

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Wertigkeit der Doppelballon-Enteroskopie bei Morbus Crohn

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von
Maxi Salheiser

aus
Aschersleben

2012

Bibliographische Beschreibung:

Salheiser, Maxi:

Wertigkeit der Doppelballon-Enteroskopie bei Morbus Crohn. -2012.- 67 Bl. : 12 Abb., 18 Tab., 6 Anl.

Kurzreferat

In der vorliegenden Arbeit wurde der Stellenwert der Doppelballon-Enteroskopie in den diagnostischen Algorithmus bei bekanntem Morbus Crohn und bei Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Crohn eingeordnet.

Analysiert wurde der diagnostische Mehrwert der Doppelballon-Enteroskopie im Vergleich zu routinemäßig durchgeführten Untersuchungsmethoden. Es wurden 49 Patienten in einem Zeitraum von Mai 2004 bis September 2007 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität betrachtet. Bei diesen Patienten wurden 57 Doppelballon-Enteroskopien durchgeführt. Insgesamt wurde bei 17 (34,7%) Patienten eine Dünndarmbeteiligung mittels DBE registriert. Bei 13 Fällen von neu diagnostiziertem Morbus Crohn konnte unter Verwendung der DBE bei acht Patienten (61,5%) ein isolierter Morbus Crohn des Dünndarms gesichert werden. Nach der Auswertung unserer Ergebnisse kann die DBE nicht zur initialen Diagnostik oder als Verlaufsuntersuchung bei bekannten Morbus Crohn empfohlen werden. Die DBE bietet sich bei isoliertem Befall des Dünndarms und bei negativer Basisdiagnostik als erweiterte Dünndarmdiagnostik an.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	II
Tabellenverzeichnis.....	III
1. Einführung.....	1
1.1 Historie.....	1
1.2 Definition des Morbus Crohn.....	1
1.3 Epidemiologie.....	2
1.4 Ätiologie.....	3
1.5 Klinik.....	4
1.6 Krankheitsverlauf.....	5
1.7 Diagnostische Methoden.....	5
1.7.1 Anamnese und klinische Untersuchungen.....	6
1.7.2 Transabdominale Sonographie.....	7
1.7.3 Ileokoloskopie.....	7
1.7.4 Oesophagogastroduodenoskopie.....	7
1.7.5 Video-Kapselendoskopie.....	8
1.7.6 Doppelballon-Enteroskopie.....	8
1.7.7 Radiologische Bildgebung.....	8
1.7.8 Histologie.....	9
1.8 Differentialdiagnose.....	10
1.9 Therapie.....	10
2. Ziel und Aufgabenstellung.....	13
3. Material und Methoden.....	14
3.1 Patientenkollektiv und CDAI nach Best.....	14
3.2 Erfasste Daten.....	17
3.3 Doppelballon-Enteroskopie (DBE).....	21
3.4 Statistische Untersuchungen.....	22
4. Ergebnisse.....	23
4.1 Patientenkollektiv.....	23
4.2 Vergleich CDAI nach Best und DBE.....	24
4.3 Untersuchungszeit und Untersuchungstiefe.....	28
4.4 Doppelballon-Enteroskopie Befunde.....	29

4.5	Einteilung der Patienten und DBE Befunde	31
4.6	Ileokoloskopie und DBE.....	33
4.7	Ösophagogastroduodenoskopie Befunde.....	33
4.8	Sonographie und DBE.....	34
4.9	Therapeutische Konsequenzen	37
5.	Diskussion.....	38
6.	Zusammenfassung.....	45
	Literaturverzeichnis.....	IV
	Danksagung.....	X
	Erklärung	XI
	Lebenslauf	XII
	Anhang	XIII

Abkürzungsverzeichnis

ASA	Aminosalicylsäure
CDAI	Crohn Disease Activity Index (Best)
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DBE	Doppelballon-Enteroskopie
DC	Dendritische Zellen
etc.	et cetera
evt.	eventuell
ggf.	gegebenenfalls
IBD	Inflammatory Bowel Disease
IFN	Interferon
MC	Morbus Crohn
MP	Mercaptopurin
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NOD	Nucleotide-binding Oligomerisation Domain
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
ÖGD	Ösophagogastroduodenoskopie
term.	terminal
TH	T-Helferzellen
TNF	Tumornekrosefaktor
u.a.	unter anderem
VCE	Videokapselendoskopie
z.B.	zum Beispiel

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1-1:	Diagnostische Richtlinien bei Morbus Crohn [73].....	6
Abb. 1-2:	Histologische Veränderungen der Darmschleimhaut bei Morbus Crohn [31]	9
Abb. 3-1:	CDAI-Kriterien	16
Abb. 3-2:	Verdickte echoarme und hypervaskularisierte Darmwand (Colon sigmoideum) sonographisch (Funktionsabteilung der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg).....	18
Abb. 3-3:	Kryptenatrophie des Colon descendens histologisch, Hämalaun-Eosin Färbung, Vergrößerung: 300:1 (Pathologie der Otto- von- Guericke-Universität Magdeburg)	19
Abb. 4-1:	Altersverteilung der Gesamtzahl der Patienten nach Geschlecht	23
Abb. 4-2:	Verteilung makroskopischer und histologischer DBE Befunde bei einem CDAI 0-150 bei 14 Patienten	26
Abb. 4-3:	Verteilung makroskopischer und histologischer DBE Befunde bei einem CDAI 150-300 bei 16 Patienten	26
Abb. 4-4:	Darstellung makroskopischer und histologischer DBE Befunde bei einem CDAI >300 bei 7 Patienten	27
Abb. 4-5:	Sonographische Wanddickenzunahme 3-5 mm des Darms (term. Ileum/Colon) und makroskopische/histologische DBE Befunde.....	35
Abb. 4-6:	Sonographische Wanddickenzunahme 6-10 mm des Darms (term. Ileum/Colon) und makroskopische/histologische DBE Befunde	36
Abb. 4-7:	Sonographische Wanddickenzunahme >10mm des Darmes (term. Ileum/Colon) und makroskopische/histologische DBE Befunde	36

Tabellenverzeichnis

Tab. 4-1:	Altersverteilung der Patientengruppe	23
Tab. 4-2:	Anzahl der Patienten – eingestuft nach CDAI	24
Tab. 4-3:	Erfassung morphologischer und histologischer DBE Befunde bei MC-Patienten in unterschiedlichen CDAI-Stadien	25
Tab. 4-4:	Untersuchungszeit und Untersuchungstiefe der DBE.....	28
Tab. 4-5:	Erreichte Untersuchungstiefe mittels DBE bei 57 Untersuchungen	29
Tab. 4-6:	Histologische Befunde bei der Doppelballon-Enteroskopie	29
Tab. 4-7:	Histologische Merkmale bei der DBE	30
Tab. 4-8:	Makroskopische Befunde bei der DBE	30
Tab. 4-9:	Stratifizierung der Patienten nach Krankheitsaktivität und Diagnose	31
Tab. 4-10:	Stratifizierung der Patienten nach Krankheitsaktivität/Diagnose und DBE-Befunde	32
Tab. 4-11:	Ileokoloskopie.....	33
Tab. 4-12:	Sonographische Auswertung bezüglich Veränderungen der Wanddicke terminale Ileum/Colon bei MC-Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung.....	34
Tab. 0-1:	Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 1	XIII
Tab. 0-2:	Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 2	XIV
Tab. 0-3:	Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 3	XV
Tab. 0-4:	Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 4	XVI
Tab. 0-5:	Untersuchungsergebnisse der Doppelballon-Enteroskopie Teil 1.....	XVII
Tab. 0-6:	Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 2	XVIII

1. Einführung

1.1 Historie

Die Erkrankung Morbus Crohn wurde 1932 als Ileitis terminalis bzw. Ileitis regionalis von Crohn, Ginzburg und Oppenheimer beschrieben, wobei im Nachhinein bereits frühere Untersuchungen von anderen Medizinern bekannt wurden [15];[42].

Combe und Saunders fanden 1806 bei der Sektion eines Patienten, der lebenslang an chronischen Unterbauchschmerzen litt, ein verdicktes, entzündlich verändertes Ileum [39];[49].

1919 fand in London an der Royal Society of Medicine ein Symposium statt, bei welchem 317 Fälle von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorgestellt wurden [30]. Crohn und seinen Mitarbeitern gelang es dann 1932, die „Regionale Enteritis“ als eigenständiges Krankheitsbild zu beschreiben. Diese Publikation stellte schon die typische Erscheinung der Erkrankung dar [15]. Später zeigte sich, dass die „Enteritis regionalis“ nicht nur auf das terminale Ileum beschränkt ist, sondern alle Abschnitte des Verdauungstraktes befallen kann und auch extraintestinale Manifestationen möglich waren [26].

1.2 Definition des Morbus Crohn

Morbus Crohn ist charakterisiert als ein chronisch entzündlicher Prozess, hervorgerufen durch eine transmurale Entzündung. Die Erkrankung kann den gesamten Gastrointestinaltrakt befallen. Komplizierend kann es zu Fistel-, Abszessbildung und extraintestinalen Manifestationen kommen. Der Ausbruch der Erkrankung liegt oft in der Jugend bzw. jungen Erwachsenenalter mit häufig lebenslangem Verlauf. Die Krankheitsaktivität lässt mit zunehmendem Alter des Patienten nach. Typischerweise verläuft die Erkrankung schubweise. Die Genese der Erkrankung wird derzeit als multifaktoriell angesehen [9].

1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz und Inzidenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen hat in den letzten Jahrzehnten zugenommen.

Es wird von einer Verdoppelung der Inzidenz der CED in den letzten 40 Jahren ausgegangen [17]. Als Ursache für diesen Sachverhalt können veränderte Umweltfaktoren und eine verbesserte Dünndarmdiagnostik mit einer erhöhten Sensitivität angesehen werden.

Inzidenz und Prävalenz der CED sind in den Industriestaaten Mitteleuropas und Nordamerikas höher als in weniger industrialisierten Ländern. In Europa zeigt sich eine deutliche Nord-Süd-Differenz der Inzidenz der CED [71]. Für MC wird die höchste Inzidenz in Reykjavik, die niedrigste in Griechenland verzeichnet [78]. Auch unterschiedliche ethnische Gruppen weisen Gegensätzlichkeiten auf. Daten aus den USA deuten darauf hin, dass die Prävalenz des MC signifikant höher bei Kaukasiern und Afroamerikanern ist als bei Amerikanern mit asiatischer und mittelamerikanischer Abstammung [41].

Die Inzidenz des MC liegt in Mitteleuropa zwischen 5,6 und 8,6 pro 100.000 Einwohner ([31]; [74]). Die Prävalenz in Mitteleuropa wird bei 120-200 pro 100.000 Einwohner eingeschätzt ([77]; [31]).

In Europa liegt die höchste altersspezifische Inzidenz bei den 15- bis 34-jährigen Patienten. Beide Geschlechter sind gleich häufig betroffen ([71]; [31]). Ein erhöhtes Krankheitsrisiko wurde bei eineiigen Zwillingen und Verwandten ersten Grades gefunden ([79]; [10]).

Auch bei der Colitis Ulcerosa sind Männer und Frauen gleich häufig betroffen. Colitis Ulcerosa ist eine chronisch entzündliche Erkrankung des Dickdarms mit Ausbildung von Ulzerationen der oberflächlichen Schleimhautschichten.

Diese Erkrankung weist ein kontinuierliches Ausbreitungsmuster auf. Es gibt pro Jahr 3-7 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner. Die Prävalenz beträgt 40-80/100.000 Einwohner [12].

1.4 Ätiologie

Auch nach aktuellem Wissenstand ist die Genese des Morbus Crohn unbekannt ([37]; [72]).

Als Auslöser der Erkrankung spielen u.a. genetische Faktoren eine Rolle. Eine familiäre Häufung ist bei den Patienten bekannt. Verwandte ersten Grades haben ein zehnfach höheres Risiko an Morbus Crohn zu erkranken, wobei das Risiko bei Geschwistern 17- bis 35- fach höher liegt eine CED zu entwickeln. Es liegt eine höhere Konkordanz bei monozygoten Zwillingen als bei dizygoten Zwillingen vor. Diese Daten geben einen Hinweis auf den genetischen Einfluss bei CED [79].

Allerdings reichen die genetischen Faktoren allein nicht aus, um die Erkrankung zu manifestieren [79].

Für die CED konnten schließlich 6 Haupt-Suszeptibilitäts-Loci (IBD1-6) lokalisiert werden. Suszeptibilitätsregionen wurden auf den Chromosomen 16 (IBD1), 12 (IBD2) und 6 (IBD3) identifiziert [28]. Der IBD 1 Locus von Chromosomen 16 ist fest mit MC assoziiert. Von Chromosomen 16 konnte das Gen NOD2 identifiziert werden. Dieses Gen ist vermutlich Bestandteil des angeborenen Immunsystems und scheint der antimikrobiellen Immunität zu dienen [33].

Das intestinale Immunsystem ist zum Schutz des Organismus mit einer Hyporeaktivität ausgestattet, da die normale Darmflora und die Nahrung eine Vielzahl von Antigenen bietet.

Bei MC ist eine aufrecht erhaltene mukosale Immunität beschrieben worden. Der MC gilt als eine TH-1 gesteuerte Erkrankung. Die akute und chronische Darmentzündung geht mit einer Aktivierung der Zellen in der Lamina propria einher sowie mit einer Funktionssteigerung der Monozyten und Makrophagen. Es kommt zu einer gesteigerten Zytokinproduktion (TH1 Zytokin, TNF-alpha, IFN- γ) [24]. Dendritische Zellen sind für die T-Zelldifferenzierung wichtig. MC Patienten haben eine höhere Anzahl mit längerer Lebensdauer der reifen DC und gleichzeitig weniger unreife DC im peripheren Blut [4]. DC reagieren bei Kontakt mit Bakterien der Normalflora mit Induktion einer TH-1 und TH-17 Antwort. Die Bildung von Epitheloidzellgranulomen ist auch von myeloiden DC abhängig [51]. Es wird davon ausgegangen, dass nicht ein spezifischer Erreger für die Entstehung des MC verantwortlich ist, sondern dass eine unkontrollierte Antigenexposition zu einer ungehemmten Aktivierung des angeborenen Immunsystems mit folgender Chronifizierung führt ([67]; [66]).

Andere Autoren postulieren eine intestinale Barrierefunktionsstörung als auslösenden Faktor in der Pathogenese des Morbus Crohn [60]. Diese Barriere mit der Fähigkeit zu einer schnellen Regeneration verhindert normalerweise einen unphysiologischen Einstrom von Antigenen.

Störungen können durch Veränderungen der Epithelzellen, protektive Muzine oder Peptide verursacht werden. Zerstörung der Schleimhaut-Barriere könnten in diesem Zusammenhang auch mit Lebensmittelallergien, Alkohol- oder NSAR Missbrauch assoziiert sein [81].

Es ist noch nicht geklärt, ob die Barrierestörung ein intrinsischer Defekt ist oder ob sie als sekundäre Störung die Entzündung aufrecht erhält [8].

Durch das Zusammenspiel genetischer und umweltbedingter Faktoren wird das mukosale Immunsystem aktiviert [80].

Die Entstehung eines Morbus Crohn scheint durch polygene Risiken charakterisiert zu sein, als weitere Faktoren werden der Lebensstil (Rauchen etc.) und das Leben in einer modernen Industriegesellschaft genannt.

1.5 Klinik

Die klinische Präsentation bei Erstmanifestation eines MC ist äußerst vielfältig und häufig uncharakteristisch.

Leitsymptome sind Bauchschmerzen unterschiedlicher Intensität und Lokalisation (70-80%) und Diarrhoen (70-90%). Weitere intestinale Beschwerden sind Darmblutungen (20-25%), und Analfisteln (10-40%). Zu den extraintestinalen Manifestationen in abnehmender Häufigkeit zählen Gewichtsverlust (50-60%), Fieber (25-40%), Anämien (20-30%), Arthralgien (10-30%), Augenbeteiligung (5-15%) und Hautbeteiligung (10-15%) [9].

MC manifestiert sich im Magen Darm Trakt diskontinuierlich (ca. 85%), wobei der gesamte Gastrointestinaltrakt befallen werden kann.

Ein alleiniger Befall des terminalen Ileums zeigt sich bei 25-40% der Patienten. Der proximale Dünndarm ist bei 5-10% betroffen. Ileum und Kolon sind bei 40-55% betroffen. Ein alleiniger Befall des gesamten Kolons oder von Teilen des Kolons wird bei 15-35% der Patienten gesehen. Ösophagus, Magen und Duodenum sind bei 0-3% der Patienten mitbetroffen [61].

Bei 60-80% aller Patienten ist während des Krankheitsverlaufs mit extraintestinalen Manifestationen zu rechnen [68]. Die Krankheitsaktivität der extraintestinalen Manifestationen kann mit der Grunderkrankung korrelieren oder unabhängig von dieser verlaufen. In Zusammenhang mit MC können zum Beispiel eine primär sklerosierende Cholangitis, Episkleritis, Iridiozyklitis, Erythema nodosum oder Pyoderma gangränosum auftreten. Weiterhin können bei MC in seltenen Fällen granulomatöse Läsionen in der Milz auftreten oder Gelenke befallen werden.

Weitere Komplikationen sind Fisteln und Abszesse die durch die transmurale Entzündung begünstigt werden.

Fisteln stellen ein Primärsymptom dar, manifestieren sich aber häufiger während des Verlaufs der Erkrankung. Perianal können 54%, 24% entero-enterisch und 9% rektovaginal lokalisiert sein [69].

Nach einer Studie aus Minnesota lag die Wahrscheinlichkeit, nach 10 Jahren eine Fistel zu erleiden, bei 33% und nach 20 Jahren bei 50% [69].

Stenosen können bei 30-50% der Patienten während des Krankheitsverlaufs nachgewiesen werden. Diese treten am häufigsten in der Ileozökalregion auf [9].

1.6 Krankheitsverlauf

MC kann akut rezidivierend (40-55%), chronisch aktiv oder inaktiv verlaufen. Ein akut rezidivierender Verlauf weist weniger als 2 Schübe pro Jahr auf und spricht gut auf Steroide an. Bei der chronisch aktiven Form persistieren oder wiederholen sich die Symptome über mehr als 6 Monate auch unter Steroidtherapie. Bei einem steroidabhängigen Verlauf kommt es nach initialem Ansprechen auf Steroide bei einer Dosisreduktion zu einem schnellen Rezidiv [61].

Der Verlauf der Erkrankung ist nicht absehbar. Akute Schübe wechseln sich mit symptomfreien Intervallen ab, auch Spontanremissionen werden beschrieben. Der Verlaufsbeurteilung dienen Symptomatik, Laborparameter und Sonografie.

Ausgeprägte entzündliche Veränderungen der Darmmukosa können als Risikofaktor für ein erneutes Rezidiv aufgefasst werden und für den Langzeitverlauf von prognostischer Bedeutung sein. Allerdings besteht im akuten Schub keine Korrelation zwischen dem Ausmaß und Schweregrad der endoskopisch nachweisbaren Veränderungen und dem klinischen Krankheitsbild [54].

1.7 Diagnostische Methoden

Es ist bis heute kein Goldstandard zur Diagnose des MC definiert.

Die Diagnose des Morbus Crohn wird unter Zuhilfenahme anamnestischer, klinischer, endoskopischer, histopathologischer, radiologischer, laborchemischer und sonographischer Befunde gestellt siehe Abb. 1-1 ([74]; [31]; [72]; [73]).

- Anamnese, Klinik, Verlauf
- Endoskopie des unteren Verdauungstraktes mit Stufenbiopsien und Histologie,
- ggf. Endoskopie des oberen Verdauungstraktes mit Stufenbiopsien und Histologie
- ggf. Dünndarmendoskopie
- Röntgenuntersuchung
- Abdomensonographie, Darmsonographie
- biochemische Untersuchungen

Abb. 1-1: Diagnostische Richtlinien bei Morbus Crohn [73]; [31]

1.7.1 Anamnese und klinische Untersuchungen

Eine exakte klinische Untersuchung und das Erheben einer ausführlichen Anamnese sind unerlässlich.

Neben anderen diagnostischen Möglichkeiten spielen diese eine entscheidende Rolle bei der Einschätzung der Schwere der Erkrankung ([72]; [10]).

Anamnestisch sind das Befinden des Patienten, die Stuhlfrequenz, die Stuhlkonsistenz, der Grad der Bauchschmerzen, das Gewicht und eventuelle Gewichtsänderungen, der Appetit, die Ernährungsgewohnheiten, die Medikation, die Urlaubsanamnese sowie die Familienanamnese wichtig, um nur einige Punkte der Patientenbefragung zu nennen ([31]; [32]).

Die körperliche Untersuchung umfasst das gesamte Abdomen, die Lymphknoten der Region, Leber und Milz sowie die Lunge, das Herz und auch die Gelenke.

Die Mundregion sollte auf Aphthen untersucht werden.

Hinweise auf eine Uveitis und Iritis sowie Hautveränderungen wie z.B. Erythema nodosum und Pyoderma gangränosum müssen erfasst werden.

Bei der obligatorischen rektalen Untersuchung sollte auf Fissuren, Fisteln, Blutbeimengungen und Tumoren geachtet werden.

Veränderte Laborparameter sind abhängig von der Aktivität der Erkrankung [31].

Laborchemisch können erhöhte Entzündungsparameter, eine Anämie oder andere Mangelerscheinungen ersichtlich werden. Die häufigste Ursache von akut auftretenden Durchfallerkrankungen sind gastrointestinale Infektionen, die durch die mikrobiologische Untersuchung von Stuhlkulturen von einem akuten Schub des MC differenziert werden können.

Andere Darmerkrankungen wie z.B. Divertikulitis, Colitis Ulcerosa oder Appendizitis können anhand von Klinik, Verlauf, Endoskopie, Laborparametern und Histologie von einem Morbus Crohn abgegrenzt werden.

1.7.2 Transabdominale Sonographie

Bei abdominalen Beschwerden gehört die Sonographie nach der klinischen Untersuchung zur Basisdiagnostik [31]. Der abdominale Ultraschall kann Darmwandverdickungen, Stenosen und Dilatationen des Darmlumens, Konglomerattumore, Abszesse, freie Flüssigkeit, Fisteln und Motilitätsänderungen nachweisen.

Die Sonographie kann schnell und effektiv – mit geringem ökonomischen Aufwand – die Diagnose vieler Erkrankungen im Abdominalraum sichern ([3]; [31]; [32]).

Mittels dieser Methode sind jeder Zeit Verlaufskontrollen möglich. Als Nachteil dieser Methode sind die Interobserver-Variabilität und die sehr eingeschränkte Beurteilbarkeit mukosaler Veränderungen anzusehen. Eine hilfreiche Weiterentwicklung ist die Darmsonographie, bei der mit modernen Schallköpfen diffizil Veränderungen der Darmwand und des Mesenteriums dargestellt werden können.

1.7.3 Ileokoloskopie

Bei Verdacht auf einen MC gehört die Ileokoloskopie mit Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Dickdarmsegment zu den Basisuntersuchungen. Diese Methode gibt ein reales Bild der Schleimhautverhältnisse wieder und bietet die Möglichkeit therapeutischer Eingriffe. Makroskopische Veränderungen bei MC können ein diskontinuierliches Befallsmuster, Analbefall, tiefe longitudinale Ulcera und ein kopfsteinpflasterartiges Relief sein ([31]; [73]).

1.7.4 Oesophagogastroduodenoskopie

Die ÖGD mit Biopsien gehört in den meisten Kliniken obligat zur Primärdiagnostik bei MC, um das komplette Befallsmuster zu dokumentieren und wird weiterhin bei Auftreten von Beschwerden des oberen Gastrointestinaltraktes im Verlauf durchgeführt ([31]; [3]). In den gängigen Leitlinien wird die ÖGD als fakultative Untersuchung bei Symptomen im Bereich des oberen Gastrointestinaltraktes im Rahmen der Erstdiagnostik empfohlen [31].

1.7.5 Video-Kapselendoskopie

Nach Ausschluss von Strikturen und Stenosen im intestinalen Bereich kann die VCE bei Verdacht auf einen Dünndarbefall erwogen werden, falls durch Sonografie, Endoskopie, Durchleuchtungs- oder Schnittbildverfahren keine Klärung möglich war. Die Kapselendoskopie ist in der Detektion von mukosalen Dünndarmläsionen sehr sensitiv ([11]; [62]; [31]; [58]).

1.7.6 Doppelballon-Enteroskopie

Die Push-and-Pull-Enteroskopie im Doppel-Ballon-Verfahren wurde erstmals 2003 in Japan durchgeführt ([56]; [18]).

Das Prinzip dieser Methode wurde erstmals von Yamamoto et. al 2001 publiziert.

1975 wurde diese Methode schon im Tiermodell beschrieben, dann jedoch nicht weiter verfolgt.

Generell kann die DBE sowohl von oral als auch von anal durchgeführt werden.

Durch ein kombiniertes Vorgehen kann der gesamte Dünndarm endoskopisch eingesehen werden.

Der Zugang sollte in Abhängigkeit von der Indikation individuell gewählt werden [36].

Bei Verdacht auf Läsionen im Jejunum oder proximalen Ileum wird der orale, bei Läsionen im distalen Ileum der anale Zugang bevorzugt [64].

Bei unauffälligen Voruntersuchungen und bei vermuteten Läsionen im mittleren Dünndarm wird zunächst der orale Zugang empfohlen, da dieser technisch einfacher ist und eine höhere Eindringtiefe erzielt werden kann [56].

Mit dieser Methode besteht die Möglichkeit den gesamten Dünndarm endoskopisch zu beurteilen.

Für MC ist der Stellenwert dieser Untersuchung noch nicht ausreichend beurteilbar. Diese Methode wird für spezifische Fragestellungen eingesetzt z.B. Biopsie bei suspektem MC oder Behandlung bei Stenoseverdacht ([47]; [52]; [22]; [45]).

1.7.7 Radiologische Bildgebung

Zur vollständigen Dünndarmdarstellung sind unter anderem die fraktionierte Magen-Darm Passage, die Doppelkontrastuntersuchung in der Modifikation nach Herlinger und Sellink, das CT-oder MR-Enteroklysma (Intubation des Duodenums zur Kontrastmittelapplikation)

und die CT-oder MR-Enterographie (orale Kontrastierung) möglich [31]. Die konventionellen Verfahren sind aufgrund der Strahlenbelastung in den Hintergrund getreten. Vor allem das MRT Enteroklysma kommt heute in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit zur Anwendung.

1.7.8 Histologie

Im Rahmen der initialen Diagnostik werden multiple Biopsien aus dem terminalen Ileum und jedem Colosegment gefordert. Es kann zu einer sehr variablen Ausprägung der pathologischen Befunde an sämtlichen Darmabschnitten kommen. Frühe Veränderungen gehen mit fokalen, uncharakteristischen Ansammlungen von Leukozyten im Schleimhautstroma einher. Bei voll ausgeprägtem Krankheitsbild zeigt sich eine diskontinuierliche Entzündung mit transmural reichenden Entzündungsinfiltraten. Weiterhin können follikelartige lymphoide Aggregate, die sich über alle Darmwandschichten verteilen, gefunden werden [1].

Als wichtigstes Differenzierungsmerkmal zur Abgrenzung gegenüber der Colitis ulcerosa werden neben dem diskontinuierlichen Verlauf die Epitheloidzellgranulome in der Lamina Propria angesehen. Bei den Granulomen handelt es sich um eine fokale Ansammlung transformierter Makrophagen (>5 Zellen) mit oder ohne mehrkernigen Riesenzellen [35]. Die Abb. 1-3 zeigt die typischen histologischen Veränderungen, die während der Erkrankung auftreten können. Allerdings zeigen nur ca. 20-50% der Patienten einen positiven Granulomnachweis, wobei die Wahrscheinlichkeit eines Nachweises in Resektaten deutlich über der in Biopstaten liegt [31].

- diskontinuierliche Störung der Krypten-/Villusarchitektur, Kriptenatrophie
- diskontinuierliche, fokale/fleckförmige Entzündung mit einem vermehrten Infiltrat aus Lymphozyten und Plasmazellen
- Plasmozytose im basalen Schleimhautstroma
- epitheloidzellige Granulome
- Panethzell-Metaplasien distal der rechten Kolonflexur
- fokale Reduktion des Muzingehalts und/oder der Anzahl von Becherzellen, Präservierung von Muzin im Randbereich von Ulzerationen/Erosionen.

Abb. 1-2: Histologische Veränderungen der Darmschleimhaut bei Morbus Crohn [31]

1.8 Differentialdiagnose

Um einen MC zu diagnostizieren, müssen neben entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere der Yersinienenteritis, auch eine Colitis ulcerosa mit Backwash-Ileitis ausgeschlossen werden. Differentialdiagnostisch muss auch das Vorliegen medikamentös bedingter Enteritiden besonders nach NSAR und Zytostatikaeinnahme, sowie nach Strahlenexposition in Betracht gezogen werden. Die Diagnose einer mikroskopischen Kolitis kann nur durch den Pathologen erfolgen. Bei akut auftretenden Beschwerden muss eine Appendizitis ausgeschlossen werden. Weiterhin müssen neoplastische Veränderungen vom MC abgegrenzt werden [72].

1.9 Therapie

Bei der Therapie des Morbus Crohn gibt es keine kausale Therapiemöglichkeit, da die Pathogenese der Erkrankung nicht bekannt ist [72].

Ziel ist es, entsprechend dem vorliegenden Stadium, dem Befallsmuster und insbesondere der bestehenden Aktivität der Erkrankung durch eine komplexe und angepasste medikamentöse Therapie, Ernährungsführung und psychologische Begleitung die klinische Symptomatik möglichst langfristig zu verbessern, die Entzündungsaktivität zu mindern und die Lebensqualität der Patienten zu erhöhen.

Zur Bestimmung der klinischen Aktivität können unter anderem der CDAI nach Best oder die vereinfachte Form nach Harvey Bradshaw herangezogen werden.

Ergänzt wird die Therapieplanung durch die Erfassung der Prognose, Krankheitsaktivität, die unterschiedlichen Befallsmuster, extraintestinale Manifestationen und auch langfristiger Nebenwirkungen der Medikamente [31].

Gesunde und sportliche Lebensweise tragen durch Stärkung des Immunsystems zur Verbesserung des Krankheitsverlaufes bei. Negative psychosoziale Faktoren haben sich als schädlich erwiesen ([5]; [31]). Der Zigarettenkonsum erhöht das Risiko eines klinischen Rezidivs und eines komplikationsreichen Verlaufes. Patienten die länger als 1 Jahr mit dem Rauchen aufhörten, zeigten einen günstigeren Verlauf als die Patienten mit fortgesetztem Nikotinkonsum ([13]; [48]).

Die Therapie der leichten bis mäßig schweren Schübe wird von der Entzündungslokalisation beeinflusst. Bei ileocökalem und Colon descendens Befall kann Budesonid verwendet werden [57]. Im gesamten Kolon, aber mit geringerer Wirksamkeit, wirken Mesalazin und Sulfasalazin [29]. Systemische Glukokortikoide sind bei rezidivierenden Verläufen und proximalem Befall zu applizieren [43].

Zusätzlich kann die Verwendung von Purinanaloga (Azathioprin oder 6-MP) oder eines TNF-alpha Antikörpers diskutiert werden [31].

Zum Remissionserhalt wurden Glucokorticoide in niedriger Dosierung und Mesalazin verabreicht.

Nach Remissionsinduktion sollten allerdings die Corticosteroide schnell ausgeschlichen werden und überlappend mit einer immunsuppressiven Therapie bei wiederholten Schüben begonnen werden [75]. Bei chronisch aktivem MC mit kompliziertem Verlauf kommen Azathioprin und seine Metabolite über zum Teil mehrere Jahre zum Einsatz.

Die Umstellung auf MTX wird nach Therapieversagen empfohlen [31].

Eine persistierend hohe Krankheitsaktivität unter Steroiden und Azathioprin erfordert den Einsatz von monoklonalen TNF-alpha Antikörpern [65].

Für den Erhalt einer operativ induzierten Remission wird postoperativ die Behandlung mit 5-ASA über zwei Jahre empfohlen [14].

Mesalazin wird eine Verminderung der postoperativen Rezidivrate attestiert.

Patienten mit komplexem Krankheitsverlauf sollten Azathioprin erhalten [20]. Der fistulierende MC sollte antibiotisch mit Metronidazol und ggf. mit Ciprofloxacin abgeschirmt werden, allerdings nicht länger als drei Monate [44]. Bei chronischem Verlauf kommt Azathioprin zum Einsatz, da es einen positiven Einfluss auf den Fistelverschluss hat [59].

Nicht ausreichende Wirkung erfordert eine Infliximab Therapie.

Chirurgische Eingriffe kommen bei therapierefraktären Situationen, spezifischen Komplikationen oder malignen Transformationen zum Einsatz.

Indikationen für Darmresektionen sind Stenosen, Fisteln, Abszesse und Perforationen.

Im Laufe der Erkrankung werden 70-80% der Patienten operiert [63].

Die Rezidivrate für einen zweiten Eingriff liegt bei 33-82%. Mehrere chirurgische Eingriffe sind bei 22-33% nötig.

Im Gegensatz zur Colitis Ulcerosa ist die chirurgische Sanierung nie eine Heilungsoption [40]. Bei Befall von Ösophagus, Magen oder Duodenum gelten die gleichen Therapieprinzipien wie beim Dickdarbefall.

Es werden systemische Glukokortikoide, Immunsuppressiva und Antikörper in Kombination mit Protonenpumpenhemmern verwendet [31].

Eine entsprechende endoskopische und chirurgische Behandlung von Komplikationen ist ebenso möglich. Auch der frühzeitige Einsatz von TNF- alpha Antikörpern ist zu erwägen. Insgesamt handelt es sich bei der Therapie des MC um eine individualisierte stadienadaptierte Therapie, die sich nach der Aktivität, der Lokalisation und den Komplikationen richtet.

2. Ziel und Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Einordnung des Stellenwertes der Doppelballon-Enteroskopie in den diagnostischen Algorithmus bei bekanntem Morbus Crohn und bei Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Crohns.

Hierzu wird der diagnostische Mehrwert der DBE im Vergleich zu routinemäßig durchgeführten Untersuchungsmethoden analysiert.

Eingang in die Analyse finden sowohl die Befunde der ÖGD, der Koloskopie und der Sonographie als auch der klinische Aktivitätsindex CDAI.

3. Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv und CDAI nach Best

In der vorliegenden Arbeit wurden die Krankenunterlagen von 49 Patienten ausgewertet, welche im Zeitraum von Mai 2004 bis September 2007 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Otto-von-Guericke-Universität betreut wurden.

Alle 49 Patienten wurden bei Verdacht auf das Vorliegen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ergänzend zur Routinediagnostik bestehend aus ÖGD, Koloskopie und Sonografie auch mittels DBE untersucht.

Es wurden alle Patienten in die retrospektive Analyse einbezogen, bei denen das Vorliegen eines MC bekannt war und im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik eine DBE durchgeführt wurde, und jene bei denen der klinische Verdacht auf das Vorliegen eines isolierten MC des Dünndarms bestand. Anamnestische Hinweise für eine chronisch entzündliche Darmerkrankung und Indikation zu einer Durchführung der DBE gaben die folgenden Symptome:

- Durchfall >6 Wochen
- abdominelle Schmerzen
- Gewichtsverlust und allgemeines Krankheitsgefühl
- Fieber
- Fistelbildung

Hinweise auf einen akuten Schub bei bekanntem Morbus Crohn gaben die folgenden Kriterien:

- CDAI >150 Punkte
- sonografische Wanddickenzunahme >5 mm
- Zunahme der Stuhlfrequenz und rezidivierende abdominelle Schmerzen
- Fisteln
- extraintestinale Symptome
- suspekta Befunde in der Radiologie wie z.B. Verdickung der Darmwand, Ulzeration, Fisteln, Abszesse und Faltenrelief – gesichert durch Röntgen nach Sellink, MRT und CT

Initial erfolgte die Erhebung der Anamnese, die klinische Untersuchung und die Erfassung des CDAI nach Best.

Dieser Aktivitätsindex wurde im Rahmen der amerikanischen Studie *National Cooperative Crohns Disease Study – NCCDS* – entwickelt ([7]; [34]).

Ziel war es, ein „Werkzeug“ zur klinischen Verlaufsbeurteilung zu schaffen.

Der CDAI erfasst überwiegend subjektive Symptome und einige klinisch erhobene Daten.

Ein akuter Schub wird bei Verwendung des CDAI bei einer Punktzahl von >150 definiert. Die eingeschlossenen Kriterien des CDAI sind in Abb. 3-1 aufgeführt.

Anschließend wurde eine hochauflösende transabdominelle Sonographie zur Identifikation entzündlicher Dünn- und Dickdarmsegmente sowie Abszesse und Stenosen durchgeführt, zudem erfolgte routinemäßig die Durchführung einer ÖGD, Ileokoloskopie mit Entnahme von Kolonstufenbiopsien und Biopsien des terminalen Ileums. Zur Komplettierung des Stagings erfolgte zur Beurteilung des Dünndarms die Durchführung einer Doppelballon-Enteroskopie.

Aktivitätsindex Morbus Crohn (nach Best)

CDAI

Die Variablen 1 – 8 werden
entsprechend den Angaben erfasst
und mit den Gewichtungsfaktoren multipliziert.

1	Anzahl der ungeformten Stühle in der letzten Woche	<input type="text"/>	x 2 =
2	Grad der Bauchschmerzen (Summe über eine Woche)	<input type="text"/>	x 5 =
3	Allgemeinbefinden (Summe über eine Woche)	<input type="text"/>	x 7 =
4	Andere mit Morbus Crohn assoziierte Symptome (Zutreffendes bitte ankreuzen)		
	<input type="checkbox"/> Iritis	<input type="checkbox"/> Gelenkschmerzen	
	<input type="checkbox"/> Uveitis	<input type="checkbox"/> Arthritis	
	<input type="checkbox"/> Erythema nodosum	<input type="checkbox"/> Analfissur	
	<input type="checkbox"/> Pyoderma gangraenosum	<input type="checkbox"/> -fisteln	
	<input type="checkbox"/> Stomatitis aphthosa	<input type="checkbox"/> -abszesse	
	<input type="checkbox"/> Temperaturen über 37,5°C in der letzten Woche	<input type="checkbox"/> andere Fisteln	Anzahl der zutreffenden Punkte
			<input type="text"/> x 20 =
5	Symptomatische Durchfallbehandlung	wenn ja <input type="checkbox"/>	1 x 30 =
6	Existenz im Abdomen 0 = nein 2 = fraglich 5 = sicher	<input type="text"/>	x 10 =
7	<input type="text"/> Hämatokrit	Frauen: 42 minus Hkt Männer: 47 minus Hkt (Vorzeichen beachten)	<input type="text"/> x 6 =
8	<input type="text"/> Gewicht (kg)	$1 - \frac{\text{Gewicht}}{\text{Standardgewicht}}$	
	<input type="text"/> Standardgewicht (kg)	(Vorzeichen beachten)	<input type="text"/> x 100 =

Summe CDAI-Wert

Auswertung:
Summe ≤ 150 = ruhende Erkrankung
Summe > 150 = aktive Erkrankung

Abb. 3-1: CDAI-Kriterien

3.2 Erfasste Daten

Als Datenquelle aus den Krankenakten dienten Anamnese und Befunderhebungsbogen, dokumentierte Untersuchungsergebnisse, Labordaten und Arztbriefe.

Nachfolgend werden die erfassten Daten dargestellt.

Gesamtzahl aller Patienten: 49

weiblich: 22

männlich: 27

- Name: Initialen Vor- und Zuname

- Geschlecht: männlich/weiblich

- **CDAI nach Best:**
 - 0-150 Punkte
 - 150 bis 300 Punkte
 - >300 Punkte
 - kein CDAI erhoben

- **sonographische Untersuchung** – Wanddickenzunahme des terminalen Ileums/Colons in Millimeter:
 - 3-5 mm
 - 6-10 mm
 - > 10 mm; kein Befund
 - keine Wanddickenzunahme

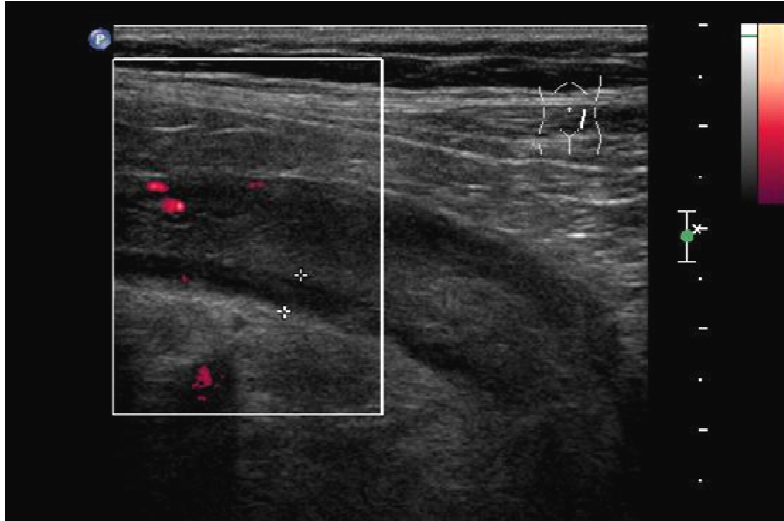


Abb. 3-2: Verdickte, echoarme und hypervaskularisierte Darmwand (Colon sigmoideum) sonographisch (Funktionsabteilung der Otto-von-Guericke Universität Magdeburg)

- **Ösophagogastroduodenoskopiefunde:**
 - entzündliche Veränderungen
 - histologisch Morbus Crohn nachgewiesen
 - unauffälliger Befund

- **Ileokoloskopiefunde:**
 - makroskopisch Morbus Crohn induzierte Veränderungen
 - histologisch Morbus Crohn nachgewiesen
 - kein Hinweis auf Morbus Crohn

- **Doppelballon-Enteroskopie-Befunde:**
 - Route: anal/oral
 - Untersuchungstiefe in Zentimeter: 0-100; 100-200; 200-300; > 300;
 - Untersuchungsdauer in Minuten: 0-30; 30-50; 50-60; > 60

- **Makroskopische Befunde:**
 - Morbus Crohn induzierte Veränderungen: aphtoide Veränderungen, längliche, fissurale Ulzerationen/Erosionen, floride Entzündungen, entzündliche Adhäsionen und Stenosen durch Fibrosierung, Fisteln, Lymphangieektasien
 - Kein Hinweis auf Morbus Crohn: Pathologien anderer Entitäten zuzuordnen
 - Keine Aussage vorhanden

– **Histologische Befunde:**

- Hinweis auf Morbus Crohn: akute Entzündung: diskontinuierliche fokale, fleckförmige Entzündung mit vermehrten Infiltraten aus Lymphozyten und Plasmazellen
- akute Entzündung mit Ulzera und Läsionen: diskontinuierliche Störung der Krypten, Villusarchitektur, Kryptenatrophie Abb. 3-3
- Chronisch-granulomatöse Entzündung: Epitheloidzellgranulome, Plasmazytose
- Kein Hinweis auf Morbus Crohn: kein Nachweis von Pathologien vorhanden; evtl. Probeentnahmen aus Randgebieten



Abb. 3-3: Kryptenatrophie des Colon descendens histologisch, Hämalaun-Eosin Färbung, Vergrößerung: 300:1 (Pathologie der Otto- von- Guericke-Universität Magdeburg)

- **Einteilung der Patienten:**
 - bekannter Morbus Crohn – z.Z. in Remission
 - bekannter Morbus Crohn – z.Z. aktiv
 - Neu diagnostizierter Morbus Crohn
 - Kein Morbus Crohn nachgewiesen
 - Morbus Crohn nach Anamnese und Klinik

Die Ergebnisse der Befunde sind in den Tabellen 0-1 bis 0-6 dargestellt.

3.3 Doppelballon-Enteroskopie (DBE)

Technik und praktische Durchführung

Das Doppelballon-Enteroskop besteht aus einem 200 cm langen Endoskop und einem 140 cm langen Overtube. ([56]; [18])

Endoskop und Overtube sind am vorderen Ende mit einem aus Latex bestehenden Ballon ausgestattet, der mit Luft gefüllt werden kann [46].

Nach dem Einführen des Endoskopes in den Dünndarm wird der Ballon an der Endoskopspitze blockiert und die Position damit fixiert [76].

Mit deblockiertem Ballon wird der Übertubus nachgeführt, bis er die Endoskopspitze erreicht.

Dann werden beide Ballon-Systeme blockiert und das Gesamtsystem langsam zurückgezogen.

Dies führt zu einer ziehharmonikaartigen Auffädung des Dünndarmes auf den Übertubus.

Danach bleibt der Ballon am Overtube blockiert, der Ballon am Endoskop wird freigegeben und das Endoskop kann wieder um 40 cm weiter nach vorne geschoben werden [23].

Nach gleichem Prinzip – in umgekehrter Reihenfolge – wird der Dünndarm im Rückzug vom Übertubus freigegeben [56].

Das Verfahren wird derzeit nur unter stationären Bedingungen durchgeführt, wegen des hohen apparativen, technischen und personellen Aufwands. Zudem ist die Erfassung evtl. Komplikationen (Blutung, Perforation, Pankreatitis) empfehlenswert ([55]; [76]).

In der Regel ist eine Röntgendurchleuchtungs-Zeit zur Überprüfung der Endoskopieposition von 1-2 Minuten erforderlich [50].

Der Gerätetyp bei diesen Untersuchung war ein Fuji EN-450 T5/20; EPX-4400 processor; Fuji Saitama; Japan.

3.4 Statistische Untersuchungen

Die Daten der retrospektiven Analyse wurden in Excel Tabellen aufgearbeitet.

Zur Beschreibung einiger Datenmengen wurde das arithmetische Mittel, Spannweite und die Standardabweichung angegeben.

Für die Untersuchung der CDAI Mittelwerte von Männern und Frauen wurde der Welch-Test (modifizierter, robuster t-Test) für 2 unabhängige Stichproben durchgeführt.

Zuvor wurde mittels SPSS die zweiseitige asymptotische Signifikanz getestet. Da $p > 0,05$ wird von einer Normalverteilung der CDAI Werte ausgegangen.

Es wurde für den Welch-Test eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,01 gewählt und der zweiseitige Test durchgeführt.

Ansonsten wurde wegen überwiegend nominaler Daten und geringer Datenmengen absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Die Patienten (n=49) wurden in einem Zeitraum von Mai 2004 bis September 2007 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg behandelt. Zunächst werden in der Tab. 4-1 und Abb. 4-1 die Alters- und Geschlechtsverteilung der untersuchten Patienten dargestellt.

Gesamtzahl aller Patienten: 49
 weiblich: 22
 männlich: 27

Tab. 4-1: Altersverteilung der Patientengruppe

Alter in Jahren	0-30	31-50	51-70
männlich	5	14	8
weiblich	5	12	5

Das Durchschnittsalter der untersuchten Patienten betrug 43,7 (Range: 17-79, SD: $\pm 14,9$), dabei lag das Durchschnittsalter bei den Männern bei 43,3 und bei den Frauen bei 44,3 Jahren.

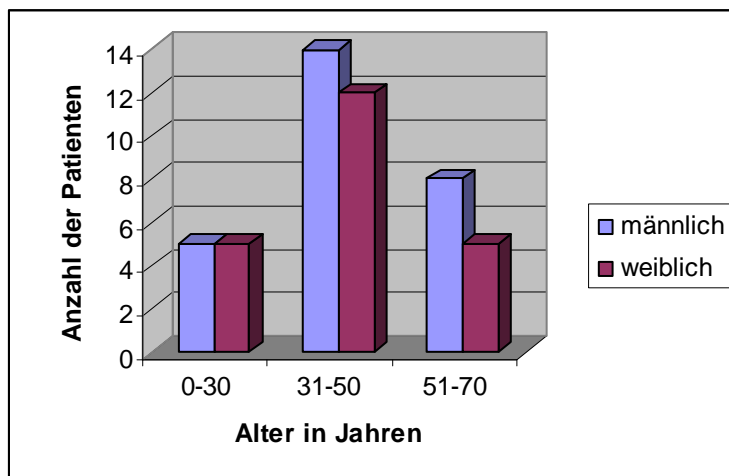


Abb. 4-1: Altersverteilung der Gesamtzahl der Patienten nach Geschlecht

49 Patienten, bei denen das Vorliegen eines MC bekannt war (n=23) und jene mit klinischem Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Crohn des Dünndarms (n=26), wurden im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik einer DBE zugeführt, wie in Kapitel 3.1 beschrieben. Es wurden 57 DBE-Untersuchungen durchgeführt (15 Intubationen von anal und 42 Intubationen von oral), wobei acht Patienten doppelt untersucht wurden (sieben Patienten wurden von oral und anal und ein Patient zweimal von oral untersucht). Der Zugangsweg wurde entsprechend des Beschwerdebildes und der Routinediagnostik gewählt. Trotz entsprechender Sedierung mit Propofol ist bei drei Patienten die DBE wegen Unruhe und mangelnder Compliance abgebrochen worden.

Bei diesen Patienten fand im Anschluss eine Videokapselendoskopie statt. Es wurden bei der DBE keine Majorkomplikationen im Sinne einer Perforation registriert.

4.2 Vergleich CDAI nach Best und DBE

Der CDAI wurde von 37 Patienten bestimmt, die Verteilung zeigt Tab. 4-2 und Tab. 4-3. Von den 12 Patienten ohne CDAI hatten vier Patienten keinen Morbus Crohn und von acht Patienten wurde der CDAI in den Krankenakten nicht registriert.

Der CDAI Mittelwert bei den Patienten betrug 186,2 (Range: 53-407; SD: $\pm 96,78$). Bei den Frauen ergab sich ein CDAI Mittelwert von 203,07 (Range: 75,6-304,6; SD: $\pm 65,37$) und bei den Männern vom 175,9 (Range: 53-407,2; SD: $\pm 110,39$). Mit Hilfe des modifizierten robusten t-Tests (Welch-Test) wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den CDAI Mittelwerten von Männern und Frauen beobachtet. ($t(35)=0,962$)

Tab. 4-2: Anzahl der Patienten – eingestuft nach CDAI

CDAI Score-Schweregrad	Anzahl der Patienten	m/w
bis 150	14	12/2
> 150	16	5/11
> 300	7	6/1
kein CDAI	12	4/8

Tab. 4-3: Erfassung morphologischer und histologischer DBE Befunde bei MC-Patienten in unterschiedlichen CDAI-Stadien

		Anzahl Patienten	DBE Makroskopisch			DBE Histologisch		
			positiv	negativ	ohne Aussage	positiv	negativ	ohne Aussage
CDAI 0-150	bekannter MC aktive Phase	2	1	1			1	1
	bekannter MC in Remission	3	1	2		1	1	1
	neu diagnostizierter MC	6	4	2		4	2	
	MC nach Anamnese und Klinik	3	3				3	
CDAI 150-300	bekannter MC aktive Phase	11	8	2	1	5	5	1
	bekannter MC in Remission							
	neu diagnostizierter MC	3	3			3		
	MC nach Anamnese und Klinik	2	2				2	
CDAI >300	bekannter MC aktive Phase	5	4	1		4	1	
	bekannter MC in Remission							
	neu diagnostizierter MC	2	1	1		1	1	
	MC nach Anamnese und Klinik							

Unter Berücksichtigung der CDAI-Werte in Bezug auf die makroskopischen Befunde der DBE zeigte sich bei einem CDAI von 0-150, dass 64% (n=9) endoskopische Veränderungen – im Sinne eines Morbus Crohn – aufwiesen (Abb. 4-2). Bei fünf Patienten (55%) aus dieser Gruppe konnte die Diagnose zusätzlich histologisch gesichert werden. Aus dieser Gruppe wurde bei vier Patienten ein Morbus Crohn neu diagnostiziert und ein Patient befand sich klinisch in der Remissionsphase der Erkrankung.

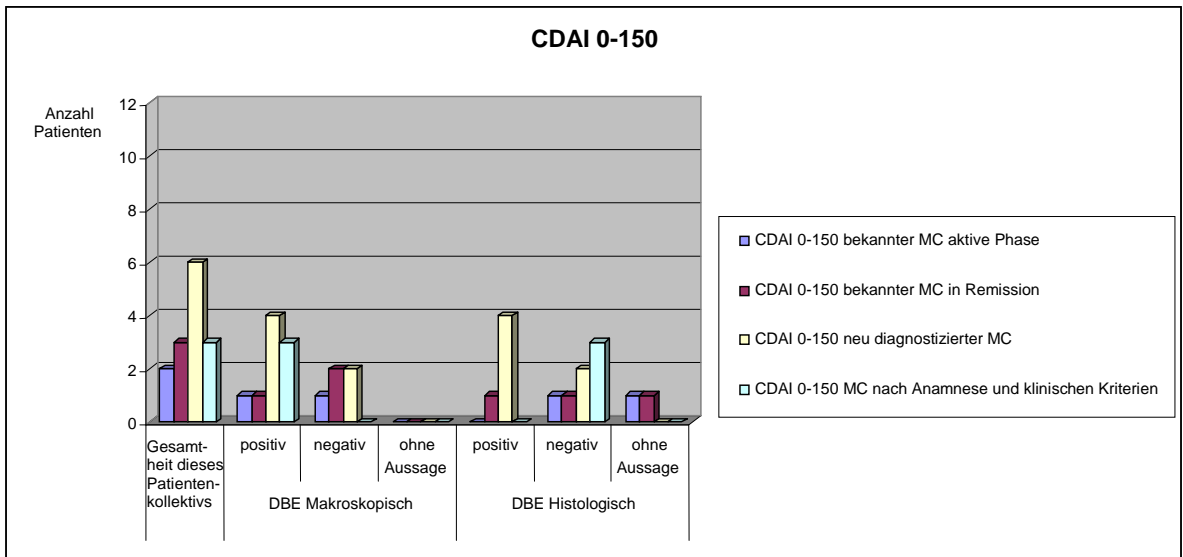


Abb. 4-2: Verteilung makroskopischer und histologischer DBE Befunde bei einem CDAI 0-150 bei 14 Patienten

81% (n=13) der Patienten mit CDAI-Werten von 150-300 hatten endoskopische Veränderungen, 61% (n=8) dieser Probanden zeigten histopathologische Veränderungen (Abb.4-3). Bei dieser Gruppe befanden sich fünf Patienten in der aktiven Phase des Morbus Crohn, bei drei Patienten wurde ein Morbus Crohn neu diagnostiziert.

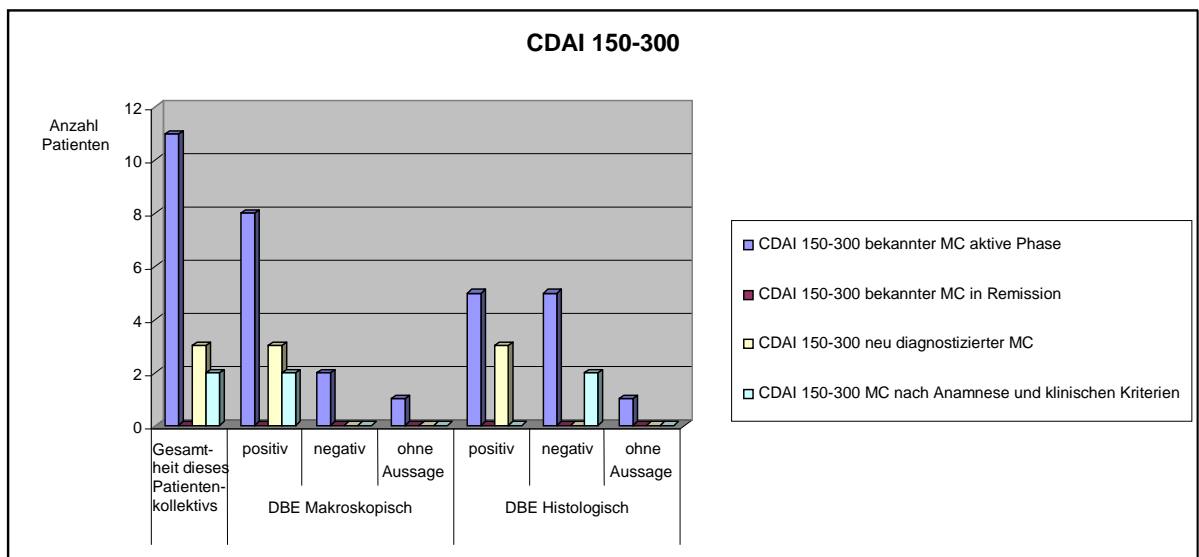


Abb. 4-3: Verteilung makroskopischer und histologischer DBE Befunde bei einem CDAI 150-300 bei 16 Patienten

Bei einem CDAI von >300 wiesen 71% (n=5) der Erkrankten makroskopische und histologische Veränderungen auf (Abb. 4-4). Vier Patienten aus dieser Gruppe befanden sich in der aktiven Phase der Erkrankung, bei einem wurde Morbus Crohn neu diagnostiziert.

75% (n=12) der Patienten mit CDAI-Werten >150 wiesen makroskopische Veränderungen auf. Diese Patienten befanden sich in aktiver Phase bei bekanntem Morbus Crohn.

Bei dieser Patientenklientel zeigten 56% (n=9) histopathologische Veränderungen.

Zwei Patienten (14%) mit CDAI Werten <150 befanden sich in der aktiven Phase bei bekanntem Morbus Crohn.

Von den Patienten mit einem neu diagnostizierten Morbus Crohn und einem CDAI >150 wiesen 80% (n=4) makroskopische und histologische Veränderungen auf. Aus diesen Ergebnissen resultierte, dass hohe CDAI-Werte >150 mit makroskopischen und histologischen MC induzierten Veränderungen einhergehen.

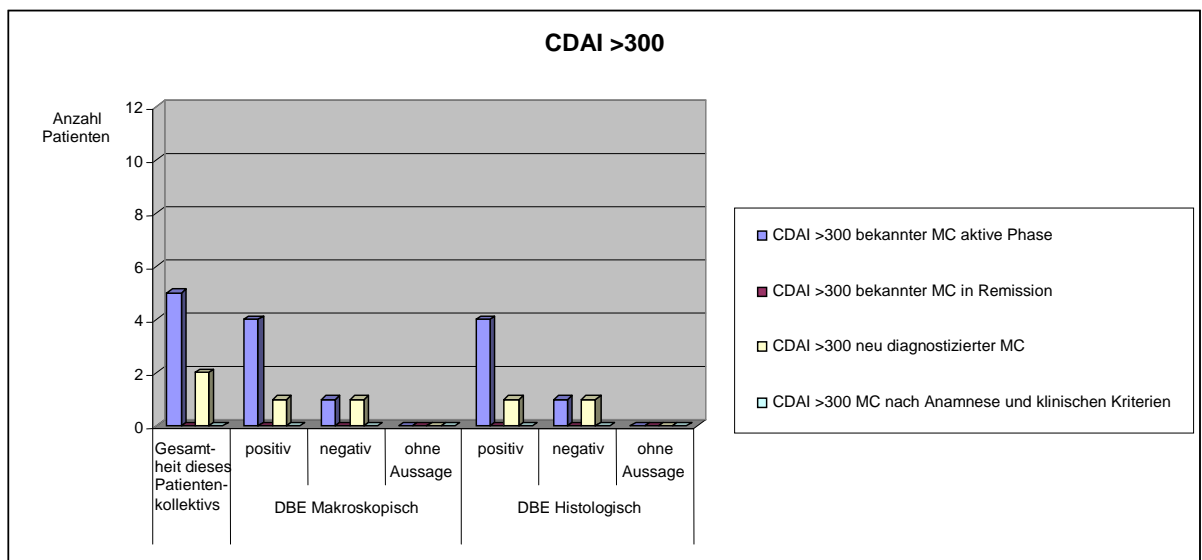


Abb. 4-4: Darstellung makroskopischer und histologischer DBE Befunde bei einem CDAI >300 bei 7 Patienten

4.3 Untersuchungszeit und Untersuchungstiefe

Zunächst wird in der Tab. 4-4 die Untersuchungsdauer und die Untersuchungstiefe der 57 DBE Untersuchungen dargestellt.

Tab. 4-4: Untersuchungszeit und Untersuchungstiefe der DBE

		Untersuchungsdauer [min]			
		0-30	30-50	50-60	>60
Untersuchungstiefe [cm]	0-100	4	7	4	1
	100-200	5	8	0	5
	200-300	1	8	3	8
	>300	0	0	1	2

Die Zeitspanne lag zwischen 20 und 95 min, wobei die durchschnittliche Untersuchungszeit 56 min betrug. Die einzelnen Zeitangaben wurden nicht exakt gemessen sondern schätzungsweise angegeben. Die Untersuchungstiefen variieren durch die Wahl des Zugangsweges hierbei zeigt sich, dass durch den oralen Zugangsweg höhere Eindringtiefen erreicht werden. Bei der Untersuchungsdauer gibt es allerdings keinen Unterschied zwischen den Zugangswegen. Der Zugangsweg wurde danach gewählt, wo die Läsionen nach dem Beschwerdebild und der Routinediagnostik vermutet wurden.

In den letzten sechs Monaten des untersuchten Zeitraumes wurden kürzere Untersuchungszeiten (durchschnittlich 43 min.) bei hoher Eindringtiefe registriert.

Eine zeitliche Abhängigkeit zwischen der Eindringtiefe und der Untersuchungsdauer ließ sich nicht ableiten, da auch bei Eindringtiefen >200 cm die Untersuchungsdauer 16-mal zwischen 30 und 50 min lag. 23-mal konnte der Darm bis 300 cm intubiert werden (Tab. 4-5).

Von den 57 DBE's bei 49 Morbus Crohn Patienten mussten drei Untersuchungen abgebrochen werden, wegen einer nicht ausreichenden Beurteilungsmöglichkeit des Darmes durch Verunreinigungen bzw. wegen ungenügender Toleranz seitens des Patienten.

Tab. 4-5: Erreichte Untersuchungstiefe mittels DBE von anal/oral bei 57 Untersuchungen

Erreichte Untersuchungstiefe	Anzahl der Untersuchungen anal/oral	
bis 100 cm	16	11/5
bis 200 cm	18	4/14
bis 300 cm	20	0/20
> 300 cm	3	0/3

4.4 Doppelballon-Enteroskopie Befunde

Bei 57 DBE Untersuchungen wurden 46 histologische Befunde erhoben (Tab. 4-6). Bei unauffälligen makroskopischen Befunden wurde teilweise auf Probenentnahmen verzichtet. Andere Proben konnten durch Verunreinigung oder zu geringer Mengen nicht aufgearbeitet werden. Tab. 4-7 fasst die histologische Befundung der Mukosabiopsien von den DBE Untersuchungen zusammen. Die histologische Einordnung der Entzündungsaktivität orientiert sich am Umfang der Gewebeeinfiltration durch neutrophile Granulozyten und die damit verbundene Störung des Darmepithels mit Ausbildung von Kryptenabzessen sowie ulzerösen und erosiven Schäden. Bei chronischen Entzündungen waren eine gesteigerte Anzahl von mononukleären Zellen der Lamina Propria, mittleren und basalen Schleimhautabschnitten sowie Granulome nachweisbar.

Tab. 4-6: Histologische Befunde bei der Doppelballon-Enteroskopie

Anzahl DBE's	57
Anzahl histologischer Befunde	46
Anzahl positiver Befunde	21
Anzahl unauffälliger Befunde	25
<u>Lokalisation positiver Befunde</u>	
Ileum	13
Jejunum	9
Kolon	3
Magen	1

Die Differenz entsteht durch „Mehrfachbefall“ einiger Patienten.

Tab. 4-7: Histologische Merkmale bei der DBE

Akute Entzündungen	14
Akute Entzündungen mit Ulzera und Läsionen	7
Chronisch granulomatöse Entzündung	5

Bei den 57 DBE Untersuchungen wurden bei 61% (n=35) makroskopische Veränderungen mit dem Verdacht auf einen Morbus Crohn detektiert. Makroskopische Veränderungen im Sinne eines Morbus Crohn werden in Tab. 4-8 aufgeführt.

Tab. 4-8: Makroskopische Befunde bei der DBE

Anzahl makroskopischer Befunde	57
Anzahl Befunde vereinbar mit Morbus Crohn ind. Veränd.	35
<i>Veränderungen</i>	
Ulzerationen/Erosionen	21
Aphtoide Läsionen	4
Floride Entzündung	21
Lymphangieektasien	2
Adhäsionen	3
Stenosen	10
Fisteln	6
Unauffällige Befunde	19
Abbruch ohne Aussage	3

Von 35 Patienten die makroskopische Veränderungen im Sinne eines Morbus Crohns zeigten, wiesen 60% (n=21) histologische Pathologien auf.

Die häufigsten Lokalisationen befanden sich im Ileum und Jejunum. Ein Patient wies eine akute Entzündung im Jejunum und Ileum auf.

Ein weiterer Patient zeigte eine chronisch granulierende Entzündung im Jejunum und akute entzündliche Veränderungen im Kolon.

Bei einem anderen Patienten konnten akute entzündliche Veränderungen mit Ulzerationen und Läsionen im Jejunum und Ileum detektiert werden.

Ein Erkrankter hatte eine chronisch granulomatöse Entzündung im Jejunum und Ileum (DBE von oral und anal durchgeführt).

Ein Patient zeigte akute entzündliche Veränderungen im Jejunum und zusätzlich akute entzündliche Veränderungen mit Ulzerationen und Läsionen im Ileum.

Bei 17 Patienten konnte ein Dünndarmbefall nachgewiesen werden.

4.5 Einteilung der Patienten und DBE Befunde

Untersucht wurden alle Patienten, die anamnestische und klinische Hinweise für Morbus Crohn boten, sowie bekannte Morbus Crohn Patienten mit kompliziertem Verlauf bei akuten Beschwerden.

Die Einteilung der Patienten erfolgte im Anschluss an die durchgeführten Untersuchungen nach Sichtung aller Befunde (Tab.4-9). Bei Patienten mit Morbus Crohn nach Anamnese und Klinik konnten die durchgeführten Untersuchungen keine eindeutigen Hinweise für einen Morbus Crohn belegen, allerdings auch nicht ausschließen. Diese Patienten wurden nach Ausschluss der Differentialdiagnosen als Morbus Crohn Patienten nach Anamnese und Klinik eingestuft. Tab. 4-10 erläutert die Stratifizierung der Patienten nach Krankheitsaktivität und Diagnose sowie die dazugehörigen DBE Befunde.

Tab. 4-9: Stratifizierung der Patienten nach Krankheitsaktivität und Diagnose

Bekannter Morbus Crohn zur Zeit in Remission	3 Patienten
Bekannter Morbus Crohn zur Zeit aktiv	20 Patienten
Neu diagnostizierter Morbus Crohn	13 Patienten
Kein Morbus Crohn nachgewiesen	4 Patienten
Morbus Crohn nach Anamnese und Klinik	9 Patienten

Tab. 4-10: Stratifizierung der Patienten nach Krankheitsaktivität/Diagnose und DBE-Befunde

	Anzahl Patienten	DBE Makroskopisch			DBE Histologisch		
		positiv	negativ	ohne Aussage	positiv	negativ	ohne Aussage
bekannter MC aktive Phase	20	15	4	1	9	9	2
bekannter MC in Remission	3	1	2		1	1	1
neu diagnostizierter MC	13	9	3	1	8	4	1
MC nach Anamnese und Klinik	9	6	3			6	3
kein MC nachgewiesen	4		4			3	1

Von 13 Patienten mit neu diagnostiziertem MC zeigten 69% (n=9) makroskopische Veränderungen in der DBE, von diesen hatten 89% (n=8) eindeutige histologische Veränderungen (Tab. 4-10). Die histologischen Auffälligkeiten befanden sich bei drei Patienten im Jejunum, bei vier Patienten im Ileum, wobei zwei Patienten einen gleichzeitigen Befall von Ileum und Jejunum aufwiesen. Ein Patient zeigte histologische MC induzierte Merkmale im Kolon, ein anderer Patient im Magen.

75% (n=15) der Patienten in aktiver Phase bei bekanntem MC hatten makroskopische Veränderungen, von diesen zeigten sich 60% (n=9) in der histologischen Auswertung positiv. Die Veränderungen waren fünfmal im Ileum, zweimal im Kolon und zweimal im Jejunum lokalisiert, wobei ein Patient einen Befall von Jejunum und Kolon hatte. Bei den Patienten, wo kein MC nachgewiesen wurde oder ein MC nach Klinik und Anamnese anzunehmen ist, waren keine histologischen Veränderungen zu verzeichnen. Allerdings zeigten 66% (n=6) der Patienten mit MC nach Anamnese und Klinik makroskopische Auffälligkeiten in der DBE ohne histologische Bestätigung, evtl. wegen unzureichendem Material der Probenentnahmen oder Biopsien aus Randbezirken.

4.6 Ileokoloskopie und DBE

Die Ileokoloskopiebefunde (Tab. 4-11) verglichen mit denen der DBE ergaben, dass von 20 makroskopischen Veränderungen (vier histologisch gesichert) in der Koloskopie auch 13 positive Befunde (acht histologisch gesichert) in der DBE gesichert werden konnten. Die histologischen Pathologien der DBE befanden sich sechsmal im Ileum und jeweils einmal im Jejunum und Magen.

Von 24 unauffälligen Koloskopien waren auch sieben DBE Untersuchungen unauffällig.

15 Patienten die koloskopisch unauffällig waren, zeigten in der DBE makroskopisch Morbus Crohn induzierte Veränderungen (siebenmal histologisch gesichert). Die histologischen Veränderungen waren dreimal im proximalen Ileum, viermal im Jejunum und einmal im Kolon lokalisiert.

Zwei Patienten zeigten einen gleichzeitigen Befall von Ileum und Jejunum. Eine DBE bei unauffälliger Koloskopie ist bei 62% (n=15) hilfreich, die Diagnose zu sichern. Eine zusätzliche Information bei bekanntem Kolonbefall konnte bei 65% (n=13) nachgewiesen werden.

Tab. 4-11: Ileokoloskopie

Gesamtzahl	44
Andere Zuordnung	24
Makroskopische Morbus Crohn induzierte Veränderungen	20
Histologisch Morbus Crohn nachgewiesen	4

4.7 Ösophagogastroduodenoskopie Befunde

Im Rahmen des Stagings bei Morbus Crohn wurde die empfohlene ÖGD bei 43 von 49 Patienten durchgeführt. Es ließ sich eine Beteiligung des Magens von einem Patienten histologisch sichern. 31 Patienten hatten unspezifische entzündliche Veränderungen (Gastritis, Duodenitis, Ösophagitis).

4.8 Sonographie und DBE

Die Sonographieuntersuchungen wurden im Rahmen des Stagings durchgeführt. Eingehender wurde die Wanddicke des terminalen Ileums und des Colons betrachtet (Tab. 4-12). Daten über Kontrastmittel Darmsonographien liegen unserer Kohorte nicht vor. Es wurden 43 Abdomensonographien durchgeführt.

Tab. 4-12: Sonographische Auswertung bezüglich Veränderungen der Wanddicke terminale Ileum/Colon bei MC-Patienten in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung

		Anzahl Patienten	DBE Makroskopisch			DBE Histologisch		
			positiv	negativ	ohne Aussage	positiv	negativ	ohne Aussage
Sonographie Wanddicke 3-5 mm	bekannter MC aktive Phase	5	3	2		3	2	
	bekannter MC in Remission	1		1			1	
	kein MC nachgewiesen							
	neu diagnostizierter MC	1	1				1	
	MC nach Anamnese und Klinik	4	2	2			2	2
Sonographie Wanddicke 6-10 mm	bekannter MC aktive Phase	8	6	2		4	4	
	kein MC nachgewiesen							
	bekannter MC in Remission	1		1				1
	neu diagnostizierter MC	6	5	1		4	2	
	MC nach Anamnese und Klinik	2	2				2	
Sonographie Wanddicke >10 mm	bekannter MC aktive Phase	1	1				1	
	kein MC nachgewiesen							
	bekannter MC in Remission							
	neu diagnostizierter MC							
	MC nach Anamnese und Klinik							
Sonographie keine Wanddicken- zunahme	bekannter MC aktive Phase	4	3		1	1	1	2
	kein MC nachgewiesen	2		2			2	
	bekannter MC in Remission	1	1			1		
	neu diagnostizierter MC	6	3	2	1	4	1	1
	MC nach Anamnese und Klinik	1	1				1	

Bei der sonographischen Beurteilung der Veränderung der Wanddicke des Darmes ergaben sich im Bereich der Wanddickenzunahme von 3-5mm bei 55% (n=6) der Patienten makroskopische Auffälligkeiten bei der DBE (Tab. 4-12).

50% (n=3) dieser sonographierten Patienten zeigten zusätzlich eindeutige histologische Befunde (Abb. 4-5).

Bei einer Wanddickenzunahme >5mm waren es 78% (n=14) der Patienten, die makroskopische Veränderungen zeigten und 57% (n=8) dieser Patienten wiesen positive Histologien auf (Abb. 4-6; Abb. 4-7).

Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die sonographisch erfasste Zunahme der Wanddicke mit makroskopischen Auffälligkeiten in der DBE einhergeht.

48% (n=14) der sonographisch untersuchten Patienten mit einer manifesten Wanddickenzunahme größer 3 mm befanden sich in der aktiven Phase des Morbus Crohn (Tab. 4-12).

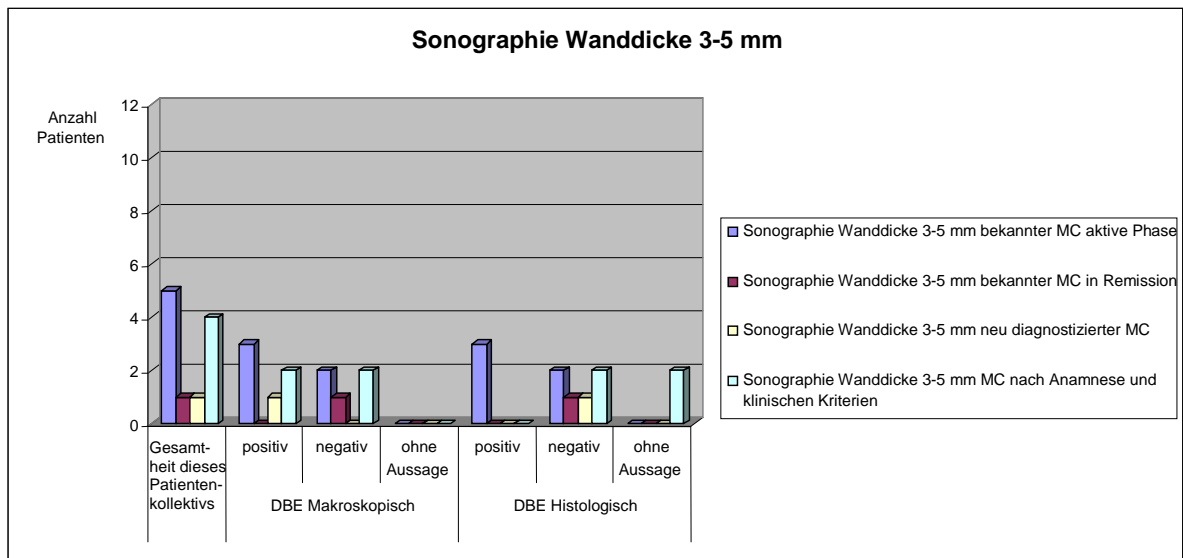


Abb. 4-5: Sonographische Wanddickenzunahme 3-5 mm des Darms (term. Ileum/Colon) und makroskopische/histologische DBE Befunde

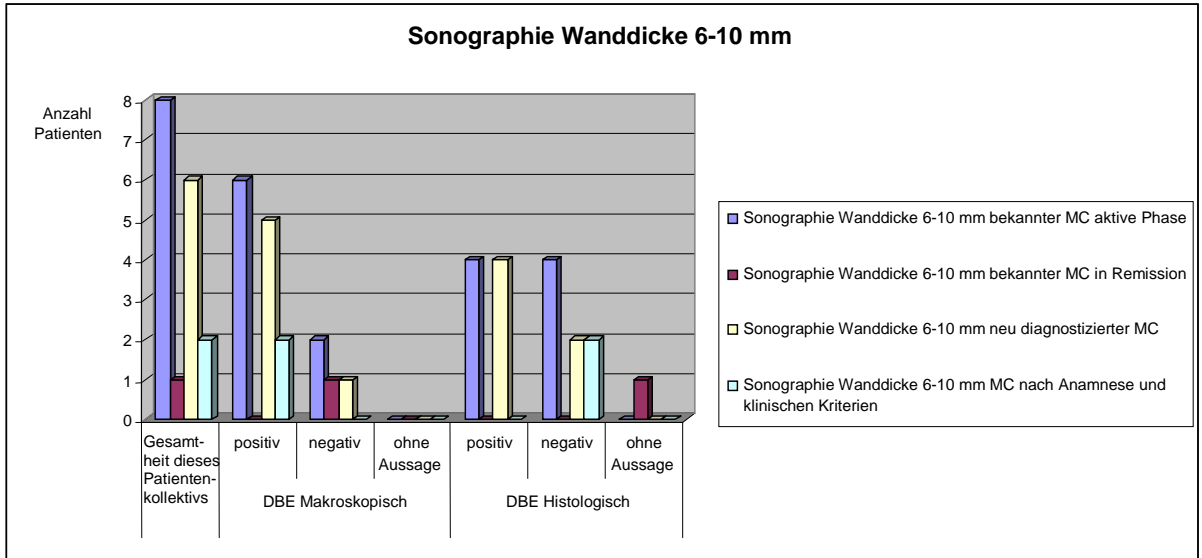


Abb. 4-6: Sonographische Wanddickenzunahme 6-10 mm des Darms (term. Ileum/Colon) und makroskopische/histologische DBE Befunde

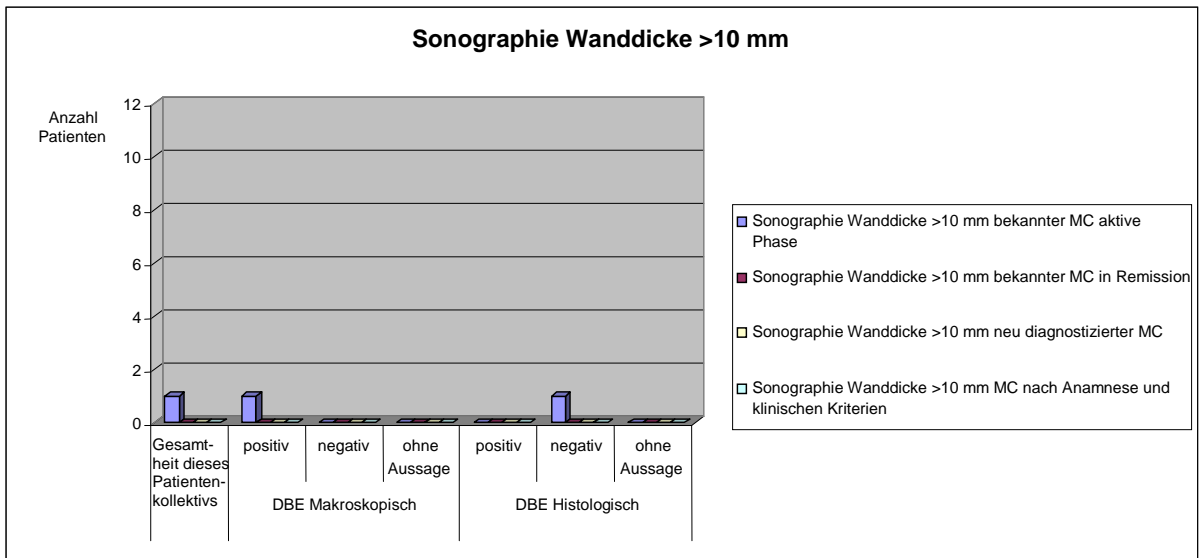


Abb. 4-7: Sonographische Wanddickenzunahme >10mm des Darmes (term. Ileum/Colon) und makroskopische/histologische DBE Befunde

Andere sonographische Befunde ergaben nachfolgend aufgeführte Besonderheiten.

Von sieben diagnostizierten Fisteln wurden vier sonographisch festgestellt, wovon drei mit Hilfe des MRT bzw. CT gesichert werden konnten. Drei perianale Fisteln wurden im MRT entdeckt.

Von neun diagnostizierten Stenosen stellte man acht sonographisch fest, davon zeigten sich sieben im CT/MRT positiv. Eine Stenose konnte nur im MRT sichtbar gemacht werden.

Von zwei Abszessen wurden zwei sonographisch gesichert und einer durch das CT bestätigt.

Vier Konglomerattumore wurden im Ultraschall sichtbar welche im CT/MRT bestätigt wurden.

4.9 Therapeutische Konsequenzen

Nachfolgend werden die therapeutischen Konsequenzen aufgeführt, die sich aus den Befunden ergeben haben:

- **operative oder interventionelle Eingriffe:**
 - 3 Operationen (3 Darmresektionen)
 - 3 Ballon- Dilatationen (während DBE)
- **Einleitung einer Morbus Crohn Therapie:**
 - 13 Patienten
- **Intensivierung der medikamentösen Therapie mittels Immunsuppressiva:**
 - 12 Patienten
- **Schubtherapie:**
 - 6 Patienten
- **Symptomatische Therapie:**
 - 12 Patienten

5. Diskussion

Bei der hier vorgelegten Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Auswertung von prospektiv erhobenen Kennziffern.

Limitation des retrospektiven Studiendesigns ist ein hohes Potential für Störfaktoren und Verzerrungen.

Ausgewählt wurden Patienten verschiedenen Alters und Geschlechts, die sich in unterschiedlichen Stadien der Erkrankung befanden oder den klinischen Hinweis für Morbus Crohn boten, so dass hier eine sehr heterogene Kohorte betrachtet wurde.

Wegen der speziellen Fragestellung und den damit verbundenen geringen Patientenzahlen wurde auf ein homogeneres Patientenkollektiv verzichtet.

Aufgrund des differenten Patientenkollektivs, sowie des primär nicht strikt festgelegten Ablaufs und Beinhaltung der Untersuchungen kam es zu ungleichen Bedingungen im diagnostischen Algorithmus.

Die Kriterien für die Auswertung der Untersuchungsergebnisse wurden nicht im Voraus festgelegt, so dass spezielle Sachverhalte nicht näher betrachtet werden konnten.

Die Untersuchung ergab, dass 15 Patienten, die koloskopisch keinen Hinweis auf MC erbrachten, in der DBE makroskopische Pathologien aufwiesen, sieben von den 15 zeigten eindeutige MC-spezifische Histologien, dabei befanden sich drei Patienten in der aktiven Phase der Erkrankung, dreimal wurde die Erkrankung neu diagnostiziert und ein Patient befand sich in der Remissionsphase des Morbus Crohn.

In diesen Fällen wäre eine Koloskopie allein nicht ausreichend gewesen, da die Läsionen erst mit Hilfe der DBE detektiert werden konnten. Allerdings wurden durch die DBE auch Läsionen im Colon und terminalen Ileum detektiert, weshalb keine alleinige Dünndarmbeteiligung vorlag. Diese Läsionen wurden in der Koloskopie nicht registriert.

Des Weiteren gab es von 20 koloskopischen Befunden mit makroskopisch MC induzierten Veränderungen auch 13 makroskopisch positive Befunde (acht histologisch gesichert) in der DBE. Mit Hilfe der DBE konnte hier eine Dünndarmbeteiligung ermittelt werden, wodurch die therapeutischen Konsequenzen spezifischer durchgeführt werden konnten (siehe Kap. 4.6).

In der vorliegenden Arbeit gab es 13 Fälle von neu diagnostiziertem MC, von denen acht (61,5%) einen isolierten Morbus Crohn des Dünndarms aufwiesen, dessen Diagnose nur durch die DBE histologisch gesichert werden konnte.

Bei den übrigen fünf Patienten konnte die Diagnose im Rahmen der Primäragnostik und durch makroskopische Pathologien in der DBE, auch ohne wegweisende histopathologische Sicherung gestellt werden. Das Jejunum und Ileum war insgesamt 22-mal von Pathologien betroffen, diese Läsionen wären allein mit der Koloskopie nicht erfasst worden.

Nicht alle gesichert diagnostizierten Morbus Crohn Patienten zeigten histopathologische Veränderungen.

In der Literatur beträgt die Sensitivität und Spezifität für die histopathologische Sicherung der Mukosabiopsien bei Morbus Crohn ca. 60-70%. Die Sensitivität gut ausgebildeter mukosaler Granulome liegt bei ca. 20-50% [31].

In der vorliegenden Analyse konnte bei 60% der Patienten eine Beteiligung des Dünndarms histopathologisch gesichert werden.

Die histopathologische Beurteilung beruht auf einer Kombination von Charakteristika, die Verteilung der Entzündungsinfiltrate sowie Veränderungen der Mukosa betreffen.

Histologische Einzelbefunde sind für sich genommen nicht diagnostisch wegweisend und können auch bei anderen entzündlichen Darmerkrankungen auftreten [31].

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass bei 17 Patienten ein Dünndarmbefall nachgewiesen wurde, bei diesen Patienten wäre ohne die DBE keine Sicherung der Diagnose im Dünndarm möglich gewesen.

Mit der DBE im diagnostischen Algorithmus haben sich unter anderem Gay und Delvaux beschäftigt.

Gay und Delvaux publizierten 2007 einen Diagnoseablauf bei suspekten Dünndarmerkrankungen [25]. Zunächst sollte bei Verdacht auf Dünndarmerkrankungen und der Gefahr von Stenosen ein CT Enteroklysma erfolgen.

Nach dem Stenosenausschluss wurde eine VCE durchgeführt.

Daran angeschlossen hat sich die DBE, wenn die Indikation für Biopsien oder therapeutische Eingriffe bestand.

Die Studie umfaßte 164 Patienten (13 Patienten mit suspektem Morbus Crohn), die zuvor einer Ileokoloskopie und Ösophagogastroduodenoskopie unterzogen wurden.

Die Kombination aus CT und VCE erbrachte bei Verdacht auf das Vorliegen einer Dünndarmpathologie bei 62,5% der Patienten pathologische Befunde, bei 23,8% der Patienten wurde gemäß dem Diagnosealgorithmus die Durchführung einer DBE notwendig.

In 27 Fällen konnte mit Hilfe des Diagnosealgorithmus die Diagnose Morbus Crohn gestellt werden.

Innerhalb dieser Gruppe wurde bei sieben Patienten wegen des Verdachtes auf Stenosen primär eine DBE durchgeführt. Weitere fünf Patienten dieser Gruppe erhielten eine DBE nach der VCE, um Biopsien zu entnehmen und therapeutisch einzugreifen.

Im Ergebnis ihrer Daten empfehlen die Autoren die primäre Durchführung einer VCE zur Lokalisation pathologischer Dünndarmmukosa, um die Route für die DBE festzulegen [25].

In der vorliegenden Arbeit wurde die VCE bei 2 Patienten durchgeführt, da diese Methode bei unseren Untersuchungen erst ab einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung stand.

Aufgrund der fehlenden histologischen Sicherung entschied man sich in den meisten Fällen für die Durchführung einer DBE.

Als Fazit unserer Ergebnisse bietet sich die DBE aufgrund der relativ geringen diagnostischen Ausbeute hinsichtlich der Dünndarmbeteiligung (n=17) verbunden mit dem personellen und methodischen Aufwand, sowie interventionellen und Sedierungsrisiko für den Patienten nicht zur initialen Beurteilung des Dünndarms an.

Aus den vorliegenden Ergebnissen erscheint die Vorschaltung einer VCE nach Ausschluss von Strikturen und Stenosen im diagnostischen Algorithmus bei Verdacht auf Dünndarmbeteiligung eines neu diagnostizierten oder bei bekannten Morbus Crohn als gerechtfertigt.

In Abhängigkeit der VCE Befunde ist sowohl die Indikation als auch der Zugangsweg für die DBE zu evaluieren.

Bei der abdominalen Ultraschalluntersuchung wurde festgestellt, dass eine Abhängigkeit zwischen der sonographisch ermittelten Wanddickenzunahme und endoskopisch nachweisbaren Läsionen besteht (siehe Kap.4.8).

Es wurde keine Kontrastmittelsonographie durchgeführt, diese Daten sind durch das retrospektive Setting nicht mehr zu erheben. Der Stellenwert der Kontrastmittelsonographie zur Beurteilung des Darms ist erst in den letzten Jahren in den Mittelpunkt wissenschaftlicher Untersuchungen gerückt und gehört noch nicht zum diagnostischen Standard.

Sonographisch registrierte Wandstärken >5mm wurden als pathologisch eingeordnet.

Weiterhin konnten mittels Sonographie Stenosen, Fisteln und Abszesse detektiert werden, die zum Teil durch radiologische Untersuchungen bestätigt wurden.

Bei den untersuchten Patienten wurden neun Darmstenosen nachgewiesen, wobei acht Stenosen sonographisch und eine im MRT gesichert werden konnte.

Von sieben diagnostizierten Fisteln wurden vier sonographisch festgestellt, davon drei mit Hilfe des CT/MRTs bestätigt. Drei perianale Fisteln wurden im MRT entdeckt.

Sowohl zwei Abszesse als auch vier Konglomerattumore wurden nach Sonographie durch CT/MRT bestätigt.

Bei eindeutigen sonographischen Befunden konnte auf weitere radiologische Sicherung verzichtet werden.

Die Sonographie eignet sich zur Primärdiagnostik, da effektiv, nicht invasiv und mit geringem ökonomischem Aufwand viele Pathologien im Abdominalraum bildgebend dargestellt werden können. Diese Methode hat eine hohe Aussagefähigkeit, geringen zeitlichen und personellen Aufwand und ist patientenschonend.

Das bildgebende Verfahren ermöglicht die erste Beurteilung, Orientierung und Verlaufskontrolle. Die radiologischen Verfahren, Sonographie sowie VCE erlauben allerdings keine histologische Sicherung. Eingeschränkt wird das Verfahren durch bedingte Reproduzierbarkeit, Patientengegebenheiten und Abhängigkeiten von den Kenntnissen des Untersuchers.

Die Ösophagogastroduodenoskopie wurde als Basisuntersuchung durchgeführt. Bei einem Patienten konnte Morbus Crohn histologisch im Magen gesichert werden.

Ösophagitis und Gastritis konnten 30-mal detektiert werden.

Die ÖGD wird bei der Erstdiagnostik und bei Symptomen des oberen Gastrointestinaltraktes empfohlen [31].

Zur Objektivierung der klinischen Parameter und für die Aktivitätsbestimmung der Erkrankung wurde der CDAI nach Best herangezogen. Bei den weiblich Probanden betrug der CDAI Mittelwert 203,07 und bei den Männern 175,9. Nach statistischer Auswertung gibt es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Mittelwerten von Männern und Frauen.

Bei den Frauen ließ sich keine höhere Krankheitsaktivität als bei den Männern nachweisen.

Problematisch ist allein aufgrund des CDAI nach Best einen akuten Verlauf der Erkrankung zu definieren, da neben objektiven auch subjektive Symptome in den Index einfließen (Abb. 3-1).

In der vorliegenden Arbeit wiesen zwei Patienten mit bekanntem Morbus Crohn in aktiver Phase nur einen CDAI bis 150 auf, womit definitionsgemäß nach dem CDAI keine aktive Erkrankung vorlag.

Der CDAI ist bei den 2 Patienten zu Beginn der Untersuchungen erhoben worden. Zu diesem Zeitpunkt waren die Morbus Crohn assoziierten Symptome noch nicht diagnostiziert.

Der CDAI sollte kritisch betrachtet werden und wie oben erwähnt zur Objektivierung der klinischen Parameter dienen.

Die DBE gibt die Möglichkeit, bei technischer Durchführbarkeit den gesamten Dünndarm nach Läsionen zu untersuchen und erlaubt dabei Probenentnahmen, Einschätzung über den Zustand der Darmschleimhaut und bietet Therapieoptionen.

Als die Methode eingeführt wurde, diskutierte man den hohen personellen und zeitlichen Aufwand.

Bei den 57 durchgeführten Doppelballon-Enteroskopien lag die Untersuchungsspanne zwischen 20 bis 95 Minuten.

Die durchschnittliche Untersuchungszeit bei den von uns untersuchten Patienten betrug 56 Minuten/Patient.

Eine zeitliche Abhängigkeit zwischen Untersuchungsdauer und Eindringtiefe ließ sich in dieser Arbeit nicht ableiten. Eines der Probleme endoskopischer Untersuchungsmethoden sind die nicht planbaren Untersuchungszeiten, sowohl im diagnostischen als auch im therapeutischen Bereich.

Bei endoskopischen Eingriffen muss häufig mit einem höheren Zeitaufwand gerechnet werden, wegen beispielsweise vorausgegangenen Dünndarmresektionen, Begutachtung pathologischer Läsionen, Unruhe des Patienten oder Stenosenbehandlungen, die im Voraus nicht eingeschätzt werden können.

Auch bei hohen Eindringtiefen > 200 cm lag die Untersuchungsdauer 16x nur zwischen 30 und 50 Minuten.

Gross fand in einer Studie mit 260 DBE Untersuchungen heraus, dass die Eindringtiefe des Endoskops mit der Erfahrung des Untersuchers zunimmt.

Allerdings ist die Zeitdauer der Untersuchung unabhängig von der Erfahrung [27].

Bei einer multizentrischen Studie von Mönkemüller et al. wurde eine signifikante Verbesserung der Eindringtiefe, Verminderung der Durchleuchtungsintensität und Verkürzung der Untersuchungszeit bei zunehmender Anzahl von Untersuchungen registriert [21].

Komplikationen im Sinne einer Perforation traten bei den 57 DBE Untersuchungen unserer Patienten nicht auf.

In der Literatur wird eine Komplikationsrate von <1% bei der DBE angegeben [55].

Während der DBE wurde bei drei der untersuchten Patienten eine therapeutische Ballondilatation durchgeführt.

Nach einer Studie von Keuchel konnte nach einer Ballondilatation ca. die Hälfte der Patienten für 10 Monate ohne Operation auskommen [38].

Eine Untersuchung von Mönkemüller 2007, bei der die DBE wegen gastrointestinalen Blutungen, suspektem Morbus Crohn, Malabsorptionssymptomen, chronischem Durchfall, Tumore, Polypen und Bauchschmerzen durchgeführt wurden, führte bei 64% zu therapeutischen Konsequenzen [53].

Der Vorteil der DBE gegenüber der Videokapselendoskopie liegt in der Möglichkeit des therapeutischen Eingreifens und der Entnahme von Biopsiematerial. Außerdem könnte in Abhängigkeit von der DBE Route eine zusätzliche Ösophagogastroduodenoskopie oder Ileokoloskopie entfallen, falls die Veranlassung besteht, von der Basisdiagnostik abzuweichen.

Semrad publizierte 2007, dass die DBE für die initiale Diagnose, beim suspekten Morbus Crohn und bei rezidivierenden Schüben angewendet werden sollte.

Die Vorzüge der Untersuchung werden in den therapeutischen Möglichkeiten und den geringen Kontraindikationen gesehen [70]. Allerdings war die VCE zu diesem Zeitpunkt noch nicht flächendeckend verfügbar.

In der vorliegenden Arbeit wurde bei acht Patienten, die zu Beginn der Untersuchungen keinen Morbus Crohn hatten, ein isolierter Befall des Dünndarms festgestellt.

Für die Erstdiagnose zur Detektion von Dünndarmläsionen stehen auch weniger invasive Methoden zur Verfügung, da die Diagnose zunächst auch ohne histologische Sicherung gestellt werden kann. Bei den Patienten mit bekanntem Morbus Crohn wurden auch mit Hilfe der DBE Dünndarmbeteiligungen registriert. Aber bei diesen Patienten lag der Vorteil der DBE mehr in der Möglichkeit therapeutischer Eingriffe. Es wurde in dieser Patientengruppe dreimal eine Ballondilatation durchgeführt. Bei einem komplizierten Verlauf der Erkrankung, der therapeutische Maßnahmen erwarten lässt, bietet sich die DBE an.

Nach der Auswertung unserer Ergebnisse kann die DBE nicht zur initialen Diagnostik oder als Verlaufsuntersuchung bei bekanntem Morbus Crohn empfohlen werden.

Ursächlich hierfür sind die geringe diagnostische Ausbeute sowie der hohe personelle und zeitliche Aufwand. Außerdem wird der Patient durch ionisierende Strahlung belastet.

Die DBE bietet sich bei isoliertem Befall des Dünndarms und bei negativer Basisdiagnostik als Bestandteil der erweiterten Dünndarmdiagnostik an. Bei dem Verdacht auf Morbus Crohn sollte entsprechend der Empfehlungen der Fachgesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten die Ösophagogastroduodenoskopie, Ileokoloskopie und Darmsonographie durchgeführt werden. Wurde die Diagnose bestätigt, ist eine weitere Diagnostik nicht notwendig.

Die Videokapselendoskopie sollte sich bei unbestätigten Diagnosen anschließen, nachdem Stenosen durch hochauflösende Darmsonographien, MR-Enteroklysma, MR-Enterographie oder Einsatz selbstauflösender Kapseln ausgeschlossen wurden.

Auffällige Befunde sollten mittels DBE und Biopsien bestätigt werden.

Unauffällige Befunde in der Videokapselendoskopie bei fortbestehendem Verdacht sollten durch eine Verlaufskontrolle zu einem späteren Zeitpunkt überprüft werden.

Alternative Verfahren zur Dünndarmdiagnostik neben der DBE und der Videokapselendoskopie sind die Ballongeführte-Endoskopie, Push-Endoskopie oder nach dem Rotationsprinzip die Spiral-Endoskopie.

Für die zur endoskopischen Dünndarmdiagnostik zur Verfügung stehenden Verfahren fehlen prospektive und vergleichende Studien, wodurch die Bedeutung dieser Verfahren noch nicht hinreichend geklärt werden kann.

Weiterhin gibt es für die Auswertung dieser Befunde keine einheitlichen histologischen Standards. Die DBE ist aufgrund des personellen und zeitlichen Einsatzes ein sehr aufwendiges Verfahren, was zu einer begrenzten flächendeckenden Verfügbarkeit führt und den regelmäßigen Einsatz erschwert.

Entwicklungspotential bei der Diagnosestellung eines Morbus Crohn bietet die Videokapselendoskopie. In Pilotprojekten wird versucht, steuerbare Videokapseln zu entwickeln, die eine Probenentnahme ermöglichen.

Die Doppelballon-Enteroskopie könnte bei der Diagnosestellung des Morbus Crohn nach Weiterentwicklung der Videokapselendoskopie und der Schnittbildgebung als rein therapeutisches Verfahren Anwendung finden.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Stellenwert der Doppelballon-Enteroskopie in den diagnostischen Algorithmus bei bekanntem Morbus Crohn und bei Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Crohn eingeordnet.

Analysiert wurde der diagnostische Mehrwert der Doppelballon-Enteroskopie im Vergleich zu routinemäßig durchgeführten Untersuchungsmethoden

(Ileokoloskopie, Ösophagogastroduodenoskopie, Abdomensonografie und der klinische Aktivitätsindex nach CDAI).

Es wurden 49 Patienten in einem Zeitraum von Mai 2004 bis September 2007 in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke Universität betrachtet. Bei diesen Patienten wurden 57 Doppelballon-Enteroskopien durchgeführt, wobei acht Patienten doppelt untersucht wurden.

Einschluss in die retrospektive Analyse fanden alle Patienten bei denen das Vorliegen eines Morbus Crohn bekannt war und im Rahmen der Ausbreitungsdiagnostik eine Doppelballon-Enteroskopie durchgeführt wurde und jene bei denen der Verdacht auf das Vorliegen eines Morbus Crohn mit Dünndarmbeteiligung bestand. Insgesamt wurde bei 17 (34,7%) Patienten eine Dünndarmbeteiligung mittels DBE registriert. 15 Patienten (62%), die koloskopisch unauffällig waren, zeigten in der DBE makroskopisch Morbus Crohn induzierte Veränderungen (sieben histologisch bestätigt). Auffällige Darmabschnitte, z.B. das terminale Ileum und Colon ascendens, würden allerdings auch in der Untersuchungsreichweite der Ileokoloskopie liegen. Bei 13 Fällen von neu diagnostiziertem Morbus Crohn konnte unter Verwendung der DBE bei acht Patienten (61,5%) ein isolierter Morbus Crohn des Dünndarms gesichert werden. Die Diagnosestellung war hier nur mit Hilfe der DBE möglich. Bei der abdominalen Ultraschalluntersuchung wurde eine Abhängigkeit zwischen sonographisch ermittelter Wanddickenzunahme und endoskopisch nachweisbaren Läsionen festgestellt.

Des Weiteren konnten sonographisch Komplikationen wie Abszesse, Stenosen und Fisteln detektiert werden. Die Sonographie eignet sich zur Primärdiagnostik aufgrund hoher Aussagefähigkeit und geringem personellen und zeitlichen Aufwand.

Allerdings sind die Sonographie und die zur Verfügung stehenden radiologischen Verfahren wegen fehlender histologischer Probenentnahmen in der Aussagefähigkeit eingeschränkt.

Durch die ÖGD wurde ein Fall von Morbus Crohn im Magen gesichert. Ösophagitis und Gastritis wurden 30-mal verzeichnet.

Zur Objektivierung der klinischen Parameter und für die Aktivitätsbestimmung wurde der CDAI nach Best bestimmt. CDAI Werte >150 gingen in dieser Analyse endoskopisch mit makroskopischen und histologischen Veränderungen einher. Unsere Ergebnisse ergaben, dass die DBE nicht zur initialen Diagnostik oder als Verlaufsuntersuchung bei bekanntem Morbus Crohn empfohlen werden kann. Durch die geringe diagnostische Ausbeute, Belastung des Patienten mit ionisierender Strahlung, dem hohen personellen und zeitlichen Aufwand eignet sich die DBE nicht als Routineverfahren. Eine zeitliche Abhängigkeit zwischen Untersuchungsdauer und Eindringtiefe ließ sich in dieser Arbeit nicht ableiten. Die Untersuchungsspanne bei den 57 Doppelballon-Enteroskopien lag zwischen 20-95 Minuten. Die DBE sollte bei isoliertem Befall des Dünndarms und bei ergebnisloser Basisdiagnostik als erweiterte Dünndarmdiagnostik verwendet werden. Entsprechend den Empfehlungen der Fachgesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sollte bei Verdacht auf Morbus Crohn die Ösophagogastroduodenoskopie, Ileokoloskopie und Darmsonographie durchgeführt werden. Nach Diagnosebestätigung kann auf eine erweiterte Diagnostik verzichtet werden. Die Videokapselendoskopie sollte sich bei unbestätigten Diagnosen nachdem Stenosen ausgeschlossen worden, anschließen.

In der vorliegenden Arbeit ist die Videokapselendoskopie bei zwei Patienten durchgeführt worden. Diese Methode stand bei unseren Untersuchungen erst zu einem späteren Zeitpunkt zur Verfügung. Wegen fehlender histologischer Sicherung entschied man sich in den meisten Fällen für die Durchführung einer DBE. Suspekte Befunde in der VCE sind durch die DBE zu überprüfen. Bei anhaltendem Verdacht und unauffälliger VCE sollte zu einem späteren Zeitpunkt eine Verlaufskontrolle erfolgen.

Literaturverzeichnis

- [1] Autschbach F. Pathologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart , New York. 2008: 144-159
- [2] Axon A, Classen M, Tytgat G. Gastroenterologische Endoskopie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 2004: 2-11
- [3] Baumgart D. Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. Dtsch. Ärztebl. Int. 2009; 106.8: 123–133
- [4] Baumgart D, Metzke D, Schmitz J, Scheffold A, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass A. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. Gut. 2005; 54: 228–236
- [5] Baumgart D, Sandborn W. Inflammatory bowel disease: clinical aspects in established and evolving therapies. Lancet. 2007; 369: 1641–1657
- [6] Belluti M, Mönkemüller K, Fry LC, Dombrowski F, Malfertheiner P. Characterization of yellow plaques found in the small bowel during double - balloon enteroscopy. Endoscopy. 2007; 39,12: 1059–1963
- [7] Best W, Bectel JM, Singleton JM, Kern F. Development of a crohns disease activity index, national kooperative crohns disease study. Gastroenterology. 1976; 70: 439–444
- [8] Bjarnson J, MacPherson A, Hollander D. Intestinal permeability: an overview. Gastroenterology 1995; 108: 1566–1581
- [9] Brüning A, Stange EF. Krankheitsbild In: Colitis ulcerosa-Morbus Crohn(2. Auflage) Uni-Med-Verlag; Bremen, London, Boston. 2004: 38-55
- [10] Caprilli R, Gassul M, Escher J, Moser G, Munkholm P, Forbes A. European evidence based consensus on the diagnosis, an management of crohn`s disease: Special Situation. Gut. 2006; 55: 36-58
- [11] Cichoż-Lach H, Cellinski K. Modern Methods of endoscopic diagnosis of gastrointestinal tract. J Physiol. Pharmacol. 2007; 58,3: 21-31
- [12] Classen M, Diehl V, Kochsiek K. 2004 Innere Medizin. In: WE Berdel and M Böhm and M Classen and V Diehl and K Kochsiek and W Schmiegel: Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen. Urban und Fischer Verlag München, Jena. 2004: 1214-1223
- [13] Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F. Smoking cessation and the course of crohn`s disease. Gastroenterology. 2001; 120: 1093–1099
- [14] Cottone M, Camma C. Mesalamine and relapse prevention in crohn`s disease. Gastroenterology. 2000; 119: 597

- [15] Crohn BB, Oppenheimer GD, Ginzburg L. Regional ileitis: pathological and clinical entity. 1932. *Mt Sinai J Med.* 2000; 67: 263-268
- [16] Dalziel T. Chronic intestinal enteritis. *Brit. med. J.* 1913; 2: 1068
- [17] Eckbom A, Targan S, Shanahan F, Karp L. The changing faces of crohn's disease and ulcerative colitis In *Inflammatory Bowel Disease: From Bench to Bedside.* Dordrecht, Boston, London. Kluwer Academic Publishers. 2003: 5-20
- [18] Ell C, May A, Nachbar L, Plun N. Dünndarmendoskopie-Innovation in Diagnostik und Therapie. *Dtsch. Ärztebl. Int.* 2006; 103: 3033–3039
- [19] Fielding J. Dalziel's (crohn's) disease. a historical review. *History Medicine.* 1972; 4: 20
- [20] Froehlich F, Juillerat P, Pittet V, Mottet C, Vader J, Michetti P, Gonvers J. Maintenance of surgically induced remission of crohn's disease. *Digestion.* 2007; 76: 130–135
- [21] Fry C, Mönkemüller K, Neumann H, Weigt J, Bellutti M, Malfertheiner P. Learning curve of double balloon enteroscopy. *Techniques in Gastrointestinal Endoscopy* 2008; 1: 59–61
- [22] Fry L, Bellutti M, Neumann H, Malfertheiner P, Mönkemüller K. Incidence of bleeding lesions within reach of conventional upper an lower endoscopes in patients under going double balloon enteroscopy for obscure git bleeding. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 13: 272
- [23] Fry L, Neumann H, Kuester D, Kuhn R, Bellutti M, Malfertheiner P, Mönkemüller K. Small bowel polyps and tumors: endoscopic detection and treatment by double-balloon enteroscopy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 3: 202
- [24] Fuss I, Neurath M, Boirivant M, an C de la Motte JK, Strong S, Fiocchi C, Strober W. Disparate cd 4 lamina propria lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. *Immunology* 1996; 157: 1261–1270
- [25] Gay D, Delvaux M. Double balloon enteroscopy in crohn's disease and related disorders: our experience. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66,3: 82–90
- [26] Greenstein A, Janowitz H, Sachar D. The extra-intestinal complications of crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore).* 1967; 55: 401–412
- [27] Gross S, Stark M. Initial experience with double-balloon enteroscopy at a US center. *Gastrointest. Endosc.* 2008; 67,6: 898–901
- [28] Hampe J, Shaw S, Saiz R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S, Lynch N, MacPherson A, Bridger S, van Deventer S, Stokkers P, Morin P, Mirza M, Forbes A, Lennard-Jones J, Mathew C, Curran M, Schreiber S. Linkage of inflammatory bowel disease to human chromosome 6p. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 1647–1655
- [29] Hanauer S, Stromberg U. Oral pentasa in the treatment of active crohn's disease: a meta-analysis od double blind, placebo controlled trials. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2004; 2: 379–388

- [30] Hawkins C, Allan R, Keighley M, Williams JA. 1983 Historical review In Inflammatory Bowel disease. Churchill-Livingstone. New York. 1983: 1-7
- [31] Hoffmann J, Preiß J, Autschbach F, Buhr H, Häuser W, Herrlinger K, Höhne W, Koletzko S, Kriegelstein C, Kruis W, Matthes H, Moser G, Reinshagen M, Rogler G, Schreiber S, Schreyer A, Sido B, Siegmund B, Stallmach A, Bokemeyer B, Stange E, Zeitz M. S3 Leitlinie "Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn". Z Gastroenterology. 2008; 46: 1094–1146
- [32] Hoffmann J, Zeitz M, Bischoff S. Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Z. Gastroenterol. 2004; 42: 979–1042
- [33] Hugot J, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cezard J, Belaiche J, Almer S, Tysc C, O'Morain C, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel J, Sahbatou M, Thomas G. Association of nod2 leicin-rich repeat varians with susceptibility to crohn's disease. Nature. 2001; 411: 599–603
- [34] Hyams , Markowitz J, Otley . Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: prospective multicenter experience. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005; 41: 416–421
- [35] Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon M, Gilmour H, Shepard N, Theodossi, Williams G. Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathhtic inflammatory bowel disease. the british society of gastroenterology initiative. J Clin Pathol. 1997; 50: 93–105
- [36] Kamalaporn P, Cho S, Basset N, Cirocco M, May G, Kortan P, Kandel G, Marcon N. Double-balloon enteroscopy following capsule endoscopy in the management of obscure gastrointestinal bleeding: Outcome of a combined approach. Can. J. Gastroenterol. 2008; 22,5: 491–495
- [37] Katschinski B, Goebell H. Risikofaktoren in der Äthiologie des morbus crohn. Z. Gastroenterol. 1990; 28: 368–372
- [38] Keuchel M. Double balloon enteroscopy: breakthrough in the management of small intestinal strictures in crohn's disease. Gastroenterology 2007; 7: 529–534
- [39] Kirsner J. Historical aspects of inflammatory bowel disease. J clin Gastroenterol. 1988; 10: 286–297
- [40] Krupnick A, Morris J. The long term results of resection and multiple resections in crohn's disease. Semin Gastrointes Dis. 2000; 11: 41–51
- [41] Kurata J, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim C. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. Gastroenterology. 1992; 102: 1940–1948
- [42] Kyle J. Dalziel's disease – 66 years on. Brit. med. J. 1979; 1: 876

- [43] Landi B, Ahn T, Cortot A, Soule J, Rene E, Gendre J, Bories P, See A, Metman E, Florent C. Endoscopic monitoring of crohn's disease treatment: A prospective, randomized clinical trial. *Gastroenterology*. 1992; 102: 1647–1653
- [44] Laudage MSG, Guggenmoos-Holzmann I, Riemann J. Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten, prospektiven studie. *Dtsch Med Wochenschr*. 1985; 110: 1724–1730
- [45] Lin M, Yin L, Li J, Hu W, Qian Q. Double balloon enteroscopy reliably directs surgical intervention for patients with small intestinal bleeding. *World J. Gastroenterol*. 2008; 14,12: 1936–1940
- [46] Lo S. Technical matters in double balloon enteroscopy. *Gastrointest. Endosc*. 2007; 66,3: 15–18
- [47] Maaser C, Lenze F, Bokemeyer M, Ullerich H, Domagk D, Bruewer M, Luegering , Domschke W, Kucharzik T. Double balloon enteroscopy: useful tool for diagnostic and therapeutic procedures in the pancreaticobiliary system. *Am. J. Gastroenterol*. 2008; 103,4: 894–900
- [48] Mahid S, Minor K, Soto R, Hornung C, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 2006; 81: 1462–1471
- [49] Martini GA. Zur Geschichte der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen(Colitis ulcerosa und Morbus Crohn) *Internist (Berl)*. 1991; 32: 505-510
- [50] Mensink P, Haringsma J, Kucharzik T, Cellier C, Perez-Cuadrado E, Mönkemüller K, Gasbarrini A, Kaffes A, Nakamura K, Yen H, Yamamoto H. Complications of double balloon enteroscopy: a multicenter survey. *Endoscopy*. 2007; 39,7: 613–615
- [51] Mizoguchi A, Ogawa A, Takedatsu H, Sugimoto K, Shimomura Y, Shirane K, Nagahama K, Nagashi K, Mizuguchi E, Blumberg R, Bhan A. Dependence of intestinal granuloma formation on unique myeloid dc like cells. *J Clin Invest*. 2007; 117: 605–15
- [52] Mönkemüller K, Bellutti M, Fry L, Malfertheiner P. Enteroscopy. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol*. 2008; 22,5: 789–811
- [53] Mönkemüller K, Fry L, Neumann H, Rickes S, Malfertheiner P. Diagnostic and therapeutic utility of double balloon endoscopy: experience with 225 procedures. *Acta Gastroenterol. Latinoam*. 2007; 37,4: 216-223
- [54] Modigliani R, Mary J, Simon J, Cortot A, Soule J, Gendre J, Rene E. Clinical, biological, and endoscopic picture of attacks of crohn's disease. evolution on prednisolone. groupe d'étude therapeutique des affections inflammatoires digestives. *Gastroenterology*. 1990; 98: 811–818
- [55] Möschler O, May A, Müller M, Ell C. Dbe-studiengruppe deutschland: Complications in double-balloon-enteroscopy: results of the german dbe register. *Z. Gastroenterol*. 2008; 3: 266–270
- [56] Ordubadi P, Blaha B, Gschwantler M. Update: Neue endoskopische techniken zur diagnostik und therapie von dünndarmerkrankungen. *Der Mediziner*. 2008; 11: 28–31

- [57] Papi C, Luchetti R, Gili L, Montanti S, Koch M, Capurso L. Budesonide in the treatment of crohn's disease: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14: 1419–1428
- [58] Pasha S, Leighton J, Das A, Harrison M, Decker G, Fleischer D, Sharma V. Double-balloon-enteroscopy an capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: a meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6,6: 671–676
- [59] Pearson D, May G, Fick G, Sutherland L. Azathioprine and 6-mercaptopurine in crohn's disease. a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1995; 123: 132–142
- [60] Podolsky D. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002; 347: 417–429
- [61] Reinshagen M, Hoffmann J, Kroesen A, Klump B. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Klinik des Morbus Crohn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart , New York. 2008: 68-81
- [62] Rondonotti E, Villa F, Mulder C, Jakobs M, de Franchis R. Small bowel capsula endoscopy in 2007: indications, risks and limitations. *Wold J. Gastroenterol.* 2007; 13,46: 6140–6149
- [63] Roses R, Rombeau J. Recent trends in the surgical management of inflammatory bowel disease. *Wold J. Gastroenterol.* 2008; 14: 408–412
- [64] Ross A, Mehdizadek S, Tokar J, Leighton J, Kamal A, Schembre D, Chen G, Biamoeller K, Kozarek R, Waxman I, Dye C, Gerson L, Harrison M, Haluszka O, Lo S, Semrad C. Double balloon enteroscopy detects small bowel mass lesions missed by capsule endoscopy. *Dig. Dis. Sci.* 2008; 53,8: 2140–2143
- [65] Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine fot including remission of crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 2:CD000545
- [66] Sartor R. Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2004; 126: 1620–1633
- [67] Sartor R. Microbial influences in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2008; 134: 577–594
- [68] Schölmerich J. Extraintestinale symptome und deren therapie. *Colitis ulcerosa-Morbus Crohn (2. Auflage).* Uni-Med-Verlag, Bremen, London, Boston. 2004: 77–103
- [69] Schwartz D, Loftus E, Trmaine W, Panaccione R, Harmsen W, Zinsmeister A, Sandborn W. The natural history of fistulizing crohn's disease in olmsted county, minnesota. *Gastroenterology.* 2002; 122: 875–880
- [70] Semrad C. Role of double balloon enteroscopy in crohn's disease. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66,3: 94–95
- [71] Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R. Incidence of inflammatory bowel disease across europe: is there a difference between north and south: results of the european collaborative study on inflammatory bowel disease. (ec-ibd). *Gut.* 1996; 39: 690–697

- [72] Siegenthaler W, Kaufmann W, Hornbostel H, Waller H. Lehrbuch der inneren Medizin. Krankheiten des Verdauungstraktes. Morbus Crohn. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 1992; 1103-1107
- [73] Stange E, Schreiber S, Folsch U. Diagnostik und therapie des morbus crohn: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Z. Gastroenterol. 2003; 41: 19–20
- [74] Stange E, Travis S, Vermeire S. European evidence based consensus on the diagnosis and management of crohn's disease: definition an diagnosis. Gut. 2006; 55 (suppl. 1): 1–15
- [75] Steinhart A, Ewe K, Griffiths A. Corticosteroids for maintaining remission of Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev. 2001; 3: CD000301
- [76] Tanaka S, Mitsin K, Tatsuguchi , Kobayashi T, Ehara , Gudis K, Sakamoto C. Current status of double balloon endoscopy-indications, insertion route, sedation, complications, technical matters. Gastrointest. Endosc. 2007; 66,3: 30–33
- [77] Timmer A, Breuer-Katschinki B, Goebell H. Time trends in the incidence an disease location of crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in germany. Inflamm. Bowel. Dis.1999; 5: 79–84
- [78] Tsianos E, Masalas C, Merkouropoulos M, Dalekos G, Logan R. Incidence of inflammatory bowel disease in north west greece: Rarity of crohn's disease in an area where ulcerative colitis is common. Gut. 1994; 35: 369–372
- [79] Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Myrhed BF. Ulcerative colitis and crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygot twins. Gut. 1988; 29: 990–996
- [80] Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, Schwab M, Schäffeler E, Schlee M, Herrlinger K, Stallmach A, Noack F, Fritz P, Schröder J, Bevins C, Fellerman K, Stange E. Nod2(card15) mutations in crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha defensin expression. Gut.2004; 53: 1658–1664
- [81] Wyatt J, Vogelsang H, Hübl W, Waldhöer T, Lochs H. Intestinal permeability and the prediction of relapse in crohn's disease. Lancet. 1993; 341: 1437–1439

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Peter Malfertheiner danke ich herzlich für die Vergabe dieser Arbeit und für die kreative Freiheit, die er mir eingeräumt hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei Dr. Christian Schulz für den beratenden Beistand und die anregenden Diskussionen sowie für seine aufgebrauchte Geduld bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Michael Bellutti für die Unterstützung zu Beginn der Arbeit.

Dank auch den Schwestern der Ambulanz.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und Freunden, die mich in allem uneingeschränkt unterstützen.

Erklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel „Wertigkeit der Doppelballon-Enteroskopie bei Morbus Crohn“ in der Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie und Infektiologie der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg ohne unzulässige Hilfe Dritter durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden. Ich habe diese Dissertation an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Aschersleben, 27.11.2012

Lebenslauf

Name: Maxi Salheiser
Wohnort: Aschersleben
Geburtsdatum: 02.06. 1983
Geburtsort: Aschersleben
Staatsangehörigkeit: Deutsch
Familienstand: ledig

Schulbildung

1990-1994 Grundschule „Waldemar Holtz“ Aschersleben
1994-2003 Europaschule Gymnasium Stephaneum, Aschersleben
2003 Abitur

Beruflicher Werdegang

2003-2009 Studium der Medizin an der Otto von Guericke Universität Magdeburg
2008-2009 Praktisches Jahr im Kreisklinikum Aschersleben-Staßfurt
2009 Staatsexamen
seit 2010 Assistenzärztin in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivtherapie
des AMEOS Klinikums Aschersleben

Anhang

Tab. 0-1: Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 1

Nr.	Name / Initialen	Geschlecht		Alter	CDAI				Sonographie (Wanddicke in mm)					
		m	w		0-150	150-300	> 300	∅ CDAI erhoben	3-5	6-10	>10	∅ Befund	∅ Wanddickenzunahme	
1	SR	x		57	x									x
2	PJ	x		29			x				x			
3	KT	x		27				x				x		
4	LD	x		41	x									x
5	SJ	x		37				x		x				
6	WP	x		65	x									x
7	FV	x		49			x				x			
8	BE	x		55										x
9									x					
10	BJ	x		64	x									x
11	BKH	x		65	x						x			
12						x					x			
13	RM	x		17										
14	WS	x		37	x									x
15	RM	x		56			x			x				
16	TG	x		49		x						x		
17	KG	x		42	x					x				
18	RW	x		19	x									x
19	AS	x		32		x								x
20	KJ	x		39			x			x				
21	SR	x		42				x						x
22											x			
23	ST	x		39										
24	GR	x		49	x					x				
25	HJ	x		52			x				x			
26	HAT	x		40	x									x
27	TJ	x		33		x								x
28	KS	x		45			x			x				
29	MH	x		67		x					x			
30	KS	x		22	x					x				
31	KS		x	38				x				x		
32	SJ		x	25		x								x
33							x					x		
34	FS		x	33										
35								x				x		
36	NS		x	28										
37	SJ		x	68				x						x
38	BH		x	63		x					x			
39	HS		x	34				x						x
40	MI		x	45				x				x		
41	RS		x	48	x						x			
42	FA		x	27		x					x			
43									x					
44	DM		x	39					x					
45					x									
46	HA		x	25							x			
47	SB		x	65		x				x				
48	MG		x	40		x				x				
49	ZR		x	44				x				x		
50						x								
51	TV		x	78							x			
52	SEM		x	23		x						x		
53	BA		x	42		x						x		
54	EH		x	79				x		x				
55	SG		x	48		x						x		
56	SI		x	41		x						x		
57	FK		x	41		x						x		

Tab. 0-2: Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 2

Nr.	Gastroskopie				Koloskopie			
	Entzündliche Veränderungen	Histologisch Mb. Crohn nachgewiesen	Unauffälliger Befund	∅ Aussage	Makroskopische Mb. Crohn-induzierte Veränderungen	Histologisch Mb. Crohn nachgewiesen	∅ Hinweis auf Mb. Crohn	∅ Aussage
1	x						x	
2	x							x
3			x				x	
4	x						x	
5			x				x	
6	x						x	
7	x						x	
8	x				x			
9								
10			x		x			
11			x				x	
12	x							x
13								
14	x				x			
15	x							x
16	x						x	
17	x				x			
18	x				x			
19	x				x			
20				x	x	x		
21			x				x	
22			x				x	
23								
24	x						x	
25	x						x	
26	x				x			
27	x				x			
28	x				x			
29	x				x			
30				x				x
31	x						x	
32				x	x			
33				x			x	
34								
35	x						x	
36								
37	x						x	
38	x				x			
39			x		x			
40			x		x			
41			x				x	
42	x	x			x	x		
43			x				x	
44								
45				x			x	
46								
47			x					x
48	x						x	
49			x				x	
50	x				x			
51								
52	x				x	x		
53				x	x			
54	x						x	
55	x						x	
56	x						x	
57	x				x	x		

Tab. 0-3: Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 3

Nr.	Doppelballon Enteroskopie															
	Route		Untersuchungstiefe in cm				Untersuchungsdauer in min				Histologie			Makroskopisch		
	A	O	0-100	100-200	200-300	>300	0-30	30-50	50-60	>60	Hinweis auf Mb.Crohn	Ø Hinweis auf Mb. Crohn	Ø Histologie vorhanden	Mb. Crohn-induzierte Veränderung	Ø Hinweis auf Mb. Crohn	Ø Aussage vorhanden
1	x		x					x					x			
2		x			x				x							x
3		x		x				x								x
4	x		x						x							x
5		x			x				x				x			x
6		x			x					x						x
7		x			x					x						x
8	x		x					x								x
9		x			x			x								x
10		x			x			x								x
11		x		x				x					x			x
12		x	x						x				x			x
13		x	x						x				x			x
14		x			x				x				x			x
15	x		x					x					x			x
16		x		x						x			x			x
17		x								x			x			x
18	x		x					x								x
19		x		x				x								x
20		x							x							x
21		x	x					x					x			x
22		x			x				x				x			x
23	x			x						x			x			x
24		x		x						x						x
25		x			x			x					x			x
26		x			x			x					x			x
27		x		x				x					x			x
28		x		x				x								x
29		x			x			x								x
30	x			x				x								x
31		x	x					x					x			x
32		x	x					x								x
33	x		x					x					x			x
34		x		x				x								x
35	x		x					x								x
36		x			x			x								x
37	x		x					x					x			x
38		x		x				x					x			x
39		x		x				x								x
40		x			x			x								x
41		x			x				x				x			x
42		x		x						x						x
43	x		x													x
44		x			x											x
45		x			x					x						x
46	x		x					x								x
47		x			x			x								x
48	x		x						x							x
49		x			x					x						x
50	x			x				x								x
51		x							x							x
52		x		x				x								x
53		x			x					x						x
54	x			x					x							x
55		x			x					x						x
56		x			x											x
57		x			x											x

Tab. 0-4: Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 4

Nr.	Einteilung Patienten				
	Bekannter Mb. Crohn zur Zeit in Remission	Bekannter Mb. Crohn zur Zeit aktiv	Neu diagnostizierter Mb. Crohn	ø Mb. Crohn nach-gewiesen	Mb. Crohn nach Anamnese und Klinik
1		x			
2			x		
3					x
4	x				
5					x
6			x		
7			x		
8				x	
9					
10			x		
11			x		
12		x			
13					
14			x		
15		x			
16		x			
17					x
18			x		
19		x			
20		x			
21			x		
22					x
23					
24	x				
25		x			
26					x
27			x		
28		x			
29		x			
30		x			
31		x			
32		x			
33		x			
34					
35					
36				x	
37				x	
38		x			
39		x			
40					x
41			x		
42		x			
43					
44					x
45	x				
46					
47					x
48		x			
49				x	
50			x		
51					
52		x			
53		x			
54			x		
55			x		
56					x
57		x			

Tab. 0-5: Untersuchungsergebnisse der Doppelballon-Enteroskopie Teil 1

Nr.	Name / Initiale	Doppelballon-Enteroskopie													
		Makroskopische Befunde							Histologie						
		Ulzeratio n/ Erosion	Aphtoid e Läsion	Floride Entzündun g	Lymphangie -ektasie	Adhäsi on	Stenose n	Fiste l	Ileum						
									Akute Entz.	Akute Entz. mit Ulzer a u. Läsio n	Chron. granu- lomatös e Entz.	Unauf- fällig			
1	SR	x					x							x	
2	PJ														
3	KT			x											
4	LD			x						x					
5	SJ												x		
6	WP													x	
7	FV	x		x											
8	BE													x	
9														x	
10	BJ	x		x							x				
11	BKH	x		x											
12		x													
13	RM	x								x					
14	WS			x										x	
15	RM			x						x				x	
16	TG	x		x										x	
17	KG			x										x	
18	RW									x					
19	AS					x				x					
20	KJ	x	x	x							x				
21	SR	Abbruch													
22		x													
23	ST	x												x	
24	GR													x	
25	HJ	x	x	x						x					
26	HAT			x										x	
27	TJ	x		x										x	
28	KS														
29	MH													x	
30	KS			x										x	
31	KS									x				x	
32	SJ	Abbruch													
33		x												x	
34	FS	x	x								x				
35	NS	Abbruch													
36		x													
37	SJ														
38	BH		x							x					
39	HS	x													
40	MI													x	
41	RS					x								x	
42	FA	x									x				
43															
44	DM													x	
45															
46	HA														
47	SB	x		x											
48	MG	x		x										x	
49	ZR													x	
50	TV			x											
51				x									x		
52	SEM			x											
53	BA													x	
54	EH														
55	SG			x							x				
56	SI	x													
57	FK	x		x											

Tab. 0-6: Untersuchungsergebnisse der diagnostischen Methoden – Teil 2

Nr.	Doppelballon Enteroskopie											
	Histologie											
	Jejunum				Kolon				Magen			
	Akute Entz.	Akute Entz. Mit Ulzera u. Läsion	Chron. granulomatöse Entz.	Unauf-fällig	Akute Entz.	Akute Entz. Mit Ulzera u. Läsion	Chron. granulomatöse Entz.	Unauf-fällig	Akute Entz.	Akute Entz. Mit Ulzera u. Läsion	Chron. granulomatöse Entz.	Unauf-fällig
1												
2												
3				x				x				
4	x											
5				x				x				x
6				x				x				x
7		x										
8				x				x				x
9				x				x				x
10												
11				x								
12			x		x							
13												
14				x				x	x			
15				x	x							x
16				x				x				x
17												
18				x				x				x
19				x				x				x
20												
21												
22				x				x				x
23				x				x				x
24				x				x				x
25				x				x				x
26				x				x				x
27				x				x				x
28				x								
29				x				x				
30												
31												
32												
33												
34		x										
35												
36												
37												
38												
39				x								
40												
41					x							
42				x								
43												
44												
45												
46												
47		x										
48	x											
49												
50			x									
51			x									
52				x								
53												
54								x				
55	x											
56				x								
57				x								