn's disease in single or multiple first-degree relatives. *Journal of clinical gastroenterology*. Jul 2002;35(1):9-13.
7. Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. Nov-Dec 1998;16(6):351-355.
8. Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z. The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European journal of radiology*. Sep 2000;35(3):154-167.
9. Economou M, Pappas G. New global map of Crohn's disease: Genetic, environmental, and socioeconomic correlations. *Inflammatory bowel diseases*. May 2008;14(5):709-720.
10. Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut*. Apr 1993;34(4):517-524.
11. Kimpel C. *Die endoskopische Ballondilatation von Crohn-Stenosen im unteren Gastrointestinaltrakt* [inaugural Dissertation]. Fulda: Medicine, Die Westfälische Wilhelms-Universität in Münster; 2004.
12. Ghazi LJ, Lydecker AD, Patil SA, Rustgi A, Cross RK, Flasar MH. Racial differences in disease activity and quality of life in patients with Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences*. Oct 2014;59(10):2508-2513.
13. Horst S. Patient-reported outcomes in Crohn's disease: does race matter? *Digestive diseases and sciences*. Oct 2014;59(10):2354-2356.
14. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. May 12 2007;369(9573):1627-1640.

15. Cabre E, Domenech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. Aug 7 2012;18(29):3814-3822.
16. Martin TD, Chan SS, Hart AR. Environmental Factors in the Relapse and Recurrence of Inflammatory Bowel Disease: A Review of the Literature. *Digestive diseases and sciences*. Nov 19 2014.
17. Lawrance IC, Murray K, Batman B, et al. Crohn's disease and smoking: is it ever too late to quit? *Journal of Crohn's & colitis*. Dec 15 2013;7(12):e665-671.
18. Benchimol EI, Manuel DG, Guttman A, et al. Changing age demographics of inflammatory bowel disease in Ontario, Canada: a population-based cohort study of epidemiology trends. *Inflammatory bowel diseases*. Oct 2014;20(10):1761-1769.
19. Malaty HM, Fan X, Opekun AR, Thibodeaux C, Ferry GD. Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. Jan 2010;50(1):27-31.
20. Ng SC. Emerging Leadership Lecture: Inflammatory Bowel Disease in Asia: Emergence of a "Western Disease". *Journal of gastroenterology and hepatology*. Dec 3 2014.
21. Brant SR. Update on the heritability of inflammatory bowel disease: the importance of twin studies. *Inflammatory bowel diseases*. Jan 2011;17(1):1-5.
22. Sorrentino D, Avellini C, Geraci M, et al. Tissue studies in screened first-degree relatives reveal a distinct Crohn's disease phenotype. *Inflammatory bowel diseases*. Jun 2014;20(6):1049-1056.
23. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. May 31 2001;411(6837):603-606.
24. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. May 31 2001;411(6837):599-603.
25. Ogura Y, Inohara N, Benito A, Chen FF, Yamaoka S, Nunez G. Nod2, a Nod1/Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kappaB. *The Journal of biological chemistry*. Feb 16 2001;276(7):4812-4818.
26. Rosenstiel P, Fantini M, Brautigam K, et al. TNF-alpha and IFN-gamma regulate the expression of the NOD2 (CARD15) gene in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology*. Apr 2003;124(4):1001-1009.
27. Gutierrez O, Pipaon C, Inohara N, et al. Induction of Nod2 in myelomonocytic and intestinal epithelial cells via nuclear factor-kappa B activation. *The Journal of biological chemistry*. Nov 1 2002;277(44):41701-41705.
28. Bonen DK, Cho JH. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. Feb 2003;124(2):521-536.

29. Riis L, Vind I, Vermeire S, et al. The prevalence of genetic and serologic markers in an unselected European population-based cohort of IBD patients. *Inflammatory bowel diseases*. Jan 2007;13(1):24-32.
30. Rigoli L, Romano C, Caruso RA, et al. Clinical significance of NOD2/CARD15 and Toll-like receptor 4 gene single nucleotide polymorphisms in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. Jul 28 2008;14(28):4454-4461.
31. Cooney R, Jewell D. The genetic basis of inflammatory bowel disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2009;27(4):428-442.
32. Gazouli M, Mantzaris G, Kotsinas A, et al. Association between polymorphisms in the Toll-like receptor 4, CD14, and CARD15/NOD2 and inflammatory bowel disease in the Greek population. *World journal of gastroenterology:WJG*. Feb 7 2005;11(5):681-685.
33. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut*. Jul 2004;53(7):987-992.
34. Lorenz E, Mira JP, Frees KL, Schwartz DA. Relevance of mutations in the TLR4 receptor in patients with gram-negative septic shock. *Archives of internal medicine*. May 13 2002;162(9):1028-1032.
35. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*. Nov 1 2012;491(7422):119-124.
36. Diegelmann J, Czamara D, Le Bras E, et al. Intestinal DMBT1 expression is modulated by Crohn's disease-associated IL23R variants and by a DMBT1 variant which influences binding of the transcription factors CREB1 and ATF-2. *PloS one*. 2013;8(11):e77773.
37. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T(H)17 cells. *Nature*. Jun 19 2008;453(7198):1051-1057.
38. Franke A, Hampe J, Rosenstiel P, et al. Systematic Association Mapping Identifies NELL1 as a Novel IBD Disease Gene. *PloS one*. 2007;2(8):e691.
39. Bernstein CN, Wajda A, Blanchard JF. The clustering of other chronic inflammatory diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. Sep 2005;129(3):827-836.
40. Cohen R, Robinson D, Jr., Paramore C, Fraeman K, Renahan K, Bala M. Autoimmune disease concomitance among inflammatory bowel disease patients in the United States, 2001-2002. *Inflammatory bowel diseases*. Jun 2008;14(6):738-743.
41. Weng X, Liu L, Barcellos LF, Allison JE, Herrinton LJ. Clustering of inflammatory bowel disease with immune mediated diseases among members of a northern california-managed care organization. *The American journal of gastroenterology*. Jul 2007;102(7):1429-1435.

42. Hampe J, Franke A, Rosenstiel P, et al. A genome-wide association scan of nonsynonymous SNPs identifies a susceptibility variant for Crohn's disease in ATG16L1. *Nature genetics*. Feb 2007;39(2):207-211.
43. 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. *Nature genetics*. Jul 2007;39(7):830-832.
44. Cobo ER, Chadee K. Antimicrobial Human beta-Defensins in the Colon and Their Role in Infectious and Non-Infectious Diseases. *Pathogens (Basel, Switzerland)*. 2013;2(1):177-192.
45. Fellermann K, Stange DE, Schaeffeler E, et al. A chromosome 8 gene-cluster polymorphism with low human beta-defensin 2 gene copy number predisposes to Crohn's disease of the colon. *American journal of human genetics*. Sep 2006;79(3):439-448.
46. Wehkamp J, Salzman NH, Porter E, et al. Reduced Paneth cell alpha-defensins in ileal Crohn's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Dec 13 2005;102(50):18129-18134.
47. Brandtzaeg P, Carlsen HS, Halstensen TS. The B-cell system in inflammatory bowel disease. *Advances in experimental medicine and biology*. 2006;579:149-167.
48. Zeissig S, Burgel N, Gunzel D, et al. Changes in expression and distribution of claudin 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn's disease. *Gut*. Jan 2007;56(1):61-72.
49. Mankertz J, Schulzke JD. Altered permeability in inflammatory bowel disease: pathophysiology and clinical implications. *Current opinion in gastroenterology*. Jul 2007;23(4):379-383.
50. Schulzke JD, Ploeger S, Amasheh M, et al. Epithelial tight junctions in intestinal inflammation. *Annals of the New York Academy of Sciences*. May 2009;1165:294-300.
51. Hering NA, Fromm M, Schulzke JD. Determinants of colonic barrier function in inflammatory bowel disease and potential therapeutics. *The Journal of physiology*. Mar 1 2012;590(Pt 5):1035-1044.
52. Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, Petersen GM, Delahunty T, Rotter JI. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Annals of internal medicine*. Dec 1986;105(6):883-885.
53. Soderholm JD, Peterson KH, Olaison G, et al. Epithelial permeability to proteins in the noninflamed ileum of Crohn's disease? *Gastroenterology*. Jul 1999;117(1):65-72.
54. Pravda J. Crohn's disease: evidence for involvement of unregulated transcytosis in disease etio-pathogenesis. *World journal of gastroenterology : WJG*. Mar 21 2011;17(11):1416-1426.

55. Rolhion N, Barnich N, Bringer MA, et al. Abnormally expressed ER stress response chaperone Gp96 in CD favours adherent-invasive Escherichia coli invasion. *Gut*. Oct 2010;59(10):1355-1362.
56. Darfeuille-Michaud A, Boudeau J, Bulois P, et al. High prevalence of adherent-invasive Escherichia coli associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*. Aug 2004;127(2):412-421.
57. Dirksen G. *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*: Thieme; 2006.
58. Eltholth MM, Marsh VR, Van Winden S, Guitian FJ. Contamination of food products with Mycobacterium avium paratuberculosis: a systematic review. *Journal of applied microbiology*. Oct 2009;107(4):1061-1071.
59. Corti S, Stephan R. Detection of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis specific IS900 insertion sequences in bulk-tank milk samples obtained from different regions throughout Switzerland. *BMC microbiology*. Jun 26 2002;2:15.
60. Naser SA, Ghobrial G, Romero C, Valentine JF. Culture of Mycobacterium avium subspecies paratuberculosis from the blood of patients with Crohn's disease. *Lancet*. Sep 18-24 2004;364(9439):1039-1044.
61. El-Zaatari FA, Osato MS, Graham DY. Etiology of Crohn's disease: the role of Mycobacterium avium paratuberculosis. *Trends in molecular medicine*. Jun 2001;7(6):247-252.
62. Moss MT, Sanderson JD, Tizard ML, et al. Polymerase chain reaction detection of Mycobacterium paratuberculosis and Mycobacterium avium subsp. silvaticum in long term cultures from Crohn's disease and control tissues. *Gut*. Sep 1992;33(9):1209-1213.
63. Cellier C, De Beenhouwer H, Berger A, et al. Mycobacterium paratuberculosis and Mycobacterium avium subsp. silvaticum DNA cannot be detected by PCR in Crohn's disease tissue. *Gastroenterologie clinique et biologique*. Aug-Sep 1998;22(8-9):675-678.
64. Chiba M, Fukushima T, Horie Y, Iizuka M, Masamune O. No Mycobacterium paratuberculosis detected in intestinal tissue, including Peyer's patches and lymph follicles, of Crohn's disease. *Journal of gastroenterology*. Aug 1998;33(4):482-487.
65. Clarkston WK, Presti ME, Petersen PF, et al. Role of Mycobacterium paratuberculosis in Crohn's disease: a prospective, controlled study using polymerase chain reaction. *Diseases of the colon and rectum*. Feb 1998;41(2):195-199.
66. Kanazawa K, Haga Y, Funakoshi O, Nakajima H, Munakata A, Yoshida Y. Absence of Mycobacterium paratuberculosis DNA in intestinal tissues from Crohn's disease by nested polymerase chain reaction. *Journal of gastroenterology*. Apr 1999;34(2):200-206.
67. Selby W, Pavli P, Crotty B, et al. Two-year combination antibiotic therapy with clarithromycin, rifabutin, and clofazimine for Crohn's disease. *Gastroenterology*. Jun 2007;132(7):2313-2319.

68. Sonnenburg JL, Angenent LT, Gordon JI. Getting a grip on things: how do communities of bacterial symbionts become established in our intestine? *Nature immunology*. Jun 2004;5(6):569-573.
69. Wilson M. *Microbial Inhabitants of Humans. Their Ecology and Role in Health and Disease*. Cambridge: Cambridge University Press; 2005.
70. Schmidt L, Thews. *Physiologie des Menschen*. 29 ed. Heidelberg: Springer; 2005.
71. Guarner F, Malagelada JR. Gut flora in health and disease. *Lancet*. Feb 8 2003;361(9356):512-519.
72. Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut*. May 2004;53(5):685-693.
73. Louis P, Flint HJ. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS microbiology letters*. May 2009;294(1):1-8.
74. Packey CD, Sartor RB. Commensal bacteria, traditional and opportunistic pathogens, dysbiosis and bacterial killing in inflammatory bowel diseases. *Current opinion in infectious diseases*. Jun 2009;22(3):292-301.
75. Frank DN, St Amand AL, Feldman RA, Boedeker EC, Harpaz N, Pace NR. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. Aug 21 2007;104(34):13780-13785.
76. Walker AW, Sanderson JD, Churcher C, et al. High-throughput clone library analysis of the mucosa-associated microbiota reveals dysbiosis and differences between inflamed and non-inflamed regions of the intestine in inflammatory bowel disease. *BMC microbiology*. 2011;11:7.
77. Linskens RK, Huijsdens XW, Savelkoul PH, Vandenbroucke-Grauls CM, Meuwissen SG. The bacterial flora in inflammatory bowel disease: current insights in pathogenesis and the influence of antibiotics and probiotics. *Scandinavian journal of gastroenterology. Supplement*. 2001(234):29-40.
78. Benjamin JL, Hedin CR, Koutsoumpas A, et al. Smokers with active Crohn's disease have a clinically relevant dysbiosis of the gastrointestinal microbiota. *Inflammatory bowel diseases*. Jun 2012;18(6):1092-1100.
79. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. Feb 2008;134(2):577-594.
80. Balfour Sartor R. Bacteria in Crohn's disease: mechanisms of inflammation and therapeutic implications. *Journal of clinical gastroenterology*. May-Jun 2007;41 Suppl 1:S37-43.
81. Kanai T, Matsuoka K, Naganuma M, Hayashi A, Hisamatsu T. Diet, microbiota, and inflammatory bowel disease: lessons from Japanese foods. *The Korean journal of internal medicine*. Jul 2014;29(4):409-415.

82. Pfeffer-Gik T, Levine A. Dietary clues to the pathogenesis of Crohn's disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)*. 2014;32(4):389-394.
83. Leone V, Chang EB, Devkota S. Diet, microbes, and host genetics: the perfect storm in inflammatory bowel diseases. *Journal of gastroenterology*. Mar 2013;48(3):315-321.
84. Nos P, Domenech E. Management of Crohn's disease in smokers: is an alternative approach necessary? *World journal of gastroenterology : WJG*. Aug 21 2011;17(31):3567-3574.
85. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings*. Nov 2006;81(11):1462-1471.
86. Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice. Gastroenterology & hepatology*. Jul 2006;3(7):390-407.
87. Barnich N, Hisamatsu T, Aguirre JE, Xavier R, Reinecker HC, Podolsky DK. GRIM-19 interacts with nucleotide oligomerization domain 2 and serves as downstream effector of anti-bacterial function in intestinal epithelial cells. *The Journal of biological chemistry*. May 13 2005;280(19):19021-19026.
88. Hosoe N, Miura S, Watanabe C, et al. Demonstration of functional role of TECK/CCL25 in T lymphocyte-endothelium interaction in inflamed and uninfamed intestinal mucosa. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. Mar 2004;286(3):G458-466.
89. Connor SJ, Paraskevopoulos N, Newman R, et al. CCR2 expressing CD4+ T lymphocytes are preferentially recruited to the ileum in Crohn's disease. *Gut*. Sep 2004;53(9):1287-1294.
90. Valatas V, Vakas M, Kolios G. The value of experimental models of colitis in predicting efficacy of biological therapies for inflammatory bowel diseases. *American journal of physiology. Gastrointestinal and liver physiology*. Dec 2013;305(11):G763-785.
91. Herrlinger K, Stange E.F. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Vol 92003.
92. Baumgart DC, Muller HP, Grittner U, et al. US-based Real-time Elastography for the Detection of Fibrotic Gut Tissue in Patients with Strictureing Crohn Disease. *Radiology*. Feb 6 2015:141929.
93. Rieder W, Freudenberg. *Basiswissen Allgemeine und Spezielle Pathologie*. 1 ed. Berlin: Springer; 2009.
94. Lennard-Jones JE, Shivananda S. Clinical uniformity of inflammatory bowel disease a presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe. EC-IBD Study Group. *European journal of gastroenterology & hepatology*. Apr 1997;9(4):353-359.
95. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB, Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology*. Apr 1975;68(4 Pt 1):627-635.

96. Freeman HJ. Natural history and long-term clinical course of Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. Jan 7 2014;20(1):31-36.
97. Basturk T, Ozagari A, Ozturk T, Kusaslan R, Unsal A. Crohn's disease and secondary amyloidosis: early complication? A case report and review of the literature. *Journal of renal care*. Sep 2009;35(3):147-150.
98. Danese S, Semeraro S, Papa A, et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. Dec 14 2005;11(46):7227-7236.
99. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases*. Feb 2000;6(1):8-15.
100. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. Apr 2002;122(4):867-874.
101. Newman B, Silverberg MS, Gu X, et al. CARD15 and HLA DRB1 alleles influence susceptibility and disease localization in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. Feb 2004;99(2):306-315.
102. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases*. Jul 2002;8(4):244-250.
103. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut*. Dec 2001;49(6):777-782.
104. Freeman HJ. Natural history and clinical behavior of Crohn's disease extending beyond two decades. *Journal of clinical gastroenterology*. Sep 2003;37(3):216-219.
105. Picco MF, Zubiaurre I, Adluni M, Cangemi JR, Shelton D. Immunomodulators are associated with a lower risk of first surgery among patients with non-penetrating non-stricturing Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology*. Nov 2009;104(11):2754-2759.
106. Magro F, Rodrigues-Pinto E, Coelho R, et al. Is it possible to change phenotype progression in Crohn's disease in the era of immunomodulators? Predictive factors of phenotype progression. *The American journal of gastroenterology*. Jul 2014;109(7):1026-1036.
107. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas GA, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut*. Sep 2010;59(9):1200-1206.
108. Ihasz M. Surgical aspects of Crohn's diseases. *Acta chirurgica Hungarica*. 1992;33(1-2):163-177.
109. Speca S, Giusti I, Rieder F, Latella G. Cellular and molecular mechanisms of intestinal fibrosis. *World journal of gastroenterology : WJG*. Jul 28 2012;18(28):3635-3661.

110. Rusyn VI, Chobei SM, Shkriba, II, Filip SS. [Surgical treatment of patients, suffering Crohn's disease]. *Klinichna khirurhiia / Ministerstvo okhorony zdorov'ia Ukrainy, Naukove tovarystvo khirurhiv Ukrainy*. Apr 2014(4):11-14.
111. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. Dec 1993;105(6):1716-1723.
112. Sinagra E, Orlando A, Renna S, et al. Is really megacolon a contraindication to infliximab in Crohn's disease? *Acta gastro-enterologica Belgica*. Dec 2013;76(4):442-444.
113. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition*. Jul-Aug 2007;31(4):311-319.
114. Kuwabara A, Tanaka K, Tsugawa N, et al. High prevalence of vitamin K and D deficiency and decreased BMD in inflammatory bowel disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. Jun 2009;20(6):935-942.
115. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, Klotz U, Schwab M. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clinical pharmacokinetics*. 2007;46(3):187-208.
116. al He. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. In: Disease CPGoDaToCs, Conference RoaGE-bC, eds. Stuttgart: Thieme; 2008:1094-1146.
117. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*. Sep 2004;10(5):661-665.
118. Aadland E, Fagerhol MK. Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *European journal of gastroenterology & hepatology*. Aug 2002;14(8):823-825.
119. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. Jan 1999;34(1):50-54.
120. Pascu M, Roznowski AB, Muller HP, Adler A, Wiedenmann B, Dignass AU. Clinical relevance of transabdominal ultrasonography and magnetic resonance imaging in patients with inflammatory bowel disease of the terminal ileum and large bowel. *Inflammatory bowel diseases*. Jul 2004;10(4):373-382.
121. Maconi G, Sampietro GM, Parente F, et al. Contrast radiology, computed tomography and ultrasonography in detecting internal fistulas and intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a prospective comparative study. *The American journal of gastroenterology*. Jul 2003;98(7):1545-1555.

122. Beall DP, Fortman BJ, Lawler BC, Regan F. Imaging bowel obstruction: a comparison between fast magnetic resonance imaging and helical computed tomography. *Clinical radiology*. Aug 2002;57(8):719-724.
123. Antevil JL, Rivera L, Langenberg BJ, Hahm G, Favata MA, Brown CV. Computed tomography-based clinical diagnostic pathway for acute appendicitis: prospective validation. *Journal of the American College of Surgeons*. Dec 2006;203(6):849-856.
124. Loch. *Notfälle nach Leitsymptomen*: Deutscher Ärzte-Verlag; 2006.
125. I. Montali MvF. Die akute Appendizitis heute. *Schweiz Med Forum*. Vol 82008:451–455.
126. Sagar J, Kumar V, Shah DK. Meckel's diverticulum: a systematic review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. Oct 2006;99(10):501-505.
127. Unlu C, Daniels L, Vrouwenraets BC, Boermeester MA. A systematic review of high-fibre dietary therapy in diverticular disease. *International journal of colorectal disease*. Apr 2012;27(4):419-427.
128. Wilkins T, Embry K, George R. Diagnosis and management of acute diverticulitis. *American family physician*. May 1 2013;87(9):612-620.
129. Washington C, Carmichael JC. Management of ischemic colitis. *Clinics in colon and rectal surgery*. Dec 2012;25(4):228-235.
130. Owens RC, Jr., Donskey CJ, Gaynes RP, Loo VG, Muto CA. Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clinical infectious disease : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. Jan 15 2008;46 Suppl 1:S19-31.
131. Goudarzi M, Seyedjavadi SS, Goudarzi H, Mehdizadeh Aghdam E, Nazeri S. *Clostridium difficile* Infection: Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, and Therapeutic Options. *Scientifica*. 2014;2014:916826.
132. Bartlett JG. Clinical practice. Antibiotic-associated diarrhea. *The New England journal of medicine*. Jan 31 2002;346(5):334-339.
133. Vaishnavi C. Clinical spectrum & pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *The Indian journal of medical research*. Apr 2010;131:487-499.
134. Thomas C, Stevenson M, Riley TV. Antibiotics and hospital-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhoea: a systematic review. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. Jun 2003;51(6):1339-1350.
135. Rahman BA, Wasfy MO, Maksoud MA, Hanna N, Dueger E, House B. Multi-drug resistance and reduced susceptibility to ciprofloxacin among *Salmonella enterica* serovar Typhi isolates from the Middle East and Central Asia. *New microbes and new infections*. Jul 2014;2(4):88-92.
136. Kapoor VK. Abdominal tuberculosis. *Postgraduate medical journal*. Aug 1998;74(874):459-467.
137. Wilkins EG, Roberts C. Management of non-respiratory tuberculosis. *Lancet*. Aug 23 1986;2(8504):458-459.

138. Akbar HO. Intestinal tuberculosis and Crohn's disease: the dilemma of similarities and misdiagnosis. *BMJ case reports*. 2009;2009.
139. Almadi MA, Ghosh S, Aljebreen AM. Differentiating intestinal tuberculosis from Crohn's disease: a diagnostic challenge. *The American journal of gastroenterology*. Apr 2009;104(4):1003-1012.
140. Amarapurkar DN, Patel ND, Rane PS. Diagnosis of Crohn's disease in India where tuberculosis is widely prevalent. *World journal of gastroenterology : WJG*. Feb 7 2008;14(5):741-746.
141. Leung VK, Law ST, Lam CW, et al. Intestinal tuberculosis in a regional hospital in Hong Kong: a 10-year experience. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine*. Aug 2006;12(4):264-271.
142. Gan H, Ouyang Q, Bu H, et al. Value of polymerase chain reaction assay in diagnosis of intestinal tuberculosis and differentiation from Crohn's disease. *Chinese medical journal*. Mar 1995;108(3):215-220.
143. Zhao XS, Wang ZT, Wu ZY, et al. Differentiation of Crohn's disease from intestinal tuberculosis by clinical and CT enterographic models. *Inflammatory bowel diseases*. May 2014;20(5):916-925.
144. Zhu QQ, Zhu WR, Wu JT, Chen WX, Wang SA. Comparative study of intestinal tuberculosis and primary small intestinal lymphoma. *World journal of gastroenterology : WJG*. Apr 21 2014;20(15):4446-4452.
145. Banerjee R, Balaji M, Sasikala M, Anuradha S, Rao GV, Nageshwar Reddy D. Granulomas of intestinal tuberculosis and Crohn's disease can be differentiated by CD73 cell surface marker expression: a pilot study. *Digestive diseases and sciences*. Aug 2013;58(8):2301-2307.
146. Cooke NJ. Treatment of tuberculosis. *British medical journal (Clinical research ed.)*. Aug 24 1985;291(6494):497-498.
147. Tarcoveanu E, Filip V, Moldovanu R, et al. [Abdominal tuberculosis-a surgical reality]. *Chirurgia (Bucharest, Romania : 1990)*. May-Jun 2007;102(3):303-308.
148. Papis D, Branchi V, Gomez L, et al. Abdominal tuberculosis mimicking Crohn's disease's exacerbation: A clinical, diagnostic and surgical dilemma. A case report. *International journal of surgery case reports*. 2015;6c:122-125.
149. Aarons CB. Laparoscopic surgery for crohn disease: a brief review of the literature. *Clinics in colon and rectal surgery*. Jun 2013;26(2):122-127.
150. Farmer RG, W.Aa Hawk, R.B. Tirnbull. Indications for surgery in Crohn's disease. A statistically study of 615 cases. *Gastroenterology*. 1975(68:627).
151. Makowiec F, G. Köveker, P. Weber, H. Jenss, M. Starlinger. Morbus Crohn. Krankheitsaktivität und Rezidiv nach Operation. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1990(155):1659-1664.
152. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG*. Jan 7 2014;20(1):78-90.

153. Bouras G, Marie Burns E, Howell AM, et al. Systematic review of the impact of surgical harm on quality of life after general and gastrointestinal surgery. *Annals of surgery*. Dec 2014;260(6):975-983.
154. Endo K, Takahashi S, Shiga H, Kakuta Y, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Short and long-term outcomes of endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *World journal of gastroenterology : WJG*. Jan 7 2013;19(1):86-91.
155. Tytgat GN, Mulder CJ, Brummelkamp WH. Endoscopic lesions in Crohn's disease early after ileocecal resection. *Endoscopy*. Sep 1988;20(5):260-262.
156. Olaison G, Smedh K, Sjodahl R. Natural course of Crohn's disease after ileocolic resection: endoscopically visualised ileal ulcers preceding symptoms. *Gut*. Mar 1992;33(3):331-335.
157. Fernandez-Blanco Hernaiz JI, Monturiol Jalon JM. [When is it too early or too late for surgery in Crohn's disease?]. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*. Jan 2008;100(1):35-44.
158. Mach T. Clinical usefulness of probiotics in inflammatory bowel diseases. *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*. Nov 2006;57 Suppl 9:23-33.
159. Shen J, Zuo ZX, Mao AP. Effect of probiotics on inducing remission and maintaining therapy in ulcerative colitis, Crohn's disease, and pouchitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Inflammatory bowel diseases*. Jan 2014;20(1):21-35.
160. Colman RJ, Rubin DT. Fecal microbiota transplantation as therapy for inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis*. Dec 1 2014;8(12):1569-1581.
161. Siassi M, Weiger A, Hohenberger W, Kessler H. Changes in surgical therapy for Crohn's disease over 33 years: a prospective longitudinal study. *International journal of colorectal disease*. Mar 2007;22(3):319-324.
162. Froehlich F, Juillerat P, Mottet C, et al. Obstructive fibrostenotic Crohn's disease. *Digestion*. 2005;71(1):29-30.
163. Pennington L, S.R. Hamilton, T.M. Bayless et al. Surgical management of Crohn's disease: Influence of disease at margin of resection. *Ann Surg*. 1980(192):685-690.
164. Tavernier M, Lebreton G, Alves A. Laparoscopic surgery for complex Crohn's disease. *Journal of visceral surgery*. Dec 2013;150(6):389-393.
165. Malafosse M. [Crohn's disease: current surgical treatment]. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. Jun 2007;191(6):1143-1156; discussion 1157-1148.
166. Fazio VW, Tjandra JJ, Lavery IC, Church JM, Milsom JW, Oakley JR. Long-term follow-up of strictureplasty in Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*. Apr 1993;36(4):355-361.

167. Gaetini A, De Simone M, Resegotti A. Our experience with strictureplasty in the surgical treatment of Crohn's disease. *Hepato-gastroenterology*. Dec 1989;36(6):511-515.
168. Macowiec F, M. Starlinger, H. Jenss, E. Jehle, H.D. Becker. Prognostische Faktoren bei Morbus Crohn. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 1991(116):961-967.
169. Bellolio F, Cohen Z, MacRae HM, et al. Strictureplasty in selected Crohn's disease patients results in acceptable long-term outcome. *Diseases of the colon and rectum*. Aug 2012;55(8):864-869.
170. Morar P, Hodgkinson J, Thalayasingam S, et al. Determining predictors for intra-abdominal septic complications following ileocolonic resection for Crohn's disease-considerations in pre-operative and peri-operative optimisation techniques to improve outcome. *Journal of Crohn's & colitis*. Mar 21 2015.
171. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Diseases of the colon and rectum*. Aug 2000;43(8):1141-1145.
172. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A, et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology*. Oct 1998;115(4):835-840.
173. Caesar I, Gross V, Roth M, et al. Treatment of active and postactive ileal and colonic Crohn's disease with oral pH-modified-release budesonide. German Budesonide Study Group. *Hepato-gastroenterology*. Mar-Apr 1997;44(14):445-451.
174. Greenberg GR, Feagan BG, Martin F, et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *The New England journal of medicine*. Sep 29 1994;331(13):836-841.
175. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4):Cd000296.
176. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. May 2004;2(5):379-388.
177. Benchimol EI, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(2):Cd006792.
178. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007(1):Cd000542.
179. Steinhart AH, Feagan BG, Wong CJ, et al. Combined budesonide and antibiotic therapy for active Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. Jul 2002;123(1):33-40.

180. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000(2):Cd000545.
181. Alfadhli AA, McDonald JW, Feagan BG. Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(1):Cd003459.
182. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *The New England journal of medicine*. Oct 9 1997;337(15):1029-1035.
183. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology*. Sep 2005;129(3):807-818.
184. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. Jan 2007;132(1):52-65.
185. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*. Feb 1984;86(2):249-266.
186. Herfarth H, Gross V, Andus T, et al. Analysis of the therapeutic efficacy of different doses of budesonide in patients with active Crohn's ileocolitis depending on disease activity and localization. *International journal of colorectal disease*. Mar 2004;19(2):147-152.
187. Dobson HM, D.A.R. Robertson. Balloon catheter dilatation of an ileocolonic stricture. *Clinical radiology*. 1988(39):202-204.
188. Linares I, L.F. Moreira, H. Andrews, R.N. Allan, J. Alexander-Williams, M.R.B. Keighley. Natural History and treatment of anorectal strictures complicating Crohn's disease. *British Journal of Surgery*. 1988(75):653-555.
189. Blomberg B, Rolny P, Jarnerot G. Endoscopic treatment of anastomotic strictures in Crohn's disease. *Endoscopy*. Jul 1991;23(4):195-198.
190. Breyssem Y, Janssens JF, Coremans G, Vantrappen G, Hendrickx G, Rutgeerts P. Endoscopic balloon dilation of colonic and ileo-colonic Crohn's strictures: long-term results. *Gastrointestinal endoscopy*. Mar-Apr 1992;38(2):142-147.
191. Gevers AM, Couckuyt H, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilation of ileocolonic Crohn's strictures. A prospective long-term analysis. *Acta gastro-enterologica Belgica*. Sep-Dec 1994;57(5-6):320-322.
192. Couckuyt H, Gevers AM, Coremans G, Hiele M, Rutgeerts P. Efficacy and safety of hydrostatic balloon dilatation of ileocolonic Crohn's strictures: a prospective longterm analysis. *Gut*. Apr 1995;36(4):577-580.
193. Ferlitsch A, Reinisch W, Puspok A, et al. Safety and efficacy of endoscopic balloon dilation for treatment of Crohn's disease strictures. *Endoscopy*. May 2006;38(5):483-487.

194. Thomas-Gibson S, Brooker JC, Hayward CM, Shah SG, Williams CB, Saunders BP. Colonoscopic balloon dilation of Crohn's strictures: a review of long-term outcomes. *European journal of gastroenterology & hepatology*. May 2003;15(5):485-488.
195. Kelly SM, Hunter JO. Endoscopic balloon dilatation of duodenal strictures in Crohn's disease. *Postgraduate medical journal*. Oct 1995;71(840):623-624.
196. Wilmer A, Rutgeerts P. Push enteroscopy. Technique, depth, and yield of insertion. *Gastrointestinal endoscopy clinics of North America*. Oct 1996;6(4):759-776.
197. Perez-Cuadrado E, Molina Perez E. Multiple strictures in jejunal Crohn's disease: push enteroscopy dilation. *Endoscopy*. Feb 2001;33(2):194.
198. Chong AK, Taylor A, Miller A, Hennessy O, Connell W, Desmond P. Capsule endoscopy vs. push enteroscopy and enteroclysis in suspected small-bowel Crohn's disease. *Gastrointestinal endoscopy*. Feb 2005;61(2):255-261.
199. Pohl J, May A, Nachbar L, Ell C. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *European journal of gastroenterology & hepatology*. Jul 2007;19(7):529-534.
200. Despott EJ, Gupta A, Burling D, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by double-balloon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointestinal endoscopy*. Nov 2009;70(5):1030-1036.
201. Tharian B, Caddy G, Tham TC. Enteroscopy in small bowel Crohn's disease: A review. *World journal of gastrointestinal endoscopy*. Oct 16 2013;5(10):476-486.
202. Stienecker K, Gleichmann D, Neumayer U, Glaser HJ, Tonus C. Long-term results of endoscopic balloon dilatation of lower gastrointestinal tract strictures in Crohn's disease: a prospective study. *World journal of gastroenterology : WJG*. Jun 7 2009;15(21):2623-2627.
203. Blomberg B. Endoscopic treatment modalities in inflammatory bowel disease. *Endoscopy*. Aug 1992;24(6):578-581.
204. Graham DY, N. Tabibian, J.T. Schwarz, J.L. Smith. Evaluation of the effectiveness of through-the-scope balloons as dilators of benign and malignant gastrointestinal strictures. *Gastrointestinal Endoscopie*. 1987(33432-435).
205. J.H. Siegel RPH. Hydrostatic balloon catheters. *Endoscopy*. 1984(19):231-236.
206. Ramboer C, M. Verhamme, E. Dhont, S. Huys, K.v. Eygen, L. Vermeire. Endoscopic treatment of stenosis in recurrent Crohn's disease with balloon dilation combined with local corticosteroid injection. *Gastrointestinal endoscopy*. 1995(42):252-255.
207. Lavy A. Steroid injection improves outcome in Crohn's disease strictures. *Endoscopy*. May 1994;26(4):366.
208. Lavy A. Triamcinolone improves outcome in Crohn's disease strictures. *Diseases of the colon and rectum*. Feb 1997;40(2):184-186.

209. Swaminath A, Lichtiger S. Dilation of colonic strictures by intralesional injection of infliximab in patients with Crohn's colitis. *Inflammatory bowel diseases*. Feb 2008;14(2):213-216.
210. Gustavsson A, Magnuson A, Blomberg B, Andersson M, Halfvarson J, Tysk C. Endoscopic dilation is an efficacious and safe treatment of intestinal strictures in Crohn's disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. Jul 2012;36(2):151-158.
211. de'Angelis N, Carra MC, Borrelli O, et al. Short- and long-term efficacy of endoscopic balloon dilation in Crohn's disease strictures. *World journal of gastroenterology : WJG*. May 7 2013;19(17):2660-2667.
212. Okka Eva Pfisterer CV, K. Tobias Beckurts. Anastomosenstenose als Komplikation nach laparoskopischer Sigmaresektion. *German Medical Science GMS Publishing House*. 2010; Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 127. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie.
213. Arung W, Meurisse M, Detry O. Pathophysiology and prevention of postoperative peritoneal adhesions. *World journal of gastroenterology: WJG*. Nov 7 2011;17(41):4545-4553.
214. Ajlouni Y, Iser JH, Gibson PR. Endoscopic balloon dilatation of intestinal strictures in Crohn's disease: safe alternative to surgery. *Journal of gastroenterology and hepatology*. Apr 2007;22(4):486-490.
215. Bhalme M, Sarkar S, Lal S, Bodger K, Baker R, Willert RP. Endoscopic balloon dilatation of Crohn's disease strictures: results from a large United kingdom series. *Inflammatory bowel diseases*. Feb 2014;20(2):265-270.
216. Morini S, Hassan C, Lorenzetti R, et al. Long-term outcome of endoscopic pneumatic dilatation in Crohn's disease. *Dig Liver Dis*. Dec 2003;35(12):893-897.
217. Law ST, Li KK. Gender-related differences in clinical course of crohn's disease in an Asian population: a retrospective cohort review. *Arq Gastroenterol*. Apr-Jun 2014;51(2):90-96.
218. Lampert T, Müters S. Verbreitung des Rauchens in der Erwachsenenbevölkerung in Deutschland. *Abteilung für Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring, Robert Koch-Institut, Berlin*. 2013.
219. Dr. Gert Mensink u. M. v. Dipl.-Oecotroph. Martina Burger DotRB, Dipl. oec. troph. Yvonne Henschel und Cand. oec. troph. Birte Hintzpeter. *Ernährungsverhalten in Deutschland*. Berlin: Robert Koch-Institut; 2002.
220. Kikinday B. *Klinische Therapieresultate chirurgisch behandelter Patienten mit Morbus Crohn im Wandel der Zeit- mögliche Einflussfaktoren auf die Rezidivrate* [Inaugural Dissertation]. München: Medizinische Fakultät, Ludwig-Maximilians-Universität zu München; 2010.
221. Mirow L, Hauenschild L, Hildebrand P, et al. [Recurrence of Crohn's disease after surgery-causes and risks]. *Zentralblatt für Chirurgie*. Apr 2008;133(2):182-187.

222. Schürmann G BM. *Chirurgie upgrade 2004*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2004.
223. Welsch T, Hinz U, Löffler T, et al. Early re-laparotomy for post-operative complications is a significant risk factor for recurrence after ileocaecal resection for Crohn's disease. *International journal of colorectal disease*. Sep 2007;22(9):1043-1049.
224. Addiss DG, Shaffer N, Fowler BS, Tauxe RV. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American journal of epidemiology*. Nov 1990;132(5):910-925.
225. Lee JH, Park YS, Choi JS. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in South Korea: national registry data. *J Epidemiol*. 2010;20(2):97-105.
226. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:e2156.
227. Hagel AF, Hahn A, Dauth W, et al. Outcome and complications of endoscopic balloon dilatations in various types of ileocaecal and colonic stenosis in patients with Crohn's disease. *Surg Endosc*. Oct 2014;28(10):2966-2972.
228. Atreja A, Aggarwal A, Dwivedi S, et al. Safety and efficacy of endoscopic dilation for primary and anastomotic Crohn's disease strictures. *Journal of Crohn's & colitis*. May 2014;8(5):392-400.

7 Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Felix Vincent Moennig

Geburtsdatum/- ort: 13.07.1981/ Hannover

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: verheiratet

Konfession: ev. Lutherisch

Arbeitsverhältniss:

- Herz Jesu Krankenhaus Fulda gGmbH, Abteilung für Allgemeine Innere Medizin vom 01.03.2013 bis zum 30.09.2015
- St. Josefskrankenhaus Heidelberg GmbH, Abteilung für Innere Medizin – Kardiologie/Angiologie seit 01.10.2015

Studium:

- Okt. 2003 Immatrikulation an der Semmelweis Universität Budapest, Ungarn zwecks Studium der Humanmedizin
- Sommersemester 2006 Immatrikulation an der Justus Liebig Universität Gießen, Deutschland zwecks Studium der Humanmedizin

1. Staatsexamen 11.09.2008; Note: 3,0
 2. Staatsexamen 21.11.2012; Note: 2,5
- Wahlfach: Das Gehirn des Menschen und seine kulturellen Leistungen; Note: 1,0

Gesamtnote der Ärztlichen Prüfung 2,66

Praktisches Jahr:

- Universitätsklinikum Giessen Marburg GmbH, Abteilung für Radiologie 15.08.2011 bis 04.11.2011
- Klinikum Wetzlar- Braunfels, Abteilung für Innere Medizin 05.12.2011 bis 25.03.2012
- Klinikum Wetzlar- Braunfels, Abteilung für Chirurgie 26.03.2012 bis 15.07.2012

Famulaturen:

- Dr. med. Sven- B. Kenntner, Waldkappel; Facharzt für Allgemeinmedizin
23.07.2009 bis 23.08.2009
- Krankenhaus Balseische Stiftung, Giessen; Abteilung Innere Medizin
08.03.2010 bis 07.04.2010
- St. Josephs Krankenhaus, Giessen; Abteilung für Anästhesiologie 30.08.2010 bis
30.09.2010
- Dr. med Peter Sliwa, Hahnstätten; Facharzt für Gynäkologie 05.03.2011 bis
06.04.2011

Schulbildung:

- 1985 bis 1986 Montessori Schule, Ames, Iowa, USA
- 1987 bis 1991 Grundschule am Sandberg, Hannover
- 1992 bis 1994 Orientierungsstufe Ludwig- Windhorst Schule, Hannover
- 1994 bis 2001 Gymnasium St. Ursula Schule, Hannover; Abitur

Auslandsjahr:

- 1998 bis 1999 The Hun School of Princeton, Princeton, New Jersey, USA

Praktika:

- 05.11.2001 bis 21.12.2001 und 03.11.2002 bis 22.12.2002 am *EU Referenz Laboratory for Classical Swine Fever*, TiHo Hannover; Erwerb von *basic laboratory skills*

Zivildienst:

- 02.01.2002 bis 31.10.2002 Johanniter- Unfall- Hilfe e.V., Regionalverband Niedersachsen Mitte; Rettungsdienst und qualifizierter Krankentransport; Prüfung zum staatlich anerkannten Rettungssanitäter

Ehrenamtliche Tätigkeit:

- Okt. 2002 bis Okt. 2003 tätig bei der Johanniter- Unfall- Hilfe e.V.; Rettungsdienst, Krankentransport, Katastrophenschutz

Datum, Unterschrift

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H.- J. Glaser, welcher mir das Thema der *endoskopischen Ballondilatation von Crohnstenosen am unteren GIT* freundlicherweise zur Dissertation überließ, sowie für seine hilfreiche Betreuung bei der Erstellung dieser Arbeit. Weiterer Dank gebührt Herrn Bernd Groß aus der Endoskopie und Herrn Thorsten Hohmann aus dem *Case Managment* des Herz-Jesu-Krankenhauses Fulda für die Unterstützung bei der Datengewinnung. Ferner möchte ich mich bei allen Patienten bedanken, die sich der Analyse bereitwillig zur Verfügung gestellt haben.

Außerdem danke ich meiner Ehefrau Eva, die mich stets unterstützt und motiviert hat. Zahllose Male zwang sie mich an den Schreibtisch zurückzukehren, wenn ich lieber M*A*S*H in Doppelfolge geschaut hätte.

Letztlich, auch wenn es trivial und abgegriffen klingen mag, möchte ich meinen Eltern danken. Es ist ihr Beispiel an Lebensführung dem ich folge.

