

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Handbuch für Klinik und Praxis

Herausgegeben von
Jörg C. Hoffmann
Anton J. Kroesen
Bodo Klump

2., überarbeitete und
erweiterte Auflage



Chronisch entzündliche Darmerkrankungen

Handbuch für Klinik und Praxis

Herausgegeben von

Jörg C. Hoffmann
Anton J. Kroesen
Bodo Klump

Mit Beiträgen von

F. Autschbach
F. G. Bader
M. Bode
S. Böhm
H.-P. Bruch
A. Dignass
R. Duchmann
J. Emmrich
K. Fellermann
M. N. Göke
F. Graepler
F. Hartmann
H. Herfarth
G. Heuschen
U. A. Heuschen

J. C. Hoffmann
R. M. Hoffmann
M. H. Holtmann
E. C. Jehle
H. Jenss
B. Jüngling
K.-M. Keller
B. Klump
C. F. Krieglstein
A. J. Kroesen
W. Kruis
T. Kucharzik
H. Matthes
M. F. Neurath
M. Plauth

J. C. Preiß
A. Raible
M. Reinshagen
E. M. Rijcken
U. J. Roblick
G. Rogler
S. Schreiber
G. Schürmann
B. Siegmund
A. Stallmach
J. Stein
D. O. Stichtenoth
A. Timmer
C. P. Trimborn

2., überarbeitete und erweiterte Auflage

241 Abbildungen
94 Tabellen

Georg Thieme Verlag
Stuttgart · New York

Bibliografische Information Der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Wichtiger Hinweis: Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Werk eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe **dem Wissensstand bei Fertigstellung des Werkes** entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. **Jeder Benutzer ist angehalten**, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in diesem Buch abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. **Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.** Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

© 2009 Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
Deutschland
Telefon: +49/(0)711/8931-0
Unsere Homepage: www.thieme.de

Printed in Germany

Zeichnungen: Kirsten Haase/Benjamin Bode, Aachen,
Andrea Schnitzler, Innsbruck
Umschlaggestaltung: Thieme Verlagsgruppe
Satz: Fotosatz Buck, Kumhausen
gesetzt in InDesign CS3
Druck: Firmengruppe APPL, aprinta, Wemding

ISBN 978-3-13-138112-5

1 2 3 4 5 6

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden **nicht** besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk, einschließlich aller seiner Teile, ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Anschriften

Prof. Dr. med. Frank Autschbach

Pathologisches Institut
Universität Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 220/221
69120 Heidelberg

Aktuelle Anschrift:

Institut für Pathologie

SLK-Kliniken Heilbronn GmbH
Klinikum am Gesundbrunnen
Am Gesundbrunnen 20-26
74078 Heilbronn

Dr. med. Franz G. Bader

Klinik für Chirurgie
Campus Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Dr. med. Marc Bode

Chirurgische Klinik
Ev. Krankenhaus Mühlheim GmbH
Wertgasse 30
45468 Mühlheim an der Ruhr

Priv.-Doz. Dr. med. Stephan Böhm

Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Gastroenterologie
Katholische Kliniken Ruhrhalbinsel
Heidbergweg 22-24
45257 Essen

Prof. Dr. med. Hans-Peter Bruch

Klinik für Chirurgie
Campus Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. med. Axel Dignass

Medizinische Klinik I
Markus-Krankenhaus
Wilhelm-Epstein-Str. 2
60431 Frankfurt

Prof. Dr. med. Rainer Duchmann

Medizinische Klinik
Hospital zum heiligen Geist GmbH
Lange Str. 4-6
60311 Frankfurt

Prof. Dr. med. habil. Jörg Emmrich

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Abteilung für Gastroenterologie
Universitätsklinikum Rostock
Ernst-Heydemann-Str. 6
18057 Rostock

Priv.-Doz. Dr. med. Klaus Fellermann

Medizinische Klinik I
Campus Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. med. Michael N. Göke

Klinik Innere Medizin
Abteilung Gastroenterologie
Malteser Krankenhaus Bonn
Von-Hompesch-Str. 1
53123 Bonn

Dr. med. Florian Graepler

Abteilung Innere Medizin I
Medizinische Universitätsklinik
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Franz Hartmann

Abt. Innere Medizin
St. Marienkrankenhaus Frankfurt
Richard-Wagner-Str. 14
60318 Frankfurt a. M.

Prof. Dr. med. Hans Herfarth

Div. of Gastroenterology and Hepatology CB#7080
Department of Medicine
University of North Carolina
130 Mason Farm Road
Chapel Hill, NC 27599
USA

Dr. med. Gundi Heuschen

Allgemeine, Gefäß- und Visceralchirurgie
St. Vincenz-Krankenhaus Limburg
Auf dem Schafsberg
65549 Limburg

Priv.-Doz. Dr. med. Udo A. Heuschen

Allgemeine, Gefäß- und Visceralchirurgie
St. Vincenz-Krankenhaus Limburg
Auf dem Schafsberg
65549 Limburg

Priv.-Doz. Dr. med. Jörg C. Hoffmann

Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Diabetologie, Rheumatologie und
Onkologie
St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen
Salzburger Straße 15
67067 Ludwigshafen

Priv.-Doz. Dr. med. Robert M. Hoffmann

Medizinische Klinik I
Klinikum Oberberg
Kreiskrankenhaus GM
Wilhelm-Breckow-Allee 20
51643 Gummersbach

Priv.-Doz. Dr. med. Martin H. Holtmann

Medizinische Klinik I
St. Vincenz-Krankenhaus
Rottstr. 11
45711 Datteln

Prof. Dr. med. Ekkehard C. Jehle

Allgemein- und Visceralchirurgie
Krankenhaus St. Elisabeth
Oberschwabenklinik gGmbH
Elisabethenstr. 15
88212 Ravensburg

Dr. med. Harro Jenss

Abteilung Innere Medizin
Spital Waldshut
Kaiserstr. 95-99
79761 Waldshut-Tiengen

Dr. med. Bernd Jüngling

Innere Medizin II
Universitätskliniken des Saarlandes
Kirrberger Straße
66421 Homburg/Saar

Prof. Dr. med. Klaus-Michael Keller

Stiftung Deutsche Klinik für Diagnostik GmbH
FB Kinderheilkunde und Jugendmedizin
Aukammallee 33
65191 Wiesbaden

Priv.-Doz. Dr. med. Bodo Klump

Ambulante Gastroenterologie
Facharztpraxis
Industriestr. 4
70565 Stuttgart

Prof. Dr. med. Christian F. Krieglstein

Chirurgische Klinik
St. Elisabeth-Krankenhaus
Werthmannstr. 1
50935 Köln

Priv.-Doz. Dr. med. Anton J. Kroesen

Allgemein-, Viszeral- und Unfallchirurgie
Krankenhaus Porz am Rhein
Urbacher Weg 19
51149 Köln

Prof. Dr. med. Wolfgang Kruis

Abteilung Innere Medizin
Evangelisches Krankenhaus Kalk
Buchforststr. 2
51103 Köln

Prof. Dr. med. Torsten Kucharzik

Klinik für Allgemeine Innere Medizin
und Gastroenterologie
Städtisches Klinikum Lüneburg
Bögelstr. 1
21339 Lüneburg

Dr. med. Harald Matthes

Medizinische Klinik – Schwerpunkt Innere Medizin /
Gastroenterologie / Onkologie
Gemeinschaftskrankenhaus Havelhöhe
Klinik für Anthroposophische Medizin
Kladower Damm 221
14089 Berlin

Prof. Dr. med. Markus F. Neurath

I. Med. Klinik und Poliklinik
Klinikum der Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Prof. Dr. med. Mathias Plauth

Klinik für Innere Medizin
Städt. Klinikum Dessau
Auenweg 38
06847 Dessau-Roßlau

Dr. med. Jan C. Preiß

Medizinische Klinik I
Campus Benjamin Franklin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Dr. med. Armin Raible

Abteilung Innere Medizin I
Medizinische Universitätsklinik
Otfried-Müller-Str. 10
72076 Tübingen

Prof. Dr. med. Max Reinshagen

Medizinische Klinik 1
Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH
Salzdahlumer Str. 90
38126 Braunschweig

Dr. med. Emile M. Rijcken

Klinik und Poliklinik für Allgemein- und Viszeral-
chirurgie
Universitätsklinikum Münster
Waldeyerstr. 1
48149 Münster

Dr. Dr. Uwe J. Roblick

Klinik für Chirurgie
Campus Lübeck
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Prof. Dr. Dr. med. Gerhard Rogler

Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie
Departement für Innere Medizin
Universitätsspital Zürich
Rämistr. 100
8091 Zürich
SCHWEIZ

Prof. Dr. med. Stefan Schreiber

I. Medizinische Klinik
Christian-Albrechts-Universität Kiel
Schnittenhelmstr. 12
24105 Kiel

Prof. Dr. med. Guido Schürmann

Klinik für Allgemein- u. Viszeralchirurgie
Städt. Kliniken Bielefeld-Mitte
Tentoburger Str. 50
33604 Bielefeld

Priv.-Doz. Dr. med. Britta Siegmund

Medizinische Klinik I
Campus Benjamin Franklin
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Hindenburgdamm 30
12200 Berlin

Prof. Dr. med. Andreas Stallmach

Klinik u. Poliklinik f. Innere Medizin II
Abteilung für Gastroenterologie, Hepatologie und Infek-
tiologie – Interdisziplinäre Endoskopie
Universitätsklinikum Jena
Erlanger Allee 101
07747 Jena

Prof. Dr. Dr. Jürgen Stein

Gastroenterologie / Diabetologie / Ernährungsmedizin
St. Elisabethen-Krankenhaus der Katharina Kasper
Kliniken
Lehrkrankenhaus der J. W. Goethe-Universität Frankfurt
Ginnheimer Str. 3
60487 Frankfurt/Main

Prof. Dr. med. Dirk O. Stichtenoth

Abteilung Klinische Pharmakologie
Medizinische Hochschule Hannover
Carl-Neuberg-Str. 1
30625 Hannover

Priv.-Doz. Dr. med. Antje Timmer

Institut für Epidemiologie
Helmholtz Zentrum München
Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und
Umwelt
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg

Dr. med. Claus Peter Trimborn

Medizinische Klinik I mit Schwerpunkt
Gastroenterologie, Diabetologie, Rheumatologie und
Onkologie
St. Marienkrankenhaus Ludwigshafen
Salzburger Straße 15
67067 Ludwigshafen

Vorwort zur 2. Auflage

Seit Erscheinen der ersten Auflage 2004 hat sich unser Verständnis der Pathogenese vertieft und die Diagnostik verfeinert. So wissen wir heute, dass die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig eine genetische Komponente besitzen, dadurch aber nicht alleine zu erklären sind. In der Immunpathogenese wurde in den letzten Jahren deutlich, dass nicht nur T-Lymphozyten, sondern auch Makrophagen, Granulozyten und Epithelzellen eine wichtige Rolle spielen. Immer deutlicher wird, dass das enge Zusammenspiel von Barriere und Immunsystem darüber entscheiden, ob eine Entzündung verhindert wird (Gesunde) oder zustande kommt (chronische Darmentzündungen). Diagnostische Verfahren werden heute gezielter und mit neuen Hilfsmöglichkeiten eingesetzt (z.B. Chromoendoskopie). In der Verlaufsdagnostik spielt die Ultraschalldiagnostik eine zunehmende Rolle, sodass wir hierfür ein eigenes Kapitel aufgenommen haben.

Eine besondere Risikogruppe unter den „CED“-Patienten sind Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis, weil sie gehäuft Colitis-assoziierte Kolonkarzinome und Cholangiokarzinome entwickeln. Daher haben wir in der neuen Auflage diesem CED-assoziierten Krankheitsbild ein eigenes Kapitel gewidmet. Als Folgezustand nach größeren Dünndarmresektionen kann es auch heute noch zu einem Kurzdarmsyndrom kommen, welches jetzt durch ein neues Kapitel dargestellt wird.

Die CED Therapie wurde in den letzten Jahren durch neue Substanzen (z.B. weitere anti-TNF- α -Antikörper) er-

gänzt. Therapieempfehlungen wurden durch neue deutsche und europäische Leitlinien weiter verbessert (siehe www.dgvs.de). Besonders zu erwähnen ist der zunehmende Einsatz von Probiotika und von Biologika, sodass beiden Medikamentengruppen eigene Kapitel gewidmet wurden. Da Schwangere einer besonderen Behandlung bedürfen, wurde hierüber ein neues Kapitel aufgenommen.

Wir hoffen mit der Ergänzung durch die genannten neuen Kapitel und eine gründliche Überarbeitung aller bisherigen Kapitel, dass sich auch die 2. Auflage des CED Manual als eine wichtige Hilfe für Klinik und Praxis bewährt. Für die exzellente Zusammenarbeit der beteiligten Autoren möchten wir uns bedanken. Viele von ihnen arbeiten nunmehr nicht mehr an Universitätskliniken, zeigen in ihren Kapiteln aber ihre große klinische Erfahrung ebenso wie die kritische Auseinandersetzung mit den CED Fortschritten.

Eine Neuauflage wäre ohne die hervorragende Unterstützung und Begleitung des Thieme Verlages nicht möglich gewesen. Stellvertretend für das engagierte Team möchten wir Frau Häberlein herzlich für diese Unterstützung danken.

September 2008

*J. C. Hoffmann, Ludwigshafen
A. J. Kroesen, Köln
B. Klump, Stuttgart*

Inhaltsverzeichnis

1	Geschichte der CED	1
1	Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)	2
	<i>Harro Jenss</i>	
1.1	Colitis ulcerosa	2
1.2	Morbus Crohn	3
1.3	Entwicklung seit 1950	4
2	Grundlagen der CED	7
2.1	Epidemiologie der CED	8
	<i>Antje Timmer</i>	
2.1.1	Häufigkeit der CED	8
2.1.2	Risikofaktoren bei CED	13
2.1.3	Natürlicher Verlauf und Prognose	18
2.2	Genetische Ätiologie der CED	25
	<i>Stefan Schreiber</i>	
2.2.1	Studien zur Untersuchung der genetischen Ätiologie der CED	25
2.2.2	Funktionelle Bedeutung der Krankheitsgene	27
2.2.3	Implikationen der Krankheitsgene der CED für andere Erkrankungen	28
2.3	Intestinales Immunsystem	32
	<i>Martin Holtmann und Markus F. Neurath</i>	
2.3.1	Normales intestinales Immunsystem	33
2.3.2	Immunologie der CED	39
2.4	Intestinale Barriere	54
	<i>Torsten Kucharzik</i>	
2.4.1	Funktionen des intestinalen Epithels	54
2.4.2	Abwehrfunktionen der intestinalen Barriere	59
2.4.3	Regulation der epithelialen parazellulären Permeabilität	60
2.4.4	Intestinale Barrierestörung bei CED	63
2.4.5	Ausblick	63
3	Diagnostik der CED	67
3.1	Klinik des Morbus Crohn	68
	<i>Max Reinshagen</i>	
3.1.1	Symptome und Befallsmuster	68
3.1.2	Einschätzung der Krankheitsaktivität	69
3.1.3	Verlauf und Prognose, Lebensqualität	70
3.1.4	Komplikationen	73
3.1.5	Morbus Crohn in der Schwangerschaft	75
3.1.6	Psychosoziale Faktoren	76
3.1.7	Differenzialdiagnose von CED	76
3.2	Klinik der Colitis ulcerosa	82
	<i>Michael N. Göke</i>	
3.2.1	Intestinales Befallsmuster	82
3.2.2	Klinische Symptomatik	82
3.2.3	Verlauf	83
3.2.4	Stress und Colitis ulcerosa	85
3.2.5	Fertilität und Schwangerschaft bei Colitis ulcerosa	85
3.3	Klinik seltener entzündlicher Darmerkrankungen	87
	<i>Bernd Jüngling und Andreas Stallmach</i>	
3.3.1	Pouchitis	87
3.3.2	Mikroskopische Kolitis	88
3.3.3	Eosinophile Gastroenteritis	90
3.3.4	Colitis cystica profunda/Enterocolitis cystica profunda	92
3.4	Klinik der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten Erkrankungen (ohne Karzinome)	94
	<i>Rainer Duchmann</i>	
3.4.1	Extraintestinale Manifestationen	94
3.4.2	Assoziierte Erkrankungen	99

3.5	CED-assoziierte kolorektale Karzinome: Prävention und Überwachungsstrategien	101	3.9.2	Endoskopie zur Verlaufs- und Aktivitätsbeurteilung bei bereits gesicherter CED .	141
	<i>Bodo Klump</i>		3.9.3	Endoskopie im Rahmen der Tumorstuvorsorge	141
3.5.1	Definitionen	101	3.9.4	Darmreinigung und Sedierung.....	142
3.5.2	Colitis ulcerosa.....	102	3.10	Pathologie der CED	144
3.5.3	Morbus Crohn	107		<i>Frank Autschbach</i>	
3.5.4	Ausblick	108	3.10.1	Colitis ulcerosa.....	144
3.6	Kurzdarmsyndrom	110	3.10.2	Morbus Crohn	147
	<i>Jürgen Stein und Franz Hartmann</i>		3.10.3	Biopsische Differenzialdiagnostik.....	150
3.6.1	Ätiopathogenese	110	3.10.4	CED-assoziierte intraepitheliale Neoplasien und Karzinome.....	156
3.6.2	Klinik	112	3.11	Bildgebende Verfahren: Computertomografie, Kernspintomografie, Szintigrafie	160
3.6.3	Diagnostik und Differenzialdiagnostik. .	114		<i>Hans Herfarth</i>	
3.6.4	Therapie	114	3.11.1	Dünndarmdoppelkontrast, Computertomografie und Magnetresonanztomografie.....	160
3.6.5	Operative Verfahren	118	3.11.2	Szintigrafie, Positronen-emissionstomografie.....	160
3.7	Primäre sklerosierende Cholangitis.....	120	3.11.3	Virtuelle Enteroskopie mittels Magnetresonanz- oder Computertomografie . . .	162
	<i>Jörg C. Hoffmann</i>		3.11.4	Bedeutung der bildgebenden Verfahren bei Komplikationen und zur Verlaufsbeurteilung	163
3.7.1	Epidemiologie	120	3.11.5	Ausblick	164
3.7.2	Pathophysiologie	120	3.12	Sonografie	165
3.7.3	Klinische Symptomatik	121		<i>Claus Peter Trimborn</i>	
3.7.4	Diagnostik	121	3.12.1	Sonografischer Normalbefund des Gastrointestinaltraktes	165
3.7.5	Differenzialdiagnosen	123	3.12.2	Sonografisches Leitsymptom bei CED... ..	166
3.7.6	Assoziierte Erkrankungen und Komplikationen	124	3.12.3	Typische sonografische Befunde bei Morbus Crohn	166
3.7.7	Therapie	125	3.12.4	Typische sonografische Befunde bei Colitis ulcerosa.....	168
3.7.8	Überwachung	126	3.12.5	Differenzialdiagnosen der CED.....	168
3.7.9	Verlauf und Prognose	127	3.12.6	Andere sonografische Techniken	170
3.7.10	Ausblick	127	3.13	Klassifikationen, Indizes und Aktivitätsbeurteilung	171
3.8	Labordiagnostik.....	130		<i>Gerhard Rogler</i>	
	<i>Jörg Emmrich</i>		3.13.1	Klassifikationen	171
3.8.1	Diagnose der CED	130	3.13.2	Aktivitätsindizes.....	173
3.8.2	Differenzialdiagnostik von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.....	130			
3.8.3	Beurteilung der Krankheitsaktivität.....	131			
3.8.4	Einschätzung der Prognose	132			
3.8.5	Erkennen von Komplikationen und extraintestinalen Manifestationen	132			
3.9	Endoskopie	135			
	<i>Armin Raible und Florian Graepler</i>				
3.9.1	Rolle der Endoskopie in der Diagnosestellung und Differenzialdiagnostik von CED	135			

4 Internistische Therapie der CED 179

4.1	Grundprinzipien der CED-Behandlung.....	180	4.1.1	Grenzen von Therapieempfehlungen . . .	181
	<i>Jörg C. Hoffmann</i>		4.1.2	Prognosefaktoren und Messgrößen des Therapieerfolges.....	181
			4.1.3	„Step-up“- und „Step-down“-Prinzip.....	181

4.1.4	Interdisziplinäre CED-Betreuung	181	4.8	Therapie der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten Erkrankungen	252
4.1.5	Ausblick	182		<i>Klaus Fellermann</i>	
4.2	Pharmakologie der Substanz- gruppen	183	4.8.1	Häufige extraintestinale Manifestationen	252
	<i>Dirk O. Stichtenoth</i>		4.8.2	Seltenerere Formen extraintestinaler Manifestationen und Komplikationen . . .	254
4.2.1	Glukokortikoide	183	4.9	Schwangerschaft und CED	256
4.2.2	Aminosalzylate	187		<i>Axel Dignass</i>	
4.2.3	Immunsuppressiva	190	4.9.1	Fertilität bei CED	256
4.2.4	Biologika, Probiotika	197	4.9.2	Einfluss einer CED auf den Schwanger- schaftsverlauf	256
4.3	Probiotika bei CED	199	4.9.3	Einfluss einer Schwangerschaft auf die CED.	257
	<i>Stephan K. Böhm und Wolfgang Kruis</i>		4.9.4	Medikamentöse Therapie der CED während der Schwangerschaft.	258
4.3.1	Definitionen und Wirkmechanismen. . . .	199	4.9.5	Medikamentöse Therapie der CED während der Stillzeit	259
4.3.2	Klinische Studien	202	4.9.6	Vererbung und CED.	260
4.4	Biologika bei CED	212	4.10	Ernährungstherapie bei CED	262
	<i>Jan Preiß und Britta Siegmund</i>			<i>Mathias Plauth</i>	
4.4.1	Anti-TNF- α -Antikörper	212	4.10.1	Folgen der Erkrankung für Stoffwechsel und Ernährungszustand.	262
4.4.2	Anti- $\alpha 4$ -Integrin-Antikörper	216	4.10.2	Ziele der ernährungstherapeutischen Intervention	263
4.5	Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Morbus Crohn.	219	4.10.3	Techniken der künstlichen Ernährung . .	263
	<i>Jörg C. Hoffmann</i>		4.10.4	Ernährungstherapie bei Morbus Crohn .	264
4.5.1	Medikamentöse Therapiemodalitäten. . .	220	4.10.5	Ernährungstherapie bei Colitis ulcerosa .	266
4.5.2	Therapie typischer klinischer Situationen	221	4.11	Alternative Therapien bei CED . . .	268
4.5.3	Therapie besonderer Verlaufsformen . . .	225		<i>Harald Matthes</i>	
4.5.4	Therapie besonderer klinischer Situationen.	226	4.11.1	Anwendung unkonventioneller Therapien	268
4.5.5	Ausblick	230	4.11.2	Komplementäre Therapieverfahren bei CED	269
4.6	Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Colitis ulcerosa.	233	4.11.3	Homöopathie	271
	<i>Robert M. Hoffmann</i>		4.11.4	Sonstige Therapieverfahren	271
4.6.1	Distale Kolitis	233	4.11.5	Ausblick.	272
4.6.2	Ausgedehnte Kolitis.	235	5.1	CED-Diagnostik bei Kindern.	276
4.6.3	Fulminante Kolitis	237		<i>Klaus-M. Keller</i>	
4.6.4	Chronisch aktive Colitis ulcerosa	240	5.1.1	Häufigkeit.	276
4.6.5	Remissionserhaltende Therapie	241	5.1.2	Symptome und Verlauf	276
4.6.6	Ungesicherte Therapieformen	242	5.1.3	Diagnose	280
4.6.7	Sondersituationen.	243	5.2	CED-Therapie bei Kindern	286
4.7	Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Seltene CED.	246		<i>Klaus-M. Keller</i>	
	<i>Britta Siegmund</i>		5.2.1	Medikamentöse Therapie bei Colitis ulcerosa.	286
4.7.1	Pouchitis.	246	5.2.2	Medikamentöse Therapie bei Morbus Crohn	288
4.7.2	Colitis indeterminata.	246	5.2.3	Nebenwirkungen der medikamentösen Therapie	290
4.7.3	Mikroskopische Kolitis (kollagene und lymphozytäre Kolitis).	247			
4.7.4	Eosinophile Gastroenteritis.	248			
4.7.5	Intestinale Allergien	250			
4.7.6	Ausblick	251			

5.2.4	Medikamentöse Behandlung von Komplikationen	290	5.2.7	Chirurgische Behandlung	291
5.2.5	Supportive Therapie	290	5.2.8	Psychotherapie	292
5.2.6	Ernährungstherapie.....	290	5.2.9	Prognose	292

6 Chirurgische Therapie der CED 295

6.1	Therapiemöglichkeiten von Stenosen und Strikturen: Chirurgie und endoskopische Techniken	296	6.5	Operationsindikationen und Verfahrenswahl bei Colitis ulcerosa	325
	<i>Franz G. Bader, Uwe J. Roblick und Hans-Peter Bruch</i>			<i>Gundi Heuschen und Udo A. Heuschen</i>	
	<i>Vorherige Bearbeitung von Hans-Joachim Düpree, Thomas H. K. Schiedeck, Hans-Peter Bruch</i>		6.5.1	Medikamentös-therapierefraktäre Colitis ulcerosa	326
6.1.1	Stenose und Striktur: Definitionen.....	296	6.5.2	Dysplasien und Karzinom	326
6.1.2	Operationsindikationen	297	6.5.3	Colitis ulcerosa im Kindesalter	329
6.1.3	Chirurgische Therapiestrategien	297	6.5.4	Notfall- und dringliche Indikationen.....	329
6.1.4	Endoskopische Therapiestrategien	302	6.5.5	Extraintestinale Manifestationen der Colitis ulcerosa	331
6.1.5	Ausblick	303	6.5.6	Chirurgische Verfahrenswahl	331
6.2	Chirurgische Therapieprinzipien des fistulierenden Morbus Crohn.....	305	6.6	Ileoanaler Pouch: Technik, Komplikationen, Ergebnisse.....	335
	<i>Christian F. Kriegelstein und Emile M. Rijcken</i>			<i>Gundi Heuschen und Udo A. Heuschen</i>	
6.2.1	Darmfisteln	305	6.6.1	Präoperative Diagnostik und Vorbereitung	335
6.2.2	Fistelarten	308	6.6.2	Technik der ileoanalen Pouchoperation..	336
6.2.3	Intraabdominelle Raumforderungen und Abszesse	310	6.6.3	Postoperative Ergebnisse und Komplikationen	339
6.3	Anorektale Fisteln bei Morbus Crohn.....	313	6.7	Chirurgische Alternativen zum ileoanalen Pouch bei Colitis ulcerosa	350
	<i>Anton J. Kroesen</i>			<i>Guido Schürmann und Marc Bode</i>	
6.3.1	Diagnostik	314	6.7.1	Notfälle.....	350
6.3.2	Therapie des anorektalen Morbus Crohn	315	6.7.2	Colitis ulcerosa nicht gesichert.....	351
6.3.3	Ano-/rektovaginale Fisteln	317	6.7.3	Alternativen zum ileoanalen Pouch unter elektiven Bedingungen	351
6.3.4	Ausblick	317	6.8	Minimal-invasive Chirurgie bei CED	356
6.4	Strategien zur Beherrschung des Rezidivs bei Morbus Crohn ...	319		<i>Franz G. Bader, Uwe J. Roblick und Hans-Peter Bruch</i>	
	<i>Ekkehard C. Jehle</i>			<i>Vorherige Bearbeitung von Thomas H.K. Schiedeck, Hans-Joachim Düpree, Hans-Peter Bruch</i>	
6.4.1	Definition des Rezidivs	319	6.8.1	Operationsindikation und Kontraindikation	356
6.4.2	Medikamentöse Strategien der Rezidivprophylaxe	320	6.8.2	Minimal-invasive Therapie bei Colitis ulcerosa	357
6.4.3	Chirurgische Strategien der Rezidivprophylaxe	321	6.8.3	Minimal-invasive Therapie bei Morbus Crohn	358
6.4.4	Andere Einflüsse auf das Rezidiv.....	323	6.8.4	Kosten	360
6.4.5	Ausblick	323			

6.9	Pouchitis	362	6.9.4	Mikrobiologie der Pouchitis	365
	<i>Anton J. Kroesen</i>		6.9.5	Karzinomrisiko bei Patienten mit Pouchitis	366
6.9.1	Chirurgische Verfahren, Inzidenz und natürlicher Verlauf der Pouchitis	362	6.9.6	Medikamentöse Strategien zur Behandlung der Pouchitis	366
6.9.2	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Pouchitis	363	6.9.7	Sekundäre (chirurgische) Pouchitis	368
6.9.3	Pathophysiologie der Pouchitis	363			

7 Internetlinks zu CED

7	Internetlinks zu CED	376	7.1.7	Ernährung	377
	<i>Jörg C. Hoffman</i>		7.1.8	Endoskopieatlanten	377
7.1.1	Gastroenterologie und Hepatologie: Allgemeine Links	376	7.1.9	Leitlinien zu CED	377
7.1.2	CED-Patienten	376	7.1.10	Komplementäre Medizin	378
7.1.3	Gastroenterologische Gesellschaften ...	376	7.1.11	Grundlagenwissenschaft	378
7.1.4	Chirurgische Gesellschaften	377	7.1.12	Zeitschriften zu CED	378
7.1.5	Gastroenterologische Onkologie	377	7.1.13	Sonstige Links zu CED	379
7.1.6	Medikamenteninformationen	377	7.1.14	Firmen	379
	Sachwortverzeichnis	380			

Abkürzungsverzeichnis

A

Abstr	liegt nur als Abstract vor
AJ	Adherens Junctions
ALM	Adenoma like Mass
AMA	antimitochondraler Antikörper
ANA	antinukleärer Antikörper
APC	antigenpräsentierende Zellen; auch: Adenomatous Polyposis coli
5-ASA	5-Aminosalizylsäure
ASCA	Antikörper gegen <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ASLC	akute selbstlimitierende Kolitis
ATZ	Anale transitional-Zone
Aza	Azathioprin

B

BFM	durch Bifidobakterien fermentierte Milch
BMI	Body Mass Index
BSR	Blutsenkung

C

CAI	Clinical-Activity-Index
CARD	Caspase Recruitment Domain
CCK	Cholezystokinin
CCP	Colitis cystica profunda
CDAI	Crohn's-Disease-Activity-Index
CDEIS	Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity
CED	chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CI	Colitis indeterminata
CMV	Zytomegalievirus
CP	Krypto-Patches
CRM	Circumferential Margin
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Colony-stimulating Factor
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated Antigen 4
CU	Colitis ulcerosa

D

DALM	Dysplasia-associated Lesion or Mass
DC	dendritische Zellen
DCC	Deleted in colorectal Cancer
DCCV	Deutsche Crohn und Colitis Vereinigung
DD	Differenzialdiagnose
DEGUM	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
DHC	Ductus hepatocholedochus
DIA	digitale Bildanalyseverfahren
DMARD	Disease modifying antirheumatic Drugs
DSS	Dextranatriumsulfat
DEXA	Knochendichtemessung
DTX	Dünndarmtransplantation

E

ECP	Enteritis cystica profunda
EGF	epidermaler Wachstumsfaktor
EHEC	enterohämorrhagische <i>E. coli</i>
EMA	European Medicines Agency
ERC	endoskopisch-retrograde Cholangiografie
ERCP	endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie
ETEC	enterotoxische <i>E. coli</i>

F

FAE	follikelassoziertes Epithel
FAO	Joint Food and Agriculture Organization
FAP	familiäre adenomatöse Polypose
FDA	Food and Drug Administration
FGF	Fibroblastenwachstumsfaktor
FISH	Fluoreszenz-in-Situ-Hybridisierung
fMLP	n-Formyl-met-leu-phe (luminaler Faktor)
FOS	Fruktooligosaccharide

G

GALT	Gut-associated lymphoreticular Tissue
GG	Gallenweg
GRAS	generally regarded as safe
GSVS	Gallensäureverlustsyndrom
GWAS	genomweite Assoziationsstudien

H

H&E	Hämatoxylin und Eosin
HBI	Harvey-Bradshaw-Index
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HLA	Human-Leukocyte-Antigen
HUS	hämolytisch-urämisches Syndrom

I

IAP	ileoanaler Pouch
IBDQ	Inflammatory Bowel Disease Questionnaire
IDUS	intraduktaler Ultraschall
IEC	intestinale epitheliale Zelle
IEL	intraepithelialer Lymphozyt
IEN	intraepitheliale Neoplasien
IFN- γ	Interferon- γ
IFX	Infliximab
IKK γ	I κ B-Kinase- γ
IL	Interleukin
ILF	isolierte lymphatische Follikel
INH	Isoniazid
IPAA	ileoanale Pouchanastomose
IRA	ileorektale Anastomose
ISG	Iliosakralgelenk
IST	Ileostomie
ITF	intestinaler „trefoil factor“

J

J	Jahr
JAM	Junction-Adhesion-Moleküle

K

KDS	Kurzdarmsyndrom
KEV	konstitutionell entwicklungsverzögert
KI	Konfidenzintervall

L

LMW	Low molecular Weight
LQ	Lebensqualität
LRR	Leucine-rich Repeats
LTX	Lebertransplantation
λ s	relatives Geschwisterrisiko
LWS	Lendenwirbelsäule

M

MC	Morbus Crohn
MCP	monozytenchemotaktisches Protein
MCT	Triglyzeride mit Fettsäuren mittlerer Kettenlänge
MCV	Erythrozytenvolumen
MDP	Muramyldipeptid
med NBZ	mediane Nachbeobachtungszeit
MHC	Major-Histocompatibility-Complex
MIM	McKusick's classification in Mendelian Inheritance in Man
MLN	mesenteriale Lymphknoten
Mo	Monate
6-MP	6-Mercaptopurin
MRC	Magnetresonanzcholangiografie
MRCp	Magnetresonanzcholangiopankreatiografie
MRT	Magnetresonanztomografie
MTX	Methotrexat
M-Zellen	„microfold“ oder „membraneous“ Zellen

N

NF- κ B	Nuclear Factor κ B
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NLR	Nod-like Receptors
NMR	Kernspintomografie
NNT	Number needed to treat
NOD2	Nucleotide-binding Oligomerisation Domain
NSAR	nicht steroidale Antirheumatika/Antiphlogistika
NYHA	New York Heart Association

O

O-GALT	organisiertes, darmassoziiertes lymphatisches Gewebe
OmpC	E. coli outer Membrane Porin C
OR	Odd Ratio

P

PAB	Antikörper gegen Pankreasazinuszellen
PÄ	Prednisolonäquivalent
PAMP	Pathogen-associated Molecular Patterns
pANCA	perinukleäre, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
PAS	Pouchitis Activity Score
PCDAI	paediatric Crohn's Disease Activity Index
PCM	prospektiv Case-matched
PCP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
PDAI	Pouchitis-Disease-Activity-Index
PE	Probeentnahme
PEEC	Pathogen-elicited epithelial Chemoattractant
PEG	Polyäthylenglykol; auch: perkutan endoskopisch platzierte Gastrostomien
PEM	Proteinenergimangel
PET	Positronenemissionstomografie
PG	Peptidoglykan
PGE2	Prostaglandin E2
PML	progressive multifokale Leukenzephalopathie
PMN	neutrophile Granulozyten
PRR	Pattern Recognition Receptors
PRSC	Pouch-related septic Complications
PSC	primär sklerosierende Cholangitis
PTT	Thromboplastinzeit

R

RCM	retrospektiv Case-matched
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
red.	reduziert
RIA	Radioimmunoassay
RKS	randomisiert kontrollierte Studie
RR	Relatives Risiko
RVS	retrospektive Vergleichsstudie

S

SAI	Severity-Activity-Index
SASP	Sulfasalazin

SCCAI	Simple Clinical Colitis Activity Index
SIBDQ	Short IBDQ
SMR	standardisierte Mortalitätsratio
SNP	Einzelbasenpolymorphismen
SpA	Spondyloarthritis
SPV	selektiv-proximale Vagotomie
STAT	Signal Transducer and Activator of Transcription

T

Tbc	Tuberkulose
TCM	traditionelle chinesische Medizin
TGF	Transforming Growth Factor
Th1	T-Helferzellen der Klasse 1
TLR	Toll-like Receptors
TME	totale mesorektale Resektion
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	Tumorstadieneinteilung unter Berücksichtigung von Größe und Ausdehnung des Primärtumors (T), Fehlen bzw. Vorhandensein von regionalen Lymphknotenmetastasen (N) und Fehlen bzw. Vorhandensein von Fernmetastasen (M)
TPE	total-parenterale Ernährung
TPMT	Thiopurin-S-Methyltransferase
TTP	thrombotisch-thrombozytopenische Purpura

U

UDC	Ursodesoxycholsäure
-----	---------------------

V

VHI	van-Hees-Index
VIM	viszeralmedizinischen Zentren in Deutschland

1 Geschichte der CED

1 Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)



1 Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED)

Harro Jenss

Einleitung

Schon in früheren Jahrhunderten wurden Symptome und Befunde von Patienten beschrieben, die mit Wahrscheinlichkeit an einer Colitis ulcerosa (CU) oder einem Morbus Crohn (MC) erkrankt waren. So berichtete Wilhelm Fabry 1612 über die Autopsie eines Jungen, dessen Befunde durchaus mit einem MC vereinbar waren [1, 2]. Die CED waren jedoch aus methodischen Gründen nicht als eigenständige Krankheitsbilder definierbar; sie waren nicht sicher von infektiösen Darmerkrankungen (Darmtuberkulose, Dysenterie) zu differenzieren. Erst in der 2. Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde es im Kontext mit den Erfolgen der bakteriologischen Forschung möglich, die „idiopathische“ ulzeröse Kolitis eindeutig von den infektiösen Kolitiden (bakterielle Ruhr, Amöbenruhr, Typhus/Paratyphus) abzugrenzen. Die nicht tuberkulöse, granulomatöse, transmurale Darmerkrankung (MC) wurde später, 1932, erstmals exakt beschrieben.

1.1 Colitis ulcerosa

Es ist anzunehmen, dass sich Matthew Bailles Mitteilungen von 1793 auf Patienten beziehen, die an den Folgen einer CU starben [1, 2]. Später, zwischen 1850 und 1900, finden sich, vornehmlich von Pathologen, Einzelbeobachtungen über Patienten mit einer vermutlichen CU [3, 4, 5]. Die erste detaillierte und exakte Mitteilung über diese Dickdarmerkrankung wird S. Wilks (1859) sowie, ausführlicher, S. Wilks und W. Moxon (1875) zugeschrieben; sie bezeichneten die Krankheit als „simple ulcerative colitis“. W. Allchin, London, veröffentlichte 1885 erstmals den Befund einer jungen Patientin, die postpartal an einer fulminanten CU erkrankt und verstorben war. Bereits 1893 hatte A. W. Mayo-Robson, Leeds, zur Behandlung einer schweren Kolitis ein passageres Kolostoma angelegt, dessen Versorgung freilich mit immensen technischen Problemen verbunden war.

Für den deutschen Sprachraum hat Ismar Boas 1903 den Begriff der CU bei einer Patientenvorstellung im Verein für Innere Medizin in Berlin eingeführt (Abb. 1.1); dabei gab er selbst die Anregung, über eine Zoekalfistel das Kolon ruhig zu stellen sowie durch ante- und retrograde Spülungen mit

Argentum- und Jodlösung die Entzündung zur Abheilung zu bringen. Er meinte, auf diese Weise eine „Heilung“ der Darmerkrankung zu bewirken [6]. A. Schmidt, Halle, ein bedeutender früher Magen-Darm-Spezialist, referierte ausführlich anlässlich der „1. Tagung über Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen“ im April 1914 in Bad Homburg zum Problem der CU und publizierte seine eigenen umfangreichen Beobachtungen unter dem Titel „Zur Kenntnis der Colitis suppurativa (gravis, ulcerosa)“ [7].

1909 wurde anlässlich eines Symposiums der Royal Society of Medicine in London erstmals über eine große Patientenzahl (307 Patienten mit einer CU) berichtet, von denen viele an Perforationen, einer Peritonitis, einer Sepsis und Blutungen verstorben waren. Im Mittelpunkt der Diskussionen standen Fragen chirurgischer Behandlungsmöglichkeiten vor dem Hintergrund ungelöster Stomaprobleme. 1913 wurde die Anlage eines Ileostomas zur Ausschaltung des Kolons („to rest the bowel“) praktiziert,



Abb. 1.1 Titel und Beginn der Originalarbeit von Boas (Schmidt Med Wochenschr 1903; 29: 196 [6]).

um so eine Abheilung der Schleimhautveränderungen zu erreichen [1, 2].

In den nächsten 30 Jahren standen verschiedenste nicht operative Therapieansätze im Vordergrund, die von unterschiedlichen Diäten bis zur Immunstimulation und Einläufen mit Gerbstoffen (Tanninen) reichten. Um 1930 wurde von einzelnen Autoren [8] eine psychogene Komponente der Erkrankung vertreten; in diesem Zusammenhang wurden psychotherapeutische Verfahren angewandt.

1907 hatte Lockart-Mummery den Wert der endoskopischen Untersuchung von Analkanal, Rektum und distalem Sigma unterstrichen und entdeckte mit dieser Methode bei 7 von 36 Patienten mit CU ein Karzinom [9]. J. A. Bagen von der Mayo-Klinik, Rochester, hob 1928 die Assoziation eines Kolonkarzinoms mit der CU hervor [10]. Zur gleichen Zeit wurde über die Probleme eines toxischen Megakolons und fulminante Krankheitsverläufe berichtet. Von J. A. Bagen wurden erste systematische Langzeitbeobachtungen vorgenommen; er beschrieb sehr genau die endoskopisch-makroskopischen Befunde der distalen CU, charakterisierte die Erkrankung als chronisch irreversibel mit sehr variablem Verlauf und unterschiedlicher Ausdehnung und erwähnte erstmals eine Reihe extraintestinaler Manifestationen [11].

Mit dem Einzug der Röntgenuntersuchung [12] war diese Methode, einschließlich ihrer Limitationen, für mehrere Jahrzehnte ein wesentliches diagnostisches Hilfsmittel. Erst mit der breiten Einführung der Ileokoloskopie nach 1970 einschließlich bioptischer Untersuchungen wurden eine differenziertere Diagnostik und insbesondere eine Abgrenzung zum MC unter Einbeziehung pathohistologischer Kriterien möglich.

Die chirurgische Therapie war zunächst in den Hintergrund getreten. Erst als die Stomaversorgung grundlegend verbessert und schwere peristomale Hautläsionen vermieden werden konnten, wurde über erste größere Patientengruppen berichtet, denen zur Behandlung der CU ein Ileostoma angelegt wurde; die Mortalität blieb in diesem Kollektiv mit belassenem, entzündlich verändertem Kolon jedoch hoch. 1945 nahm C. Dennis neben der Ileostomie die Kolektomie zur Beherrschung der Krankheitsaktivität vor und verbesserte damit die Prognose für die Patienten drastisch. Ein grundlegender Fortschritt wurde mit der Entwicklung der gut zu versorgenden permanenten Endileostomie (später „Brooke-Ileostomie“ genannt) etwa zeitgleich durch B. Brooke, Birmingham, 1952, und R. Turnbull, Cleveland, 1954, erreicht. Turnbull inaugurierte übrigens später (1970) noch eine andere Operationsmethode für ausgewählte Patienten mit toxischem Megakolon: Zur Entlastung legte er ein Loop-Ileostoma und mehrere Stomata des Kolons an; dieses Verfahren wird heute nicht mehr angewandt [4, 5].

Die Entwicklung seit 1955 ist durch die weitere Perfektion der Anlage eines definitiven endständigen Ileostomas, durch die Diskussionen um ileorektale Anastomosen und die Einführung einer kontinenten ileoanal Anastomose („pouch“) charakterisiert. Ein vorübergehender Sonder-

weg war von N. G. Kock, Goeteborg, mit dem kontinenten Ileostoma („Kock-Pouch“) beschriftet worden. Diese Methode wurde jedoch durch die moderne Ära der ileoanal Pouchoperation abgelöst. Erstmals hatte O. Wangenstein, Minneapolis, 1948 eine ileoanale Anastomose angelegt, musste diese jedoch wegen hoher Stuhlfrequenzen, imperativem anhaltendem Stuhl drang und nächtlicher Inkontinenz nach kurzer Zeit in eine Ileostomie umwandeln. Diese Operationsmethode wurde später in England von Parks und Nicholls (1978) und in Japan von Utsunomiya (1986) fortentwickelt und in den USA, insbesondere an der Cleveland-Klinik, bei einer sehr großen Zahl von Patienten angewandt.

1.2 Morbus Crohn

Der Autopsiebericht Wilhelm Fabrys von 1612 kann durchaus den Befunden eines MC entsprechen. In einem ähnlichen Bericht beschrieb G. B. Morgagni 1769 die Befunde eines verstorbenen, 20-jährigen Mannes, der mit Diarrhöen und Fieber erkrankt war und bei der Obduktion Ulzera, eine Perforation des terminalen Ileums und vergrößerte mesenteriale Lymphknoten aufwies [2, 13]. Weitere Einzelbeschreibungen, so von Combe und Saunders sowie von John Abercrombie, finden sich im 19. Jahrhundert [14]. Allerdings sind diese frühen Beschreibungen mit Vorsicht zu betrachten, zumal eine tuberkulöse oder eine andere infektiöse Darmerkrankung nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte.

T. K. Dalziel, ein schottischer Chirurg, nahm 1910 als erster eine klare Differenzierung chronisch entzündlicher Schleimhautveränderungen mit unspezifischen Granulomen des terminalen Ileums gegenüber der Darmtuberkulose vor und nannte die Krankheit „chronic interstitial enteritis“ [15]. 1923 und 1927 erschienen ähnliche Beobachtungen von E. Moschowitz und A. O. Wilensky vom Mount Sinai Hospital, New York [16].

B. B. Crohn, ebenfalls vom Mount Sinai Hospital, New York, publizierte 1932 zusammen mit L. Ginzburg und G. Oppenheimer eine klare Beschreibung der Charakteristika der nicht tuberkulösen Ileitis terminalis („regional enteritis“, ein Terminus, der auf Anregung J. A. Bagens gewählt wurde) in JAMA und stellte diese Erkrankung als pathologische und klinische Entität heraus („... affecting mainly young adults, characterized by a subacute or chronic necrotizing and cicatrizing inflammation, the ulceration of the mucosa is accompanied by a disproportionate connective tissue reaction of the remaining wall of the involved intestine, a process which frequently leads to stenosis of the lumen of the intestine, associated with the formation of multiple fistulas.“ [17]; Abb. 1.2). Als Leitsymptome wurden Episoden mit Diarrhö, Unterbauchschmerzen, Fieber und Gewichtsverlust, außerdem Anämie, Obstruktion, auffälligem Palpationsbefund („mass“) in der rechten Iliakalregion sowie innere und äußere Fisteln beschrieben.

REGIONAL ILEITIS
A PATHOLOGIC AND CLINICAL ENTITY
BURRILL B. CROHN, M.D.
LEON GINZBURG, M.D.
AND
GORDON D. OPPENHEIMER, M.D.
NEW YORK

We propose to describe, in its pathologic and clinical details, a disease of the terminal ileum, affecting mainly young adults, characterized by a subacute or chronic necrotizing and cicatrizing inflammation. The ulceration of the mucosa is accompanied by a disproportionate connective tissue reaction of the remaining walls of the involved intestine, a process which frequently leads to stenosis of the lumen of the intestine, associated with the formation of multiple fistulas.

Abb. 1.2 Titel und Beginn der Originalarbeit von B. B. Crohn und Mitarbeitern (Journal of the American Medical Association 1932; 99: 1323–1328 [17]).

Diese Publikation stellt bis heute *die* klassische Darstellung der klinischen Phänomenologie dieser Erkrankung dar. Die Arbeit, die breite Aufmerksamkeit erregte, resultierte aus einer engen Kooperation des Gastroenterologen (B. B. Crohn) mit dem Chirurgen (A. A. Berg) und den Pathologen um Paul Klemperer. Die pathologischen Präparate waren das Ergebnis von Bergs Operationen und seinen intraoperativen Erkenntnissen. Crohn wurde aufgrund der alphabetischen Reihenfolge der Namen Erstautor der Gemeinschaftsarbeit, und weil Berg auf eine Mitautorenschaft verzichtete. Später führte dieser Umstand zu einer gewissen Kontroverse unter den Autoren, und Crohn sah sich veranlasst, das Zustandekommen seiner Erstautorenschaft zu erklären.

Noch vor der Publikation der Arbeit von Crohn, Ginzburg und Oppenheimer hatten die Pathologen die segmentale Verteilung der nicht tuberkulösen Granulome im gesamten Dünndarm dokumentiert, sodass evident war, dass es sich bei dieser Erkrankung nicht nur um entzündliche Veränderungen des terminalen Ileums handelte. Erst nachdem bekannt wurde, dass die Erkrankung den gesamten Intestinaltrakt vom Mund bis zum Anus befällt, und eine „globale Terminologie“ notwendig wurde, wurde sie nach dem Erstautor der Arbeit aus dem Jahr 1932 benannt. In den Folgejahren wurden Patienten mit verschiedenstem Befallsmuster des Dünndarms einschließlich des Duodenums beschrieben [2]. Den primären Befall des Zoekums und die pathohistologische Differenzierung zur CU zeigten Lockhart-Mummery und Morson 1960 [18].

Durch konsequente Datenerhebung und Dokumentation der Krankheitsverläufe wurde bewiesen, dass der MC nicht nur eine Erkrankung des Intestinaltraktes ist; die vielgestaltigen Manifestationen an Organen, wie Gelenken, Augen, Haut, Leber und Gallenwegen, deuteten frühzeitig darauf hin, dass es sich um eine „systemische Erkrankung“ und Reaktion auf immunologisch vermittelte Prozesse an

und in der Darmmukosa handeln musste [19]. Auch wurde deutlich, dass nach erfolgter Resektion betroffener Darmsegmente bei einem hohen Prozentsatz der Patienten mit einem entzündlichen Rezidiv der Erkrankung gerechnet werden musste.

1.3 Entwicklung seit 1950

In den nachfolgenden Jahren seit 1950 standen Fragen der Epidemiologie, der exakten Beschreibung pathohistologischer Veränderungen, der Pathophysiologie und Pathogenese, der klinischen Verläufe und der Behandlung im Vordergrund. Prospektive Studien zur Datenerhebung und zur Therapie wurden seit 1970 zunehmend realisiert. Die Möglichkeiten der exakten Diagnostik wurden durch endoskopische Verfahren, neue Labormethoden und neue Schnittbildverfahren (Sonografie, Computertomografie, Kernspintomografie) bis zur heute möglichen 3-dimensionalen Rekonstruktion von Darmabschnitten erweitert und fortentwickelt.

Seit ihrem Beginn 1958 wurde innerhalb der World Organization of Gastroenterology (OMGE) in einem besonderen „Research Committee“ nosologischen und klinischen Aspekten der CED besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Später wurde die International Organization for the Study of Inflammatory Bowel Disease (IOIBD) gegründet, die wichtige internationale Initiativen zur Standardisierung der Beurteilung der Krankheitsaktivität, der Befunddokumentation und zur Durchführung großer prospektiver Studien entwickelte.

In den USA wurde die Erkrankung einer breiteren Öffentlichkeit bekannt, als sich der 34. Präsident des Landes, D. D. Eisenhower, im Juli 1956 wegen eines MC notfallmäßig einer Ileozökalresektion unterziehen musste und 4 Monate danach erneut zum Präsidenten der USA ge-

wählt wurde. Die Patienten selbst organisierten sich in Selbsthilfvereinigungen; so wurde 1967 in den USA unter Mithilfe von H. D. Janowitz die Crohn's and Colitis Foundation (CCFA) gegründet, die beispielhafte Arbeit leistet und seit 1996 mit der Zeitschrift „Inflammatory Bowel Disease“ ein wissenschaftliches Publikationsforum bietet. In Deutschland besteht seit 1982 die inzwischen sehr mitgliederstarke Deutsche Morbus Crohn/Colitis ulcerosa Vereinigung (DCCV e.V.).

Aspekte der medikamentösen Therapie

Vor 1940 bestanden die therapeutischen Bemühungen in „allgemeinen Maßnahmen“ wie Bettruhe, eiweißhaltiger Ernährung, flüssigen oder halbflüssigen Diäten und dem Ausgleich erkennbarer Mangelzustände („... medical treatment is purely palliative and supportive“, [17]). Im Vordergrund standen chirurgische Maßnahmen („... the proper approach to a complete cure is by surgical resection of the diseased segment of the small intestine and of the ileocecal valve with its contiguous cecum“, [17]).

1942 wurde auf empirischer Basis Sulfasalazin (SASP) in die Behandlung insbesondere der Patienten mit CU eingeführt [20]. Erst 1977 wurde bewiesen, dass 5-Aminosalizylsäure (5-ASA) den therapeutisch wirksamen Anteil im SASP-Molekül darstellt [21]. 10 Jahre später konnte 5-ASA galenisch so zubereitet werden, dass es in der alltäglichen Therapie in Form von Tabletten, als Suppositorien oder in Form von Klysmen und Schaum einsetzbar war.

Den Meilenstein in der medikamentösen Therapie sowohl des MC als auch der CU stellte die Einführung der Glukokortikosteroide Anfang der 1950er-Jahre dar [22]. Hiermit gelang es erstmals, auf medikamentösem Wege bei einer Vielzahl von Patienten stabile Remissionen zu erreichen. Heute stehen neben den „konventionellen“ Steroiden durch besondere galenische Zubereitung hergestellte, überwiegend topisch wirksame Steroide in Form von Tabletten und Klysmen zur Verfügung. Neben den Steroiden wurden um 1970 verstärkt Immunsuppressiva wie 5-Mercaptopurin und Azathioprin (Aza) eingesetzt. Seit 1985 kamen Substanzen wie Ciclosporin hinzu.

Seit 1955 wurden zunehmend doppelblinde und multi-zentrische prospektive Therapiestudien durchgeführt, um den tatsächlichen therapeutischen Wert der eingesetzten Medikamente methodisch exakt zu überprüfen und zu belegen. Die Nordamerikanische „Crohnstudie“ (NCCDS, 1979 publiziert) und die Europäische Studie (ECCDS, 1984 publiziert) waren in diesem Zusammenhang wegweisend.

Parallel zum besseren Verständnis der „Entzündungskaskade“ und der immunologischen Reaktionen an der Darmmukosa wurden neue Therapieansätze zur gezielten Blockade von Entzündungsmediatoren entwickelt. Der Einsatz von TNF- α -Antikörpern seit 1998 ist ein Beispiel für eine innovative „biologische“ Therapie, die v.a. bei einer Subgruppe von Patienten mit schweren, therapieresistenten Krankheitsverläufen zur Anwendung kommt

(z. B. das infusionale Infliximab (IFX) oder neuerdings das von den Patienten selbst subkutan applizierbare Adalimumab). Seit geraumer Zeit findet eine Diskussion über einen eventuellen Paradigmenwechsel statt, der darauf abzielt, möglichst von Anfang an eine intensive Immunsuppression durchzuführen, um frühzeitig eine maximale Suppression der entzündlichen Aktivität zu erreichen („top down“ im Gegensatz zu „step up“). Ein anderer untersuchter Ansatz, die Interaktionen zwischen intestinaler Flora und mukosaler Immunreaktion durch Antibiotika oder Probiotika zu beeinflussen, ist bezüglich der tatsächlichen Effektivität nicht abschließend zu bewerten. Inwieweit die Entdeckung des ersten CED-Gens (NOD2) zur Neuorientierung zukünftiger Behandlungsmöglichkeiten führt, ist gegenwärtig noch offen.

Fazit für die Praxis

Die jetzt etwa 100-jährige neuere Geschichte der CED spiegelt die aufregende Entwicklung von den klinisch-pathologischen Erstbeschreibungen der beiden Krankheitsbilder bis zur Deskription der molekularen Abläufe der immunologischen mukosalen Reaktionen wider. Ein „kausales Agens“ wurde bisher nicht dokumentiert. Insofern bleiben die therapeutischen Ansätze weiterhin empirisch. Seit 1950 haben sich die Therapiemöglichkeiten sowohl medikamentös als auch chirurgisch enorm erweitert, sodass die Lebenserwartung der Patienten nahezu der der Normalbevölkerung entspricht.

Literatur

1. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988; 10(3): 286–297
2. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* 2001; 7(2): 175–184
3. Martini GA. Zur Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Colitis ulcerosa und Morbus Crohn). *Internist* 1991; 32: 505–510
4. Myren J. Inflammatory bowel disease – a historical perspective. In: De Dombal FM, Myren J, Bouchier IAD et al., eds. *Inflammatory bowel disease. Some international data and reflections*. Oxford: Oxford University Press; 1986: 7–28
5. Janowitz HD. *Inflammatory bowel disease. A personal view*. New York: Field, Rich and Associates; 1985
6. Boas I. Ueber einen Fall von operativ geheilter Colitis ulcerosa. *Dtsch Med Wochenschr* 1903; 29: 196
7. Schmidt A. Zur Kenntnis der Colitis ulcerosa suppurativa (gravis, ulcerosa). *Mitt Grenzgeb Med Chir* 1914; 27: 150–173
8. Murray CD. Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis and bloody diarrhea. *Am J Sci* 1930; 180: 239–243
9. Lockhart-Mummery J. The causes of colitis: With special reference to its surgical treatment, with an account of 36 cases. *Lancet* 1907; 1: 1638–1644
10. Bagen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch Surg* 1928; 17: 561–565
11. Bagen JA. Complications and sequelae of chronic ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1929; 3: 335–352
12. Stierlin E. Zur Röntgendiagnostik der Colitis ulcerosa. *Z Klin Med* 1912; 75: 486–493

13. Crohn BB. Granulomatous diseases of the small and large bowel. A historical survey. *Gastroenterol* 1967; 52: 767–772
14. Goldstein HJ. The history of regional enteritis. *Schweiz Med Wochenschr* 1950; 3: 1035–1042
15. Dalziel T. Chronic interstitial enteritis. *BMJ* 1913; 2: 1068–70
16. Moschowitz E, Wilensky AO. Nonspecific granulomata of the intestine. *Am J Med* 1923; 166: 48–66
17. Crohn B, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis; pathological and clinical entity. *JAMA* 1932; 99: 1323–29
18. Lockart-Mummary HE, Morson BC. Crohn's disease, regional enteritis of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. *Gut* 1960; 1: 87–93
19. Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: A study of 700 patients. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 401–12
20. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic results in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparations. *Acta med Scand* 1942; 10: 577–98
21. Azad Kan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; II: 892–895
22. Truelove SW, Watts J. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *BMJ* 1959; 1: 387–94

2 Grundlagen der CED

2.1 Epidemiologie der CED

2.2 Genetik der CED

2.3 Das intestinale Immunsystem

2.4 Intestinale Barriere



2.1 Epidemiologie der CED

Antje Timmer

Einleitung

Epidemiologie befasst sich zum einen mit der Häufigkeit von Erkrankungen, zum anderen mit der Identifikation von Faktoren, die mit dem Erkrankungsrisiko oder der Prognose in Zusammenhang stehen. Bei Erkrankungen mit unklarer Ätiologie, zu denen die CED weiterhin zu zählen sind, sollen epidemiologische Studien hilfreiche Anhaltspunkte zu möglichen kausalen Faktoren liefern. Hier sind z. B. die auffälligen Befunde geografischer und zeitlicher Häufigkeitsunterschiede zu nennen, die auf die Bedeutung von Umweltfaktoren hinweisen. Epidemiologische Beobachtungen zur familiären Häufung gingen den heute prävalenten molekulargenetischen Untersuchungen voraus. Epidemiologische Daten bilden außerdem die Grundlage für Versorgungsforschung und Kostenanalysen, aber auch für die Optimierung klinischer Studien. So gewinnt die Identifikation prognostisch relevanter Subgruppen zunehmende Bedeutung.

2.1.1 Häufigkeit der CED

Inzidenz der CED in Europa

Die frühesten Angaben zur Inzidenz von CED stammen aus Cardiff in Wales. Von dort liegen retrospektiv erhobene Daten bis zurück aus den 1930er-Jahren vor, die einen Vergleich der Inzidenzentwicklung über inzwischen bis zu 75 Jahre zulassen [1]. Es folgten bald weitere Untersuchungen aus britischen und skandinavischen Zentren. Für den MC ist dabei ein erheblicher, in westlichen Zentren parallel verlaufender Inzidenzanstieg seit den Nachkriegsjahren bis in die 1970er-Jahre auffällig (Abb. 2.1). Berichte über einen anschließend erfolgten Inzidenzrückgang in vereinzelt Zentren mussten teilweise nach Altersadjustierung revidiert werden. Am ehesten scheint es in den 80er-Jahren in den dargestellten Ländern zu einer Stabilisierung der Kurve auf hohem Niveau und nachfolgend nur teilweise zu einem leichten Rückgang gekommen zu sein. Durch Nachziehen früherer Niedriginzidenzländer war eine Nivellierung der geografischen Unterschiede erwartet worden. Als Beispiel sind Daten zum MC aus Ungarn und Griechenland in die Grafik eingetragen [2,

3]. Seit den 90er-Jahren steigt die Inzidenz jedoch auch in verschiedenen Hochinzidenzzentren wieder deutlich an [4, 5].

Bei der CU ist das Bild noch variabler. Wegen der häufig mildereren Verläufe ist die Vergleichbarkeit hier eingeschränkt, da die Vollständigkeit der Erhebungen erheblich variieren dürfte. Im Wesentlichen gab es hier jedoch ebenfalls einen deutlichen Anstieg im 20. Jahrhundert. Es gibt einige Hinweise darauf, dass dieser Anstieg dem des MC vorausgegangen ist. Im Moment scheint die Inzidenz in den Hochinzidenzländern eher zu sinken. Die Daten sind jedoch nicht ganz konsistent.

Die geografischen Unterschiede sind ein weiteres, früh erkanntes Charakteristikum der deskriptiven Epidemiologie von CED. So wurde bereits früh innerhalb Europas ein *Nord-Süd-Gefälle* vermutet. Allerdings lagen damals aus den südlicheren Regionen wie auch aus Mitteleuropa kaum Daten vor; zudem gab es Zweifel an der Zuverlässigkeit verschiedener Erhebungen. Aus diesem Grund wurde in den 1980er-Jahren die Europäische Kollaborationsstudie zur Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (EC-IBD) ins Leben gerufen, die durch ein gemeinsames Studienprotokoll und einen identischen Erhebungszeitraum eine vergleichende Inzidenzerhebung in 20 verschiedenen europäischen Zentren ermöglichen sollte [6]. Diese Kollaboration ist auch deshalb von Bedeutung, da Follow-up-Untersuchungen der gewonnenen Inzidenzkohorte weiterhin in großer Zahl veröffentlicht werden und dem Leser daher auch in diesem Kapitel noch häufiger begegnen werden.

Die Inzidenzergebnisse der einzelnen Zentren aus dieser Studie sind in den Abb. 2.2 und Abb. 2.3 dargestellt. Für Essen, das einzige teilnehmende deutsche Zentrum, waren in der Analyse von Shivananda falsche Zahlen zugrunde gelegt worden; sie wurden daher für die Darstellung durch die korrigierten Werte ersetzt [7, 8]. Die trotz offensichtlicher Heterogenität gepoolte Inzidenz des MC betrug $7,0/10^5$ (95 % KI 4,2–9,8; KI = Konfidenzintervall) für die nördlicheren Zentren und $3,9/10^5$ (95 % KI 1,1–6,7) im Süden. Die Inzidenz der CU lag deutlich darüber: $11,8/10^5$ (95 % KI 9,0–14,6) im Norden im Gegensatz zu $8,7/10^5$ (95 % KI 5,9–11,5) im Süden. Zusammenfassend war ein Nord-Süd-Gefälle in der Inzidenz der CED in dieser Analyse zwar nachweisbar, jedoch zumindest nicht so ausgeprägt wie zuvor vermutet. Auffällig ist, dass die Inzidenz in Ländern mit höherem Bruttoinlandsprodukt oder westlicherem Lebensstil (z. B. Frankreich) höher ist als in Ländern mit nied-

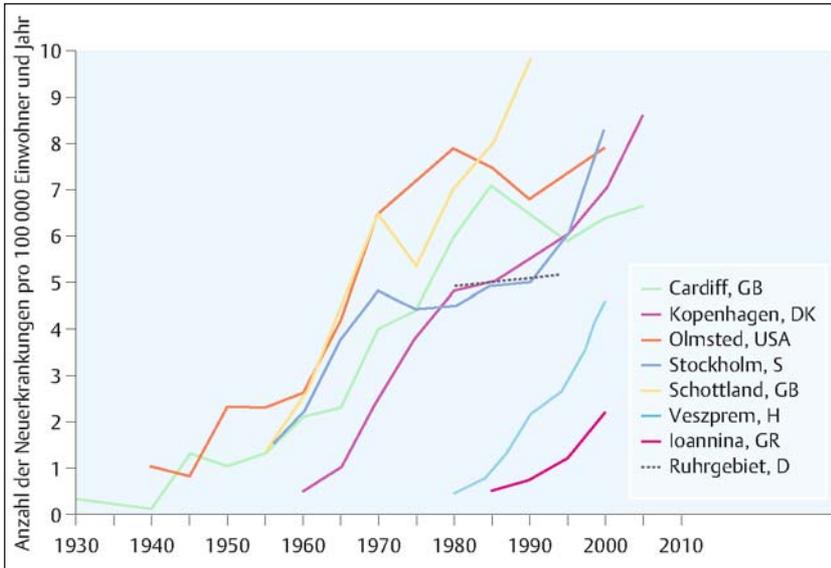


Abb. 2.1 MC, Inzidenz im zeitlichen Verlauf.

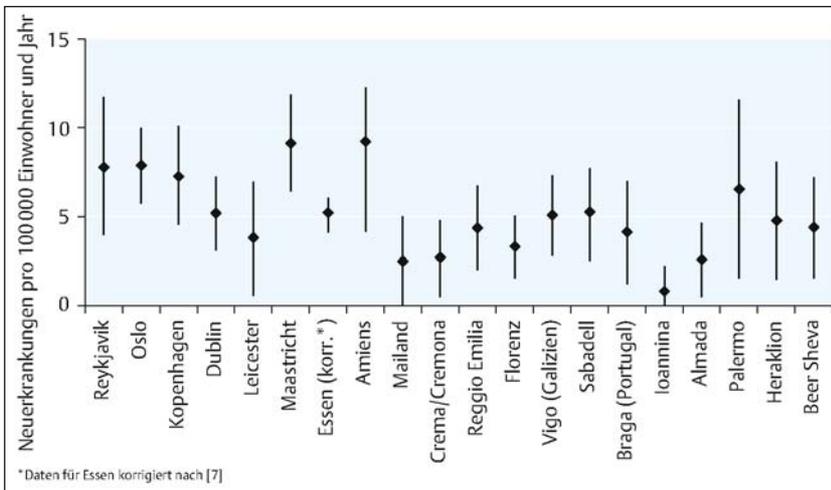


Abb. 2.2 MC, Inzidenz in europäischen Zentren (1991–1993) (nach [6]).

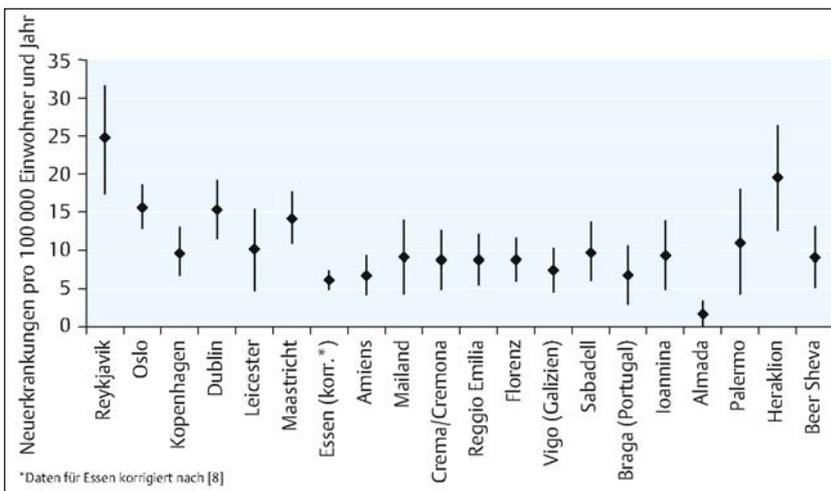


Abb. 2.3 CU, Inzidenz in europäischen Zentren (1991–1993) (nach [6]).

rigerem ökonomischem Status (z. B. Slowenien), obwohl beide Länder auf dem gleichen Breitengrad liegen. Es ist inzwischen zudem offensichtlich, dass auch im Nordosten

eine relativ niedrige Inzidenz besteht. Beispielsweise liegen Angaben für Estland noch unter den früher für Mittelmeerranrainer angegebenen Daten [9].

Für Regionen Deutschlands wurden mehrere Arbeiten publiziert (Tab. 2.1) Eine retrospektive Erfassung aus Marburg aus den Jahren 1962–1975 stützte sich im Wesentlichen auf Krankenhausdaten [10]. In einer nachfolgenden Studie aus Tübingen wurden retrospektive und prospektive Erfassung kombiniert, unter Einbezug niedergelassener Ärzte [11]. Eine Kölner Studie ist insofern bemerkenswert, als hier die Erfassung mittels wiederholter Befragungen sämtlicher leitender Kliniker sowie Niedergelassenen mit recht guter Response-Rate und stichprobenartiger Überprüfung der Non-Responder erfolgte [12]. Im Ruhrgebiet wurden 2 prospektive Erhebungen durchgeführt, die aktuellere Erhebung im Zusammenhang mit der EC-IBD Studie [7, 8, 13, 14]. Die aktuellsten Daten liegen aus der Oberpfalz vor; hier wird im Rahmen des Kompetenznetzwerkes seit 2004 eine Inzidenzkohorte aufgebaut [15]. In der Übersicht scheint die Inzidenz in Deutschland langsam anzusteigen. Es ist dabei jedoch zu berücksichtigen, dass es sich, mit Ausnahme der 2 Untersuchungsperioden aus dem Ruhrgebiet, um Untersuchungen aus verschiedenen Regionen handelt, sodass keine eindeutige Vergleichbarkeit gegeben ist. Die Abweichungen sind zudem noch mit zufälligen Schwankungen vereinbar.

Mit bis zu $6,6/10^5$ Neuerkrankungen pro Jahr entspricht die Inzidenz des MC in Deutschland dem erwarteten Wert im mittleren bis oberen Inzidenzbereich. Bezüglich der CU fällt eine verhältnismäßig geringe Inzidenz im Vergleich zu den die Inzidenzliteratur dominierenden skandinavischen Zentren auf. Eine genauere Betrachtung der Literatur zeigt allerdings, dass diese Konstellation durchaus häufiger beschrieben wurde, so etwa in holländischen, belgischen, französischen, kanadischen, neuseeländischen und US-amerikanischen Zentren. Französische Epidemiologen konnten beispielsweise zeigen, dass in Nordfrankreich bei noch ansteigender Crohn-Inzidenz die Häufigkeit der CU stabil war [16]. Die Angleichung der Häufigkeiten dort wurde entsprechend als ein Effekt zeitversetzter Inzidenzanstiege interpretiert.

Aufschlussreich ist auch ein Vergleich von *Mortalitätsstatistiken* [17] (Abb. 2.4). Zwar kann bei einer nur in

Ausnahmefällen fatalen Erkrankung von der Mortalität nicht direkt auf die Inzidenz der Erkrankungen geschlossen werden. Doch dürfte in einer über 15 Jahre jeweils landesweit ausgewerteten Statistik eine relative Beständigkeit und Proportionalität des Anteils fataler Verläufe an der Gesamtprävalenz zu erwarten sein, zumal es sich bei allen dargestellten Ländern um Regionen mit stabilen westlichen Versorgungsstandards handelt. In der Abbildung zeigt sich eindrucksvoll, dass die deutliche Dominanz der CU eine weitgehend auf Skandinavien beschränkte Besonderheit ist. In den „aufholenden“ Ländern (Mittelmeer, Asien, Osteuropa) findet sich teilweise ein Überwiegen der CU, jedoch auf niedrigem Niveau. In den übrigen Ländern dagegen ist die Verteilung wechselnd oder ausgeglichen. Somit darf man inzwischen davon ausgehen, dass ein Verhältnis für die beiden wichtigen CED von etwa 1:1 für Deutschland nach Kontrolle für unterdiagnostizierte Proktitiden (Anteil 30–50%) zumindest zurzeit durchaus plausibel und glaubwürdig ist.

Bei einer weitgehend normalen Lebenserwartung und einem medianen Erkrankungsalter von ca. 35 Jahren wäre für den MC bei einer Inzidenz von $5,0/10^5$ [7] eine Prävalenz von $180/10^5$, entsprechend etwa 0,2%, anzunehmen. Dies entspräche in Deutschland insgesamt bis zu 150 000 Crohn-Patienten. Selbst wenn diese Zahl aufgrund einer vor Jahrzehnten vermutlich niedrigeren Inzidenz und Lebenserwartung der Betroffenen etwas nach unten korrigiert werden muss, sind die vorhandenen Daten unplausibel (s. Tab. 2.1): Auf der Basis der Essener Daten für die CU [8] würde man (ohne Proktitis) in der BRD von etwa 90 000 Betroffenen ausgehen. Einschließlich Proktitis entspräche dies aktuell etwa 320 000 von CED betroffenen Personen in der BRD bzw. einer Prävalenz von 0,4%.

Inzidenz der CED in außereuropäischen Ländern

Eine sorgfältige neuere, US-amerikanische Analyse auf der Basis des gut validierten National Inpatients Sample (NIS) bestätigte auch für die USA eine im Süden gegenüber

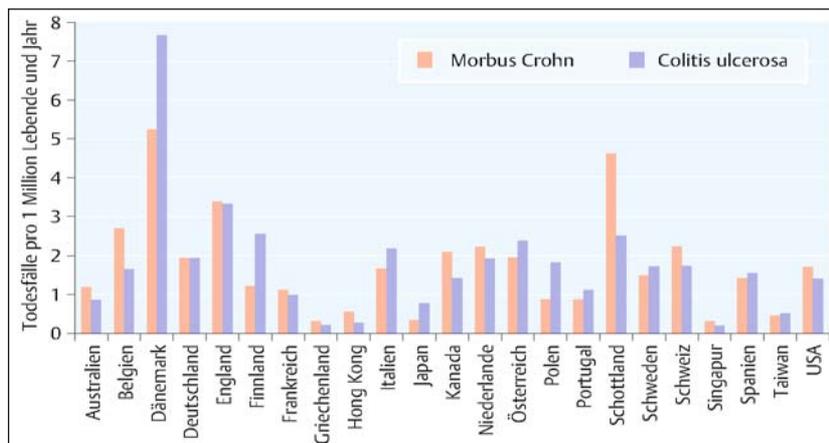


Abb. 2.4 CED-bezogene Mortalität (nach [17]).

Tabelle 2.1 Inzidenz- und Prävalenzangaben für deutsche Regionen (Neuerkrankungen/10⁵ Jahr).

Region	Referenz	Erhebungs-jahr	Bevölke-rungsgröße	MC		CU	
				Inzidenz	Prävalenz	Inzidenz	Prävalenz
Marburg	Brandes u. Lorenz-Meyer 1983 [10]	1962–1975	160 000	3,0	30,5	5,1	48,8
Tübingen	Daiss et al. 1989 [11]	1981–1984	1 600 000	ca. 4,0	54,6	ca. 2,0	24,8
Köln	Löffler u. Glados 1993 [12]	1985–1986	900 000	5,1	30,7	n/a	n/a
westl. Ruhr-gebiet	Dirks et al. 1994 [14], Goebell et al. 1994 [13]	1980–1984	1 600 000	4,0	36,0	2,9	27,3
Essen/Mülheim	Timmer et al. 1999 [7], Timmer u. Goebell 1999 [8]	1980–1984	820 000	4,9	2,4		
		1991–1995	800 000	5,2	3,0		
Oberpfalz	Ott et al. 2008 [15]	2004–2006	1 010 000	6,6	3,9		

n/a = nicht analysiert

Anmerkungen: Bei CU sind keine Proktitiden berücksichtigt. Bei den Daten aus Tübingen sind die Einschlusskriterien für CU nicht angegeben. Für die neuere Analyse der Ruhrgebietsdaten wurde ein Teil der zuvor von Dirks und Goebell berichteten Daten aus 1980–1984 neu aufbereitet.

dem Nordosten deutlich geringere Häufigkeit von CED-bedingten Krankenhausaufenthalten, doch war die Häufigkeit insgesamt im amerikanischen Westen am seltensten [18]. Interessanterweise fand sich dieser Ost-West-Gradient auch in einer aktuellen kanadischen Studie [19] – hier war die Inzidenz in der atlantischen Provinz Nova Scotia z. B. mehr als doppelt so hoch wie in der westlichsten Provinz British Columbia (20,2/10⁵ im Gegensatz zu 8,8/10⁵).

Inwieweit z. B. die ethnische Zusammensetzung der Bevölkerung diese Unterschiede erklärt, war nicht Gegenstand der Analyse, sodass die Erklärung der geografischen Unterschiede weiterhin problematisch ist, zumal Inzidenz- und Häufigkeitserhebungen über diese krankenhaus- bzw. kassenbasierten Untersuchungen hinaus weiterhin nur aus wenigen nordamerikanischen Regionen vorliegen [20]. Es bestehen zudem Bedenken bezüglich der Chancengleichheit medizinischer Versorgung unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen, die die Interpretierbarkeit der Daten zusätzlich einschränken, ganz abgesehen von der sozialpolitischen Dimension solcher Befunde [21].

Bevölkerungsbasierte Daten aus Nordamerika stammen v. a. aus dem Rochester Epidemiology Project (Olmsted County) sowie dem Manitoba-Register in Kanada. In diesen Regionen wurde ein institutions- und datenbankübergreifendes Diagnoseregister etabliert. Inzidenzraten sind dort aktuell bis ins Jahr 2000 publiziert [22, 23]. Interessant ist, dass, wie in verschiedenen europäischen Zentren auch, in der neuesten Erhebung die Häufigkeit des MC, teils auch der CU, wieder steigt, nachdem zwischendurch eine Stabilisierung bzw. sogar ein leichter Rückgang der Inzidenz beschrieben worden war (s. Abb. 2.1) Es ist somit im nörd-

lichen Nordamerika von einer relativen Hochinzidenzregion auszugehen. Auf die dort, wie in Deutschland, relativ niedrige Inzidenz der CU wurde bereits eingegangen. Aktuell wurde auf der Basis der Olmsted-Daten (Prävalenz CU 214/10⁵, MC 174/10⁵) und durch eine weitere Arbeit gestützt die Anzahl der US-amerikanischen CED-Betroffenen auf 1,1 Millionen geschätzt [22, 24].

In Ländern außerhalb Europas und Nordamerikas treten CED offensichtlich sehr viel seltener auf. Beispielhaft seien Studien aus Asien genannt, für die ebenfalls eine kritische Übersichtsarbeit vorliegt, wobei seither etliche weitere Inzidenzuntersuchungen berichtet wurden [25, 26]. In Japan und Korea fand sich ein demjenigen der westlichen Länder parallel verlaufender Inzidenzanstieg. Die Inzidenz ist dort jedoch immer noch deutlich niedriger als in westlichen Ländern.

Geschlechts- und altersspezifische Unterschiede in der Inzidenz der CED

Ungeachtet einiger Kritik an der EC-IBD-Studie handelt es sich hierbei um die zumindest für erwachsene Personen in Europa weiterhin bestmöglich repräsentative Patientenkohorte [6]. Auf der Basis der erhobenen Daten bestätigt sich eine geringfügige Häufung von MC bei Frauen (RR 1,2), während bei der CU ein umgekehrtes Verhältnis zu beobachten ist (RR 0,8). Beide Erkrankungen manifestieren sich vorwiegend bei jungen Erwachsenen; grundsätzlich ist die Erstdiagnose aber in jedem Alter möglich. Zu berücksichtigen ist, dass in die EC-IBD nur Personen ab dem

16. Lebensjahr eingeschlossen wurden. In einer neuen Analyse aus den USA, in die auch Kinder integriert wurden, wird allerdings ein ähnliches medianes Erkrankungsalter angegeben (34 Jahre bei MC, 35 Jahre bei CU) [22].

Die höchste altersspezifische Inzidenz des MC liegt bei den 15- bis 24-Jährigen, bei der Kolitis etwa 5–10 Jahre später. Die Altersverteilung jenseits des 35. Lebensjahres ist bei der CU verhältnismäßig ausgeglichen, während bei MC die Inzidenz rasch abfällt. Eine bimodale Verteilung mit 2. Erkrankungsgipfel jenseits des 50. Lebensjahres findet sich immer wieder in der Literatur erwähnt, es gibt jedoch keine überzeugende Datengrundlage für diese Beobachtung. Insbesondere sind mehrere Ursachen einer verzerrten Bestimmung denkbar (Detektionsbias durch zunehmende Komorbidität oder durch Darmkrebsfrüherkennungsuntersuchungen ab dem 50. Lebensjahr, Missklassifikation ischämischer Kolitiden etc.). Möglicherweise spielt bei der CU auch die Auslösung durch Beendigung des Nikotinabusus eine Rolle (s.S. 10). Offensichtlich ist Rauchen in der Lage, die Manifestation einer CU aufzuhalten, sodass dies zum einen zu einer etwas ausgeglicheneren Altersverteilung, zudem aber auch zu einer häufigeren Erstmanifestation in höherem Alter führt [27].

Besonderheit der Epidemiologie der CED im Kindesalter

Studien zur Inzidenz der CED haben, wie oben berichtet, nur teilweise Kinder miteingeschlossen. Vielfach mögen hierfür praktische Gründe, z. B. eine fehlende Tradition der Kooperation zwischen „erwachsenen“ und pädiatrischen Gastroenterologen oder auch der relativ hohe zusätzliche Aufwand eine Rolle gespielt haben.

Es gab jedoch bereits früh auch Studien zur Häufigkeit in pädiatrischen Populationen [28]. Eine nicht repräsentative kleine Auswahl aktueller Angaben, teils mit Verlauf, ist in Tab. 2.2 dargestellt [1, 22, 29–31]. Inzwischen finden pädiatrische Patientengruppen zunehmend Interesse, da sie sowohl für die Untersuchung frühkindlicher Risikofaktoren als auch genetischer und weiterer prognostischer Faktoren

methodische Vorteile bieten. So werden Ergebnisse etlicher pädiatrischer Fallkontrollstudien in den folgenden Kapiteln zu Risikofaktoren der CED diskutiert, darunter auch die kürzlich in Deutschland abgeschlossene CAT-Studie zur Bedeutung von Tierkontakten [32].

In Abb. 2.5a sind einige Besonderheiten der CED-Inzidenz bei Kindern beispielhaft anhand von Daten aus Stockholm dargestellt [33]. So wurde ein erheblicher Anstieg der Inzidenz des MC in den 90er-Jahren beobachtet, während die Inzidenz der CU auf dem niedrigeren Niveau stabil blieb [4]. Ähnliches zeigte sich auch in anderen Zentren (vgl. hierzu z. B. die Daten aus Cardiff und Norwegen in Tab. 2.2).

Sowohl CU als auch MC sind bis zum 10. Lebensjahr sehr selten und steigen dann in ihrer Häufigkeit zum 15. Lebensjahr hin deutlich an (Abb. 2.5b). Hieraus wird klar, wie wichtig die Definition von „pädiatrisch“ für die Interpretation der Inzidenzraten ist – Studien mit einer Altersgrenze von 18 (oder gar 20) Jahren sind nicht mit Studien mit einer Altersgrenze von 15 oder 16 Jahren vergleichbar, da genau in dieser „Grauzone“ zum Erwachsenen eine wesentliche Prozentzahl der Minderjährigen erkrankt. Typisch für die infantilen CED ist ein relativ hoher Prozentsatz indeterminater Kolitiden. Es werden Anteile von bis zu 30% genannt [34]. Und nicht zuletzt ist als weitere Besonderheit bei Kindern das Überwiegen von Jungen beim MC zu nennen (Abb. 2.5c), mit einer Ratio von teilweise bis zu 2:1. Dies gilt nur für jüngere Kinder; in der Adoleszenz findet sich dann eher das für Erwachsene typische umgekehrte Verhältnis [35].

In Deutschland läuft seit dem Jahr 2000 in Sachsen eine bevölkerungsbezogene Erhebung (bisher erst vorläufig berichtet [31]). Nach den ersten Hochrechnungen scheint die Inzidenz mit $7,6/10^5$ und Jahr (alle CED) im internationalen Vergleich eher im oberen Bereich zu liegen, wobei jedoch die hohe Altersgrenze (bis 18 Jahre) berücksichtigt werden muss. Über diese Kohorte hinaus besteht seit 2004 das Register CEDATA, das von der Gesellschaft für pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung (GPGE) initiiert wurde. Neben Daten aus Sachsen sind dort deutschlandweit sowie aus Österreich inzwischen über 2000 Kinder erfasst. Somit

Tabelle 2.2 Inzidenz der CED im Kindesalter: Beispiele.

Zeitraum	Ort, Referenz	obere Altersgrenze	Inzidenz MC	Inzidenz CU	Inzidenz IBD gesamt
1985–2005	British Columbia [29] ¹⁾	<17	3,7	1,0	
1986–1995	Cardiff [1]	<16	1,6		
1996–2005	Cardiff [1]	<16	2,7		
1993–1998	Norwegen [30]	<16	2,0	3,7	5,6
1999–2004	Norwegen [30]	<16	3,6	2,1	5,7
1940–2000	Olmsted [22]	<20	3,4	2,4	
2000–2005	Sachsen [31]	<18			7,6

¹⁾ nichtsüdasiatische Bevölkerung

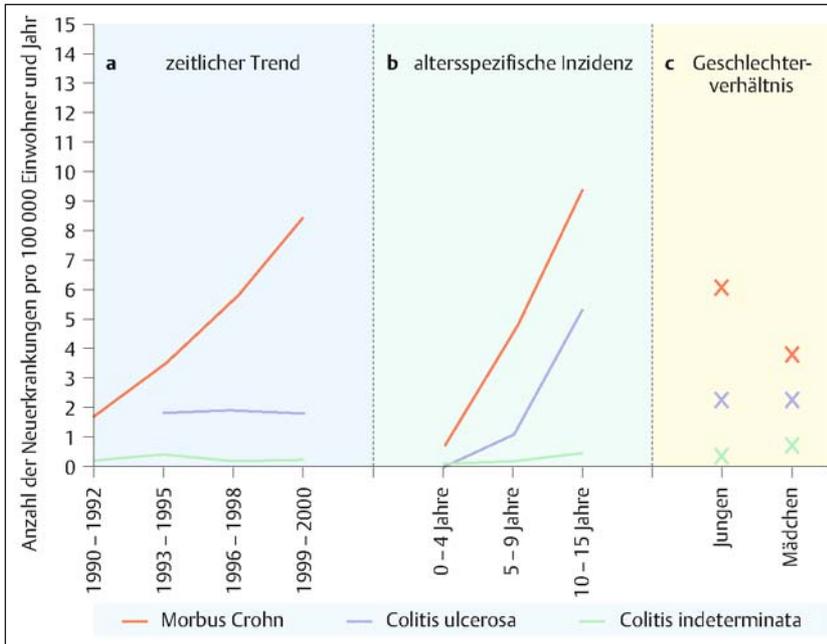


Abb. 2.5a-c CED-Inzidenz bei Kindern (Stockholm).

sind in Kürze auch für Deutschland genauere pädiatrische Inzidenzdaten sowie Angaben zur Prognose und Versorgungssituation zu erwarten.

2.1.2 Risikofaktoren bei CED

Nach den Beobachtungen aus der deskriptiven Epidemiologie – Inzidenzanstieg in den Nachkriegsjahren und erhöhtes Vorkommen in industrialisierten Gesellschaften – konzentrierte sich die epidemiologische Forschung weitgehend auf die Untersuchung von mit dem westlichen Lebensstil assoziierten Faktoren. Kein Zweifel besteht an der Bedeutung genetischer Faktoren. Dieses Thema wird ausführlich im Kapitel zur Genetik der CED (s. Kap. 2.2, S.25) besprochen. Erwähnt werden sollen lediglich einige Beobachtungen zu ethnischen Besonderheiten, wie sie sich z.B. aus Studien unter Immigranten ergeben, da hier offensichtlich eine Kombination genetischer und umweltbedingter Faktoren wirkt. Auch die mögliche Rolle von Infektionen in der Ätiologie von CED wird an anderer Stelle diskutiert (s. Kap. 2.3, S.32).

Ethnische Zugehörigkeit

Vor dem Hintergrund der deutlichen geografischen Inzidenzunterschiede fanden Untersuchungen in Bevölkerungen mit hohem Immigrantanteil bereits früh besonderes Interesse. Angaben zur Inzidenz von CED bei *asiatischen Immigranten* liegen aus verschiedenen britischen Zentren sowie aus Südafrika, Kanada, den USA und von den Fidschiinseln vor [25, 29, 36]. Hindus und Sikhs scheinen vermehrt an CU zu erkranken, während die Häufigkeit bei

Muslimen den europäischen Daten vergleichbar war. Dagegen war MC bei Hindus deutlich seltener als bei Europäern und muslimischen Asiaten. Dies wird u. a. auf unterschiedliches Rauchverhalten zurückgeführt. Die Interpretation ist jedoch schwierig, da kaum Vergleichszahlen für die Ursprungsbevölkerung vorliegen; zudem sind die Immigrantenzahlen meist sehr klein. Allerdings gibt es auch aus den USA auf der Basis von Krankenhausentlassungsdaten indirekte Hinweise auf eine niedrigere Crohn-Häufigkeit bei Asiaten [36]. Afroamerikaner wiesen in den USA eher eine der weißen Bevölkerung vergleichbare Häufigkeit auf. Demgegenüber sind CED bei Schwarzen in Südafrika im Vergleich zu Asiaten und Weißen erheblich seltener [37].

Sehr konsistent und vielfach reproduziert sind Daten, die ein gegenüber der jeweiligen übrigen Bevölkerung etwa auf das Doppelte bis das 4-Fache erhöhtes Risiko für MC in der jüdischen US-Bevölkerung, aber auch bei *Juden* in Großbritannien, Südafrika und Schweden zeigen. Hinweise auf eine Bedeutung der orthodoxen Lebensweise innerhalb der jüdischen Bevölkerung für das Erkrankungsrisiko gibt es nicht, die Assoziation wird als vorwiegend genetisch bedingt gedeutet. Vor diesem Hintergrund sind Studien aus Israel besonders interessant. Israel ist eher den Niedriginzidenzländern zuzuordnen [6]. So liegt die Inzidenz von MC und CU bei der jüdischen Bevölkerung Israels deutlich niedriger als bei jüdischen US-Bürgern. Bei der arabischen Bevölkerung Israels sind CED sehr selten. Innerhalb der jüdischen Immigranten der 1. Generation lässt sich wiederum ein Gradient nach Herkunft darstellen: So sind Einwanderer aus Mitteleuropa und den USA gegenüber gebürtigen Israelis, Einwanderern aus Osteuropa, insbesondere aber Einwanderern aus nicht europäischen Ländern, deutlich häufiger betroffen [38]. Diese Unterschiede sind in der 2. Generation nicht mehr nachweisbar und scheinen

auch in der 1. Generation in letzter Zeit weniger auffällig als in früheren Studien.

Insgesamt unterscheidet sich die Häufigkeit von CED bei Immigranten von der jeweils indigenen Bevölkerung, spiegelt jedoch offensichtlich nicht direkt die Häufigkeit im Herkunftsland wider. Vielmehr scheinen, neben methodischen Einflüssen, komplexe Interaktionen zwischen genetischer Disposition und Umweltfaktoren unterschiedlicher Art eine Rolle zu spielen. Zurzeit rücken daher vor dem Hintergrund möglicher genetischer Unterschiede in verschiedenen Ethnien und Regionen deren Auswirkungen auf Häufigkeit, Phänotyp und Verlauf der CED wieder zunehmend in den Fokus von Forschungsaktivitäten.

Stadt-Land-Gefälle

Es gibt Hinweise darauf, dass CED in urbanen Regionen häufiger auftreten. Allerdings beruht diese Beobachtung teilweise auf Vergleichen von Inzidenzangaben aus verschiedenen Studien (ökologischer Ansatz) oder auf den Ergebnissen von qualitativ unzureichenden Studien, z. B. ohne Berücksichtigung unterschiedlicher Altersstrukturen. Auch andere methodische Probleme, wie Unterschiede im Versorgungszugang, sind zu berücksichtigen. Mit zunehmend mobiler Gesellschaft und Angleichung der Lebensverhältnisse in Stadt und Land erschien eine weitere Untersuchung dieses Zusammenhanges eigentlich nicht sehr vielversprechend. Umso interessanter ist daher nun eine aktuelle große Untersuchung an pädiatrischen Patienten in Deutschland. In dieser sehr sorgfältigen Analyse fanden sich auch nach Adjustierung für verschiedenen Confounder wie Tierkontakte, Kindergartenbesuch, Stillen und Alter noch erhöhte Odds-Ratios bei urbanem Wohnsitz, und zwar fast identisch für MC und CU (jeweils OR 1,5 (95% CI 1,1–2,0 bzw. 1,1–2,1; Kontrollen: Schielkinder) [32]. Unklar ist aber weiterhin, welche mit urbanem Leben assoziierte Faktoren dabei zur Risikoerhöhung führen.

Diätfaktoren

Bei Erkrankungen, die den Darm betreffen und in westlichen Wohlstandsgesellschaften häufiger auftreten, scheint es nahe liegend, Ernährungsfaktoren hinsichtlich ihrer ätiologischen Bedeutung zu untersuchen. Leider ist die Erfassung von Ernährungsfaktoren in Fallkontrollstudien bei CED jedoch besonders problematisch. Hauptursache ist die oft lange Latenzphase zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung. Selbst bei Restriktion der Fallgruppe auf neu diagnostizierte Fälle ist anzunehmen, dass bei einem erheblichen Anteil der Patienten bereits eine Modifikation der Ernährungsgewohnheiten aufgrund der bestehenden abdominellen Beschwerden stattgefunden hat. Zudem neigen Patienten intuitiv häufig dazu, Bauchbeschwerden und Durchfälle auf bestimmte Lebensmittel zurückzuführen, sodass hier eine verzerrte Erinnerung nicht zu vermeiden

ist. Dementsprechend sind trotz einer Vielzahl von Studien zu diesem Thema weiterhin keine sicheren Aussagen zur Bedeutung von Diätfaktoren möglich. Eine zusätzliche Problematik ist die ungeklärte Frage, auf welchem Level Ernährung wirkt – so wurden sowohl Nährstoffe und Nahrungsbestandteile (z. B. Omega-3-Fettsäuren, Vitamin C) als auch Nahrungsmittel (z. B. Zitrusfrüchte, rotes Fleisch) und, aktueller, Ernährungsmuster (z. B. „western diet“) untersucht.

Letztere wurde in einer kanadischen pädiatrischen Fallkontrollstudie mittels geschlechtsspezifischer Faktorenanalyse als eines von 4 kindlichen Ernährungsmustern bei Mädchen ermittelt und in einer multivariaten Analyse als Risikofaktor für MC identifiziert (OR 4,7, 95% KI 1,6–14,2) [39]. Bei Jungen war keine vergleichbar eindeutige westliche Ernährung von anderen Mustern abgrenzbar. Deutlich protektiv war dagegen bei beiden Geschlechtern eine gesundheitsbewusste („prudent“) Ernährung mit viel Obst, Gemüse, Olivenöl, Fisch etc. (Mädchen: 0,3, 95% KI 0,1–0,9; Jungen: 0,2, 95% KI 0,1–0,5). Einzeln betrachtet, waren in dieser Patientengruppe Obst und Ballaststoffe sowie Omega-3-Fettsäuren protektiv [40], ein Befund, der auch in anderen Studien beobachtet wurde [41]. Leider gelten auch für diese sehr interessanten Analysen die o.g. Probleme einer retrospektiven Erhebung; zudem steht eine Reproduktion der Ernährungsmuster in einer unabhängigen Patientengruppe noch aus.

Immer wieder findet sich in der Literatur die Beobachtung, dass Patienten mit CED vermehrt Zucker oder zuckerhaltige Nahrungsmittel zu sich nehmen, erstmals z. B. in einer deutschen Studie von Martini oder später in einer Fallkontrollstudie von Russel, allerdings nicht in der aktuellen kanadischen Kinderstudie [40–42]. Ein Erklärungsvorschlag für diese nicht ganz konsistente Assoziation lautet, dass bei eingeschränkter Nahrungsaufnahme durch Darmprobleme, z. B. Stenosen, oder auch nur Appetitlosigkeit einfache Kohlenhydrate und eine ballaststoffarme Kost eine besonders rasche Energiezufuhr ermöglichen. In älteren Interventionsstudien gab ein Teil der Patienten an, dass sich die Beschwerden unter einer zuckerreduzierten, ballaststoffreichen Kost verschlechterten [43]. In einer alternativen Hypothese führt Mineralmangel, z. B. Zinkmangel, im Rahmen der Darmerkrankung zu verändertem Geschmackempfinden, dies wiederum zu höherem Süßbedarf, was wiederum mit einer höheren Kariesprävalenz bei CED korreliert [44].

Es soll nur kurz erwähnt werden, dass auch Cornflakes, Margarine, Zahnpasta, Kaugummi und diverse andere Erzeugnisse des 20. Jahrhunderts hinsichtlich ihrer Bedeutung als Risikofaktor untersucht wurden, ohne dass dazu überzeugende Daten produziert wurden. Zusammengefasst gibt es keine gesicherten Erkenntnisse zur Bedeutung spezifischer Diätfaktoren bei der Entstehung von CED.

Kindheitsfaktoren

Da sich CED häufig im Jugendalter manifestieren, richtete sich schon früh eine besondere Aufmerksamkeit auf Ereignisse der frühen Kindheit als Risikofaktoren einer späteren CED. Einen besonderen Impetus erhielt das Studium von perinatalen und frühkindlichen Faktoren durch die Beobachtungen von Ekblom, der besondere Erkrankungshäufungen nach Geburtskohorten, und zwar nicht nur jahresweise, sondern auch saisonal beobachtet hatte [45]. Zwar blieben spätere Versuche, diese Befunde zu replizieren, weitgehend erfolglos, doch erscheint Ekbloms Vorstellung weiterhin attraktiv, wonach in der frühen Kindheit erfolgte Prägungen der Immunabwehr bei genetisch prädisponierten Personen unter dem Einfluss später hinzukommender, immunologisch fordernder exogener Faktoren zur Manifestation einer CED führen. In letzter Zeit werden vermehrt auch Studien bei Kindern durchgeführt, bei denen die Untersuchung von frühen Faktoren zuverlässiger sein dürfte, sodass hier weitere interessante Befunde berichtet werden konnten und noch zu erwarten sind [32, 46].

Bereits 1961 vermutete Acheson, dass frühes *Abstillen* die spätere Entwicklung einer CU begünstigt [47]. Seither gelang es mehrfach, diese Beziehung – auch für MC – zu reproduzieren. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2004 zeigte auf der Basis von 17 Studien deutlich eine protektive Bedeutung des Stillens sowohl für MC (OR 0,67, 95% KI 0,52–0,86) als auch für CU (OR 0,77, 95% KI 0,61–0,96) [48]. Vereinzelt fanden sich, wenn auch nicht sehr überzeugend, Hinweise auf eine Dosiswirkungsbeziehung (je länger gestillt, desto besser die protektive Wirkung [49]). Dies wurde leider in der Metaanalyse nicht nachvollzogen. Etwas eingeschränkt ist die Aussagefähigkeit der Metaanalyse zudem durch die geringe Qualität der Mehrheit der eingeschlossenen, meist recht kleinen Studien, die erhebliche Heterogenität der Studien sowie den Verdacht auf Publikationsbias. Eine große, sorgfältige, aktuelle deutsche Fallkontrollstudie in einer pädiatrischen Population, die erst nach dieser Metaanalyse veröffentlicht wurde, fand für MC keine Assoziation, für CU dagegen eine risikohöhen Wirkung, wenn länger (> 5 Monate) ausschließlich gestillt wurde [32]. In einer weiteren neuen, ebenfalls sorgfältig adjustierten französischen Analyse erhöhte dagegen Stillen das Risiko für MC und war nicht mit CU assoziiert [46]. Eine ehpartnerkontrollierte Fallkontrollstudie aus Münster konnte für beide Erkrankungen keine Assoziation nachweisen, wobei dies zumindest bezüglich des MC möglicherweise methodisch bedingt war [50]. Die Beziehung zwischen Stillen und CED muss daher weiter als unklar angesehen werden. Zwar sprechen Analogien zu atopischen Erkrankungen und eine gewisse immunologische Plausibilität für einen protektiven Effekt, epidemiologisch ist die negative Assoziation jedoch bisher nicht konsistent belegt.

Noch schwieriger zu interpretieren sind die Daten zur Bedeutung *frühkindlicher Infektionen*. Teilweise wurden vermehrt frühkindliche Infektionen bei CED beobachtet, z. B. auch in der aktuellen Münsteraner DCCV-Studie und

einer kanadischen Untersuchung [50, 51]. Auch pränatale Erkrankungen bzw. Infektionen der Mutter während der Schwangerschaft wurden beschrieben [46, 50]; möglicherweise steht damit zudem eine frühere oder invasive Geburt in Zusammenhang [50]. Mehrfach reproduziert ist außerdem die Beobachtung, dass Patienten mit MC unter überdurchschnittlich guten sanitären Verhältnissen aufwuchsen, z. B. erfasst durch die Verfügbarkeit einer Heißwasserversorgung, einer Spültoilette oder Markern für durchgemachte Infektionen oder wohnliche Enge [52]. Die hierauf basierende „*Sheltered-Child*“-Hypothese besagt, dass frühkindliche enterische Infektionen durch die verbesserten hygienischen Bedingungen vermieden oder aufgeschoben werden. Bei späterer Infektion reagiert das Immunsystem dann bei entsprechend prädisponierten Patienten inadäquat. Die vorliegenden epidemiologischen Daten sind jedoch im Ganzen nicht sicher konsistent. Aktuell fanden sich z. B. in der kanadischen Studie „*less crowding*“ und ein eigenes Handtuch protektiv für MC; Krippenbesuch im Säuglingsalter und ein Haustier waren Risikofaktoren, wie auch die bereits erwähnten frühkindlichen Infektionen [51]. In der deutschen pädiatrischen Studie war Kontakt zu Nutztieren sowie zu Hauskatzen dagegen protektiv für CED [32]. Die französisch-pädiatrische Gruppe beschrieb ein gemeinsames Kinderschlafzimmer als einen Risikofaktor, allerdings nur für CU [46]. Der genaue zeitliche Zusammenhang mag als eine mögliche plausible Erklärung für die beobachteten Unterschiede von Bedeutung sein.

Im Zusammenhang mit der *Sheltered-Child*-Hypothese sind auch Untersuchungen zur *Geschwisterfolge* interessant. Leider haben die diesbezüglichen Studien sehr unterschiedliche Kategorisierungen gewählt, sodass kein einheitliches Bild erkennbar ist. Die aktuelle Studie aus München fand, dass Kinder mit mehr als 2 älteren Geschwistern ein geringeres Risiko hatten, an MC zu erkranken [32]. Bei CU ist allenfalls ein geringer protektiver Effekt zu erkennen.

Fast ein Klassiker sind die Untersuchungen zur Bedeutung von perinatalen *Masern* oder auch der *Masernimpfung* [53]. Zu diesem Thema liegt eine Vielzahl unterschiedlicher Studien vor, die einen Zusammenhang zwischen Masern und MC auf der Basis struktureller Besonderheiten der Crohn-Entzündung (vergleichend der subakuten sklerosierenden Enzephalitis), ökologischer Zusammenhänge mit Masernepidemien oder Impfkampagnen, retrospektiver Kohortenstudien auf der Basis anamnestischer Angaben aus Mütterpässen und vielen anderen Ansätzen mehr herzustellen versuchen. Dieses Thema ist außerordentlich interessant und komplex. Die Hypothese scheint aber eher nicht beweisbar, obwohl fortgesetzt Gegenstand von Analysen [54]. Ähnliches gilt für die Idee von *Mycobacterium paratuberculosis* als ursächlichem Pathogen [55].

Eine interessante neuere These ist die „*Cold-Chain-Hypothesis*“. Dahinter steckt die Überlegung, dass kälteaffine Bakterien, die in Kühlgut überleben, für MC verantwortlich sind, sodass mit der Verbreitung von Kühlschränken auch der MC häufiger wurde [56]. Die These ist deswegen anregend, weil sie plausible ätiologische Konzepte aus

Epidemiologie, Mikrobiologie und Immunologie zusammenführt. Allerdings wird sie bisher aus keinem dieser Bereiche durch entsprechende Nachweise gestützt.

Außerordentlich konsistent nachgewiesen ist dagegen ein vermindertes Risiko für CU, wenn im Kindes- oder Jugendalter eine *Appendektomie* erfolgt war. Eine Metaanalyse hierzu ergab eine OR von 0,31 (95% KI 0,26–0,37) [57]. Inzwischen gibt es auch Tierexperimente, die die negative Assoziation zu bestätigen scheinen und auf einen direkten kausalen Zusammenhang hinweisen. Verschiedene pathophysiologische Mechanismen werden diskutiert, z. B. eine Verschiebung der Balance der Helfer- und Suppressorzellen des darmassoziierten Lymphgewebes durch eine Appendektomie, mit protektiver Wirkung einer Appendektomie, bezogen auf CU. Für MC wurde zwar gelegentlich ebenfalls eine Häufung nach Appendektomie beschrieben, diese scheint jedoch auf der Basis der Ergebnisse einer sehr großen aktuellen Analyse plausibel durch diagnostische Bias erklärt [58].

Rauchen und orale Kontrazeptiva

Die Bedeutung des Rauchens als Risikofaktor für MC kann als gesichert angesehen werden. Ein etwa auf das 2-Fache erhöhtes Risiko von Rauchern, an MC zu erkranken, wurde konsistent in etlichen Fallkontrollstudien sowie mehreren prospektiven Kohortenstudien nachgewiesen, zusammengefasst bereits 1989 in einer Metaanalyse von Calkins [59]. Leider wurde in den meisten Arbeiten keine sinnvolle Erfassung der Dosis nach Dauer oder Intensität des Rauchens geleistet, sodass auch in der Metaanalyse ein Dosiswirkungseffekt nicht nachgewiesen oder widerlegt werden konnte. Abb. 2.6 zeigt Daten aus einer großen italienischen Fallkontrollstudie, in der eine unselektionierte Patientengruppe mit Normalkontrollen verglichen wurde [60]. Auch hier war das Risiko für Raucher signifikant erhöht (OR 1,7; Abb. 2.6). Bis zu 5 Jahre nach Entwöhnung schien ebenfalls noch ein erhöhtes Erkrankungsrisiko vorzuliegen, anschließend war kein Risiko mehr nachzuweisen.

Bezüglich der CU wird von einem gegenteiligen Effekt ausgegangen. In der Metaanalyse von Calkins betrug die OR für Raucher (im Gegensatz zu Niemalsrauchern) 0,4 (95% KI 0,3–0,5) [60]. Exraucher hatten dagegen gegenüber den Nichtrauchern ein erhöhtes Erkrankungsrisiko (OR 1,6, 95% KI 1,4–2,0), und zwar mit Dosiswirkungseffekt (je mehr geraucht wurde, desto höher war das Erkrankungsrisiko nach Entwöhnung). Bei den aktuellen Rauchern bestand der umgekehrte Effekt – je mehr geraucht wurde, desto geringer war das Erkrankungsrisiko. Offensichtlich besteht durch das Rauchen eine Kontrolle der Symptomatik, die nach Entwöhnung entfällt. Dies wird eindrucksvoll sowohl in der italienischen Fallkontrollstudie als auch in einer neueren, sorgfältigen Analyse an großen Patientengruppen bestätigt [60, 61]. Für Exraucher ist die OR (als Maß für das relative Risiko, an CU zu erkranken) im 1. Jahr nach Entwöhnung am höchsten und scheint mit zunehmender nikotinfreier Zeit sukzessive zu sinken [60]. Jedoch hatten auch mehrjährige Exraucher noch ein sowohl gegenüber den fortgesetzten Rauchern als auch den „Noch-nie-Rauchern“ signifikant erhöhtes Erkrankungsrisiko (Abb. 2.7).

Zur Klärung dieses Phänomens gibt es verschiedene Erklärungsversuche [62]: Möglicherweise lösen verschiedene Bestandteile des Zigarettenrauches, z. B. in Abhängigkeit unterschiedlicher, genetisch determinierter Metabolisierung, *entgegengesetzte immunmodulatorische Wirkungen* in der Mukosa aus. Diskutiert werden z. B. Permeabilitätsstörungen oder ein Einfluss auf die Glykoproteinbildung bzw. Muzinzusammensetzung. Relativ konsistent wird beim MC eine positive Assoziation des Rauchens mit ilealem Befall und eine negative mit dem Kolonbefall berichtet [63, 64]. Die schädliche Wirkung des Rauchens scheint sich somit v. a. im Dünndarm auszuwirken, während Nikotin im Dickdarm offensichtlich eher protektiv ist.

Bei MC wurde früher u. a. eine Mikroinfarkthypothese, d. h. Entzündung in der Folge thrombogener Ereignisse, geäußert, wenn auch nie überzeugend belegt [65]. In diesem Zusammenhang könnte andererseits ein vermuteter negativer Effekt von *oralen Kontrazeptiva* stehen. Allerdings konnte die Bedeutung der Kontrazeptiva als Risikofaktor

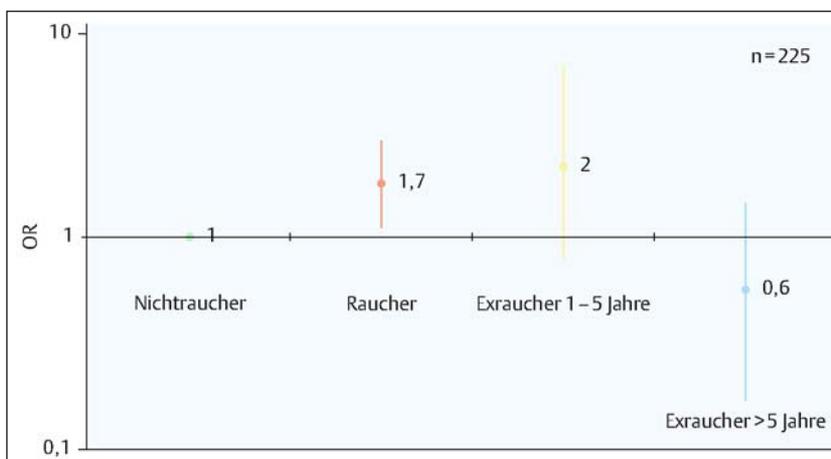


Abb. 2.6 MC, Erkrankungsrisiko nach Raucherstatus (nach [33]).

für MC bisher nicht eindeutig nachgewiesen werden. Auch für diese Assoziation ist eine Metaanalyse verfügbar [66]. Sowohl für CU als auch für MC fanden sich leicht erhöhte gepoolte OR nach Kontrolle für den Raucherstatus (CU: 1,3, 95% KI 0,9–1,8; MC: 1,4, 95% KI 1,1–1,9). Es ist denkbar, dass diese Wirkung durch Bias zu erklären ist. Zumindest scheint der Effekt von oralen Kontrazeptiva nicht sehr ausgeprägt zu sein.

Es gibt vereinzelte Beobachtungen, dass die Bedeutung des Rauchens für die Entstehung von CED in unterschiedlichen Gruppen variiert. So ist die Assoziation möglicherweise bei Frauen, bei späterem Erkrankungsbeginn oder bei sporadischen Fällen stärker, bei jüdischen Personen, in Israel, in anderen Niedriginzidenzländern, bei positiver Familienanamnese oder bei juvenilem Erkrankungsbeginn dagegen schwächer [27]. Inwieweit es sich dabei um reale Unterschiede handelt, bedarf noch einer sorgfältigen Aufbereitung. So sind verschiedene statistische und methodische Störungsmöglichkeiten abzuwägen, z.B. durch Subgruppeneffekte, Typ-I- oder Typ-II-Fehler oder Probleme mit Selektions- oder Informationsbias.

Nicht ganz eindeutig ist zurzeit auch noch die Bedeutung des *Passivrauchens* zu bewerten. Für den MC konnte z.B. in einer großen aktuellen Studie aus Kentucky eine Risikoerhöhung sowohl durch Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft (OR 1,7, 95% KI 1,1–2,7) wie auch durch Passivrauchen in der Kindheit (OR 2,0, 95% KI 1,2–3,3) nachgewiesen werden [67]. Die Datenlage ist aber in der Zusammenschau nicht ganz konsistent. Bei diesem unerwünschten und bei Erkrankungsmanifestation bereits lange zurückliegenden Verhalten dürften Missklassifikationen der Exposition insbesondere in adulten Populationen den Nachweis deutlich erschweren.

Berufliche Risikofaktoren und sozioökonomischer Status

Bei Erkrankungen mit einem Manifestationsgipfel im Teenager- und frühen Erwachsenenalter liegt eine Bedeutung

von beruflichen Risikofaktoren nicht unbedingt auf der Hand. Es gibt dennoch vereinzelt Studien, die Assoziationen zwischen CED und bestimmten Berufsgruppen untersuchten. So gibt es aus der Gruppe um A. Sonnenberg eine ganze Reihe von Analysen auf der Basis von Daten des Verbandes Deutscher Rentenversicherungsträger und anderer administrativer Datenbanken [68, 69]. Er prägte dabei die Beobachtung einer Prädilektion von CED in sog. *White-Collar-Berufen*. Insbesondere fanden sich bei Patienten mit CED mehr Berufe mit sitzender Tätigkeit, mehr Ansehen und weniger körperlicher Tätigkeit und Außenarbeit. Sonnenberg schrieb Schichtarbeit, künstlichem Licht u. a. eine mögliche Rolle als Risikofaktoren zu. Ökologische Untersuchungen sahen zudem eine Korrelation zwischen höherem Einkommen und erhöhter Inzidenz von CED [70]. Wie oben erläutert, ist die Ableitung einer Kausalbeziehung auf der Basis dieser Daten allerdings sehr fragwürdig. So sind die zeitlichen Beziehungen unklar, eine plausible biologische Erklärung fehlt, die Größe der Effekte ist nicht sehr beeindruckend, die Güte der Daten ist eher schwach, und in aktuelleren Studien wurde die Assoziation nicht mehr nachgewiesen. Fallkontrollstudien mit sorgfältiger Erfassung der vermuteten schädlichen Expositionen fehlen völlig.

Psychische Faktoren

Die CU wurde ursprünglich zu den klassischen psychosomatischen Erkrankungen gezählt. Auch heute noch findet sich sowohl bei Patienten als v.a. auch bei vielen Ärzten erstaunlich häufig die Vorstellung, dass bestimmte Persönlichkeitsstrukturen die Ausprägung einer CED begünstigen. Zwar mögen psychische Beeinträchtigungen, insbesondere affektive Störungen, bei Personen mit CED häufig sein, eine kausale oder prädisponierende Rolle ist jedoch durch keine Studie belegt [71].

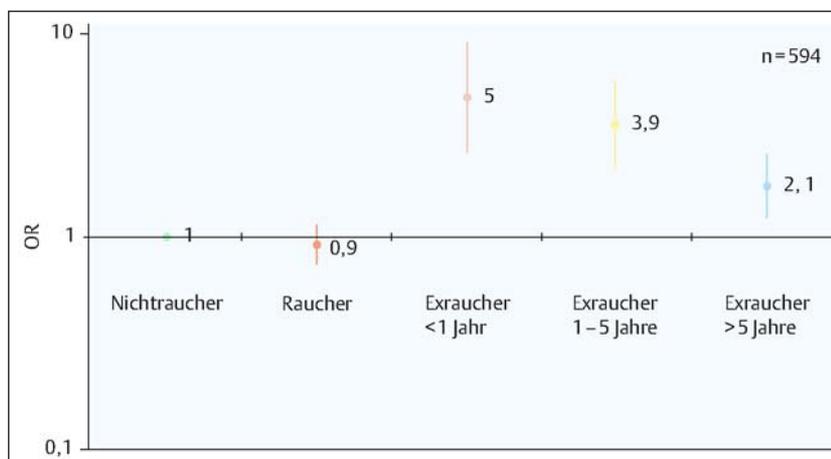


Abb. 2.7 CU, Erkrankungsrisiko nach Raucherstatus (nach [33]).

2.1.3 Natürlicher Verlauf und Prognose

CED verlaufen typischerweise schubartig. Es ist eine Vielzahl von Komplikationen denkbar. Die prognostische Bandbreite reicht von jahrzehntelanger Remission bis zu häufigen Operationen, langfristiger Immunsuppression, frühzeitiger Berentung und der Ausbildung lebensbedrohlicher Folgeerkrankungen wie dem Kolonkarzinom oder der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Vereinzelt kommt es auch weiterhin zu Todesfällen in direkter Folge der CED. Grundsätzlich wurde allerdings früher die Prognose der CED eher zu pessimistisch eingeschätzt. Ursache ist die Selektion besonders kranker Patienten in den Schwerpunktzentren, aus denen die ersten größeren Arbeiten stammten.

Mittlerweile haben sich jedoch Standards für die unverzerrte Untersuchung von Prognose und natürlichem Verlauf durchgesetzt, die v.a. auf der prospektiven und möglichst vollständigen Beobachtung unselektionierter, d. h. in der Regel bevölkerungsbezogener, bei Erkrankungsbeginn erfasster Patientengruppen beruhen. Sackett und Whelan beschrieben bereits 1980 besonders anschaulich diese Standards prognostischer Studien am Beispiel des Kolonkarzinomrisikos bei CU [72].

Erfreulicherweise gibt es inzwischen weltweit mehrere Kohorten, die diese Ansprüche weitgehend erfüllen. Die älteste und bekannteste dieser prospektiv nachverfolgten Patientengruppen befindet sich in Kopenhagen. Weitere wertvolle Gruppen sind die Olmsted-County-Kohorte in Minnesota, die EC-IBD-Nachfolgestudien in mehreren europäischen Ländern und die hiermit assoziierte „IBSEN“-Kohorte in Norwegen. Nicht prospektiv, aber aufgrund der exzellenten Register-Linkage-Möglichkeiten sehr hilfreich sind auch die Analysen aus Stockholm und Uppsala, insbesondere bei der Untersuchung seltener schwerer Krankheitsverläufe wie Krebs und Mortalität. Die Mortalität im Vergleich zur Normalbevölkerung wird in diesen Studien als standardisierte Mortalitätsratio (SMR) angegeben. Bei diesem Maß werden die beobachteten Todesfälle bei Patienten mit CED den aufgrund der amtlichen Mortalitätsstatistiken unter Berücksichtigung der Alters- und Geschlechtsverteilung erwarteten Todesfällen gegenübergestellt.

Mortalität, Todesursachen und Krebsentstehung

Entgegen früheren Daten ist das Überleben von Patienten mit MC und CU gegenüber der Normalbevölkerung kaum eingeschränkt. Lediglich in sehr großen Studien kann noch eine signifikant erhöhte Sterblichkeit nachgewiesen werden [73–75].

Besonders lange Verläufe sind aus Cardiff bekannt, wo bereits sehr früh eine Registrierung stattfand und inzwischen Verläufe von über 60 Jahren beschrieben werden [1, 76]. Dabei ergab sich für Personen mit juvenilem Erkrankungsbeginn (vor dem 20. Lebensjahr) eine gegenüber der Allgemeinbevölkerung deutlich verkürzte Lebenserwartung (Median 64 Jahre; Populationsmedian: Männer 71 Jahre, Frauen 78 Jahre; SMR 16,7; 95% KI 15,0–18,9). Personen, die erst als Erwachsene erkrankt waren, hatten dagegen eine normale Lebenserwartung. Die Gesamt-SMR von 1,3 für Personen mit MC steht im Einklang mit vergleichbaren Analysen aus anderen Zentren.

Eine Ausnahme machen die Daten aus der EC-IBD-Studie, die für den MC eine vergleichsweise hohe relative Sterblichkeit nachwies (SMR 1,9, 95% KI 1,3–2,6) [77]. In der multivariaten Analyse dieser aktuellen Studie war höheres Alter bei Erkrankungsbeginn der einzig signifikant nachweisbare, prognostisch ungünstige Einflussfaktor. Dies ist konträr zu den Waliser Daten und wohl am ehesten ein Effekt der noch relativ kurzen Nachbeobachtungszeit. Operations- und komplikationsbedingte Letalität fallen in den ersten Jahren stärker ins Gewicht als die typischen Langzeitfolgen der Erkrankung. Interessant waren in der EC-IBD-Untersuchung die erstmals erhöhte nachgewiesenen, ursachenspezifischen SMR für Lungenerkrankungen bei Männern (SMR 6,1, 95% KI 1,2–18,0) und kardiovaskuläre Erkrankungen bei Frauen (SMR 3,2, 95% KI 1,1–7,6) [77]. Es ist also denkbar, dass die Exzessmortalität teilweise auch durch den bekannt hohen Raucheranteil bei Patienten mit MC erklärbar ist. Eine aktuelle Metaanalyse konnte eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität allerdings nicht bestätigen [78].

Bei CU liegt die SMR bei etwa 1,1 (95% KI 0,9–1,2), basierend auf einer aktuellen Metaanalyse bevölkerungsbezogener Kohorten und Registerstudien [75]. Prognostisch ist v.a. die Entzündungsausdehnung wichtig. So beträgt das 10-Jahresüberleben ca. 93% der erwarteten Rate bei Pankolitis und 96% bei linksseitiger Kolitis [74]. Patienten mit Proktitis haben keine eingeschränkte Lebenserwartung (SMR 1,0, 95% KI 0,9–1,1) [75]. Zudem ist die Mortalität in den ersten 2 Jahren nach Diagnosestellung am höchsten. Auf der Basis todesursachenspezifischer SMR ist eine erhöhte Sterblichkeit bei ausgedehnter CU v.a. auf das kolorektale Karzinom (SMR 1,9, 95% KI 1,0–3,8) sowie auf nicht alkoholische Lebererkrankungen (SMR 4,0, 95% KI 2,5–6,5) und direkt mit CED assoziierte Todesursachen (z. B. Sepsis, perioperative Sterblichkeit) zurückzuführen [75]. Das Darmkrebsrisiko bei CU ist somit von erheblichem epidemiologischem Interesse. Diesem Thema ist in diesem Buch ein eigenes Kapitel gewidmet (s. Kap. 3.5).

Wie bei den Befunden der EC-IBD-Gruppe beim MC fanden sich in der aktuellen Metaanalyse zur Mortalität bei CU auch indirekte Hinweise auf eine Bedeutung der in diesem Fall negativen Assoziation mit Nikotinabusus: Das Risiko, an einem Lungenkarzinom zu versterben, war bei Personen mit CU deutlich geringer (SMR 0,3, 95% KI 0,1–0,9). Die Befunde bezüglich kardiovaskulärer und sonstiger respiratorischer Erkrankungen (COPD) waren dagegen weniger eindeutig. Dies ist plausibel, da die Assoziation bei CU weniger mit dem Nichtrauchen (Nie-geraucht-Haben) als vielmehr mit dem Exabusus beschrieben ist.

Krankheitsaktivität und Operationsraten

Für die Beschreibung des Aktivitätsverlaufes bei CED wird häufig auf die Daten der Kopenhagener Kohorte zurückgegriffen [79, 80]. Danach folgt bei 18–22% der Patienten mit MC oder CU im Anschluss an die Erstmanifestation eine mehrjährige Remission. Während eines beliebigen Jahres erleben im Schnitt etwa 20–30% der Patienten einen hochentzündlichen Schub, etwa 50% befinden sich in stabiler Remission. Bei 20–30% ist die Erkrankung jeweils niedrig aktiv. Insgesamt ist der Verlauf bei MC etwas schwerer als bei CU. Für beide Erkrankungen gilt jedoch, dass die Schubwahrscheinlichkeit mit andauernder Remission sinkt.

Inzwischen liegen auch Verlaufsdaten für die europäische Kollaborationsstudie vor. Diese bestätigen im Wesentlichen die optimistischen Kopenhagener Daten. So waren 27% von 358 Patienten mit MC über die gesamten 10 Jahre nach Diagnose schubfrei [81]. Die mediane Zeit bis zum 1. Schub lag bei 27 Monaten. Von den Patienten mit CU hatten 67% in den 10 Jahren nach Diagnosestellung einen Schub erlebt [82]. Hier war also sogar $\frac{1}{3}$ der Patienten über die gesamte Beobachtungszeit schubfrei. Ältere und rauchende Patienten hatte günstigere Verläufe. Auffällig waren in dieser Analyse 2 deutlich abweichende Regionen: So war die Prognose in Kopenhagen besonders schlecht (13% schubfrei), in Heiraklion/Kreta dagegen besonders gut (69% schubfrei). Die übrigen 6 ausgewerteten Zentren hatten homogene Rückfallraten. Es bleibt zu fragen, inwiefern für schubfreie Verläufe auch Fehldiagnosen verantwortlich sein können.

Operationsraten und medikamentöse Therapie, insbesondere Immunsuppression, gehen zunehmend als prognostisch bedeutsame Endpunkte in Studien ein, sind jedoch erheblich von regionalen und sich im Laufe der Zeit ändernden Behandlungsstrategien abhängig. So betrug die Kolektomie bei CU in einer schon etwas älteren Studie aus Schweden bis zu 45% nach 25 Jahren [83]. Die EC-IBD-Kohorte ist für aussagefähige Daten zur Kolektomie eigentlich noch etwas zu jung, konnte jedoch bereits Unterschiede zwischen verschiedenen Zentren nachweisen [84]. Die Rate war nach 10 Jahren in Kopenhagen, in Analogie zur hohen Rückfallquote, mit Abstand am höchsten (25,7%), in einigen südlicheren Zentren lag sie dagegen bei 0 (alle teilnehmenden Mittelmeeranrainer zusammen: 3,9%, Oslo 8,2%, Limburg/Niederlande 8,6%). Indikation zur Kolektomie war in 4 Fällen ein kolorektales Karzinom gewesen, in den übrigen Fällen eine fulminante oder chronische Entzündung. $\frac{2}{3}$ der Kolektomien waren innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung erfolgt, 17% sogar bereits im Diagnosemonat. Der multivariat einzig nachweisbare Risikofaktor für eine Kolektomie war in dieser Analyse, abgesehen vom Ort, die Ausbreitung. So betrug die kumulative 10-Jahreskolektomie bei 2% für die distale Kolitis und 18% für die extensive Kolitis, entsprechend einer adjustierten Hazard-Rate von 1,9 bzw. 4,1 gegenüber der Proktitis.

Bei MC, insbesondere bei ileozäkalem Befall, liegt die Operationsrate nach 20 Jahren bei über 80% [85]. Neuere Daten scheinen etwas günstiger. So waren in der EC-IBD-Kohorte 34% der Patienten mit MC nach 10 Jahren mindestens einmal operiert [81].

Sozioökonomische Folgen

Zu den Folgen von CED für Ausbildung, Berufstätigkeit und Einkommensverhältnisse sind die Daten nicht ganz einheitlich. Nach bevölkerungsbasierten, wenn auch nicht mehr ganz aktuellen Analysen aus Dänemark scheint für CU gegenüber der Normalbevölkerung keine *verminderte Arbeitsfähigkeit* vorzuliegen [80]. 90% aller Betroffenen können in einem gegebenen Jahr einer Arbeit nachgehen, nach 15 Jahren sind 86% wieder voll arbeitsfähig. Bei MC ist die Prognose etwas schlechter; hier beträgt die durchschnittliche Arbeitsfähigkeit je Jahr etwa 80%, nach 15 Jahren sind 15% berentet [79]. Für die ebenfalls bevölkerungsbasierte Patientengruppe in Norwegen liegen aktuellere Daten für eine allerdings kürzere Beobachtungszeit vor [86]. Dort waren 8,2% der CED-Patienten nach 5 Jahren berentet, was in etwa der Rate in der Hintergrundpopulation entspricht (8,8%). Lediglich Frauen mit MC hatten ein erhöhtes Berentungsrisiko. Eine aktuelle amerikanische Fallkontrollanalyse identifizierte u. a. Rauchen und eine psychiatrische Komorbidität als Risikofaktoren für eine Erwerbsunfähigkeit bei CED [87].

Eine etwas höhere *Arbeitslosenrate* im Vergleich zur Gesamtbevölkerung wurde inzwischen in mehreren Studien gezeigt, v. a. bei Patienten mit CU [86, 88, 89]. Hier scheint es sich also um ein sehr reales Problem zu handeln.

Berufstätige Patienten mit CED müssen in etwa 65% der Zeit während eines Jahres mit *Krankschreibungen* rechnen. Beispielsweise fehlten in einer niederländischen Studie die Personen mit CED im Jahr etwa 7 Tage länger als Kontrollpersonen ohne CED (19,2 im Gegensatz zu 11,8 Tagen) [88]. Bei Kindern können Schulfehlzeiten besonders problematisch sein. Bisher sind negative Auswirkungen auf spätere Berufsfähigkeit, Aus- und Weiterbildung jedoch nicht sicher nachgewiesen, wobei die Datenlage inkonsistent ist [90, 91].

Soziale Einschränkungen von CED-Patienten sind u. a. durch die Lebensqualitätsforschung gut belegt, auch in Deutschland [92]. Partnerschaft und Sexualität waren in einer eigenen Untersuchung an Mitgliedern der DCCV bei Männern in der Remission nicht beeinträchtigt [93]. Bei Frauen wurden Beeinträchtigungen der sexuellen Funktion auch in der Remission häufiger geäußert als bei gesunden Kontrollpersonen, v. a., wenn außerdem Depressionen bestanden. Sie waren jedoch überdurchschnittlich oft mit ihrer Partnerschaft zufrieden. Auch gibt es, in Übereinstimmung mit anderen Studien, keine Abweichungen bezüglich Familienstand und Kinderzahl – Personen mit CED sind ebenso häufig verheiratet und/oder Eltern wie vergleichbare Personen ohne CED. Somit werden Einschränkungen

in Partnersuche und Familienplanung zwar häufig befürchtet und erlebt, sind im Ergebnis statistisch jedoch nicht nachweisbar.

Angaben zu den *Kosten* einer CED waren bis vor einigen Jahren nur vereinzelt zu finden [94]. Unter anderem in der Rechtfertigungssituation für die Anwendung der teuren Biologika wurde inzwischen international eine erhebliche Anzahl von Analysen publiziert. Aus der Vor-IFX-Ära wird geschätzt, dass etwa die Hälfte der Kosten einer CED durch indirekte Kosten (z. B. Arbeitsausfälle, Krankschreibung, Berentung) bedingt ist. Bei den direkten Kosten schlugen v. a. stationäre Behandlungen und Operationen zu Buche, obwohl diese in einem gegebenen Jahr jeweils nur eine Minderheit der Patienten betreffen. Darüber hinaus bestehen jedoch erhebliche internationale Unterschiede, auch bei vergleichbarer Kostenberechnung. So schwankten die direkten Kosten der CED in einer EC-IBD-Analyse zwischen 888 Euro pro Patientenjahr in Norwegen und 3 705 Euro pro Patientenjahr in Kopenhagen [95]. Medikamentöse Kosten waren, in Übereinstimmung mit anderen Studien, v. a. durch die relativ teuren Aminosalizylate bedingt.

Angaben zu den Kosten der medikamentösen Behandlung der CED in Deutschland sind in Tab. 2.3 angegeben und variieren erheblich [96–99]. Allen Analysen lagen jedoch andere Patientenselektionen, Erhebungs- und Berechnungsmethoden zugrunde. Beispielsweise wurden im Raum Frankfurt/Main auf der Basis von über 1 000 ambulant behandelten Patienten mittlere Kosten pro Patientenjahr berechnet. Die medikamentösen Kosten waren hier zu etwa 50% durch IFX bedingt, zu 37% durch Aminosalizylate. Bei der Interpretation dieser Daten sollte berücksichtigt werden, dass die deutliche Schiefverteilung der Kosten durch wenige „besonders teure Patienten“ bereits vor der IFX-Ära eine auffällige und konsistente Beobachtung in Kostenanalysen zu CED war [94]. Zudem war die Streuung in der Frankfurter Berechnung extrem hoch (Standardabweichung teils größer als der Mittelwert); hohe Varianz findet sich somit nicht nur zwischen Studien, sondern auch innerhalb des gleichen Kollektivs.

Besonders hoch sind die auf der Basis eines 4-Wochen-Patientenkostentagebuches prospektiv ermittelten

Kosten [98] (in Tab. 2.3 auf 1 Jahr hochgerechnet). Hierzu passt beispielsweise, dass über 50% der Patienten mit CED komplementärmedizinische Präparate, in Deutschland insbesondere Homöopathie, nutzen [100], die in die krankenhauses- bzw. verschreibungsbasierten Berechnungen üblicherweise nicht eingehen. In dieser Analyse beliefen sich die Gesamtkosten pro Patientenmonat auf 1 425 (MC) bzw. 1 015 Euro (CU) und waren zu 64% bzw. 54% durch indirekte Kosten bedingt. Besonders niedrig waren die über Allgemeinpraxen berechneten Kosten [99].

Der Nachweis, dass die Anwendung von Biologika durch Verminderung der durch stationäre Aufenthalte und Operationen bedingten Kosten, in weiterer Perspektive auch der indirekten Kosten, kosteneffizient ist, gelang übrigens trotz der hier nicht im Einzelnen zitierten umfangreichen Literatur bisher nicht. Entscheidend dürfte die Auswahl geeigneter Patienten sein, v. a. in der Erhaltungstherapie, – ein Punkt, der durch die bisherigen klinischen Studien noch nicht ausreichend geklärt ist.

Prognostische Faktoren

Bei der CU ist die *Ausdehnung der Entzündungslokalisation* der entscheidende prognostische Faktor. Insbesondere bezüglich Mortalität und Krebsentstehung ist die besonders ungünstige Prognose bei ausgedehnter Kolitis gut belegt (s. S. 18). Bei MC wird neben der Entzündungslokalisation v. a. dem *Krankheitsverhalten* eine besondere Bedeutung beigemessen. So scheint ein eher indolenter Verlauf mit langer Zeit bis zur ersten Operation mit einer langen postoperativen Remission assoziiert, außerdem scheint eine gewissen Konsistenz der Operationsindikation bei Rezidiven belegt [101]. Ob eine genetische Disposition und eine frühe Erstmanifestation einen ungünstigeren Verlauf bedingen, ist bisher noch nicht schlüssig gezeigt worden.

An exogenen Faktoren ist der *Nikotinabusus* besonders gut untersucht. Bei MC kann eine ungünstige Wirkung inzwischen als gesichert angenommen werden. Schubhäufigkeit, Notwendigkeit der Immunsuppression und Reoperationsraten sind sämtlich bei Rauchern um etwa das

Tabelle 2.3 Kosten der medikamentösen Behandlung.

Ort, Bezugszeitraum	Setting	Patientenzahl	Mittelwert (Median) [Euro/Patientenjahr]
Frankfurt/Main, 2005–2007 [96]	CED ambulant: • Praxen • Krankenhäuser		• 1 826 (1 352) • 1 849 (960)
DCCV, 2004 [98]	Patientenkostentagebuch: • MC • CU	• 241 • 242	• 3 572 • 4 028
Ulm, 1997–2000 [98]	CED ambulant, Universitätsklinikum	599	2 687
Praxis-Netzwerk, deutschlandweit, 2001 [99]	CED ambulant, Allgemeinpraxen	191	613

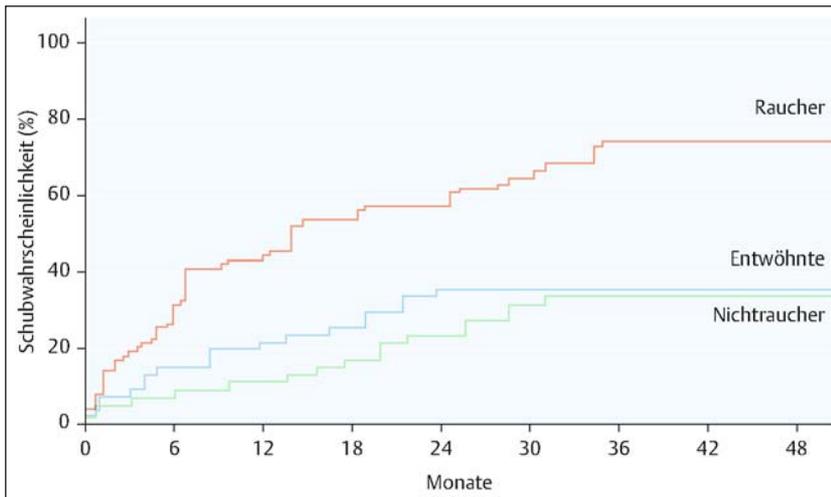


Abb. 2.8 MC, Effekt der Raucherentwöhnung (nach [63]).

Doppelte erhöht. Die Reversibilität dieses Effektes wurde besonders interessant in einer prospektiven Beobachtungsstudie von Cosnes gezeigt [102]. Nach einer Entwöhnungsintervention hatten erfolgreich Nikotinentwöhnte einen günstigen Verlauf, vergleichbar Nichtrauchern, während Raucher sowohl ein signifikant erhöhtes Schubrisiko hatten als auch häufiger eine Therapieeskalation benötigten (Abb. 2.8). Entsprechende Daten zur Kolitis liegen aus einer kleinen retrospektiven Studie der gleichen Arbeitsgruppe vor [103]. Dabei schien den Autoren der Verlauf der Kolitis nach Entwöhnung gegenüber vorher verschlechtert. Aufgrund qualitativer Mängel dieser Studie ist diese Aussage allerdings weniger überzeugend. Mehrere Therapiestudien mit Nikotin (Pflaster, Kaugummi oder rektale Applikation) zeigten teilweise Hinweise auf einen positiven Effekt bei aktiver CU, zumindest bei früheren Rauchern [104]. Der Nutzen der Nikotintherapie ist allerdings durch erhebliche Nebenwirkungen eingeschränkt. Überzeugender ist die Beobachtung aus der EC-IBD-Kohorte, nach der Raucher ein niedrigeres Rückfallrisiko über die ersten 10 Jahren hatten [82].

Orale Kontrazeptiva sind möglicherweise mit einem schlechteren Verlauf bei MC assoziiert [105]. Eine Schubauslösung wird zudem diskutiert für intestinale Infektionen, Stresssituationen und nicht steroidale Antirheumatika, ohne dass die Datenlage hier bisher eindeutige Aussagen zulässt. Diese Faktoren sollten, ebenso wie mögliche diätetische Auslöser, jeweils auf individueller Basis betrachtet werden. Allgemein gültige Empfehlungen zur Vermeidung oraler Kontrazeptiva oder bestimmter Nahrungsmittel sind nicht gerechtfertigt.

Fazit für die Praxis

CED treten in Deutschland mit einer Häufigkeit von etwa $6/10^5$ (MC) bzw. $3/10^5$ Neuerkrankungen (CU ohne Proktitis) pro Jahr auf. Frauen sind im Vergleich

zu Männern geringfügig häufiger von MC betroffen, bei CU liegt ein umgekehrtes Verhältnis vor. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko für MC besteht bei Rauchern. Die CU manifestiert sich dagegen besonders häufig nach Raucherentwöhnung. Eine Appendektomie im Jugendalter ist negativ mit der späteren Entwicklung einer CU assoziiert.

Die Prognose der CED ist hinsichtlich des Überlebens inzwischen sehr gut. Weiterhin sind jedoch häufige Schübe, das erhöhte Kolonkarzinomrisiko bei CU sowie hohe Operationsraten bei MC problematisch. Als ungünstige prognostische Faktoren sind bei der CU ein ausgedehnter Befall, bei MC der Nikotinabusus gesichert. Daher muss bei Patienten mit MC unbedingt auf eine Raucherentwöhnung hingewirkt werden. Diätetische Vorschriften sind dagegen in der Regel nicht gerechtfertigt.

Literatur

1. Gunesh S, Thomas GAO, Williams GT et al. The incidence of Crohn's disease in Cardiff over the last 75 years: An update for 1996 to 2005. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(3): 211–219
2. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z et al. Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977–2001. *World J Gastroenterol* 2004; 10(3): 404–409
3. Economou M, Filis G, Tsianou Z et al. Crohn's disease incidence evolution in North-western Greece is not associated with alteration of NOD2/CARD15 variants. *World J Gastroenterol* 2007; 13(38): 5116–5120
4. Vind I, Riis L, Jess T et al. Increasing incidences of inflammatory bowel disease and decreasing surgery rates in Copenhagen City and County, 2003–2005: A population-based study from the Danish Crohn colitis database. *Am J Gastroenterol* 2006; 101(6): 1274–1282
5. Lapidus A. Crohn's disease in Stockholm County during 1990–2001: An epidemiological update. *World J Gastroenterol* 2006; 12(1): 75–81