

Aus der Medizinischen Klinik I des Zentrums für Innere Medizin  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
Direktor: Prof. Dr. med. H. Greten

**Der Vergleich klinischer Aspekte bei familiär gehäuften  
und sporadischem Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen**

D i s s e r t a t i o n  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg

vorgelegt von  
Geraldine de Heer  
aus Hamburg

Hamburg 2004

Angenommen von dem Fachbereich Medizin  
der Universität Hamburg am: 17.06.2004

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs  
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. med. A. Raedler

Prüfungsausschuss: 2. Gutachter/in: PD Dr. med. A. de Weerth

Prüfungsausschuss: 3. Gutachter/in: PD Dr. med. Ch. Blöchle

## Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Definition	1
1.2 Epidemiologie	6
1.3 Ätiologie	7
1.3.1 Infektiöse Genese	7
1.3.2 Fettsäuremangel	7
1.3.3 Autoimmune Genese	8
1.3.4 Alimentär bedingte Genese	8
1.3.5 Immunologische Genese	10
1.3.6 Genetische Faktoren	11
1.4 Pathogenese	12
1.5 Ziel der Arbeit	13
<b>2. Methoden</b>	<b>14</b>
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>18</b>
3.1 Altersverteilung und ethnische Herkunft	18
3.2 Geschlechterverteilung und Differenzierung der CED	19
3.3 Familiäre Häufung	21
3.4 Verwandtschaftsgrade	22
3.5 Anzahl der Geschwister	23
3.6 Anzahl der Kinder	24
3.7 Erstdiagnose	24
3.8 Betroffene Areale des Gastrointestinaltraktes	25
3.9 Methoden zur Diagnosestellung	27
3.10 Krankenhausaufenthalte	28
3.11 Häufigkeit der Operationen	29
3.12 Krankheitsbedingte Berentung	31
3.13 Behandlung mit Kortikosteroiden	31
3.14 Anlage eines Ileo- bzw. Kolostomas	33
3.15 Fistelbildung	33
3.16 Stenoseentwicklung	34

3.17	Extraintestinale Manifestationen	35
3.18	Nikotinabusus	36
<b>4.</b>	<b>Diskussion</b>	<b>38</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>48</b>
<b>6.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>7.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>58</b>
<b>8.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>59</b>
<b>9.</b>	<b>Erklärung</b>	<b>60</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition

Unter chronisch entzündlichen Darmerkrankungen versteht man Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes, die bislang in zwei Gruppen, zum einen den Morbus Crohn und zum anderen die Colitis ulcerosa eingeteilt werden. Die Unterscheidung beider Krankheitsbilder fällt nicht immer leicht, da sowohl die klinischen Erscheinungsbilder, bezüglich der intestinalen und extraintestinalen Manifestationen, als auch die histologischen Charakteristika in der feingeweblichen Aufarbeitung von Biopsaten große Gemeinsamkeiten aufweisen können. Bei ca. 10- 15 % der Patienten ist daher eine Differenzierung und damit, ein therapeutisches Konzept implizierende, Diagnosestellung erst im Verlauf bzw. nach einem längeren Beobachtungszeitraum möglich [51]. Dieses hat zu der Bezeichnung "indeterminate colitis" geführt.

Erstmalig beschrieben wurde das Krankheitsbild der "Ileitis terminalis" von Crohn, Ginzburg und Oppenheimer im Jahre 1932 [19]. Zunächst wurde angenommen, es handle sich hierbei um eine segmentale, auf den Dünndarm beschränkte Erkrankung mit dem Synonym Enteritis regionalis. Mittlerweile ist bekannt, daß die entzündlichen Veränderungen bei etwa zwei Drittel der Patienten immer im Bereich des Dünndarms, genauer des terminalen Ileums, bzw. des proximalen Dickdarms lokalisiert sind, sie jedoch in jedem Abschnitt des Verdauungstraktes, von der oralen bis zur analen Mukosa, auftreten können.

Betrachtet man die morphologischen Veränderungen, zeigt sich, daß beim Morbus Crohn meist alle Wandschichten des erkrankten Darmsegmentes betroffen sind. Diese chronische transmurale Entzündungsreaktion führt zu einer Fibrosierung und narbigen Verdickung der Darmwand, welche für die Ausbildung von Strikturen, intestinalen Obstruktionen und Adhäsionen verantwortlich ist. Im Gegensatz dazu imponiert im Rahmen einer akuten Exazerbation makroskopisch eine Hyperämie bzw. eine Ödembildung der Darmwand und des Mesenteriums sowie Lymphknotenschwellungen. Charakteristisch ist der diskontinuierliche bzw. segmentartige Befall des Darmes mit Bereichen unveränderter Schleimhaut zwischen oder innerhalb erkrankter Darmabschnitte. Endoskopisch zeigt sich das Bild aphtoider Läsionen, scharf begrenzter landkartenartiger oder unregelmäßig länglich geformter Ulzerationen, sog. „snail-trails“; desweiteren das typische Pflastersteinrelief der Schleimhaut durch Pseudopolypenbildung und kleinste haemorrhagische Läsionen, sog. „pin-point-lesions“. In der histologischen Untersuchung zeigt sich ein breites Spektrum pathologischer Veränderungen mit individuell stark variabler Ausprägung. In allen Phasen der Erkrankung besteht ein Nebeneinander von entzündlichen und

nichtentzündlichen Veränderungen in eng benachbarten Arealen. Typischerweise finden sich Epitheloidzellgranulome und mehrkernige Riesenzellen in etwa 40% der Fälle. Weiterhin beobachtet man eine Hyperplasie der zugehörigen Lymphknoten in ca. 70% der Fälle, Ödembildung mit Lymphangiectasien, aphtenähnliche Geschwüre der Schleimhaut mit Fissuren und Fistelbildung.

Zu den häufigsten klinischen Symptomen eines akuten Schubes des Morbus Crohn gehören bei etwa 85% der Patienten täglich 5 und mehr durchfallartige, nicht-geformte, teilweise wäßrige Stühle mit Beimengungen von Schleim. Die Durchfälle treten häufig nach dem Essen auf, sind oft auch nachts vorhanden. Blutige Stühle sind bei etwa 40% der Patienten mit Befall des Kolons nachweisbar. Über mäßiggradige oder starke Abdominalschmerzen klagen 75% der Patienten im akuten Schub. Als Ausdruck einer Entzündung im Bereich des terminalen Ileums ist der Schmerz häufig im Bereich des rechten Unterbauches lokalisiert. Weitere Schmerzursachen können Stenosen, enterale Fisteln oder Abszesse sein. Ein weiteres Hauptsymptom, vor allem bei Kindern, ist ein signifikanter Gewichtsverlust. Charakteristisch ist dabei Inappetenz aufgrund von Schmerzen, rezidivierender Übelkeit und Erbrechen, eine ausgeprägte Katabolie auf dem Boden einer negativen Eiweißbilanz bzw. eines funktionellen Kurzdarmsyndroms. Weiterhin führen überhöhte Spiegel von Tumornekrosefaktor durch Unterhaltung entzündlicher Prozesse zu einem Gewichtsverlust. Nach Abklingen eines akuten Schubes können die Patienten gänzlich symptomfrei sein [27].

Zu den charakteristischen Komplikationen des Morbus Crohn gehört die Ausbildung von Fisteln, d.h. die transmurale Entzündung findet Anschluß an umliegendes Gewebe. Man unterscheidet innere Fisteln, welche enteroenterisch oder enterovesikal verlaufen, von äußeren Fisteln, die enterokutan verlaufen wie z.B. perianale Fisteln. Die Häufigkeit innerer und äußerer Fisteln wird sehr unterschiedlich angegeben. So finden sich Angaben, daß 5-70% der Crohn-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung Fisteln entwickeln. Innere Fisteln oder Perforationen sind wiederum Ursache ebenfalls häufig auftretender Abszesse, bei etwa 25% der Patienten. Das Ausbilden von Darmstenosen mit nachfolgender Ileussyndromatik gehört zu den Komplikationen, bei denen meist eine operative Intervention erforderlich ist. Im Kindesalter führen chronisch entzündliche Darmerkrankungen oftmals zu Wachstumsstörungen, im Erwachsenenalter stehen Symptome eines Malabsorptionssyndroms mit Gewichtsverlust. Zu den Spätkomplikationen des Morbus Crohn zählt neben der Entwicklung einer Amyloidose die Entstehung von malignen Darmtumoren. Deren Auftreten ist zwar seltener als bei Patienten mit Colitis ulcerosa, das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken ist für Crohn-Patienten jedoch 5,6fach im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöht [81].

## Extraintestinale Manifestationen

Typischerweise sind die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nicht auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt, sondern können sich in diversen extraintestinalen Organen manifestieren (Tab. 1). Für den Morbus Crohn wird die Inzidenz der extraintestinalen Manifestationen mit 48% angegeben, für die Colitis ulcerosa mit 24% [78,93,130]. Im Vordergrund stehen Gelenke, Haut, Augen, Leber und Gallenwege, in seltenen Fällen können auch Nieren, Lunge und Pankreas betroffen sein. Insbesondere bei letzteren sollten auch Nebenwirkungen der medikamentösen Behandlung der CED als Ursache bedacht werden. Prinzipiell stellt die Therapie der Grunderkrankung auch die Therapie der extraintestinalen Manifestationen dar. Häufig liegt bei einem Patienten mehr als eine extraintestinale Manifestationsform vor. In einer schwedischen Untersuchung fanden sich bei Patienten mit Colitis ulcerosa 21% (n=1274) und bei Patienten mit Morbus Crohn 48% (n=611), die mindestens eine extraintestinale Manifestation aufwiesen [88].

Tab. 1: Extraintestinale Manifestationen und Komplikationen

Gelenkapparat	Arthritis Spondylarthropathie
Haut	Erythema nodosum Pyoderma gangraenosum Psoriasis
Niere und ableitende Harnwege	Hyperoxalurie Nephrolithiasis Urogenitale Fistelung
Biliäres System	Gallensäureverlustsyndrom Lithogene Galle Pericholangitis Sklerosierende Cholangitis
Neurologisches System	Guillain-Barré-Syndrom Enzephalitis disseminata

Augen	Iritis Episkleritis Keratitis Optikusneuropathie
Knochen	Osteomyelitis Aseptische Knochennekrose Osteoporose Osteomalazie

Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der Colitis ulcerosa um eine Erkrankung, deren entzündliche Aktivität in erster Linie auf die Mukosa beschränkt ist und nur selten die tieferen Wandschichten der betroffenen Darmabschnitte erfaßt. Die Colitis ulcerosa zeichnet sich durch eine kontinuierliche, meist distal im Rektum beginnende und nach proximal fortschreitende Ausbreitung aus. Fast immer ist die Erkrankung im Rektum oder im distalen Colon descendens präsent. Sie kann aber auch das gesamte Kolon betreffen. Bei etwa 20% der Patienten reicht sie sogar kontinuierlich über die Bauhin'sche Klappe hinaus retrograd in das anschließende terminale Ileum und zeigt so das Bild einer sog. retrograden Anschlußileitis oder auch „backwash ileitis“. Morphologisch findet sich bei der Colitis ulcerosa eine chronisch-haemorrhagische Entzündung. In aktiven Phasen ist die Schleimhaut aufgelockert, stark hyperämisch und gekennzeichnet durch Ödembildung mit gefäßreicher, vulnerabler Schleimhautinfiltration. Kontaktblutungen bei Stuhlpassage oder auch bei endoskopischen Eingriffen sind daher häufig. Daneben finden sich Erosionen und tiefe Ulzerationen, welche quer, längs oder auch flächenhaft konfluieren können. Ebenfalls charakteristisch ist das häufig beschriebene Auftreten gesunder Schleimhautinseln inmitten ausgedehnter Ulzerationen und chronisch veränderter Schleimhaut mit Verlust des normalen Faltenreliefs, die einen polypoiden Aspekt vermitteln, sog. Pseudopolypen. Charakteristika der Histologie sind die ausgeprägte Hyperämie der Mukosa mit dichten zellulären Infiltrationen im Schleimhautstroma, unregelmäßige Kryptenarchitektur, Kryptenabszesse, Kryptendestruktionen und ulzerösen Läsionen. Die Ausreifung der Becherzellen ist reduziert. Vor allem bei langer Erkrankungsdauer finden sich Infiltrationen der Schleimhaut mit überwiegend Histiozyten, und Lymphozyten sowie Zeichen der Schleimhautatrophie. Epitheldysplasien können Vorläufer einer karzinomatösen Entartung sein.



Die klinische Symptomatik der Colitis ulcerosa hängt von der Ausbreitung der Erkrankung und dem Schweregrad der Entzündung ab. Zu den häufigsten Symptomen zählen neben Diarrhoen die perianale Blutung. Hierbei tritt das Blut entweder zusammen mit dem Stuhl, vermischt mit Schleim und Eiter oder allein auf. Ein weiteres Leitsymptom ist die häufige Stuhlentleerung. Überwiegend handelt es sich um kleine Mengen eines weichen Stuhls, oder es wird nur mit Eiter und Blut vermischter Schleim abgesetzt. Einige Patienten klagen über ständigen Stuhldrang und das Gefühl der unvollständigen Darmentleerung. Bei weniger als der Hälfte aller Colitis-Patienten werden abdominelle Schmerzen, zeitweilig krampfartige Tenesmen, angegeben, deren Intensität häufig geringer ist als beim Patienten mit Morbus Crohn. Die Schmerzen werden oft in den linken Unterbauch lokalisiert. Wie auch beim Morbus Crohn bestehen gelegentlich subfebrile Temperaturen.

Zu den häufigsten Komplikationen zählen analog zu denen der Crohn-Patienten die extraintestinalen Manifestationsformen. Sie sind tendenziell weniger häufig bei Colitis-Patienten zu beobachten. Typisch für die Colitis ulcerosa sind Komplikationen wie massive perianale Blutungen und die Ausbildung eines toxischen Megakolons. Es handelt sich hierbei um eine segmentale oder totale, pathologische Dilatation des Kolons, hauptsächlich im Bereich des Colon transversum. Es kommt zur Entwicklung eines schwerwiegenden Krankheitsbildes mit Distension des Kolons durch einen verminderten Tonus der glatten Muskulatur mit Verlust der motorischen Aktivität sowie einer Zunahme der Darmgasentwicklung. Die Folge ist eine Bakteriämie mit daran anschließender Sepsis und der Gefahr einer Kolonperforation. Während bei der Colitis ulcerosa die Häufigkeit eines toxischen Megakolons bei 1,6- 21% liegt, wird sie für den Morbus Crohn des Kolons mit 0,3- 2% angegeben. Das Risiko der Ausbildung eines kolorektalen Karzinoms wird für die Colitis ulcerosa mit 9,5-16,5% nach etwa 30 Jahren angegeben [18]. Es korreliert mit dem Ausmaß der Kolonbeteiligung und der Dauer der Erkrankung. Bei nur linksseitigem Kolonbefall ist das Karzinomrisiko kleiner als bei einer Pankolitis. Das relative Risiko, ein kolorektales Karzinom zu entwickeln, erhöht sich ab dem 10. Jahr nach Krankheitsbeginn um ca. 1% pro Jahr. Die Tumorentstehung erfolgt auf dem Boden einer Dysplasie-Karzinom-Sequenz, wobei schwere Epitheldysplasien Vorläufer von Karzinomen sind.

In jüngerer Zeit konnte nachgewiesen werden, daß das Risiko einer Karzinomentstehung durch langfristige Einnahme von 5-Aminosalicylaten gemindert wird. Der karzinoprotektive Effekt dieser Substanzen wird einer Induktion von Apoptose in Kolonkarzinomzellen und einer verminderten Proliferation mukosaler Zellen bei Patienten mit sporadischen Kolonpolypen zugeschrieben.

## 1.2 Epidemiologie

Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß der Morbus Crohn unter allen Rassen verbreitet ist, wobei eine deutliche Häufung bei der weißen Bevölkerung Nordeuropas und Nordamerikas nachgewiesen wurde. Hierunter zeigten wiederum Juden eine 3-6-fach höhere Inzidenz als Nichtjuden [63]. Insgesamt ist für den Morbus Crohn eine Inzidenz von 2-4 Patienten/ 100.000 Einwohner angegeben. Die Prävalenz für Morbus Crohn beträgt 20-40 Erkrankte/ 100.000 Einwohner.

Auch für die Colitis ulcerosa gilt, daß Angehörige der weißen Rasse, besonders Juden, häufiger betroffen sind als Angehörige farbiger Rassen. Die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr wird mit 6-12 /100.000 Einwohner, die Anzahl der Erkrankten mit 70-150 /100.000 Einwohner angegeben [127]. Eine 1996 von 20 Zentren durchgeführte prospektive Inzidenzstudie, bei der einheitliche diagnostische Kriterien zugrunde gelegt wurden, zeigte, daß zusätzlich regionale Variationen vorlagen. So wurden höchste jährliche Inzidenzen für Morbus Crohn in Maastricht, Niederlande und Amiens in Nordfrankreich nachgewiesen. Hingegen fanden sich die höchsten Zahlen für Neuerkrankungen für Colitis ulcerosa in Island. Jeweils die niedrigsten Inzidenzen lagen für Morbus Crohn im Nordwesten Griechenlands, für Colitis ulcerosa im Süden Portugals. In Norwegen konnte die höchste Inzidenz für die "indeterminate" Form der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet werden. Von vielen Autoren wird angenommen, daß generell die Zahl der Neuerkrankungen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, besonders die des Morbus Crohn, in den nächsten Jahren eher steigen wird [24]. Dieses liegt zum einen an der verbesserten Detektion milder Verlaufsformen, zum anderen an einer erwarteten Zunahme auslösender Ko-Faktoren für diese Darmerkrankungen.

Für beide Formen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gilt, daß das Hauptmanifestationsalter zwischen der zweiten und der vierten Lebensdekade liegt, es werden jedoch Neuerkrankungen in jedem Lebensjahrzehnt beobachtet. Beide Geschlechter sind etwa gleichermaßen betroffen. Seit nahezu 40 Jahren ist bekannt, daß eine familiäre Häufung bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vorkommt. Es wird angenommen, daß 2-5% aller Patienten mit Morbus Crohn bzw. mit Colitis ulcerosa einen oder mehr ebenfalls betroffene Verwandte haben [74,77]. Das gehäufte Auftreten innerhalb einer Familie ist bekanntermaßen nicht an eine Form der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gebunden.

### **1.3 Ätiologie**

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind bezüglich ihrer Ätiologie bisher nicht ausreichend geklärt. Unterschiedliche Faktoren zur Krankheitsentstehung wurden in den letzten Jahrzehnten diskutiert. Epidemiologische Befunde weisen daraufhin, daß trotz vieler klinischer Ähnlichkeiten nicht die gleichen ätiologischen und pathogenetischen Faktoren für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wirksam sein können.

#### **1.3.1 Infektiöse Genese**

So werden beispielsweise für die Entstehung des Morbus Crohn wegen der granulomatösen Veränderungen schon seit langem verursachende Mikroorganismen diskutiert. Bereits 1970 zeigte sich erstmals im Tierversuch, daß nach Injektion von Homogenaten aus Gewebe eines M. Crohn Patienten in die Hinterpfoten von Mäusen, eine lokale granulomatöse Gewebsreaktion hervorgerufen werden konnte [75].

Es gelang beispielsweise der Nachweis einer zellwandlosen Variante des Mycobacterium paratuberculosis bzw. der Nachweis ihres genetischen Materials in an Morbus Crohn erkranktem Gewebe. Es wird vermutet, daß die Chronizität der Entzündung auf dem dauerhaften Stimulus der persistierenden Mikroorganismen beruht [101]. Ob es sich hierbei um krankheitsspezifische Erreger handelt, die für eine entzündliche Gewebsreaktion verantwortlich sind, oder ob eine bakterielle und /oder virale Invasion in chronisch entzündlich veränderte Mukosa vorliegt ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht eindeutig geklärt [38,68,98,105]. Ähnliches konnte sowohl für das Vorliegen von Paramyxovirus bzw. Masernvirus-RNA beobachtet werden [31], wie auch für das Bakterium Listeria monocytogenes. Für die Colitis ulcerosa wird ebenfalls als auslösende Komponente eine persistierende Infektion mit bakteriellen oder auch viralen Erregern diskutiert. Für die Erreger Mycobacterium paratuberculosis, Paramyxo- bzw. Masernviren konnte jedoch keine Assoziation zu chronisch entzündlichen Darmerkrankungen nachgewiesen werden. Es wird ferner eine ätiologische Bedeutung abnormer Escherichia coli Stämme angenommen [104]. Eine Mitbeteiligung der Metaboliten oder auch der Abbauprodukte derartiger abnormer Bakterienstämme wird von Sartor und Mitarbeitern vermutet [103]. So zeigte sich, daß Hydrogensulfid, ein Stoffwechselprodukt verschiedener Anaerobier der Kolonschleimhaut, in erhöhten Konzentrationen im Darm von Patienten mit Colitis ulcerosa nachgewiesen werden konnte.

#### **1.3.2 Fettsäuremangel**

Es ist weiterhin bekannt, daß Hydrogensulfid einen selektiv hemmenden Einfluß auf den Butyratstoffwechsel der epithelialen Kolonschleimhaut hat [99]. Von Roediger und Mitarbeitern konnte bereits 1980 gezeigt werden, daß die kurzkettige Fettsäure Butyrat als

Energielieferant für Kolonepithelzellen dient. Ein Mangel an kurzkettigen Fettsäuren führt nach kurzer Zeit zu einer mukosalen Hypoplasie, im weiteren Verlauf zu einer Entzündungsreaktion, im Sinne einer Colitis [109]. Nachdem zunächst einige Untersuchungen von Harig et al., nämlich die Gabe von kurzkettigen Fettsäuren wie z.B. Acetat 60mM, Propionat 30mM und n-Butyrat 40mM, gute Ergebnisse bei der Behandlung von Patienten mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn mit Kolonbeteiligung erzielten, wurde die Theorie, Fettsäuremangel als Auslöser chronisch entzündlicher Dickdarmerkrankungen, zunächst erhärtet. Diese Ergebnisse konnten jedoch bislang nicht ausreichend reproduziert werden und spielen bei dem Versuch der Klärung der Ätiologie chronisch entzündlicher Erkrankungen eine eher untergeordnete Rolle.

### **1.3.3 Autoimmune Genese**

Die Colitis ulcerosa als Teil einer systemischen Autoimmunerkrankung zu sehen wurde von einigen Autoren damit begründet, daß bei gleichzeitig bestehender Pyoderma gangraenosum, histologische Formen einer lymphozytären bzw. leukozytoklastischen Vaskulitis in bis zu 73% der Fälle vorliegen [22]. Es ist jedoch mittlerweile bekannt, daß kein histologischer Unterschied zu Patienten mit idiopathischer Pyoderma gangraenosum vorliegt; eine, der Colitis ulcerosa ätiologisch zu Grunde liegende, Vaskulitis ist daher nicht anzunehmen. Weiterhin wird die Pyoderma gangraenosum auch beim Morbus Crohn beobachtet; vaskulitische Veränderungen finden sich hierbei nicht. Es handelt sich bei der Pyoderma gangraenosum vielmehr um eine eigenständige dermatologische Erkrankung, die, möglicherweise auf dem Boden "monozytärer Metastasierungen", als eine kutane Komplikation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen entstehen kann [14]. Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (p-ANCA) wurden in einer Studie bei 60% der untersuchten Colitis ulcerosa-Patienten nachgewiesen [122]. Aber ihre Bedeutung als subklinischer Marker dieser Erkrankung ist nicht geklärt und wird kontrovers diskutiert [56]. Ebenso muß der genaue Zusammenhang bezüglich der Kreuzreaktion von Antitropomyosin Antikörpern, bei Patienten mit Colitis ulcerosa, mit Epithelzellen des Kolons, des Gallengangsystems und der Augen noch weiter geklärt werden [9].

### **1.3.4 Alimentär bedingte Genese**

Die Annahme eines ätiologischen Zusammenhangs zwischen Ernährungsgewohnheiten und dem Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist immer wieder in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Seit dem ist in einer Vielzahl von Studien untersucht worden, ob beispielsweise ein Unterschied in der Aufnahme von raffinierten Kohlenhydraten, vor allem auch in der Zeit vor Diagnosestellung einer chronisch entzündlichen

Darmerkrankung, zwischen an Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa erkrankten Patienten und gesunden Kontrollpersonen vorliegt. Zahlreiche Arbeiten zeigten eine signifikant gesteigerte Aufnahme von Zuckern und verfeinerten Kohlenhydraten bei Patienten mit Morbus Crohn gegenüber einer Kontrollgruppe [65,68]. Allerdings bestand in einigen Untersuchungen kein Unterschied zwischen dem Zuckerkonsum von Patienten und gesunden Kontrollpersonen [124]. In einigen Studien zeigte sich, daß sogar eine erniedrigte Aufnahme von Kohlenhydraten bei Crohn-Patienten vorlag. Dieses konnte für Patienten mit Colitis ulcerosa nicht bestätigt werden [50]. Anlaß für die Hypothese, daß chemisch aufbereitete Speisefette mit einem erhöhten Anteil an Transfettsäuren Ursache für die Entstehung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sind, war die signifikant niedrigere Inzidenz bzw. Praevalenz dieser Erkrankungen in Ländern mit nur geringem Verbrauch dieser Art von Speisefetten [38]. In daraufhin durchgeführten epidemiologischen und Fall-Kontrollstudien konnte jedoch kein Unterschied zu den gesunden Kontrollkollektiven nachgewiesen werden [44,98]. Eine überdurchschnittliche Ernährung mit „Fast Food“ soll nach Einschätzung einiger Autoren ein erhöhtes Erkrankungsrisiko darstellen. In tierexperimentellen Studien führte die orale Applikation von einigen Geschmacksstabilisatoren, welche vermehrt bei der Herstellung von „Fast-Food“ verwendet werden, wie beispielsweise von degradierten Carrageninen, zu Haemorrhagien, Ulzerationen mit zellulären Infiltrationen im Kolonepithel, Blutstühlen und Permeabilitätsstörungen der Mukosa [1,64,89]. In Epithelzellkulturen führten Carragenine zu einer Kontraktion der Zellen, zur Zerstörung der Zellkontakte und zum Zelltod. Für diese Veränderungen, verbunden mit einer Verminderung der DNA-Synthese, sind möglicherweise Oxidationsprozesse verantwortlich [59]. In einem Tierexperiment aus den siebziger Jahren wurde nachgewiesen, daß Carrageen in der Lamina propria von Makrophagen absorbiert wird und zu einer Ausschüttung lysosomaler Enzyme führt [26]. Weitere Untersuchungen bezüglich nutritiver Faktoren und der Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen entstanden aus der Beobachtung eines verhältnismäßig gehäuftten Auftretens von Morbus Crohn bei Bäckern [125] und einer weiten Verbreitung von *Saccharomyces cerevisiae*, der sog. Bäckerhefe, in Lebensmitteln [72]. Es wurden Antikörperspiegel gegen *Saccharomyces cerevisiae* aus dem Serum erkrankter und gesunder Kontrollpersonen bestimmt. Es zeigten sich signifikant erhöhte IgG- und IgA-Titer bei Morbus Crohn-Patienten; die Titer von Patienten mit Colitis ulcerosa unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrollpersonen [34,62]. In welchem Ausmaß diese Ergebnisse in der Ätiopathogenese besonders des Morbus Crohn eine Rolle spielen, muß in der Zukunft noch eindeutig geklärt werden. Es wird diskutiert, ob die Bäckerhefe möglicherweise ihrerseits durch modulierende Prozesse zum Fortschreiten der mukosalen Inflammation beiträgt, ohne für deren Beginn verantwortlich zu sein [134].

### 1.3.5 Immunologische Genese

Nach zahlreichen klinischen und experimentellen Arbeiten in den letzten Jahren ist eine Beteiligung immunologischer Faktoren an der Ätiologie und Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen sicher anzunehmen. Eine gesteigerte Permeabilität der Darmschleimhaut, bedingt durch eine immunologisch oder genetisch gestörte mukosale Barriere, könnte für ein ungehindertes Eindringen von Antigenen und proinflammatorischen Molekülen, sowie intraluminaler Bakterien und deren Stoffwechselprodukte wie z.B. Endotoxine verantwortlich sein [9]. Eine chronische Entzündung könnte so initiiert und kontinuierlich unterhalten werden. Die geschwächte Barrierefunktion der Schleimhaut führt zudem, über die ungehinderte Absorption von Antigenen, zu einer übersteigerten Immunstimulation. Die Folge ist eine Erhöhung systemischer Spiegel an CD19<sup>+</sup> B-Zellen [132]. Die Annahme, daß eine Permeabilitätssteigerung der Darmschleimhaut Ausgangspunkt für die Entwicklung eines Morbus Crohn ist, wurde durch Untersuchungen gestützt, in denen auch nicht erkrankte Familienangehörige von Morbus Crohn-Patienten eine gesteigerte Durchlässigkeit intestinaler Schleimhäute zeigten [67]. Bei diesen Patienten konnte zudem ein gesteigertes Ansprechen auf Behandlung mit nichtsteroidalen antiinflammatorischen Medikamenten beobachtet werden [48]. Spezifische Veränderungen der mukosalen Barrierefunktion wurden bislang nur bei der Colitis ulcerosa gefunden. Es konnte gezeigt werden, daß die Mucinspezies IV in der Kolonschleimhaut reduziert [91] und daß die Muzinstruktur und die Lecithinbindung verändert ist [16,97]. Im Tierversuch konnte das spontane Auftreten inflammatorischer Darmerkrankungen bei Vorliegen defekter epithelialer „tight-junctions“ nachgewiesen werden [46].

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen können weiterhin das Resultat einer abnormen Immunantwort auf multiple Antigene der physiologischen Darmflora, die Bakterien selbst, auf deren Stoffwechselprodukte und Bakterientoxine, sein. Eine Fehlregulation des mukosalen und des systemischen Immunsystems führt zu einer sich selbst unterhaltenden Aktivierung der Entzündungskaskade. Ein Ungleichgewicht bei der Aktivierung pro- und antiinflammatorischer Entzündungsmediatoren kann so zu einer chronischen Entzündung führen. Beispielsweise konnte gezeigt werden, daß Mäuse, die kein IL-10 oder TGF- $\beta$ 1 produzieren eine chronische intestinale Entzündung entwickeln; wohingegen ein T-Zellrezeptormangel zu einer spontanen Colitis führte [53,54,76].

Bei dem perinukleären antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (pANCA) handelt es sich um einen weiteren immunologischen Parameter. In zahlreichen Arbeiten konnten bei Patienten mit Colitis ulcerosa, in 50-80% der Fälle, pANCA nachgewiesen werden. Lediglich 5-15% der Morbus Crohn-Patienten zeigten positive pANCA-Spiegel, während diese sogar bei 60-80% der Patienten, die an einer Colitis ulcerosa und gleichzeitig auch an einer mit dieser

Form der chronisch entzündlichen Darmerkrankung assoziierten Erkrankung, wie z.B. der primär sklerosierenden Cholangitis, litten, erhöht war [86,87,41]. Trotz dieser Beobachtungen ist die Rolle der antineutrophilen cytoplasmatischen Autoantikörper nicht gesichert, da Ausdehnung und Krankheitsaktivität unabhängig von pANCA-Titern zu sein scheinen [121]. Auch für immunologische Veränderungen, wie beispielsweise beobachtet für den Antikörpertiter gegen Escherichia coli O:14-Antigen, konnte in mehreren Untersuchungen nachgewiesen werden, daß auch bei gesunden Familienangehörigen erhöhte Antikörpertiter vorlagen [32,55].

Parallel zu den klinisch orientierten Untersuchungen wurden eine Reihe von Studien zur Klärung immunologischer und genetischer Zusammenhänge bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen durchgeführt. Bereits 1974 konnte in einer europäischen Studie gezeigt werden, daß im Vergleich von CED-Patienten und gesunden Kontrollpersonen signifikante Unterschiede hinsichtlich bestimmter Histokompatibilitätsantigene bestehen. Diese Arbeitsgruppe fand heraus, daß bei Patienten mit Colitis ulcerosa HLA-A11 und HLA-A7 gehäuft auftraten, bei Patienten mit Morbus Crohn deutlich seltener als bei Gesunden HLA-A9 nachgewiesen wurde [7]. In anderen Studien konnte wiederholt gezeigt werden, daß HLA-DR2 bei japanischen Colitis ulcerosa-Patienten mit gesteigerter Frequenz vorkommt [6]. Im Gegensatz dazu konnte für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen aus Großbritannien und Nordamerika keine Assoziation mit HLA-DR2 nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten wurde wiederum gehäuft HLA-DRB1\*103 und HLA-DRB1\*12 gefunden [23,107]. Auch das vermehrte Vorkommen von HLA-DQB1\*4 bei jüdischen Morbus Crohn-Patienten und von HLA-DQW1 bei japanischen Colitis ulcerosa-Patienten, unterstützt die Annahme einer ätiologisch bedeutsamen Assoziation des HLA-Systems und den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen [79,129].

### **1.3.6 Genetische Faktoren**

Mit Hilfe einer Vielzahl klinischer und experimenteller Arbeiten ist belegt worden, daß genetische Faktoren bzw. Fehlregulationen grundlegend an der Ätiologie und der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen beteiligt sind [25,106]. Die hohe Inzidenz von Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa unter Familienmitgliedern ist oftmals nachgewiesen worden, sie liegt bei ca. 10-15% [85].

In den letzten Jahren sind eine Reihe von Familienstudien durchgeführt worden. Man beobachtet das Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gleichermaßen zwischen Müttern und Vätern sowie ihren Töchtern oder Söhnen oder auch unter Geschwistern. Das Risiko an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung zu erkranken wird für Verwandte ersten Grades mit bis zu 40% angegeben [29].

Dieses wird sowohl auf genetische, als auch auf umweltbedingte Faktoren zurückgeführt [35,85]. So konnte nachgewiesen werden, daß bei monozygoten Zwillingen die Inzidenz für Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa signifikant häufiger ist als bei dizygoten Zwillingen; ebenso zeigen auch die Krankheitsverläufe bei den monozygoten Zwillingen eine höhere Konkordanz: 50-60% gegenüber 4% bei dizygoten Zwillingen [85,131].

Durch den genetischen Vergleich von erkrankten Geschwisterpaaren konnte mit Hilfe sog. Kopplungsanalysen die Identifikation von Regionen im menschlichen Genom, auf denen Krankheitsgene lokalisiert sind, vorgenommen werden. Auf dem Boden dieser Art von genetischer Analyse von Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden verschiedenste Genloci bzw. ihre Mutationen isoliert und untersucht. Es handelt sich hierbei um Regionen auf den Chromosomen 1, 3, 4, 6, 7, 10, 12, 16 und 22.

Bereits 1972 konnte ein Zusammenhang zwischen dem Chromosom 6 und der Ätiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen nachgewiesen werden [36]. Entscheidende Erkenntnisse konnten durch die Identifikation des Krankheitsgens auf Chromosom 16 gewonnen werden. Die dort nachgewiesenen drei Varianten im NOD2-Gen sind in hohem Maß mit dem Auftreten des Morbus Crohn assoziiert. Von entscheidender Bedeutung ist hierbei eine C-Insertion im Exon 11, die zu einem Abbruch der Proteinsynthese im leucinreichen Teil während der Translation führt. Insbesondere homozygote, aber auch heterozygote Merkmalsträger haben ein 30- bis 50faches Risiko im Vergleich zur Normalbevölkerung an einem Morbus Crohn zu erkranken [3,21,40,42,49,84]. Durch weitere Analysen des Genoms konnte die Existenz weiterer Krankheitsgene auf dem Chromosom 16 nachgewiesen werden. Es handelt sich hierbei um die proximale Region des Chromosoms. Weiterhin ist auch anzunehmen, daß auch die Befunde für die Chromosomen 4, 6, 10, 12 und 17, die bislang erhoben werden konnten, teilweise zur Identifikation weiterer Krankheitsgene führen werden [41].

Andere genetische Zusammenhänge wurden insbesondere für Klasse I- und für Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Allele erstellt [10,65,90]. 1999 konnte eine enge Korrelation zwischen der den HLA-Komplex umgebenden Genomregion auf Chromosom 6p und einem Auftreten von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa aufgezeigt werden [43].

#### **1.4 Pathogenese**

Im Gegensatz zu den z.T. spekulativen Überlegungen bezüglich der Ätiologie ist die Pathogenese dieser Erkrankungen in den letzten Jahren weitgehend aufgeklärt worden. Eine bisher nicht ausreichend charakterisierte Noxe führt zu einer Aktivierung von Monozyten und Makrophagen der Mukosa, die ihrerseits das Antigen einer CD4-positiven mukosalen T-Zelle



im Zusammenhang mit ihrem MHC- Komplex präsentieren. Der Vorgang dieser Antigenpräsentation ist für die ablaufende immunologische bzw. entzündliche Reaktion von entscheidender Wichtigkeit. Er wird deshalb von einer Vielzahl von interaktiven Molekülen auf der makrozytären bzw. lymphozytären Zelloberfläche kontrolliert. Dieser interzelluläre Prozeß führt auf Seiten der antigenpräsentierenden Zelle zur Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, insbesondere TNF- $\alpha$ , IL-1 und IL-6. Auf Seiten der antigenreflektierenden Zelle zur Freisetzung von Interferon-gamma; beides im Sinne einer positiven Rückkopplung. Die Freisetzung proinflammatorischer Zytokine führt lokal und systemisch zur Induktion einer Entzündungsreaktion mit entzündlichem Tumor, Calor, Rubor, Dolor und Functio laesa. Durch erhöhte Vasodilatation und Immigration von Entzündungszellen kommt es zur Bildung eines Schleimhautödems, sowie zur systemischen Reaktion im Sinne von Temperaturentwicklung, Tachypnoe bzw. allgemeinen Krankheitszeichen und zur Synthese von Entzündungsproteinen. Bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist dieser initiale Entzündungsprozeß in der Darmschleimhaut signifikant hochreguliert: und dieses nicht nur in der entzündlich veränderten Schleimhaut, sondern auch im Bereich mikro- und makroskopisch normphysiologisch erscheinender Mukosa. Aufgrund der Beobachtung, daß virale und bakterielle Enteritiden ein makroskopisch den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen vergleichbares Entzündungsbild provozieren können, diese Veränderungen bei mikrobiellen Enteritiden aber nach sehr kurzer Zeit vollständig repariert werden können, wohingegen die Schleimhautulzerationen der CED- Patienten über Monate persistent erscheinen können, wurde hypothesiert, daß die immunologische Fehlreaktion nicht nur in der gesteigerten Entzündungsbereitschaft, sondern auch wesentlich im Bereich einer defizienten Reparaturprozessierung liegen könnte. Tatsächlich konnte kürzlich gezeigt werden, daß Störungen im Bereich der negativen Rückkopplung des initialen Entzündungsvorgangs nachweisbar sind. Diese negative Rückkopplung wird durch kontrainflammatorische Zytokine (IL-4, IL-10, IL-13), welche durch CD4-TH2-Zellen in der Mukosa sezerniert werden, bewerkstelligt.

### **1.5 Ziel der Arbeit**

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Gruppen von Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen untersucht. In der einen Gruppe trat die Darmerkrankung mit familiärer Häufung auf, in der anderen Gruppe war jeweils nur ein Familienmitglied erkrankt. Anhand verschiedener klinischer Parameter sollte nachgewiesen werden ob sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bezüglich der Erstmanifestation, des Verlaufes und insbesondere auch der Schweregrade ergaben.

## 2. Methoden

Für die vorliegende Arbeit wurden in der Zeit von Juni 1996 bis Mai 2000 Patienten, die an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen leiden herangezogen. Sie wurden entweder durch Annoncen in Zeitschriften von CED-Selbsthilfegruppen aufgefordert, sich an die Zentren für chronisch entzündliche Darmerkrankungen, zum einen an die Abteilung für Innere Medizin des Krankenhauses Tabea in Hamburg zum anderen an die Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Universitätsklinikum Charité´ bzw. an die Medizinische Klinik des Universitätsklinikums Hamburg zu wenden. Andere wurden als Patienten der oben genannten Zentren direkt in die Untersuchungen eingeschlossen. Gesucht wurden Patienten, in deren Familien mehr als ein Familienmitglied an chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erkrankt ist. Nach Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung über die Teilnahme an dieser Untersuchung, wurden die Patienten aufgefordert, Auskunft über ihre Erkrankung im Hinblick auf individuelle anamnestische Daten zu geben. Dieses erfolgte, aufgrund der Rekrutierung von Patienten aus dem gesamten Bundesgebiet, mit Hilfe eines Fragebogens. Auch die nicht an CED erkrankten Familienmitglieder wurden gebeten, den Teil des Fragebogens über allgemeine, nicht krankheitsbezogene Familiendaten auszufüllen. Fragen, die auf bestimmte krankheitsspezifische Details abzielten, wurden mit Hilfe des betreuenden Hausarztes bzw. Gastroenterologen beantwortet.

In dem Fragebogen zur Familienstudie bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen waren zunächst persönliche Daten wie Name, Vorname und Geburtsdatum, sowie die ethnische Herkunft zu vermerken. Der folgende Teils des Fragebogens beinhaltete Punkte, die sowohl von den betroffenen, als auch von den nicht betroffenen Familienmitgliedern beantwortet werden sollten. Zunächst wurde erfaßt, ob es sich bei der ausfüllenden Person um eine an einem Morbus Crohn, einer Colitis ulcerosa erkrankte oder eine gesunde handelte. Die nächste Frage behandelte den Verwandtschaftsgrad, in dem die erkrankten Familienmitglieder zum Befragten standen. Im Rahmen der Auswertungen wurden Verwandtschaftsgrade 0°, I°, II° und III° unterschieden. Anschließend wurde die Anzahl der Geschwister, erkrankt oder nicht erkrankt, eruiert. Im darauffolgenden Schritt wurde die Anzahl der eigenen Kinder eines jeden Befragten aufgenommen. Bezüglich der Auswertung der zuletzt genannten Fragen bot sich eine Einteilung der Antworten in jeweils drei Gruppen an. Hierbei wurde unterschieden, ob keine Geschwister bzw. leiblichen Kinder vorhanden waren, ein bis drei oder ob es mehr als 4 waren.

Die folgenden Fragen zielten auf die Erfassung der Krankheitsanamnese ab. Sie sollten also nur von den an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung erkrankten Familienmitgliedern beantwortet werden. Zunächst wurde gefragt, seit welchem Lebensjahr

die chronisch entzündliche Darmerkrankung bekannt ist, d.h. wann die Erstdiagnose gestellt wurde. Es zeigte sich, daß hier eine Aufteilung in Gruppen nach Lebensdekaden sinnvoll war.

Daran anschließend sollten die krankheitsbedingt betroffenen Darmanteile angegeben werden. Dabei wurde die den gesamten Krankheitsverlauf bestimmende Ausdehnung erfragt. Anhand der auf die offen gestellten Fragen erhaltenen Antworten wurde im Rahmen der Auswertung eine Einteilung unternommen. So wurde der Befall des gesamten Dünndarms, des Duodenums, des Jejunums bzw. des terminalen Ileums genannt. Analog dazu wurde für den Dickdarm zwischen Pancolitis, segmentalem oder kontinuierlichem, sowie speziell dem Befall des Coecums unterschieden. Weiterhin wurde im Bereich des Enddarms dieser als gesamt betroffen oder Sigma bzw. Rektum genannt. Bei nur den selten als erkrankt genannten Abschnitten des Gastrointestinaltrakts wie Mund, Speiseröhre und Magen erschien eine Unterteilung einzelner Organregionen nicht sinnvoll. Aufgrund der vorgenommenen Einteilung ergaben sich für die meisten Patienten Mehrfachnennungen.

Die Diagnosestellung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung selbst sollte durch histologischen Nachweis erfolgen. Üblicherweise gelingt dieses durch Entnahme von Gewebeproben während endoskopischer Untersuchungen. In Abhängigkeit von der Lokalisation, besonders bei M. Crohn, ist dieses jedoch nicht immer möglich. Charakteristische Veränderungen ermöglichen hier auch die Diagnosestellung mit Hilfe radiologischer Darmuntersuchungen. Die hier befragten CED-Patienten wurden mit der folgenden Frage aufgefordert, anzugeben mittels welcher Diagnostik ihre Erkrankung bestätigt werden konnte. In den folgenden Schritten wurden Fragen gestellt, die auf die Erfassung des Schweregrades der vorliegenden chronisch entzündlichen Darmerkrankung abzielten. Anders als bei der Beurteilung eines Akutzustandes galt es hier Parameter zu finden, die eine Aussage über den Langzeitverlauf erlauben. Es wurde daher die Anzahl, der aufgrund der chronisch entzündlichen Darmerkrankung notwendigen Krankenhausaufenthalte erfragt. Die erteilten Antworten wurden zusammengefaßt und in verschiedenen Kategorien wiedergegeben. So wurde unterschieden, ob bislang kein Krankenhausaufenthalt stattgefunden hat oder ob ein bis zwei, drei bis fünf, sechs bis zehn, elf bis zwanzig bzw. mehr als zwanzig stationäre Aufenthalte erforderlich waren. Für die Anzahl der krankheitsbedingt bisher notwendiger Operationen wurde ein ähnliches Vorgehen gewählt. Auch hier wurde zur besseren Auswertbarkeit eine Einteilung in Kategorien vorgenommen. Es wurde entsprechend unterschieden, ob entweder keine, ein bis zwei, drei bis fünf, sechs bis zehn oder mehr als zehn Operationen bei den befragten Patienten durchgeführt worden sind. Als nächstes wurde versucht, die Lebensqualität bzw. die sozioökonomische Situation der befragten Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung zu erfassen. Es sollte deswegen die Frage nach einer vorzeitigen,

krankheitsbedingten Berentung der Patienten im arbeitsfähigen Alter beantwortet werden. Die Behandlung akuter Schübe von Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa beinhaltet häufig den Einsatz von Kortikosteroiden. Bei Erkrankungsverläufen mit hohem Aktivitätsgrad kann eine langfristige Therapie mit Steroiden indiziert sein. Um über diesen Zusammenhang bei den erfaßten CED-Patienten Aufschluß zu gewinnen, wurde die Notwendigkeit sowie die Gesamtdauer einer Kortisonbehandlung untersucht. Es konnte zum einen zwischen Patienten, die bislang keine Steroidmedikation erhalten hatten und zwischen Patienten, welche unterschiedlich lange damit behandelt wurden. Die Behandlungszeiten wurden zur Vereinfachung der Auswertung ebenfalls in Gruppen zusammengefaßt: eine Dauer von bis zu 3 Monaten, bis zu einem Jahr, ein bis drei Jahre, drei bis zehn und länger als zehn Jahre. Treten im Rahmen einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung schwerwiegende Komplikationen auf, kann eine chirurgische Intervention und Sanierung erforderlich werden. Nicht eben selten ist dabei die Anlage eines künstlichen Darmausgangs, eines Ileostomas oder eines Kolostomas. Die folgende Frage behandelte das Vorhandensein eines Ileo- bzw. Kolostomas aufgrund der entzündlichen Darmerkrankung, entweder zum Zeitpunkt der Befragung oder auch zu irgendeinem früheren Zeitpunkt. Das Auftreten von Fisteln, entero-enteral, entero-kolisch bzw. enterorektal, enterocutan oder auch enterovesikal bzw. -vaginal, gehört zu den typischen Komplikationen des Morbus Crohn. Während diese bei der Colitis ulcerosa nur selten beschrieben werden, beobachtet man bei Crohn-Patienten bedeutend häufiger einzelne Fistelungen oder auch ganze Fistelsysteme. Es wurde daher die Frage nach dem Vorliegen von Fisteln gestellt. Diese sollte unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens und von der Dauer ihres Bestehens beantwortet werden. Bei der Entwicklung von Stenosen handelt es sich ebenfalls um charakteristische Komplikationen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Sie treten entweder akut als Ausdruck einer starken Entzündung mit ausgeprägtem Schleimhautödem, oder chronisch, als Folge dauerhafter Entzündung mit narbigem Umbau auf, was konsekutiv zu einer Verengung des Darmlumens führt. Hieraus resultieren unterschiedliche Symptome, die von leichten uncharakteristischen Schmerzen bis hin zur Entwicklung eines Ileus reichen können. Es schloß sich die Frage an, ob sich im Verlauf der Erkrankung Stenosen entwickelt haben. Häufig können bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen extraintestinale Manifestationen beobachtet werden. Hierzu zählen dermatologische Krankheitsbilder wie das Erythema nodosum und die Pyoderma gangraenosum. Weiterhin sind Pathologien im Sinne von chronischen oder rezidivierenden Entzündungen der Augen z.B. in Form von Iridozyklitiden und Episkleritiden und der Gelenke, insbesondere der großen Gelenke, als Arthritiden und ankylosierende Spondylitiden, typisch. Zudem treten Veränderungen auch an parenchymatösen Organen wie beispielsweise der Leber auf. Hier ist besonders die sklerosierende Cholangitis zu nennen, welche häufiger mit dem Vorliegen einer Colitis ulcerosa vergesellschaftet ist. Sie

wird ebenfalls als extraintestinale Manifestation angesehen. Es wurden in der vorliegenden Arbeit die Häufigkeiten der angegebenen extraintestinalen Beschwerden bzw. Erkrankungen betrachtet. In einigen Arbeiten wurde herausgefunden, daß regelmäßiger Nikotingenuß bei Patienten mit Colitis ulcerosa einen vergleichsweise weniger schwerwiegenden Krankheitsverlauf bedingen soll. Diese Meinung ist weder allgemein anerkannt, noch kann dieses pathophysiologisch eindeutig belegt werden. Da in der vorliegenden Arbeit der Schweregrad chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei Patienten, bei denen eine familiäre Häufung vorliegt, untersucht werden soll, wurden die Patienten auch nach ihren Rauchgewohnheiten befragt. Handelte es sich bei den Befragten um Raucher, waren sie aufgefordert anzugeben wieviele Jahre und wieviele Zigaretten pro Tag geraucht wurden. Nach Erhalt der Antworten wurde eine Unterteilung in vier Kategorien vorgenommen. So wurde für die ersten beiden Gruppen eine Dauer des Nikotinabusus von bis zu 10 Jahren festgelegt und zwischen denen unterschieden, die bis zwanzig Zigaretten und denen, welche mehr als zwanzig Zigaretten täglich konsumierten. Zwei weitere Gruppen ergaben sich aus Rauchern, die länger als 10 Jahre rauchten. Auch hier wurde zwischen bis zwanzig pro Tag und mehr als zwanzig pro Tag unterschieden.

Um für die geplante Untersuchung von Ausprägung und Schwere des Krankheitsverlaufes bei Patienten mit familiär gehäuften Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ein Kontrollkollektiv zu haben, wurden weitere Patienten akquiriert. Diese wurde in dem gleichen Zeitraum wie die Patienten mit familiärer Häufung rekrutiert. Es handelt sich hierbei um Personen, welche an einem Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa leiden, die jedoch keinen Verwandten haben, der ebenfalls an einer Darmerkrankung leidet. Auch sie wurden aufgefordert den oben beschriebenen Fragebogen auszufüllen. Voraussetzung für den Einfluß in das Kontrollkollektiv war neben der anzugebenden Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung, die Verneinung der Frage nach ebenfalls an CED oder nicht näher bezeichneten bzw. unklaren Darmerkrankungen erkrankten Familienmitgliedern. Zur Besseren Vergleichbarkeit der Patientengruppen wurden die Patienten der Kontrollgruppe bezüglich ihrer Altersverteilung an die der Gruppe mit familiär gehäuften Auftreten von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen angepaßt. Hierdurch sollten Antworten auf Fragen beispielsweise nach Häufigkeit von Operationen, Krankenhausaufenthalten oder auch nach CED-bedingter Berentung zwischen den beiden Gruppen besser in Relation zueinander gesetzt werden können. Die Auswertung dieser Antworten wurde nach dem gleichen, oben beschriebenen System vorgenommen.

Für die statistische Analyse kamen der  $\text{CHI}^2$ -Test und die Multivarianz-Analyse zur Anwendung.

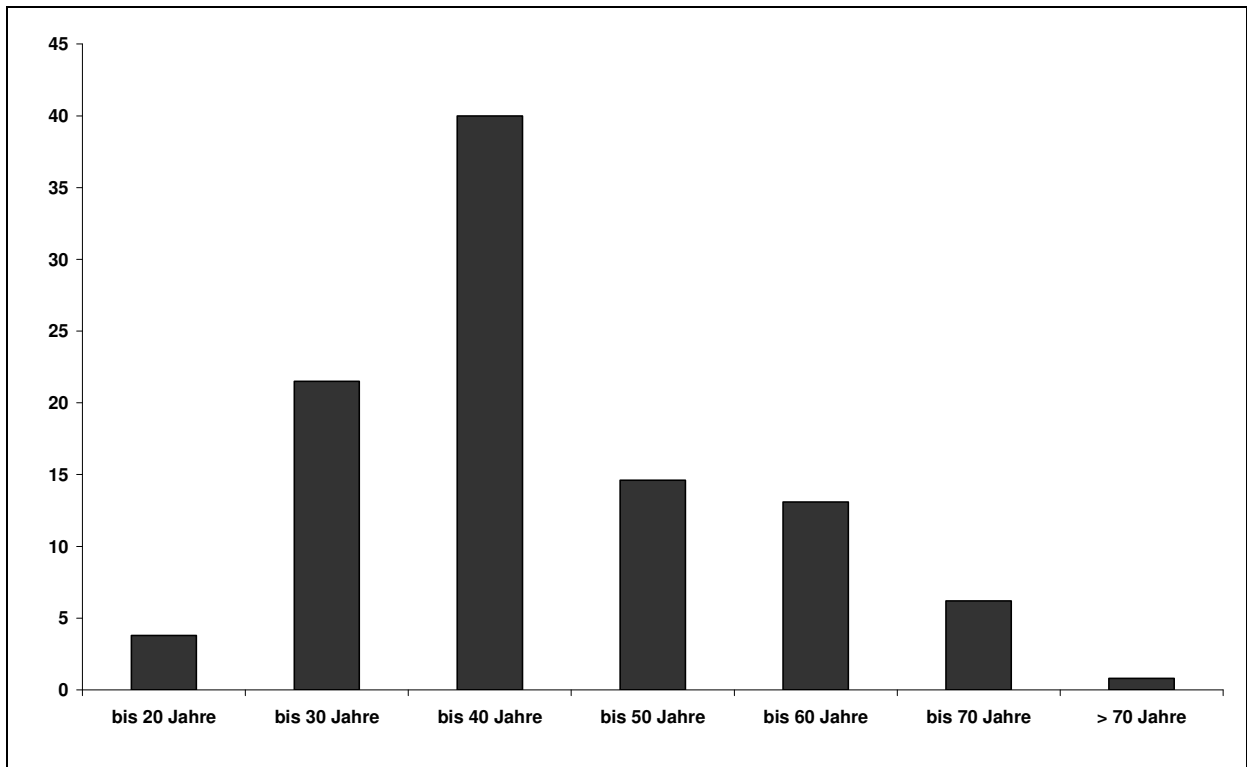
### **3. Ergebnisse:**

Es folgte die Auswertung der Fragebögen der Patienten mit familiär gehäuften Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen. Insgesamt wurden 130 erkrankte Personen aus 67 Familien befragt. Im Vergleich wurden jeweils die Antworten des Kontrollkollektivs, d.h. der 130 Patienten, bei denen keine familiäre Häufung vorlag, untersucht und gegenübergestellt.

#### **3.1 Altersverteilung und ethnische Herkunft**

Unter den 130 Patienten mit familiär gehäuft auftretender chronisch entzündlicher Darmerkrankung stellte sich die Altersverteilung zum Zeitpunkt der Befragung wie folgt dar: 5(3,8%) Personen waren unter 20 Jahre alt, 28(21,5%) waren bis 30 Jahre, 52(40%) bis 40 Jahre, 19(14,6%) bis 50 Jahre, 17(13,1%) bis 60 Jahre, 8(6,2%) bis 70 Jahre und 1(0,8%) Patient über 70 Jahre alt.

Um einen Vergleich bezüglich der Schwere der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei familiär gehäuften Auftreten anstellen zu können, wurden in einem Kontrollkollektiv 130 Patienten untersucht, bei denen chronisch entzündliche Darmerkrankungen als sporadische Fälle auftraten, d.h. daß jeweils nur ein Individuum pro Familie erkrankt war. Diese 130 Patienten wurden bezüglich ihrer Altersverteilung an die Patienten mit familiärer Häufung angepaßt. Dementsprechend waren auch hier 5 Patienten (3,8%) bis 20 Jahre alt, 28(21,5%) bis 30 Jahre, 52(40%) bis 40 Jahre, 19(14,6%) bis 50 Jahre, 17(13,1%) bis 60 Jahre, 8(6,2%) bis 70 Jahre und 1(0,8%) Patient über 70 Jahre alt (Abb. 1). Bezüglich ihrer ethnischen Herkunft zeigte sich, daß sowohl die erst genannten Patienten, wie auch die der Kontrollgruppe, deutscher Herkunft waren.



*Abb. 1: Altersverteilung von Patienten mit familiärer und sporadischer CED*

### **3.2 Geschlechterverteilung und Differenzierung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Hinsichtlich der verschiedenen Entitäten der Darmerkrankungen zeigte sich, daß unter den 130 Patienten mit familiär gehäuftem Auftreten einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung 55 (42,3%) Männer und 75(57,7%) Frauen waren. Bei dieser Patientengruppe wurde bei 79(60,8%) die Diagnose eines Morbus Crohn und bei 51(39,2%) die einer Colitis ulcerosa gestellt (Abb.2).

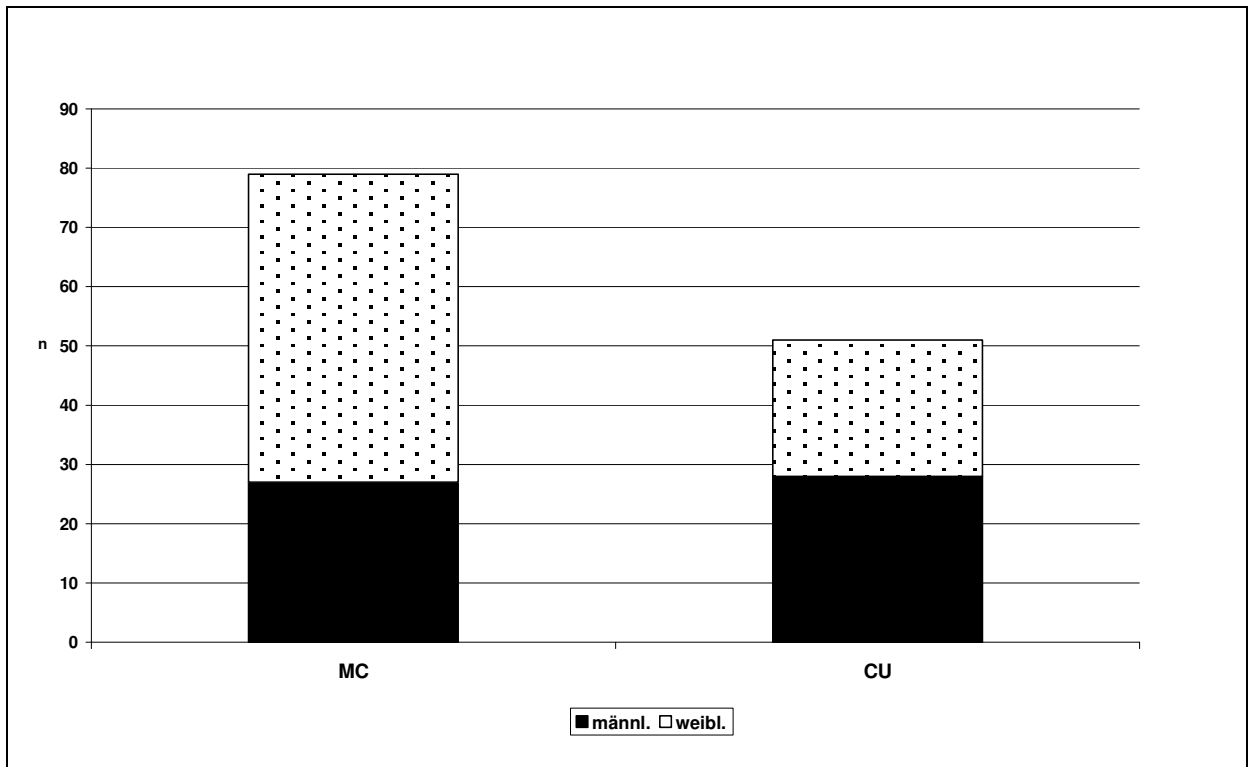


Abb. 2: Geschlechterverteilung und Differenzierung der Darmerkrankungen bei Patienten mit familiär gehäufte CED

Im Gegensatz dazu fanden sich bei den Patienten mit sporadischer chronisch entzündlicher Darmerkrankung 70(53,8%) Männer und 60(46,2%) Frauen. Bei dieser Gruppe fanden sich 74(56,9%) Patienten, welche an einem Morbus Crohn und 56(43,1%), welche an einer Colitis ulcerosa erkrankt waren (Abb.3).



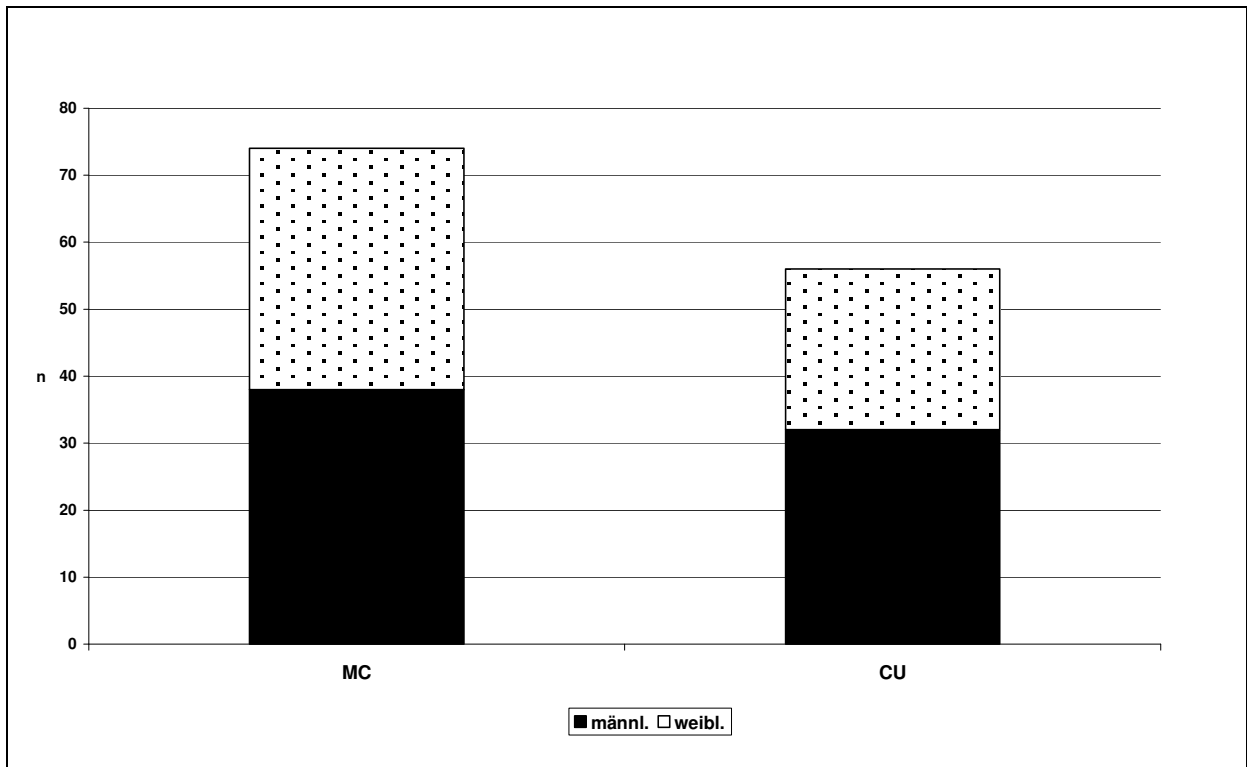


Abb. 3: Geschlechterverteilung und Differenzierung der Darmerkrankungen bei Patienten mit sporadischer CED

### 3.3 Familiäre Häufung

Als nächstes wurde die Häufigkeit des familiären Auftretens betrachtet. Anhand der gegebenen Antworten zeigte sich, daß 92(70,8%) der Patienten einen Verwandten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung hatten. 31(23,8%) berichteten von 2 ebenfalls erkrankten Angehörigen, 4(3,1%) Patienten von 3 und 3(2,3%) Patienten von 4. Dieses bezogen auf die hier untersuchten 67 Familien bedeutete, daß in 53(79,1%) der Familien je 2 Angehörige unter einer chronisch entzündlichen Darmerkrankungen litten. Bei 12(17,9%) Familien waren es je 3 bzw. bei 2(3%) waren es 4 Familienmitglieder. Bezug nehmend auf die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, zeigte sich, daß von 67 Familien bei 28(41,8%) alle erkrankten Familienangehörigen an einem Morbus Crohn litten. Bei 14(20,9%) Familien litten alle an einer Colitis ulcerosa und bei 21(31,3%) fanden sich jeweils beide Formen der Darmerkrankungen innerhalb der Familien. Für 4(6%) Familien konnte wegen unvollständiger Angaben keine Einteilung vorgenommen werden (Abb. 4).

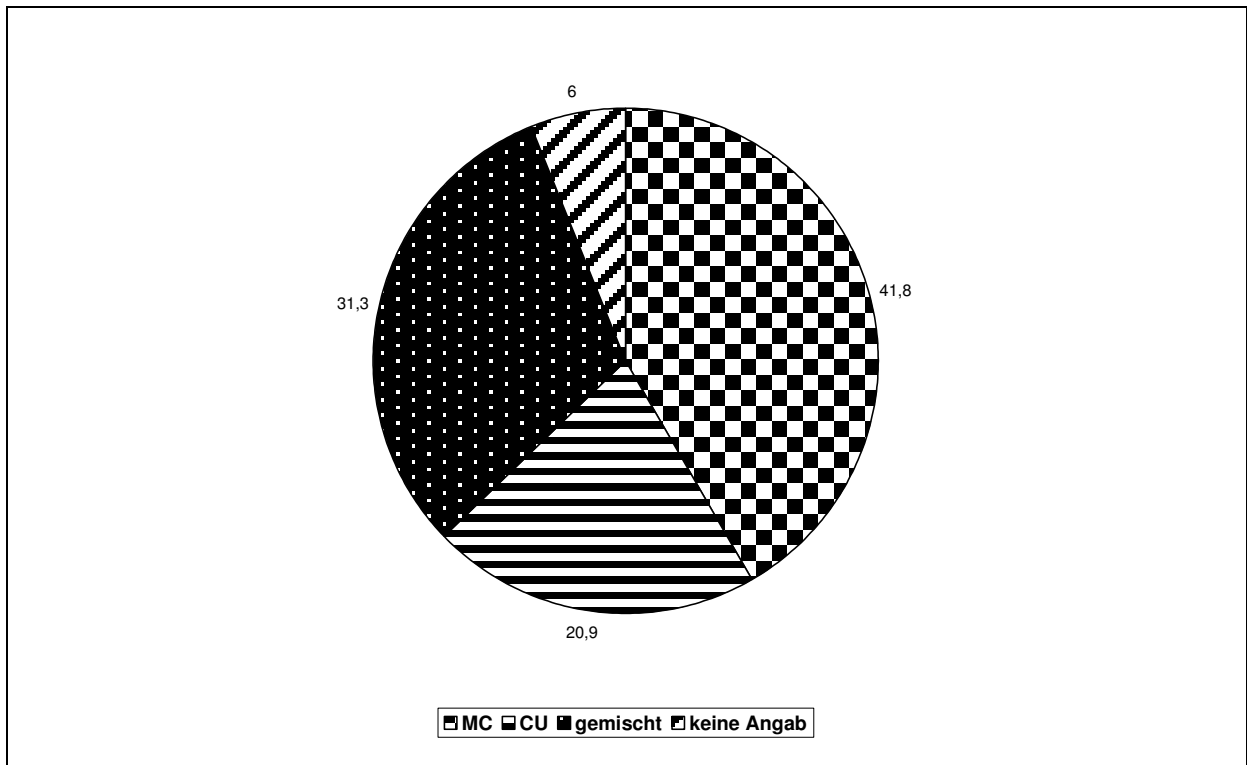


Abb. 4: CED-Verteilung innerhalb der untersuchten Familien in %

### 3.4 Verwandtschaftsgrade

Die Erfassung der Verwandtschaftsgrade gestaltete sich als schwierig. Zum einen hatten nicht bei allen Familien sämtliche erkrankten Angehörigen an der Befragung teilgenommen. Zum anderen hätte jedes Verwandtschaftsverhältnis, beispielsweise bei 2 erkrankten Familienmitgliedern, die auch beide an der Befragung teilgenommen haben, zweifach genannt werden müssen. In der vorliegenden Arbeit wurde daher für jeden der 130 Patienten jeweils nur ein Verwandtschaftsgrad, d.h. der höchste, angegeben. Die meisten Patienten, 103(79,2%), standen in erstgradigem Verwandtschaftsverhältnis zu den miterkrankten Angehörigen. Bei 18(13,8%) Patienten waren Verwandte zweiten Grades miterkrankt, bei 8(6,2%) Patienten waren Verwandte dritten Grades und 1(0,8%) Patient hatte einen ebenfalls erkrankten Zwillingsbruder, was somit einer Verwandtschaft 0. Grades entspricht (Abb. 5). Diese Untersuchungen waren ebenfalls nicht erforderlich für das Kontrollkollektiv.

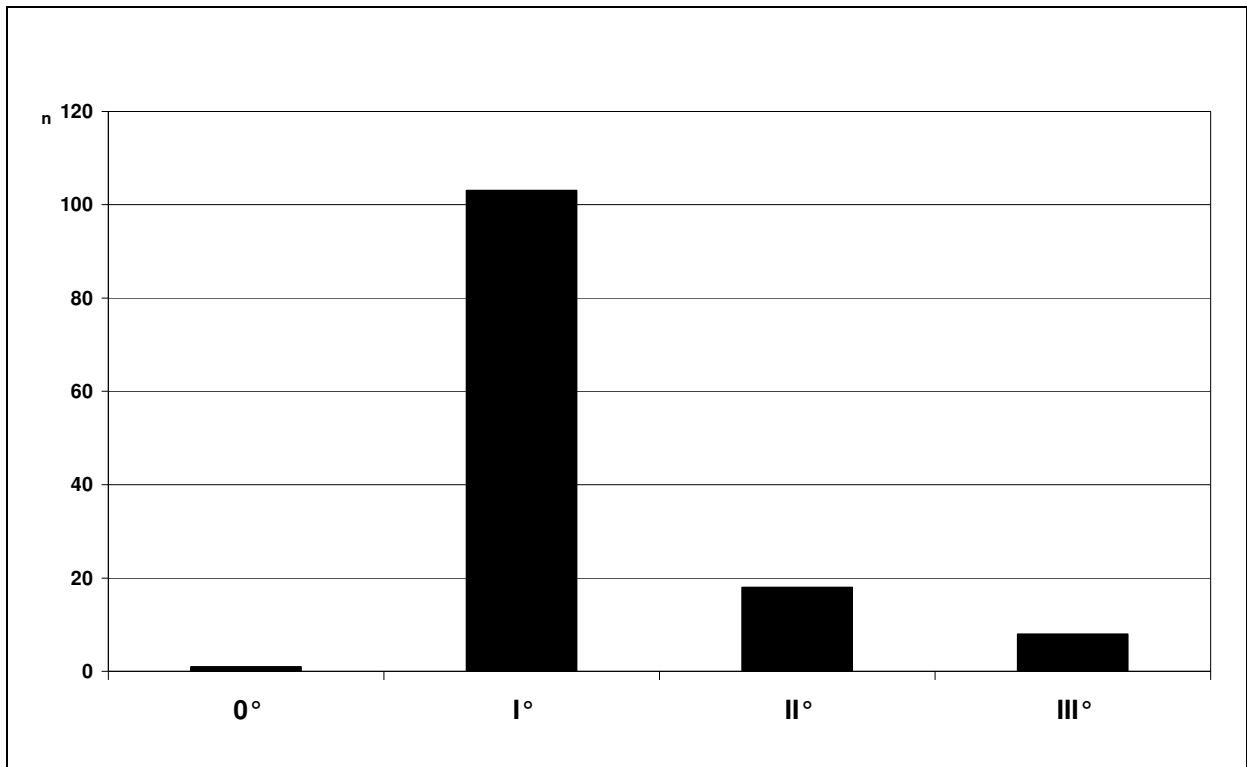


Abb. 5: Häufigkeitsverteilung der Verwandtschaftsgrade

### 3.5 Anzahl der Geschwister

Um die Vergleichbarkeit der oben genannten Fragen einzuschätzen, wurde die Größe der untersuchten Familien betrachtet. Zunächst wurde in der Gruppe mit familiär gehäuften Auftreten chronisch entzündlicher Darmerkrankungen die Anzahl der Geschwister der befragten Patienten erfragt. Es wurden hierfür alle Geschwister gezählt, unabhängig davon, ob sie ebenfalls erkrankt oder nicht erkrankt waren. Von 130 Patienten hatten 11(8,5%) keine Geschwister. 101(77,7%) hatten 1 bis 3 angegeben, 18(13,8%) berichteten von 4 oder mehr Geschwistern. Gleiche Untersuchungen wurden dann für die Personen der Kontrollgruppe vorgenommen. Im Vergleich hatten dort 21(16,2%) Patienten keine Geschwister, 99(76,2%) Patienten ein bis drei und 10(7,7%) 4 oder mehr Geschwister.

Die Erkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zugrundelegend, ergab sich für die eben genannten Gruppen, daß von den 11 Patienten ohne Geschwister 7(63,6%) an einem Morbus Crohn litten und 4(36,4%) an einer Colitis ulcerosa. In der Gruppe der Patienten mit 1 bis 3 Geschwistern fanden sich 65(64,4%) Crohn- und 36(35,6%) Colitis-Patienten. 4 oder mehr Schwestern oder Brüder hatten 7(38,9%) Crohn- und 11(61,1%) Colitis-Patienten.

### **3.6 Anzahl der Kinder**

Für die Anzahl der eigenen Kinder wurde eine ähnliche Einteilung unternommen. Unter den 130 Patienten waren 54(41,5%) kinderlos. 75(57,7%) hatten zum Zeitpunkt der Befragung 1 bis 3 eigene Kinder, 1(0,8%) Patient hatte 4 oder mehr Kinder. Unter den 54 kinderlosen Patienten waren 38(70,4%) an einem Morbus Crohn erkrankt, 16(29,6%) an einer Colitis ulcerosa. In der Gruppe der 75 Patienten mit 1 bis 3 Kinder fanden sich 41(54,7%) Crohn- und 34(45,3%) Colitis ulcerosa-Patienten. Der Patient mit 4 oder mehr Kindern litt ebenfalls unter einer Colitis ulcerosa.

Alle Personen der Kontrollgruppe betrachtend, zeigte sich, daß 62(47,7%) keine Kinder hatten, 60(46,2%) ein bis drei und 8(6,2%) Patienten 4 oder mehr Kinder hatten. Für die 62 kinderlosen Patienten ergab sich bei der Auswertung der Fragebögen, daß 42(67,7%) an einem Morbus Crohn und 20(32,3%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt waren. Jeweils 30 von 60 Patienten mit ein bis drei Kindern litten an einem M. Crohn bzw. einer Colitis. Unter den 8 Patienten mit 4 oder mehr Kindern waren 6 Patienten mit einer Colitis ulcerosa.

### **3.7 Erstdiagnose**

Im Folgenden wurde das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung untersucht. Hierbei wurde nicht das Auftreten erster Symptome berücksichtigt, sondern der Zeitpunkt, zu dem erstmals die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung genannt wurde. Bei 7(5,4%) von den 130 Patienten wurde die Diagnose vor dem 10. Lebensjahr gestellt. Alle 7 litten unter einem Morbus Crohn. 37(28,5%) Patienten waren jünger als 20 Jahre zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. Unter diesen 37 waren 25(67,6%) Crohn- und 12(32,4%) Colitis-Patienten. 55(42,3%) Personen erfuhren vor ihrem 30. Lebensjahr von ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Davon waren 34(61,8%) an einem Morbus Crohn und 21(38,2%) einer Colitis ulcerosa erkrankt. Bei 16(12,3%) Patienten lag der Zeitpunkt der Diagnosestellung vor dem 40. Lebensjahr. Es waren darunter 6(37,5) Patienten mit Morbus Crohn und 10(62,5%) mit Colitis ulcerosa. Bei 6(4,6%) Patienten erfolgte die Diagnosestellung bis zum 50. Lebensjahr. Je 3 Personen litten unter einem Morbus Crohn bzw. unter einer Colitis ulcerosa. 9(6,9%) der 130 Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung älter als 50 Jahre. Hiervon waren 4(44,4%) an einem Morbus Crohn und 5(55,6%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt.

Der Zeitpunkt, an dem erstmals die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt wurde, lag für 3(2,3%) aller 130 Patienten ohne familiäre Häufung dieser Erkrankungen vor dem 10. Lebensjahr. Diese 3 Patienten waren alle an einem Morbus Crohn erkrankt. Bei 41(31,5%) Patienten fand dieses bis zum 20. Lebensjahr statt. Hierunter waren 26(63,4%) Crohn- und 15(36,6%) Colitis-Patienten. 48(36,9%) der

Befragten waren jünger als 30 Jahre alt, als die chronisch entzündliche Darmerkrankung neudiagnostiziert wurde. 25(52,1%) litten an einem Morbus Crohn und 23(47,9%) an einer Colitis ulcerosa. Bei 21(16,2%) Patienten lag der Zeitpunkt der Diagnosestellung vor dem 40. Lebensjahr. 10(47,6%) Patienten litten an einem Morbus Crohn, 11(52,4%) an einer Colitis ulcerosa. Vor dem 50. Lebensjahr wurde bei 8(6,2%) Patienten eine der Darmerkrankungen festgestellt. Es waren davon 6(75%) Crohn- und 2(25%) Colitis-Patienten. Weitere 9(6,9%) Patienten waren älter als 50 Jahre, als die chronisch entzündliche Darmerkrankung diagnostiziert wurde. Diese teilten sich auf in 4(44,4%) Patienten mit Morbus Crohn und 5(55,6%) Patienten mit Colitis ulcerosa (Abb. 6).

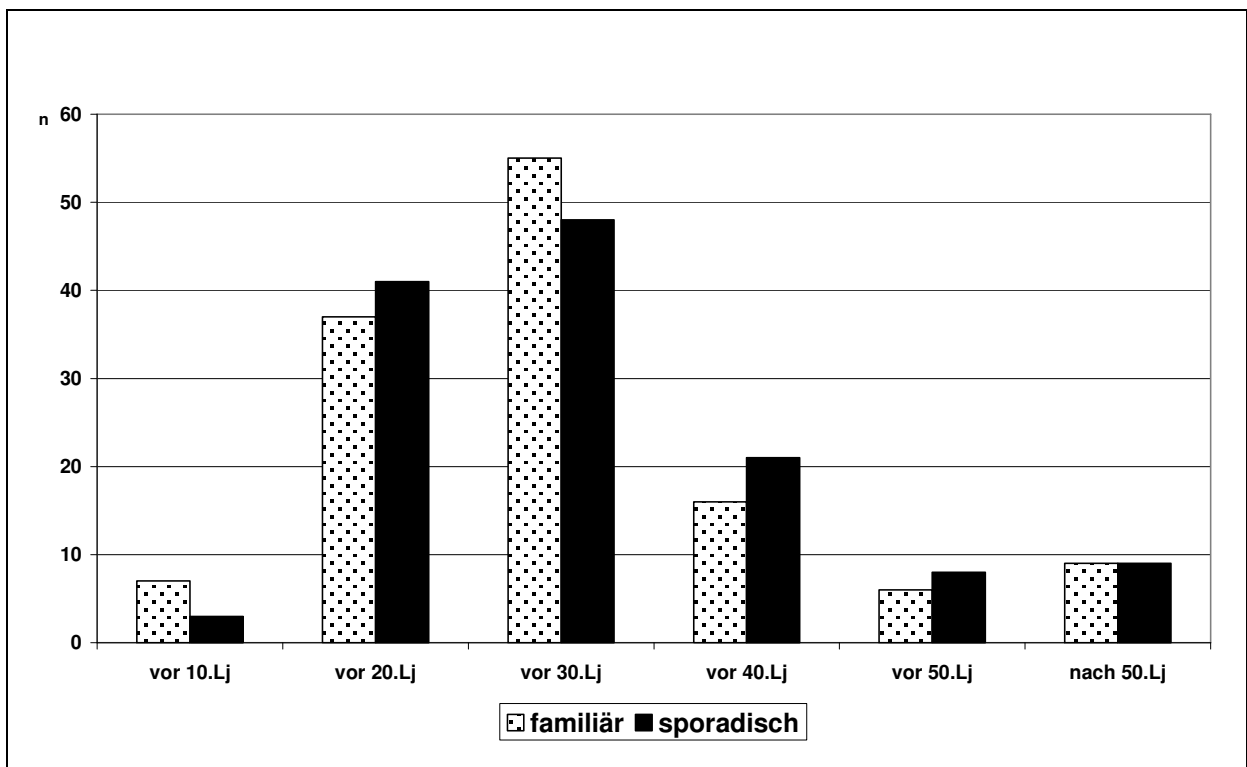


Abb. 6: Altersverteilung zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei familiär gehäufter und sporadischer CED

### 3.8 Betroffene Areale des Gastrointestinaltraktes

Zur Einschätzung der gastrointestinalen Ausbreitung der Darmerkrankungen wurden die betroffenen Darmanteile bzw. Abschnitte des Gastrointestinaltraktes untersucht. Wie bei den vorangegangenen Punkten zunächst alle Patienten mit familiär gehäufter Darmerkrankung betrachtet. Aufgrund dessen, daß zahlreiche Patienten mehr als einen Bereich ihres Magen-Darm-Traktes als erkrankt angegeben haben, sind Mehrfachnennungen häufig. Es wurde daher die Häufigkeit, mit der die betroffenen Darmabschnitte genannt worden waren

angegeben und dann der prozentuale Anteil von Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa bestimmt.

Begonnen im oberen Teil des Gastrointestinaltraktes berichtete 1 Patient über einen Befall im Bereich des Mundes. 2 Patienten litten unter nachgewiesenen Schleimhautläsionen des Oesophagus, 3 Patienten unter einer Beteiligung des Magens. Im Bereich des Dünndarms berichteten 2 Patienten von einem Befall des Duodenums. Bei diesen Patienten handelte es sich ausschließlich um Patienten, die an einem Morbus Crohn erkrankt waren. Im Bereich des Dünndarms wurde weiterhin einmal ein solitärer Befall des Jejunums angegeben; ebenfalls von einem Crohn-Patienten. Erkrankte Schleimhautbezirke im gesamten Jejunum und Ileum, einschließlich des terminalen Ileums wurden von 27 Patienten angegeben. Hiervon waren alleine 26(96,3%) an einem Morbus Crohn erkrankt, 1(3,7%) Patient an einer Colitis ulcerosa. Ausschließlicher Befall des terminalen Ileums wurde von 40 Patienten beschrieben. Hierunter waren 38(95%) Crohn- und 2(5%) Colitis-Patienten.

Im Bereich des Colons war die Verteilung erwartungsgemäß eine andere. Ein Befall des Coecums wurde, als alleiniger Manifestationsort im Colon, von 7 Patienten angegeben, wobei 6(85,7%) unter einem Morbus Crohn und 1(14,3%) unter einer Colitis ulcerosa litt. Eine segmentale Ausbreitung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung im Bereich des Dickdarms lag bei 10 Personen vor. Alle litten unter einem Morbus Crohn. Von 10 Patienten mit einer distalen Colitis, entsprechend einem linksseitigen Befall, war 1 an einem Morbus Crohn und 9(90%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Allein 70 der 130 befragten Patienten gaben eine Beteiligung des gesamten Dickdarmes, eine Pancolitis, an. Hierunter fanden sich 32(45,7%) Morbus Crohn- und 38(54,3%) Colitis ulcerosa-Patienten. Der Bereich des Sigmas wurde von 7 Patienten angegeben. 2(28,6%) davon waren Crohn-Patienten und 5(71,4%) Patienten mit Colitis ulcerosa. Eine Beteiligung des Rectums wurde ebenfalls von 7 Patienten angegeben. Diese waren sämtlich an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Eine perianale Manifestation ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung hatten 6 Patienten. Hierunter fanden sich 2(33,3%) mit einem Morbus Crohn und 4(66,7%) mit einer Colitis ulcerosa.

Im Kontrollkollektiv zeigte sich, daß kein Patient der hier untersuchten Gruppe unter einer Beteiligung des Mundes oder der Speiseröhre litt. 2 Patienten berichteten von einem Befall des Magens; es handelte sich hierbei jeweils um Patienten mit Morbus Crohn. Der Nachweis einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung im Duodenum erfolgte bei 2 Patienten, wovon beide an einem Morbus Crohn erkrankt waren. Bei 17(13,1%) der 130 Befragten zeigte sich eine Beteiligung im Bereich des Jejunums. Es handelte sich ebenfalls bei allen um Morbus Crohn-Patienten. Insgesamt 71(54,6%) Patienten boten erkrankte Schleimhautbezirke im terminalen Ileum. Hiervon litten 64(90,1%) an einem Morbus Crohn und 7(9,9%) an einer Colitis ulcerosa. Einen Befall des gesamten Dünndarms gaben 5

Patienten an. Auch bei diesen Personen handelte es sich erwartungsgemäß um Patienten, die an einem Morbus Crohn erkrankt waren. Den Dickdarm betrachtend, gaben 62(47,7%) der Patienten an, an einer Beteiligung des gesamten Colons, einer Pancolitis, zu leiden. Darunter waren 35(56,5%) Patienten mit Morbus Crohn und 27(43,5%) mit einer Colitis ulcerosa. Ein isolierter Befall des Coecums wurde von 1(0,8%) Patienten mit einem Morbus Crohn angegeben. Eine segmentale Ausbreitung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung im Bereich des Colons ließ sich bei insgesamt 14(10,8%) aller Patienten nachweisen. Es handelte sich hierbei um 11(78,6%) Crohn- und 3(21,4%) Colitis-Patienten. Eine Beteiligung der distalen Schleimhautbezirke des Colons fand sich bei 24(18,5%) Patienten. 3(12,5%) Patienten waren hiervon an einem Morbus Crohn, 21(87,5%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Bei 6(4,6%) Patienten war ein Befall des Sigmas diagnostiziert worden, wobei 2(33,3%) an einem Morbus Crohn und 4(66,7%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt waren. Das Rectum fand sich bei 5(3,8%) der 130 Patienten der Kontrollgruppe als Manifestationsort der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Diese teilten sich auf in einen Crohn- und 4 Colitis-Patienten (Tab. 2). Ein ausschließlich perianaler Befall wurde von keinem Patienten angegeben.

Familiär gehäufte CED					Sporadische CED					
gesamt	MC	%	CU	%	Darmareal	gesamt	MC	%	CU	%
1	1	100	0	0	Mund	0	0	0	0	0
2	2	100	0	0	Oesophagus	0	0	0	0	0
3	3	100	0	0	Magen	2	2	100	0	0
2	2	100	0	0	Duodenum	2	2	100	0	0
1	1	100	0	0	Jejunum	17	17	100	0	0
40	38	95	2	5	term. Ileum	71	64	90,1	7	9,9
27	27	100	0	0	ges. Ileum	5	5	100	0	0
7	6	85,7	1	14,3	Coecum	1	1	100	0	0
10	10	100	0	0	segmental	14	11	78,6	3	21,4
10	1	10	9	90	distal	24	3	12,5	21	87,5
70	32	45,7	38	54,3	Pancolitis	62	35	56,5	27	43,5
7	2	28,6	5	71,4	Sigma	6	2	33,3	4	66,7
7	0	0	7	100	Rectum	5	1	20	4	80
6	2	33,3	4	66,7	perianal	0	0	0	0	0

Tab. 2: Häufigkeit betroffener Darmanteile bei familiär gehäufter und sporadischer CED; sowie Verteilung hinsichtlich der Darmerkrankungen

### 3.9 Methoden zur Diagnosestellung

Als nächstes wurden die unterschiedlichen Methoden, die zur Diagnosestellung führten untersucht. Bei 69(53,1%) der Patienten mit familiär gehäuft aufgetretener chronisch entzündlicher Darmerkrankung war die Diagnose im Rahmen einer endoskopischen

Untersuchung und mit nachfolgender histologischer Aufarbeitung gewonnener Biopsien gestellt. Hierunter waren 35(50,7%) Crohn-Patienten, 34(49,3%) Colitis-Patienten. Bei 57(43,8%) aller Patienten dieser Arbeit wurde zur Diagnosestellung neben Endoskopie und Histologie eine Röntgenuntersuchung des Dün- oder Dickdarmes durchgeführt. Diese wiederum ließen sich in 40(70,1%) Crohn- und 17(29,8%) Colitis-Patienten aufteilen. Bei 3(2,3%) Patienten erfolgte der Nachweis einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung nur durch histologische Aufarbeitung von Gewebe, gewonnen im Rahmen einer Operation. Diese 3 Patienten waren alle an einem Morbus Crohn erkrankt. Im Falle eines Patienten (0,8%) wurde die Diagnose allein mittels einer entsprechenden Röntgenuntersuchung gestellt. Es handelte sich um eine Person, die an einem Morbus Crohn erkrankt war.

Die Diagnosestellung erfolgte für das Kontrollkollektiv wie im Folgenden beschrieben. Für 76(58,5%) Patienten gelang der Nachweis einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Hilfe einer endoskopischen Untersuchung und nachfolgender histologischer Aufarbeitung der Biopsate. Hierunter fanden sich 24(31,6%) Crohn- und 52(68,4%) Colitis-Patienten. Bei 45(34,6%) wurde die Darmerkrankung mittels Endoskopie, Histologie und einer zusätzlichen Röntgenuntersuchung des Dünndarms diagnostiziert. Auf diese Weise wurde bei 42(93,3%) Patienten ein Morbus Crohn und bei 3(6,7%) Patienten eine Colitis ulcerosa festgestellt. 4(3,1%) Patienten erfuhren nach Bearbeitung intraoperativ gewonnener Darmteile von ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Bei 3(75%) handelte es sich um Crohn-Patienten, bei 1(25%) lag eine Colitis ulcerosa vor. Ausschließlich durch eine Röntgenuntersuchung des Dünndarms wurde bei 5(3,8%) die Diagnosestellung vorgenommen. Es handelte sich hier um 5 Patienten mit einem Morbus Crohn.

### **3.10 Krankenhausaufenthalte**

Bezüglich der bis zum Zeitpunkt der Befragung erforderlichen Krankenhausaufenthalte gaben 30(23,1%) der 130 Patienten an, nie aufgrund der Darmerkrankung stationär behandelt worden zu sein. Davon waren 8(26,7%) an einem Morbus Crohn erkrankt und 22(73,3%) an einer Colitis ulcerosa. 35(26,9%) berichteten ein oder zweimal im Krankenhaus versorgt worden zu sein. Hiervon waren 22(62,9%) Crohn- und 13(37,1%) Colitis-Patienten. Drei bis fünf Krankenhausaufenthalte waren bei 36(27,7%) Patienten notwendig gewesen. Diese teilten sich in 24(66,7%) Patienten mit Morbus Crohn und 12(33,3%) mit Colitis auf. Sechs- bis zehnmahlige stationäre Betreuung traf auf 20(15,4%) zu. 18(90%) der 20 Personen litten unter einem Morbus Crohn, 2(10%) unter einer Colitis ulcerosa. Von 6(4,6%) Patienten wurde von elf bis zwanzig Krankenhausaufenthalten berichtet. Hierunter befanden sich 5(83,3%) Crohn-Patienten und 1(16,7%) mit einer Colitis ulcerosa. Bei 3(2,3%) Patienten waren mehr als zwanzig stationäre Behandlungen erforderlich gewesen. Es handelte sich hierbei um 2 Patienten mit einem Morbus Crohn und



einen mit einer Colitis ulcerosa. Betrachtet man auf der anderen Seite die Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte bei den Patienten der Kontrollgruppe, zeigt sich, daß bei 19(14,6%) Patienten bis zum Zeitpunkt der Befragung noch keine stationäre Behandlung erforderlich war. Von diesen 19 Patienten waren 4(21,1%) an einem Morbus Crohn und 15(78,9%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. 36(27,7%) Patienten mußten ein- bis zweimal wegen ihrer Darmerkrankung stationär aufgenommen werden. Hierunter waren wiederum 15(41,7%) Crohn- und 21(58,3%) Colitis-Patienten. Von 3 bis 5 Krankenhausaufenthalten berichteten 37(28,5%) Patienten. Davon litten 24(64,9%) an einem Morbus Crohn und 13(35,1%) an einer Colitis ulcerosa. Bei 19(14,6%) Patienten waren im Laufe der Erkrankung 6 bis 10 Krankenhausbehandlungen notwendig geworden. Es handelte sich bei 12(63,2%) um Patienten mit Morbus Crohn und bei 7(36,8%) um Patienten mit Colitis ulcerosa. Weitere 14(10,8%) Personen mußten sich zwischen 11 und 20 stationären Behandlungen unterziehen. Es handelte sich ausschließlich um Patienten mit Morbus Crohn. Für 5(3,8%) Patienten waren über 20 Krankenhausaufenthalte notwendig gewesen. Auch hier fanden sich nur Patienten, die an einem Morbus Crohn erkrankt waren (Abb. 7).

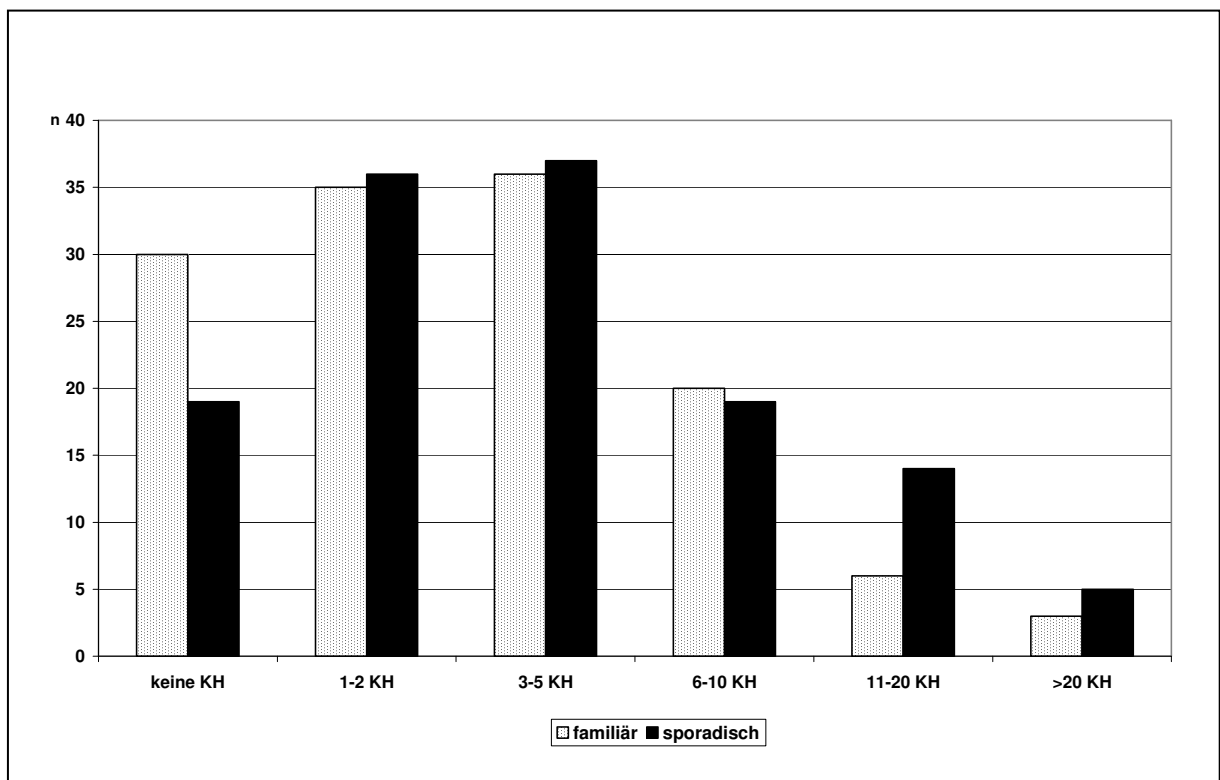


Abb. 7: Häufigkeit der Krankenhausaufenthalte bei familiär gehäufter und sporadischer CED

### 3.11 Häufigkeit der Operationen

Für die Anzahl der Operationen, die wegen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung durchgeführt worden waren, zeigte sich, daß 69(53,1%) der Patienten mit familiärer Häufung ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung bislang nicht operiert werden mußten. Hiervon waren 27(39,1%) Personen an einem Morbus Crohn erkrankt, 42(60,9%) an einer Colitis ulcerosa. 39(30%) mußten bis zum Zeitpunkt der Befragung ein bis zweimal operiert werden. Es handelte hierbei sich um 32(82,1%) Crohn- und um 7(17,9%) Colitis-Patienten. Bei 13(19%) Patienten waren drei bis fünf Operationen durchgeführt worden. Davon waren 12(92,3%) Patienten mit einem Morbus Crohn und 1(7,7%) mit einer Colitis ulcerosa. Bei 8(6,2%) Patienten war sechs- bis zehnmal eine operative Behandlung notwendig gewesen. Bei allen 8 handelte es sich um Crohn-Patienten. Nur bei einem (0,8%) aller 130 Patienten waren mehr als 10 Operationen erforderlich gewesen. Es handelte sich um einen Patienten mit einer Colitis ulcerosa. Für die Personen der Kontrollgruppe stellte sich heraus, daß 70(53,8%) Patienten zum Zeitpunkt der Befragung noch nicht wegen der chronisch entzündlichen Darmerkrankung operiert worden waren. Von den 70 Patienten litten 22(31,4%) an einem Morbus Crohn und 48(68,6%) an einer Colitis ulcerosa. Für 18(13,8%) Patienten waren ein bzw. zwei Operationen erforderlich gewesen. Hiervon waren 15(83,3%) Crohn- und 3(16,7%) Colitis-Patienten. 21(16,2%) der Befragten mußten sich 3 bis 5 mal einer Operation unterziehen. Davon war bei 17(81%) die Diagnose eines Morbus Crohn und bei 4(19%) die einer Colitis ulcerosa gestellt worden. Bei 15(11,5%) Patienten waren im Laufe der Erkrankung 6 bis 10 Operationen notwendig geworden. Von diesen 15 litten allein 14(93,3%) unter einem Morbus Crohn, und 1(6,7%) unter einer Colitis ulcerosa. Weitere 6(4,6%) Patienten mußten sich mehr als 10-mal aufgrund der chronisch entzündlichen Darmerkrankung operieren lassen. Bei diesen 6 Patienten handelte es sich um Patienten mit einem Morbus Crohn (Abb. 8).

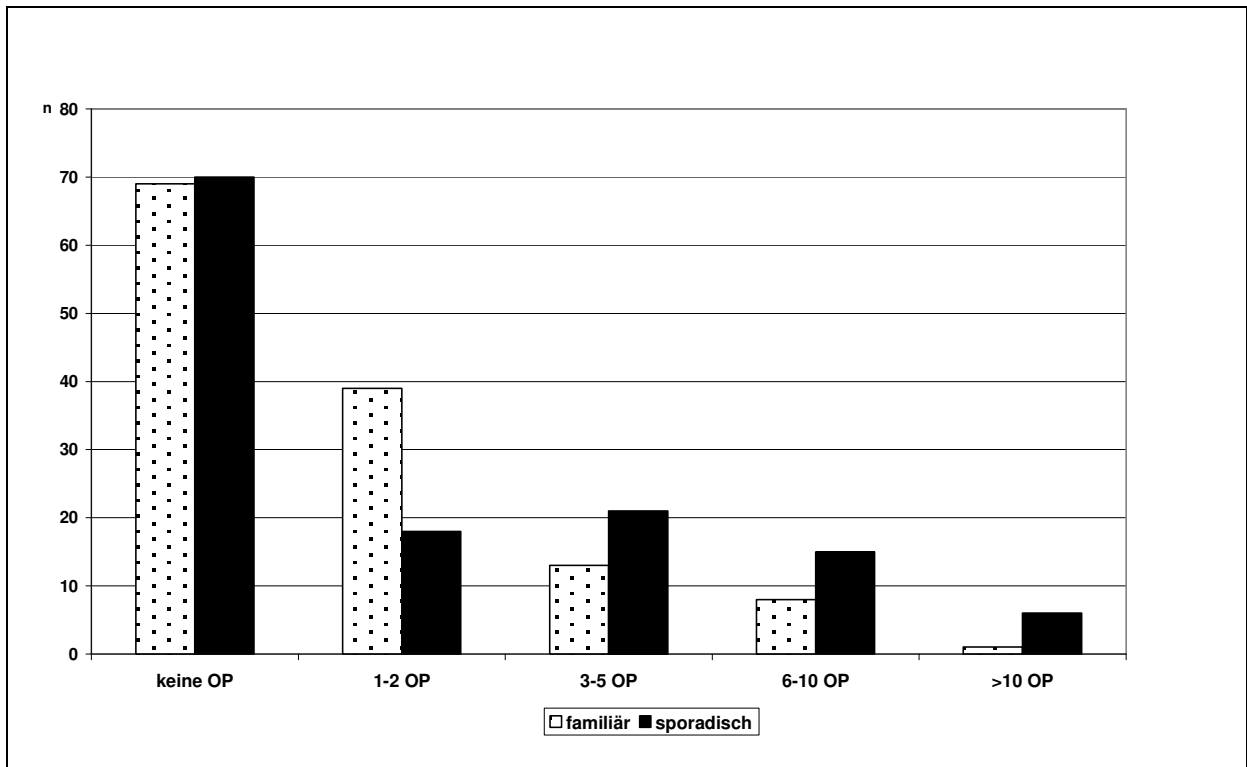


Abb. 8: Häufigkeit der operativen Eingriffe bei familiär gehäufter und sporadischer CED

### 3.12 Krankheitsbedingte Berentung

Im folgenden Schritt der Auswertung wurde die Frage nach einer vorzeitigen Berentung im Sinne einer Arbeitsunfähigkeit, bedingt durch die Darmerkrankung, bearbeitet. Von den Patienten mit familiär gehäuft auftretender Darmerkrankung waren 19(14,6%) vorzeitig berentet worden. Hiervon waren 11(57,9%) an einem Morbus Crohn und 8(42,1%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Insgesamt 111(85,4%) Patienten waren nicht berentet worden; davon 68(61,3%) an einem Morbus Crohn und 43(38,7%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Von den 130 Patienten, bei denen keine familiäre Häufung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung vorlag, berichteten ebenfalls 19(14,6%) von einer vorzeitigen Berentung aufgrund der Darmerkrankung. Hiervon waren 17(89,5%) Patienten an einem Morbus Crohn erkrankt, 2(10,5%) an einer Colitis ulcerosa. Von den verbleibenden 111(85,4%) Patienten, die trotz ihrer Erkrankung berufstätig bzw. arbeitsfähig waren, litten 57(51,4%) an einem Morbus Crohn und 54(48,6%) an einer Colitis ulcerosa. In der statistischen Auswertung zeigte sich, daß bei isolierter Betrachtung der Patienten mit Morbus Crohn keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen bestanden. Unter den Colitis-Patienten waren in der Gruppe mit familiärer Häufung deutlich mehr Personen berentet; dieses war statistisch signifikant ( $p= 0,03$ ).

### 3.13 Behandlung mit Kortikosteroiden

Hinsichtlich der Gesamtdauer der Therapie mit Steroiden ergaben sich nachstehende Ergebnisse: 30(23,1%) Patienten waren zu keinem Zeitpunkt ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung mit Kortison behandelt worden. Hierunter waren 16(53,3%) Patienten mit Morbus Crohn sowie 14(46,7%) Patienten mit Colitis ulcerosa. Insgesamt eher kurzzeitige Kortisonbehandlungen, von bis zu drei Monaten, waren bei 7(5,4%) Personen notwendig gewesen. Hierbei handelte es sich um 2(28,6%) Crohn-Patienten und 5(71,4%) Colitis-Patienten. 28(21,5%) Patienten waren zusammengefaßt maximal ein Jahr mit Steroiden therapiert worden. Darunter fanden sich 15(53,6%) Patienten mit Morbus Crohn und 13(46,4%) mit Colitis ulcerosa. 27(20,8%) der Patienten waren in der Summe ein bis drei Jahre mit Kortison behandelt worden. Davon waren 19(70,4%) an einem Morbus Crohn erkrankt, 8(29,6%) an einer Colitis ulcerosa. 32(24,6%) Patienten mußten drei bis zehn Jahre lang mit Kortison behandelt werden. Es fanden sich hierunter 23(71,9%) Crohn- und 9(28,1%) Colitis-Patienten. Eine Steroideinnahme von insgesamt mehr als zehn Jahren war bei 6(4,6%) Patienten notwendig gewesen. Hiervon litten 4(66,7%) an einem Morbus Crohn und 2(33,3%) an einer Colitis ulcerosa. Die Notwendigkeit bzw. die Gesamtdauer einer Steroidtherapie wurde nun in der Kontrollgruppe untersucht. Es zeigte sich, daß 15(11,9%) der Patienten bis zum Zeitpunkt der Befragung nie mit Cortison behandelt worden waren. Davon waren 5(33,3%) an einem Morbus Crohn und 10(66,7%) Patienten an einer Colitis ulcerosa erkrankt. 17(13,1%) der Befragten berichteten von einer Cortisonbehandlung von insgesamt nicht länger als 3 Monaten. Unter diesen 17 waren 6(35,3%) Crohn- und 11(64,7%) Colitis-Patienten. Für 25(19,2%) Patienten war eine Steroideinnahme von bis zu einem Jahr erforderlich. Davon waren 13(52%) an einem Morbus Crohn und 12(48%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Weitere 30(23,1%) Patienten mußten im Laufe ihrer Erkrankung 1 bis 3 Jahre lang Cortison einnehmen. Hierunter fanden sich 17(56,7%) Patienten mit Morbus Crohn und 13(43,3%) mit Colitis ulcerosa. Bei 35(26,9%) der 130 Befragten war eine systemische Steroidtherapie für eine Dauer von 3 bis 10 Jahren durchgeführt worden. Unter diesen Patienten fanden sich 26(74,3%), die an einem Morbus Crohn und 9(25,7%), die an einer Colitis erkrankt waren. Die verbleibenden 8(6,2%) berichteten von einer Cortisoneinnahme von insgesamt mehr als 10 Jahren. Unter diesen Patienten waren 7(87,5%) Crohn-Patienten und 1(12,5%) Colitis-Patient (Abb. 9).

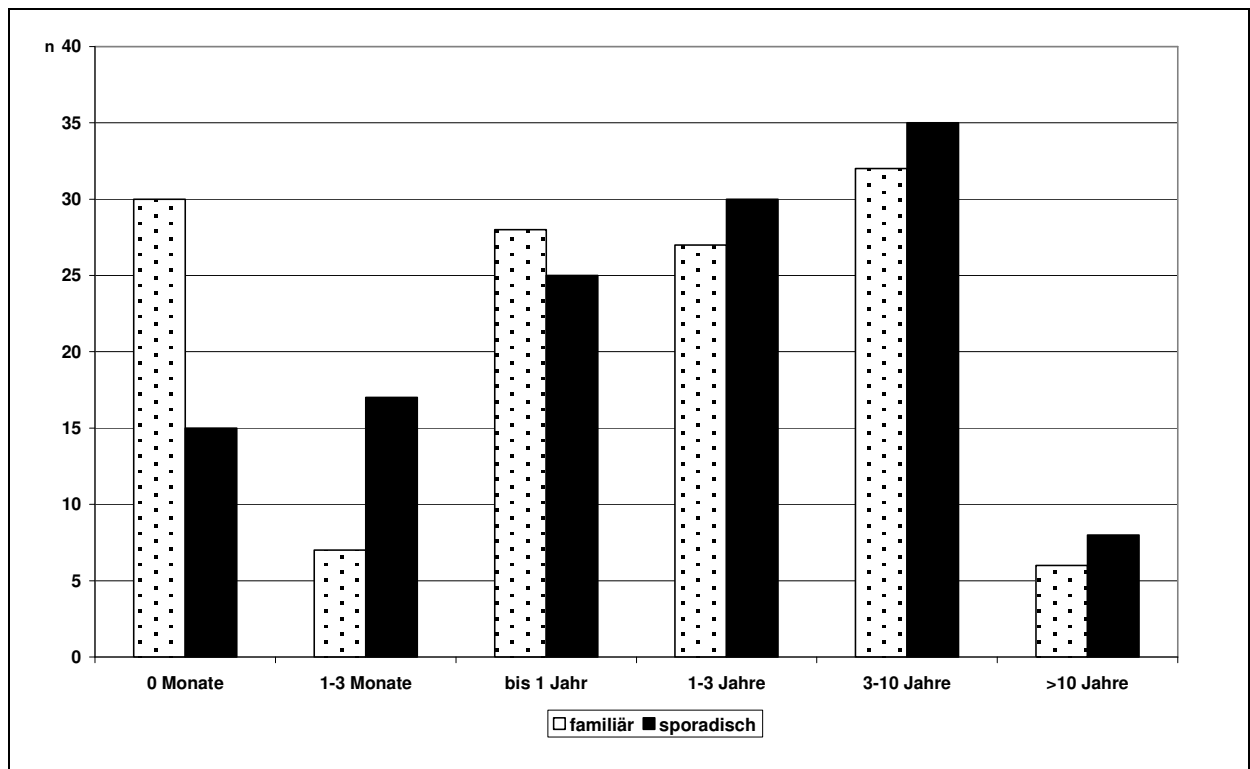


Abb. 9: Verteilung der Dauer einer Steroidmedikation bei familiär gehäufter und sporadischer CED

### 3.14 Anlage eines Ileo- bzw. Kolostomas

Als nächstes wurden typische Komplikationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen untersucht. So wurde zunächst die Notwendigkeit der Anlage eines künstlichen Darmausgangs betrachtet. 15(11,5%) der 130 Patienten aus der Gruppe mit familiärer Häufung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung hatten zum Zeitpunkt der Befragung oder zu einem früheren Zeitpunkt ein Ileo- oder ein Kolostoma. 7(46,7%) dieser Patienten waren an einem Morbus Crohn erkrankt, die übrigen 8(53,3%) waren Colitis ulcerosa-Patienten. Bei 115(88,5%) Patienten war demnach bislang keine Stomaanlage erfolgt. Sie teilten sich auf in die übrigen 72(62,6%) Crohn- und 43(37,4%) Colitis-Patienten. Ob im Laufe der chronisch entzündlichen Darmerkrankung die Anlage eines künstlichen Darmausgangs erforderlich war, wurde im Folgenden für die Patienten des Kontrollkollektivs untersucht. Unter den Patienten dieser Gruppe waren 17(13,1%) Patienten, die Ileo- bzw. Kolostomaträger waren. Dabei handelte es sich um 14(82,4%) Crohn- und 3(17,6%) Colitis-Patienten. Bei den verbleibenden 113(86,9%) Patienten war eine Stomaanlage bis zum Zeitpunkt der Befragung nicht erforderlich. Hierunter waren 60(53,1%) Patienten, die an einem Morbus Crohn und 53(46,9%) welche an einer Colitis ulcerosa erkrankt waren.

Die Ergebnisse für die untersuchten Patientengruppen waren nicht signifikant.

### **3.15 Fistelbildung**

Die Ausbildung von Fistelsystemen gehört ebenfalls zu den Charakteristika chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere zu denen des Morbus Crohn. Innerhalb der hier betrachteten Patientengruppe gaben 47(36,2%) an, unter Fisteln zu leiden bzw. im Verlaufe ihrer Erkrankung darunter gelitten zu haben. Von diesen Patienten waren 37(78,7%) erwartungsgemäß an einem Morbus Crohn erkrankt. Bei 10(21,3%) der Patienten war anamnestisch die Diagnose einer Colitis ulcerosa gestellt worden. Die verbleibenden 83(63,8%) Patienten waren zu keinem Zeitpunkt von einer Fistelbildung betroffen gewesen. Diese teilten sich auf in 42(50,6%) Morbus Crohn- und 41(49,4%) Colitis ulcerosa-Patienten. Im Gegensatz dazu ergaben sich für die Kontrollgruppe folgende Ergebnisse: insgesamt berichteten 36(27,7%) Patienten an einer Fistelbildung erkrankt zu sein. Es fanden sich darunter 34(94,4%) Patienten, die an einem Morbus Crohn und 2(5,6%), die an einer Colitis ulcerosa erkrankt waren. Die übrigen 94(72,3%) nicht unter Fistelbildung leidenden Patienten konnten in 40(42,6%) Crohn- und 54(57,4%) Colitis-Patienten unterteilt werden. Aus der statistischen Analyse ergab sich, daß zwischen beiden untersuchten Patientengruppen hinsichtlich der Fistelbildung keine signifikanten Unterschiede bestanden. Betrachtet man die Krankheitsentitäten isoliert, zeigt sich, daß unter den Patienten mit Morbus Crohn ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bestanden; unter den Patienten mit Colitis ulcerosa fanden sich bei denen mit familiärer Häufung mehr, die das Vorliegen von Fisteln angegeben hatten. Dieses war nach statistischer Analyse signifikant ( $p=0.009$ ) (Abb. 10).

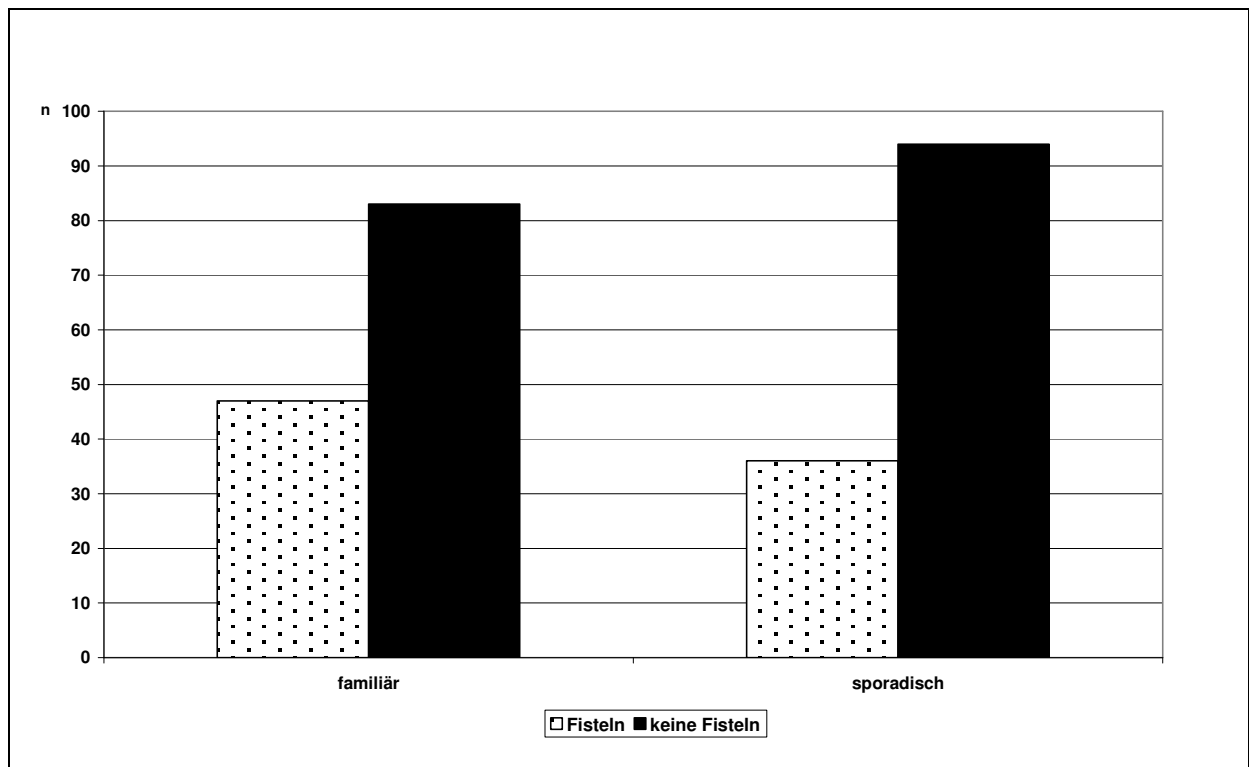


Abb. 10: Häufigkeit von Fisteln bei familiär gehäufter und sporadischer CED

### 3.16 Stenosenentwicklung

Eine ebenso typische Komplikation chronisch entzündlicher Darmerkrankungen ist die Entstehung einer oder mehrerer Stenosen. Dieses traf auf 59(45,4%) aller Befragten zu. Es befanden sich darunter 51(86,4%) Patienten, die an einem Morbus Crohn und 8(13,6%), die an einer Colitis ulcerosa erkrankt waren. Bei 71(54,6%) Patienten war während des Krankheitsverlaufes noch nie eine Stenose nachgewiesen worden. Hiervon waren 28(39,4%) Crohn- und 43(60,6%) Colitis-Patienten. Im Kollektiv der Kontrollgruppe zeigte sich, daß 62(47,7%) Personen im Verlauf ihrer Erkrankung Stenosen ausgebildet hatten. Von diesen 62 Patienten waren 55(88,7%) an einem Morbus Crohn und 7(11,3%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Unter den 68(52,3%) nicht betroffenen Patienten waren 19(27,9%) Crohn- und 49(72,1%) Colitis-Patienten. In der statistischen Untersuchung ergaben sich für beide untersuchten Kollektive und auch für Crohn- bzw. Colitis-Patienten keine signifikanten Unterschiede.

### 3.17 Extraintestinale Manifestationen

Neben dem Befall des Darmes werden bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen auch mit unterschiedlicher Frequenz extraintestinale Manifestationen beobachtet. Von 130

untersuchten Patienten mit familiärer Häufung ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung in dieser Arbeit gaben 78(60%) unter extraintestinalen Manifestationen zu leiden bzw. im Laufe der Erkrankung gelitten zu haben. Davon waren 50(64,1%) an einem Morbus Crohn erkrankt, 28(35,9%) an einer Colitis ulcerosa. Unter den 52(40%) Patienten, welche ausschließlich darmerkrankt waren, fanden sich 29(55,8%) Crohn- und 23(44,2%) Colitis-Patienten. Bei genauerer Betrachtung der verschiedenen extraintestinalen Manifestationen, zeigte sich, daß auch hier mehrere Patienten über mehr als eine Manifestation klagten. 13(10%) Personen gaben an, ein Erythema nodosum gehabt zu haben. Hierunter waren 10(76,9%) an einem Morbus Crohn und 3(23,1%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Über das Auftreten einer Pyoderma gangraenosum berichtete lediglich ein Morbus Crohn-Patient (0,8%). 5(3,8%) Patienten waren im Laufe ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung an einer Iritis erkrankt. Es handelte sich hierbei um 2(40%) Patienten mit einem Morbus Crohn und um 3(60%) Patienten mit einer Colitis. Immerhin 45(34,6%) der 130 untersuchten Patienten gaben Gelenkbeschwerden an. Davon waren 29(64,4%) Crohn- und 16(35,6%) Colitis-Patienten. Keiner der 130 Patienten litt unter einer sklerosierenden Cholangitis. Bei 29(22,3%) Patienten, hierunter 19(65,5%) Patienten mit Morbus Crohn und 10(34,5%) mit Colitis ulcerosa, ließen sich neben der Angabe über das Vorliegen extraintestinaler Manifestationen selbige nicht genauer eruieren. Vergleichsweise ergab sich für die Kontrollgruppe, daß insgesamt 69(53,1%) Patienten unter extraintestinalen Manifestationen ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litten. Hiervon waren 46(66,7%) Crohn- und 23(33,3%) Colitis-Patienten. Unter den anderen 61(46,9%) nicht betroffenen Personen waren 28(45,9%) an einem Morbus Crohn und 33(54,1%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Speziell für die Manifestationsform des Erythema nodosum zeigte sich, daß 19(14,6%) dieses angegeben hatten. Immerhin 16(84,2%) von diesen 19 Patienten litten an einem Morbus Crohn, 3(15,8%) an einer Colitis ulcerosa. Von einer Pyoderma gangraenosum berichteten 4(3,1%) Patienten, 3 davon waren an einem Morbus Crohn und 1 an einer Colitis ulcerosa erkrankt. An einer Iritis litten 13(10%) im Verlaufe ihrer Erkrankung. 10(76,9%) davon waren Crohn- und 3(23,1%) Colitis-Patienten. Das Auftreten von Arthritiden wurde von 61(46,9%) Patienten angegeben. Hierunter fanden sich 41(67,2%) Patienten mit einem Morbus Crohn, 20(32,8%) mit einer Colitis ulcerosa. Bei 2(1,5%) Patienten konnte eine sklerosierende Cholangitis nachgewiesen werden. Bei beiden handelte es sich um Patienten mit einer Colitis ulcerosa.

Die Unterschiede bezüglich des Vorliegens extraintestinaler Manifestationen waren statistisch nicht signifikant (Abb. 11).



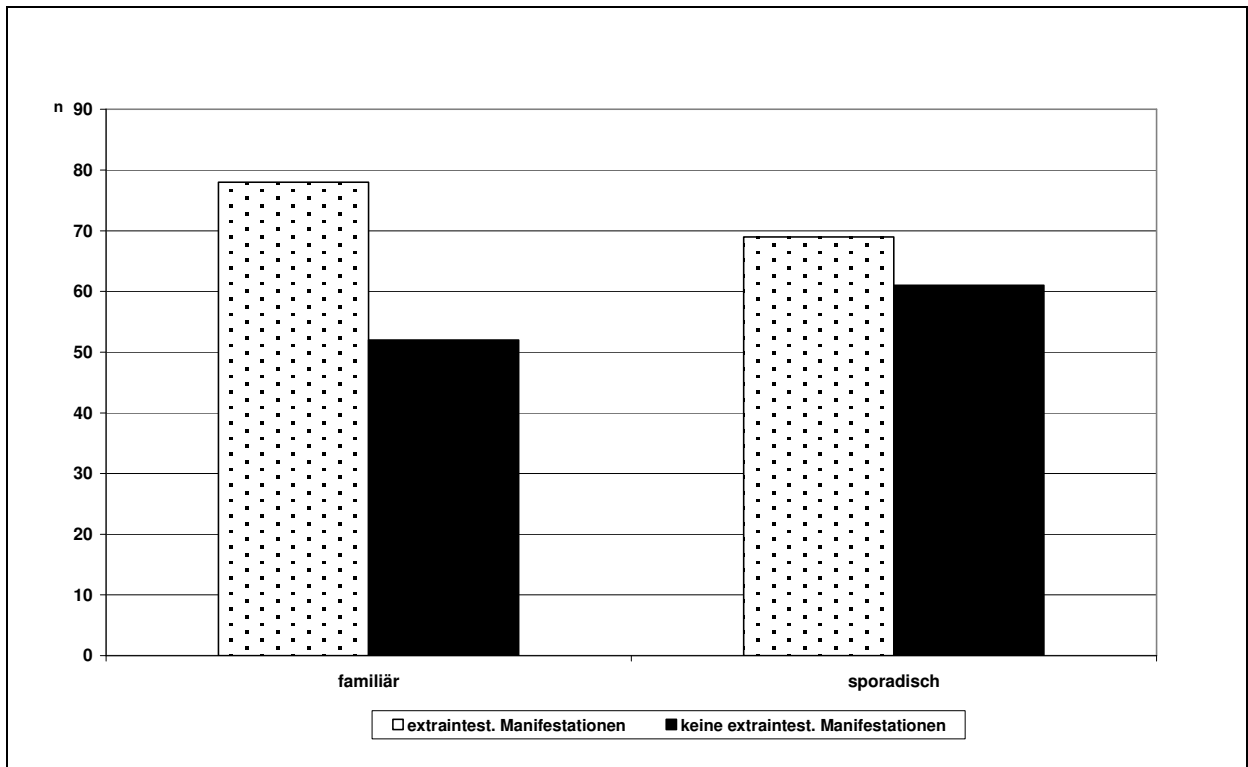


Abb. 11: Vorliegen extraintestinaler Manifestationen bei familiär gehäufter und sporadischer CED

Familiär gehäufte CED					Sporadische CED					
gesamt	MC	%	CU	%	Manifestation	gesamt	MC	%	CU	%
13	10	76,9	3	23,1	Erythema nod.	19	16	84,2	3	15,8
1	1	100	0	0	Pyoderma gan.	4	3	75	1	25
5	2	40	3	60	Iritis	13	10	76,9	3	23,1
45	29	64,4	16	35,6	Arthritis	61	41	67,2	20	32,8
0	0	0	0	0	skler.Cholangitis	2	0	0	2	100
29	19	65,5	10	34,5	keine Angaben	0	0	0	0	0

Tab. 3: Häufigkeit extraintestinaler Manifestationen bei familiär gehäufter und sporadischer CED; sowie Verteilung hinsichtlich der Darmerkrankungen

### 3.18 Nikotinabusus

Abschließend wurde bei den untersuchten Patientengruppen die Frage nach einem Nikotinabusus behandelt. Bei den Patienten mit familiärer Häufung ihrer Darmerkrankung zeigte sich, daß 43(33,1%) Patienten angaben, regelmäßig zu rauchen bzw. über einen längeren Zeitraum während ihrer Erkrankung geraucht zu haben. Unter den 43(33,1%) Rauchern befanden sich 31(72,1%) Crohn- und 12(27,9%) Colitis-Patienten. Insgesamt

17(39,5%) von den 43 berichteten weniger als 10 Jahre lang geraucht zu haben und zwar nicht mehr als 20 Zigaretten pro Tag. Diese wiederum teilten sich auf in 12(70,6%) Patienten mit Morbus Crohn und 5(29,4%) mit Colitis ulcerosa. 1(2,3%) Raucher gab an, weniger als 10 Jahre über 20 Zigaretten täglich zu rauchen. Bis 20 Zigaretten pro Tag, jedoch über einen längeren Zeitraum als 10 Jahre hatten 18(41,9%) geraucht. Darunter waren 13(72,2%) Crohn- und 5(27,8%) Colitis-Patienten. 7(16,3%) Patienten rauchten länger als 10 Jahre und mehr als 20 Zigaretten pro Tag; davon waren 6(85,7%) an einem Morbus Crohn und 1(14,3%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. In der Gruppe der Patienten ohne familiäre Häufung einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung ließen sich die folgenden Rauchgewohnheiten eruieren. Von 130 Patienten gaben 50(38,5) an regelmäßig zu rauchen bzw. geraucht zu haben. Von diesen 50 waren 28(56%) an einem Morbus Crohn und 22(44%) an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Unter den 80(61,5%) Nichtraucher wiederum waren 46(57,5%) an einem Morbus Crohn und 34(42,5%) an einer Colitis erkrankt. Bei den Rauchern fanden sich 22(44%) Personen, die weniger als 10 Jahre und nicht mehr als 20 Zigaretten täglich geraucht haben. Sie teilten sich auf in 15(68,2%) Crohn- und 7(31,8%) Colitis-Patienten. Ein Patient gab an, weniger als 10 Jahre und mehr als 20 Zigaretten pro Tag zu rauchen; er war an einer Colitis ulcerosa erkrankt. Länger als 10 Jahre und nicht mehr als 20 Zigaretten entsprach dem von insgesamt 20(40%) Patienten angegebenen Nikotinkonsum. 9(45%) litten an einem Morbus Crohn, 11(55%) an einer Colitis ulcerosa. Über 10 Jahre lang und mehr als 20 Zigaretten wurden von 7(14%) aller Raucher der Kontrollgruppe genannt. 4(57,1%) waren Crohn- und 3(42,9%) waren Colitis-Patienten.

Die Anzahl der Raucher in den beiden Patientengruppen war unterschiedlich, dieses war jedoch statistisch nicht signifikant.

#### **4. Diskussion**

In den vergangenen Jahren sind große Anstrengungen unternommen worden herauszufinden, ob es sich bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen um einen Symptomenkomplex handelt, welcher auf multiplen ätiologischen Faktoren basiert. Ein gesichertes Zusammenspiel dieser Faktoren, die möglicherweise additiv risikovermittelnd bzw. krankheitsauslösend sind, ist bis heute nicht bekannt. Es werden neben Infektionskrankheiten und alimentären Einflüssen, immunologische sowie autoimmun vermittelte Zusammenhänge diskutiert. Eine tragende Rolle wird genetischen Faktoren zugesprochen. Die Grundlage der genetischen Zusammenhänge bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen beruht auf einer seit langem dokumentierten familiären Häufung und der hohen Konkordanz bei monozygoten Zwillingen [131]. Die Assoziation von CED und genetischen Veränderungen im Bereich verschiedener Chromosomen wie z.B. 4, 6, 12 und 16 wurde in zahlreichen Arbeiten bestätigt [20,41,43,90,131].

Während die Beobachtung gut etabliert ist, daß chronisch entzündliche Darmerkrankungen sowohl sporadisch als auch familiär gehäuft auftreten, ist noch nicht ausreichend untersucht worden, ob es hinsichtlich der Schwere und klinischen Ausprägung der Erkrankung signifikante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen gibt. Von einigen Arbeitsgruppen wurde sogar postuliert, daß es sich bei familiärer CED um eine homogene Subgruppe handelt, die phänotypisch grundsätzlich von sporadischen Fällen zu unterscheiden ist [28,133].

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war, zu evaluieren, ob es signifikante Unterschiede hinsichtlich spezifischer klinischer Krankheitscharakteristika zwischen familiär gehäuften und sporadischen CED-Patienten gibt. Es wurden daher 130 Patienten, bei denen eine chronisch entzündliche Darmerkrankung bei mindestens 2 Familienmitgliedern diagnostiziert wurde, mit 130 Patienten, bei denen jeweils nur eine Person innerhalb einer Familie erkrankt war, hinsichtlich des klinischen Profils miteinander verglichen.

Zunächst wurde die Altersverteilung der Patientengruppe mit familiärer Häufung untersucht und das Kollektiv der Kontrollgruppe daran angepaßt. Dieses wurde vorgenommen, um die Patientengruppen bezüglich bestimmter Faktoren, die durch das Alter der Patienten bzw. durch die Erkrankungsdauer beeinflusst werden, vergleichbar zu machen. Es wurde dann die Geschlechterverteilung beider Gruppen ausgewertet und verglichen. In der Gruppe mit familiärer Häufung wurde für jeden Betroffenen ausgewertet, wie viele ebenfalls erkrankte Angehörige angegeben worden sind. Die 130 Patienten mit familiärer Häufung ihrer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gehörten 67 Familien an. Es wurde daher untersucht, wieviele Personen pro Familie betroffen waren. Weiterhin wurde analysiert, in wievielen Familien ausschließlich Patienten mit Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa oder beiden Krankheitsbildern auftraten. Es folgte die Analyse der Verwandtschaftsgrade der

betroffenen Patienten. Nachdem die Anzahl der Geschwister in beiden Patientengruppen untersucht wurde, wurde die Anzahl der Kinder der Betroffenen betrachtet. Es wurde dann die Lokalisation der betroffenen Anteile des Gastrointestinaltrakts beider Gruppen miteinander verglichen, weiterhin das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der chronisch entzündlichen Darmerkrankung. Danach wurden die unterschiedlichen Methoden zur Diagnosestellung untersucht. Es folgten vergleichende Untersuchungen für die Anzahl der erforderlichen Krankenhausaufenthalte und der erforderlichen Operationen für beide Patientengruppen. Nach anschließender Betrachtung der krankheitsbedingten Berentung, folgte die Auswertung der Angaben bezüglich der Notwendigkeit bzw. Dauer einer Steroidtherapie. Es wurde dann untersucht, ob die Anlage eines künstlichen Darmausgangs im Laufe der Erkrankung erforderlich war, ob sich Fisteln ausgebildet hatten oder ob Stenosen aufgetreten waren. Es wurde weiterhin das Auftreten extraintestinaler Manifestationen und die Rauchgewohnheiten der beiden Patientengruppen untersucht.

Insgesamt wurden 130 Patienten mit familiär gehäufte chronisch entzündliche Darmerkrankung untersucht. Die Patienten waren durch Annoncen in Zeitschriften von Selbsthilfegruppen aufgefordert, sich an eines der o.g. Zentren für chronisch entzündliche Darmerkrankungen zu wenden, so daß die Auswahl der Patienten zufällig war. Unter den 130 Befragten fanden sich 55(42,3%) männliche und 75(57,7%) weibliche Patienten. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 70(53,8%) männlichen und 60(46,2%) weiblichen Patienten zusammen. In einer Arbeit von Freeman et al. wurden 1000 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung auf das Vorliegen einer familiären Häufung untersucht [33]. Es zeigte sich, daß unter diesen Patienten 140 waren, die mindestens einen Verwandten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung hatten. Sowohl von Freeman als auch von anderen Autoren wird eine Inzidenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen bei Verwandten mit 10-20% angegeben [45,52,69,73,119]. Unter den 140 Patienten der zitierten Studie waren 56(40%) Männer und 84(60%) Frauen. Es zeigt sich, daß eine vergleichbare Geschlechterverteilung mit der vorliegenden Arbeit besteht. Obwohl das Phänomen der deutlich zu Gunsten der weiblichen Patienten verlagerten Geschlechterverteilung bei familiär gehäuften Fällen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen in einigen Arbeiten nachgewiesen werden konnte, ist der Grund hierfür bislang nicht geklärt [4,17,57]. Für die vorliegende Arbeit kann diskutiert werden, ob die Bereitschaft weiblicher Patienten sich zu melden bzw. an einer Studie, die auf oben beschriebenen Weg Teilnehmer rekrutiert, zu partizipieren, als größer angenommen werden kann. In der von uns vorgelegten Arbeit gaben 103(79,2%) Patienten an, einen Verwandten ersten Grades zu haben, bei dem die Diagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt worden war. Weiterhin fanden sich in der Arbeit von Freeman et al. 87(62%) Patienten, die einen oder mehr betroffene Verwandte ersten Grades hatten. Die größere Anzahl Verwandter ersten Grades

könnte möglicherweise an einem insgesamt älteren Patientenkollektiv in der vorliegenden Arbeit liegen. Über die Altersverteilung des von Freeman et al. untersuchten Patientenkollektivs wurden keine Angaben gemacht. Bei der Analyse der Patienten der vorliegenden Arbeit zeigte sich, daß die 130 betroffenen Personen zu 67 Familien gehörten. Es waren darunter 28(41,8%) Familien, in denen die erkrankten Personen ausschließlich an einem Morbus Crohn erkrankt waren; während bei 14(20,9%) Familien sämtliche Betroffene an einer Colitis ulcerosa litten, waren innerhalb weiterer 21(31,3%) Familien jeweils beide Krankheitsbilder vertreten. Bei 4(6%) waren die Angaben über die erkrankten Familienmitglieder nicht ausreichend. In einer Arbeit von Annese et al. wurden 128 Familien mit 270 erkrankten Personen untersucht. Von diesen 128 Familien wiesen 35(27,3%) Familien ausschließlich an Morbus Crohn erkrankte Mitglieder auf. Bei 64(50%) fanden sich Familienangehörige mit Colitis ulcerosa, bei den verbleibenden 29(22,7%) Familien waren beide Krankheitsbilder diagnostiziert worden [5]. Die unterschiedliche Verteilung der Familien ist am ehesten auf die deutlich geringere Fallzahl in der vorliegenden Arbeit zurück zu führen. Die Ergebnisse bezüglich der Anzahl der Angehörigen pro Familie zeigten hingegen größere Übereinstimmungen: bei Annese et al. fanden sich 117(91,4%) im Gegensatz zu 53(79,1%) in der vorliegenden Arbeit Familien mit 2 erkrankten Mitgliedern. Für 3 bzw. 4 betroffene Angehörige pro Familie waren die Zahlen ebenfalls ähnlich.

In vielen Arbeiten wurden, wie in der vorliegenden, aber im Gegensatz zu den oben zitierten, familiär gehäufte und sporadische Fälle chronisch entzündlicher Darmerkrankungen miteinander verglichen. Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose handelt es sich um einen häufig diskutierten Faktor bezüglich der Unterscheidung familiärer und sporadischer CED. In unserer Arbeit konnte kein signifikanter Altersunterschied nachgewiesen werden, das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung der Patienten- bzw. Kontrollgruppe war identisch bei 21,7 Jahren. Im Hinblick auf das Patientenalter bei Diagnosestellung wird von einigen Autoren angenommen, daß bei Patienten aus Familien mit familiärer Häufung zu einem signifikant früheren Zeitpunkt die Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung gestellt wird [4,17,92]. Andere Autoren konnten keinen signifikanten Altersunterschied nachweisen [5,57]. Untersuchungen verschiedener Autoren ergaben, daß der Zeitpunkt der Erstdiagnose und auch der ersten Krankheitssymptome, insbesondere bei Patienten mit positiver Familienanamnese, signifikant früher lag als bei den Ersterkrankten [57,133]. Dieses wird auf die Annahme gestützt, daß insbesondere bei Kindern betroffener Eltern eine Zunahme instabiler Trinucleotide der verantwortlichen Gene vorliegt. Dazu fanden sich in der vorliegenden Arbeit keinerlei Hinweise. Zudem wurde in einigen Studien gezeigt, daß bis zu 35% aller Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, welche vor dem 21. Lebensjahr diagnostiziert wurde, eine positive Familienanamnese hatten [17,28,92].

Mit der Absicht unterschiedliche Schweregrade bezüglich des Krankheitsverlaufes der beiden hier untersuchten Patientengruppen zu eruieren, wurde in einem folgenden Schritt die Lokalisation der chronisch entzündlichen Darmerkrankung im Gastrointestinaltrakt betrachtet. Hierzu wurden zunächst detailliert die von beiden untersuchten Patientengruppen angegebenen Areale des Verdauungstraktes miteinander verglichen. Zur besseren Vergleichbarkeit mit Ergebnissen aus der vorherrschenden Literatur wurden zur Auswertung Darmabschnitte des Dün- und Dickdarms zusammengefasst. Diese Abschnitte isoliert betrachtend, zeigte sich daß in der Gruppe der Crohn-Patienten mit familiärer Häufung mehr als ein Drittel weniger einen Befall im Bereich des terminalen Ileums angaben. Hingegen wurde die Beteiligung des gesamten Dünndarms fünfmal häufiger genannt. Dem entsprechend ist auch die Lokalisation im gesamten Dün- und Dickdarm in dieser Gruppe häufiger angegeben worden. Eine Pancolitis wurde von den Patienten mit Morbus Crohn ebenso häufig wie in der Kontrollgruppe genannt. Auch bei den Patienten mit Colitis ulcerosa waren die Zahlen für eine Lokalisation im gesamten Colon der chronisch entzündlichen Darmerkrankung nicht signifikant verschieden.

In einer Arbeit von Carbonnel et al. wurden 1316 Patienten mit Morbus Crohn untersucht. Die Patienten konnten in 1164(88,4%) mit sporadischem und in 152(11,6%) Patienten mit familiärem Morbus Crohn aufgeteilt werden. Bei der Untersuchung des Patientenkollektivs hinsichtlich der, in diesem Zusammenhang häufig untersuchten, Ausdehnung der chronisch entzündlichen Darmerkrankung ließen sich, wie auch in weiteren Arbeiten, keinerlei statistisch signifikante Unterschiede aufzeigen [8,15,17,57,88]. Die auffälligen Unterschiede zwischen den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengruppen ließen sich in der Literatur nicht bestätigen. Eine Erklärung für die divergenten Ergebnisse könnte in dem unterschiedlichen Erhebungs-Modus liegen. Es ist möglich, daß insbesondere bei der Gruppe mit familiärer Häufung, die Angaben in dem eingesandten Fragebogen nicht bei allen Patienten mit der gleichen Genauigkeit getätigt wurden. Vergleichsweise wurde bei den Patienten mit sporadischer CED die Lokalisation der Erkrankung anhand der endoskopischen bzw. radiologischen Befunde erfaßt, welche den Patienten während der Bearbeitung des Fragebogens mitgeteilt wurden, sofern sie diesbezüglich über nicht ausreichende Kenntnisse verfügten. Es ist denkbar, daß einige der Erkrankten, die nicht an einem der oben genannten Zentren vorstellig wurden, wenn auch gemeinsam mit ihrem behandelnden Arzt aber ohne Einsicht in die Krankenakte, aus Zeitmangel oder anderen Gründen auf eine exakte Bezeichnung der betroffenen Darmabschnitte verzichtet haben. So wäre gerade bei Erkrankung unterschiedlicher Dünndarmabschnitte bei einem Patienten die Angabe "gesamter Dünndarm" möglicherweise für einen Patienten bzw. medizinischen Laien die einfachere oder auch weniger arbeitsintensive Antwortmöglichkeit für einen Mediziner.

Es ist bekannt, daß im Laufe einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung oftmals Operationen z.B. zur Resektion stenosierter Darmanteile oder, besonders bei Morbus Crohn, zur Spaltung von Abszessen oder Fisteln, erforderlich sind. So wird angegeben, daß bis zu 80% der Patienten mit Morbus Crohn im Laufe ihrer Erkrankung operiert werden müssen [120]. In der vorliegenden Arbeit ist die Anzahl der erfolgten chirurgischen Interventionen in detaillierten Gruppen und für beide Krankheitsentitäten untersucht worden. Die Ergebnisse der familiär gehäuften bzw. der sporadischen Fälle waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich. In einer Arbeit von Carbonnel et al., ähnlich wie in der vorliegenden Arbeit, zur besseren Vergleichbarkeit sporadischer und familiär gehäufter Erkrankungen, eine Kontrollgruppe generiert. Diese setzte sich aus 152 Patienten mit sporadischem Morbus Crohn zusammen und wurde bezüglich ihres Geschlechts, ihres Alters, dem Zeitpunkt der Erstdiagnose und der Ausbreitung der Erkrankung im Gastrointestinaltrakt an die 152 Patienten mit familiärer Häufung angeglichen. Es zeigte sich, daß in der Gruppe mit familiärer Häufung 78(51,3%) Patienten sich zum Untersuchungszeitpunkt keiner Operation unterzogen hatten, in der Kontrollgruppe waren es 67(44,1%). Eine Operation war bei 50(32,9%) Patienten bzw. 58(38,2%) Patienten des Kontrollkollektivs erforderlich. Mehr als eine Operation war bei 24(15,8%) Patienten mit familiärem Morbus Crohn und bei 27(17,8%) Patienten der Kontrollgruppe notwendig gewesen. In der statistischen Analyse konnte nachgewiesen werden, daß die Ergebnisse aller drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede zeigten.

Betrachtet man lediglich die an unserer Arbeit beteiligten Morbus Crohn-Patienten zeigt sich, daß bei den familiären Fällen 27(34,2%) Patienten ohne Operation zu führen waren. Bei der Kontrollgruppe waren es 22(29,7%) Patienten. Ein bis zwei Operationen waren bei 32(40,5%) notwendig, in der Gruppe der Patienten mit sporadischem Morbus Crohn waren es 15(20,3%). 3 und mehr Operationen mußten sich 20(25,3) bzw. 37(50%) der Patienten unterziehen.

Die Arbeitsgruppe von Lee et al. untersuchte 67 Familien mit 213 betroffenen Familienmitgliedern. In jeder Familie litten mindestens 3 Mitglieder an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung. In dem Patientenkollektiv fanden sich 93(43,7%) Patienten mit einer Colitis ulcerosa, von denen 24(26%) kolektomiert worden waren [57]. In der vorliegenden Arbeit wurden sämtliche Darmoperationen, nicht nur die Kolektomien, der Patienten erfragt und numerisch aufgeführt, so daß die Daten nicht unmittelbar miteinander verglichen werden können. Es ist jedoch anzumerken, daß bei beiden hier untersuchten Patientengruppen die Gesamtzahl der Operationen niedriger, d.h. in der familiären Gruppe 8/51(15,7%) und in der Gruppe mit sporadischer Colitis ulcerosa 8/56(14,3%) war. Lokale bzw. nationale Unterschiede hinsichtlich des therapeutischen Procedere könnten eine Erklärung für die differierenden Ergebnisse sein. In weiteren Arbeiten wurde zur

Einschätzung unterschiedlicher Schweregrade des Morbus Crohn zwischen perforierenden und nicht-perforierenden Verlaufsformen unterschieden; dieses wurde auch in der vorliegenden Arbeit betrachtet. Es finden sich in der Literatur dazu kontroverse Ergebnisse. Es wird zum einen (wie von Greenstein et al.) berichtet, daß Patienten mit perforierendem Morbus Crohn während ihres gesamten Krankheitsverlaufes höhere Operationsfrequenzen aufweisen [2,37]. Zum anderen beschreiben Autoren wie Rutgeerts et al., daß perforierende und nicht-perforierende Verlaufsformen bezüglich ihres klinischen Rezidivrisikos nach Intervention bzw. ihrer Operationsrate keinerlei Unterschied zeigen [39,71,100,123]. Es ist denkbar, daß die diskrepanten Ergebnisse auch hier auf unterschiedliche Vorgehensweisen in der konservativen und chirurgischen Therapie hinweisen. Weiterhin sind einige Arbeiten aufgrund sehr verschiedener Beobachtungszeiträume nicht unbedingt als vergleichbar zu beurteilen.

Ähnliche Überlegungen sind für die vorliegende Arbeit hinsichtlich der Analyse der Krankenhausaufenthalte anzustellen. Im Rahmen der umfassend durchgeführten Literaturrecherche fanden sich keine entsprechenden Auswertungen. In der vergleichenden Untersuchung zwischen familiär gehäufter und sporadischer chronisch entzündlicher Darmerkrankung fanden sich bezüglich der erforderlichen Krankenhausaufenthalte keine statistisch signifikanten Unterschiede. Bei kritischer Betrachtung muß jedoch erwähnt werden, daß die Häufigkeit stationärer Krankenhausaufenthalte durch verschiedene Faktoren bedingt ist. So ist beispielsweise die Einschätzung der Schwere eines Krankheitsbildes, die dann zur Einweisung in ein Krankenhaus führt, abhängig von der Erfahrung und Fachkompetenz des behandelnden niedergelassenen Kollegen und den Möglichkeiten der ambulanten medizinischen Versorgung mit ausschlaggebend für eine stationäre Behandlung. Weiterhin sind von Seiten des Patienten das subjektive Krankheitsempfinden und die Compliance ebenfalls Faktoren, die interindividuell zu einer unterschiedlichen Anzahl nichtambulanter Behandlungen führen können.

Die Notwendigkeit einer Therapie mit Steroiden ist Ausdruck einer schwerwiegenderen Entzündungsaktivität. In der vorliegenden Arbeit wurde die kumulative Dauer der Steroideinnahme der befragten Patienten untersucht. Auch wenn keine statistische Signifikanz vorlag, war auffallend, daß in der Gruppe mit familiärer Häufung verhältnismäßig mehr Patienten, d.h. 23,1% im Vergleich zu 11,5% der sporadischen Fälle, gänzlich ohne Steroidmedikation geführt werden konnten. Die übrige Verteilung war zwischen beiden Kollektiven vergleichbar und nicht signifikant. Es fiel weiterhin auf, daß bei jeweils einem Drittel der Patienten bis zum Befragungszeitpunkt, 29,2% bzw. 33,1%, eine Kortisonbehandlung für mindestens mehrere Jahre durchgeführt worden war. In der Literatur wird in verschiedenen Studien der Einsatz von Steroiden oder anderer immunsuppressiver Medikamente bei Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung, familiär gehäuft



oder sporadisch, untersucht. Es zeigte sich, daß keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen bestanden [5,15,57]. Im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit, ist jedoch lediglich beurteilt worden, ob die Medikamente eingesetzt wurden oder nicht. Die Dauer des Einsatzes hat keinerlei Berücksichtigung gefunden. Es ist für die Beurteilung der Schwere des Krankheitsbildes von erheblicher Bedeutung, ob ein Kortisonpräparat beispielsweise über 4 Wochen oder über 1 Jahr eingenommen wurde. Insbesondere im Hinblick auf die Nebenwirkungen, welche bei einer andauernden Steroidbehandlung sehr häufig sind und nicht selten eine Ko-Morbidität bedingen, ist eine Differenzierung des Behandlungszeitraums sinnvoll. Auf der anderen Seite darf nicht außer Acht gelassen werden, daß der Einsatz von Steroiden zum einen aufgrund bestimmter Symptome und Parameter begonnen wird, zum anderen, insbesondere der Behandlungszeitraum, auch entscheidend von der Erfahrung und Einschätzung des behandelnden Arztes und der Kooperation des Patienten abhängig ist. Von einer engeren Korrelation zwischen dem Schweregrad der inflammatorischen Aktivität und der Kortisonmedikation ist demnach nicht auszugehen.

Eine weitere Aussage über die Schwere einer chronischen Erkrankung bzw. ihres Krankheitswertes für den Patienten kann anhand der Fähigkeit einen Beruf auszuüben getroffen werden. Eine krankheitsbedingte Aufgabe der Berufstätigkeit wurde in dieser Arbeit für beide Patientengruppen betrachtet. Es zeigte sich, daß unter den Patienten mit familiärer Häufung und denen mit sporadischem Auftreten der chronisch entzündlichen Darmerkrankung jeweils die gleiche Anzahl (19/130(14,6%)) Personen krankheitsbedingt erwerbsunfähig bzw. berentet war. Während sich bei den Patienten mit Morbus Crohn keine wesentlichen Unterschiede zeigten, waren in der Gruppe mit Colitis ulcerosa deutlich mehr Patienten, die dauerhaft arbeitsunfähig waren. Diese Häufung war statistisch signifikant ( $p=0,03$ ). Es ist anzunehmen, daß die geringe Fallzahl der betroffenen Colitis-Patienten für dieses Ergebnis mitverantwortlich ist. Bei der Betrachtung der Analyse aller Patienten dieser Arbeit zeigte sich, daß die Zahlen identisch waren.

Zur weiteren Untersuchung unterschiedlicher Schweregrade wurden die typischen Komplikationen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen betrachtet. Allgemein sind die Angaben über die Häufigkeit von Fistelbildungen bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen sehr variabel. So wird in der vorherrschenden Literatur ein Auftreten bei 5- 43% der Patienten, vornehmlich Crohn-Patienten, angegeben [58,61,117,118,126]. In der vorliegenden Arbeit hatten in beiden Kollektiven etwa ein Drittel der Patienten angegeben, im Laufe ihrer Erkrankung Fisteln ausgebildet zu haben. Erwartungsgemäß handelte es sich hauptsächlich um Personen, die an einem Morbus Crohn erkrankt waren. Die vergleichende Untersuchung zwischen familiär gehäuft auftretender und sporadischer CED ist nur in wenigen Arbeiten vorgenommen worden. So wurde von einer französischen Arbeitsgruppe

eine Häufigkeit von 14% für das Auftreten von Fisteln in beiden Kollektiven angegeben [17]. Dieses lag deutlich unter der von uns gefundenen Frequenz, war aber ebenfalls ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Bei der Untersuchung extraintestinaler Manifestationen wurde in der vorliegenden Arbeit einerseits das Auftreten dieser im Laufe der CED betrachtet, andererseits wurden die verschiedenen genannten Krankheitsbilder und Symptome beider Patientengruppen miteinander verglichen. Es zeigte sich, daß bezüglich der Häufigkeit, mit der Patienten an extraintestinalen Manifestationen litten, als auch hinsichtlich der einzelnen Krankheitsbilder keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen familiär gehäufter und sporadischer CED bestanden. In beiden Gruppen litten etwa die Hälfte der Patienten im Verlauf ihrer Erkrankung an einer nicht auf den Gastrointestinaltrakt beschränkten Manifestationsform. Hierbei wurden Arthritiden, Erythema nodosum und entzündliche Veränderungen im Bereich der Augen am häufigsten genannt. Das Auftreten extraintestinaler Manifestationen wird in der Literatur mit einer Frequenz von 15-48% angegeben [61,93,120,126,130]. Auch die einzelnen Krankheitsbilder treten in einer mit der in unserer Arbeit vergleichbaren Häufigkeit auf. In wenigen Studien, in denen familiär gehäufte und sporadische CED-Patienten verglichen wurden, konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden [5,57,88]. Es zeigt sich, daß die in der vorliegenden Arbeit erhaltenen Ergebnisse weitgehend mit der vorherrschenden Literatur übereinstimmen und diese bestätigen.

Seit langem wird in vielen Arbeiten der Einfluß des Nikotinkonsums auf die verschiedenen Formen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen untersucht. Es wird neben der Beeinflussung des Schweregrades einer vorhandenen CED auch ein Stellenwert hinsichtlich der Ausbildung eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa bei genetischer Prädisposition in Abhängigkeit vom Nikotinkonsum diskutiert. In der vorliegenden Arbeit wurde neben der Angabe eines Nikotinabusus auch die Dauer und die Intensität des Zigarettenkonsums der untersuchten Patienten analysiert. Es konnte gezeigt werden, daß in beiden Kollektiven jeweils etwa ein Drittel der Patienten angegeben hatte, zum Zeitpunkt der Befragung zu rauchen bzw. geraucht zu haben. Auch die Verteilung bezüglich der Menge und des Zeitraums ergab weitgehende Übereinstimmungen zwischen den Gruppen. Fast die Hälfte der Raucher hatte einen Nikotinkonsum von maximal 20 Zigaretten täglich für insgesamt weniger als 10 Jahre angegeben. In einer Arbeit von Reif et al. wurden Crohn- und Colitis-Patienten nach einem mit dem unseren vergleichbaren Schema hinsichtlich ihrer Rauchgewohnheiten untersucht [94]. In dieser Arbeit wurden 534 Patienten untersucht. Es zeigte sich, daß, wie in unserer Arbeit, keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Morbus Crohn und mit Colitis ulcerosa bestanden. Darüber hinaus wurden die Patienten in der zitierten Studie mit einem Kontrollkollektiv verglichen. Dieses bestand aus gesunden Personen, die bezüglich des Alters, des Geschlechts und ihrer schulischen Bildung bzw.

Berufsausbildung an die CED-Patienten angeglichen wurden. Auch hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Rauchgewohnheiten. In unserer Arbeit wurde auf einen Vergleich mit gesunden Kontrollpersonen verzichtet. Es ist jedoch denkbar, daß wie in der Arbeit von Reif et al. ebenfalls keine Unterschiede zur Normalbevölkerung bestehen. In weiteren Studien unterschiedlicher Arbeitsgruppen wurde der Anteil an Rauchern mit 30-40% angegeben [13,47,128]. In einigen Arbeiten wurde wie beispielsweise von der Arbeitsgruppe von Odes et al. der Einfluß des Nikotinkonsums auf die chronisch entzündliche Darmerkrankung untersucht [12,13,83]. Es konnte gezeigt werden, daß innerhalb der Patienten mit Morbus Crohn keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Krankenhausaufenthalten, Operationen, Steroid- bzw. Immunsuppressivatherapie zwischen Rauchern und Nichtrauchern bestand. Im Gegensatz dazu waren bei den rauchenden Colitis ulcerosa-Patienten signifikant weniger Krankenhausaufenthalte und Operationen erforderlich als bei den nicht rauchenden Patienten.

Der chronische, oft schubweise Verlauf von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, häufig auch zusätzlich belastet durch krankheits- bzw. therapiebedingte Komplikationen, hat für viele Patienten einen sehr negativen Einfluß auf die Lebensqualität und die sozioökonomische Leistungsfähigkeit. Weiterhin ist eine chronische Entzündungsreaktion im Kolon Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms. Die Klärung der Ätiologie als Grundlage für eine Optimierung der therapeutischen Optionen zur hat somit einen hohen Stellenwert für die betroffenen Patienten; im Hinblick darauf, daß in den nächsten Jahren eine steigende Inzidenz für chronisch entzündliche Darmerkrankungen erwartet wird [24], sind weitere wissenschaftliche Untersuchungen auch von großem sozioökonomischem Interesse. In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß familiär gehäufte und sporadische Fälle chronisch entzündlicher Darmerkrankungen gleichermaßen genetisch determiniert sind. Hinsichtlich der großen Übereinstimmung der untersuchten klinischen Faktoren kann die Meinung einiger Autoren, daß es sich bei den Gruppen um Erkrankungen eines Phänotyps mit zwei unterschiedlichen Pathogenesen handelt, widerlegt werden.

Ein Ungleichgewicht zwischen inflammatorischen und antiinflammatorischen Mediatoren in der intestinalen Mukosa hat als zugrunde liegende pathophysiologische Ursache allgemeine Akzeptanz gefunden [60,95,112,113,115]. So konnte gezeigt werden, daß die Wirkung von Tumornekrosefaktor und die Aktivierung von NF $\kappa$ B in Monozyten eine zentrale Rolle in der Entstehung von CED einnehmen [80,114]. Wie bei Tumornekrosefaktor und der Behandlung des Morbus Crohn mit anti-TNF-alpha, ist auch bei anderen immunologischen Parametern, auf die Störungen in der Immunregulation aufbauend, ein therapeutischer Ansatz entstanden, der zum weiteren Verständnis der Pathophysiologie beigetragen hat, wie beispielsweise die Therapie mit Interleukin-10, Interleukin-11 oder auch mit Antisense-

Oligonukleotiden gegen ICAM-1 [30,102,111,116]. Eine häufig beobachtete, sehr inhomogene Ansprechrate beim Einsatz dieser Therapeutika lässt erhebliche Unterschiede in der zugrunde liegenden Pathophysiologie trotz ähnlicher klinischer Symptomkomplexe der Patienten vermuten [30,66,82,111]. Eine Erklärung für dieses Phänomen liefern Hampe et al. in einer Arbeit, in der 512 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung hinsichtlich des NOD2-Gens auf Chromosom 16q12 untersucht wurden. Das NOD2-Gen gehört der Gruppe der NOD1/APAF1 Gengruppe an, welche für Entzündungsreaktionen bei bakteriellem Stimulus durch Aktivierung von NFκB verantwortlich ist. Es konnte gezeigt werden, daß eine Deletion im Bereich der leucin-reichen Region des NOD2-Gens zur einer vermehrten Ausschüttung von NFκB führt [84]. Hampe et al. konnten nachweisen, daß der beschriebene Gendefekt heterozygot bei ca. 20% der untersuchten Crohn-Patienten, aber nur bei 8,8% der gesunden Probanden der Kontrollgruppe nachweisbar war. Eine Homozygotie für dieses Merkmal ließ sich in dem Kontrollkollektiv nicht nachweisen, zeigte aber statistisch eine hohe Korrelation mit Morbus Crohn. Eine Assoziation mit Colitis ulcerosa-Patienten konnte nicht dargestellt werden. Es ist denkbar, daß derartige genotypische Unterschiede, bei gleichem phänotypischem Erscheinungsbild, auch für unterschiedliches Therapieversagen verantwortlich sind.

In der hier vorgelegten Arbeit konnte dargestellt werden, daß phänotypisch, d.h. im klinischen Erscheinungsbild von Patienten mit Morbus Crohn oder auch mit Colitis ulcerosa, keine wesentlichen Unterschiede zwischen familiär gehäuften und sporadischen Fällen auftreten. Die aufgezeigten Varianzen innerhalb der Gruppen beispielsweise bezüglich der Krankheitsausdehnung im Gastrointestinaltrakt, der erforderlichen Krankenhausaufenthalte, Operationen oder auch Steroidmedikationen können Hinweis auf das Vorliegen einer genetischen Heterogenität sein.

## 5. Zusammenfassung

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen sind Krankheiten des Gastrointestinaltraktes, die bislang in zwei Gruppen, den Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa unterteilt werden. Die Ätiologie dieser Erkrankungen ist bislang nicht eindeutig geklärt. Mit Hilfe einer Vielzahl klinischer und experimenteller Arbeiten ist belegt worden, daß genetische Faktoren bzw. Fehlregulationen grundlegend an der Ätiologie und der Pathogenese chronisch entzündlicher Darmerkrankungen beteiligt sind. Die hohe Inzidenz von Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa unter Familienmitgliedern ist oftmals nachgewiesen worden, sie liegt bei ca. 10-15%. In der vorliegenden Arbeit sollte anhand verschiedener klinischer Faktoren untersucht werden, ob Unterschiede bezüglich des Krankheitsverlaufes bzw. des Schweregrades der Erkrankung zwischen Patienten mit familiärer Häufung und Patienten mit sporadischen Fällen chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bestehen. Es wurden 130 Patienten in jeder Gruppe unter anderem hinsichtlich des Zeitpunktes der Erstdiagnose, der betroffenen Areale des Gastrointestinaltraktes, der Anzahl der bis dahin erforderlichen Krankenhausaufenthalte und Operationen, krankheitsbedingter Berentung, der Dauer einer Steroidmedikation und typischer Komplikationen mit Hilfe eines Fragebogens untersucht. Zur besseren Vergleichbarkeit beider Kollektive wurden die Patienten der Kontrollgruppe bezüglich ihres Altersverteilung an die der Gruppe mit familiärer Häufung angepasst. Es zeigte sich in der statistischen Analyse, daß das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung in beiden Gruppen identisch war. Unterschiede, bezogen auf die Lokalisation der CED im Magen-Darm-Trakt, die bei der Untersuchung auffielen, d.h. eine höhere Anzahl Patienten mit Befall des gesamten Dünndarms, des gesamten Dün- und Dickdarms in der Gruppe mit familiärer Häufung bei etwa gleicher Anzahl an Patienten mit Pancolitis, wurden als Folge unterschiedlicher Erhebungs-Modi interpretiert. Dieses scheint insbesondere vor dem Hintergrund gerechtfertigt, daß die Ergebnisse bezüglich der der erforderlichen Krankenhausaufenthalte und Operationen, wie auch die Analyse von Berufsunfähigkeit, Steroideinnahme und Komplikationen im Sinne von Fisteln, Stenosen und extraintestinalen Manifestationen statistisch keinerlei Hinweise auf das Vorliegen unterschiedlicher Krankheitsverläufe bzw. Schweregrade zwischen beiden Patientengruppen ergab.

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, daß die Verläufe chronisch entzündlicher Darmerkrankungen bei familiär gehäuften und sporadischen Fällen grundsätzlich keine wesentlichen Unterschiede aufweisen. Die große Varianz innerhalb der untersuchten Gruppen weist vielmehr auf ein multifaktorielles Geschehen hin. Im Vergleich mit der vorherrschenden Literatur wurden unsere Ergebnisse in vielen Studien bestätigt.

## Literaturverzeichnis

1. Abraham R, Coulston F. (1979) Ulcerative lesions due to carrageenan. *Z Gastroenterol* 17 (Suppl):154
2. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, et al. Surgical recurrence of perforating and non-perforating Crohn's disease- a study of 101 surgically treated patients. *Dis Colon Rectum* 1996;39:80-7
3. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M et al. (2002) The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 122:854-866
4. Annese V, Latiano A, Bovio P, Forabosco P, Piepoli A, Lombardi G, Andreoli A, Astegiano M, Gionchetti P, Riegler G et al. (1999) Genetic analysis in Italian families with inflammatory bowel disease supports linkage to the IBD1 locus- a GISC study. *Eur J Hum Genet* 7:567-573
5. Annese V, Andreoli A, Astegiano M, Campieri M, et al. Clinical Features in Familial Cases of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis in Italy: A GISC Study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2939-2945
6. Asakura H, Tsuchiya M, Aiso S, Watanabe M, Kokayashi K, Hibi T, Takata H, Sekigushi S. Association of the human lymphocyte-DR2 antigen with Japanese ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1982;82:413-418.
7. Asquith P, Stokes PL, Mackintosh P, Holmes GKT, Cooke WT. Histocompatibility antigens in patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 1974;1:113-115.
8. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996;111:573-9
9. Bhagat S, Das KM. A shared and unique peptide in the human colon, eye, and joint detected by a monoclonal antibody. *Gastroenterology* 1994;107:103-8
10. Bouma G, Xia B, Crusius JB, Bioque G, Koutroubakis I, Von Blumberg BM, Meuwissen SG, et al. (1996) Distribution of four polymorphisms in the tumor necrosis factor (TNF) genes in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Clin Exp Immunol* 103:391-396
11. Brant SR, Fu Y, Fields CT, Baltazar R, Ravenhill G, Pickles MR, Rohal PM, Mann J, Kirschner BS, Jabs EW et al. (1998) American families with Crohn's disease have strong evidence for linkage chromosome 16 but not chromosome 12. *Gastroenterology* 115:1056-1061
12. Bridger S, Lee JCW, Bjarnason I, et al. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002;51:21-25
13. Brinola C, Belloli C, Ardizzone S, et al.(2000) The relationship between heritability and smoking habits in Crohn's disease. Italian Cooperative Study Group. *Am J Gastroenterology*; 95(11):3171-5
14. Callen JP.; (1989) „Pyoderma gangraenosum and related disorders“. *Med Clin North Am* 73:1247-1261

15. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L, et al. Crohn`s disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999;44:91-95
16. Clamp JR, Fraser G, Read AE. Study of the carbohydrate content of mucus glycoproteins from normal and diseased colons. *Clin Sci* 1981; 61:229-34
17. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, et al. Clinical characteristics of Crohn`s disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996;111:604-7
18. Connell WR, Talbot IC, Harpaz N et al. (1994) Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut* 35:1419-1423
19. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer G; (1932) Regional enteritis– a pathological and clinical entity. *J Am Med Ass* 99:1323-1329
20. Curran ME, Lau KF, Hampe J, Schreiber S, Bridger S, MacPherson AJS, Cardon LR, Sakul H, Harris TJR, Raedler A, et al. (1998) Genetic analysis of inflammatory bowel disease in a large European cohort supports linkage to chromosomes 12 and 16. *Gastroenterology* 115:1066-1071
21. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM et al. (2002) The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 122:867-874
22. van den Driesch P. Pyoderma gangrenosum: a report of 44 cases with follow-up *Br J Dermatol* 1997 Dec;137(6):1000-5
23. Duerr RH, Neigut DA. Molecularly defined HLA-DR2 alleles in ulcerative colitis and an antineutrophil cytoplasmatic antibodypositive subgroup. *Gastroenterology* 1995;108:423-427.
24. Ekbohm A, Helmick C, Zack M, Adami HO. The epidemiology of inflammatory bowel disease: A large population-based study in Sweden. *Gastroenterology* 100:350-358
25. Elson CO, Sartor RB; Tennyson G, et al. Experimental models of IBD. *Gastroenterology* 1995;109:1344-67
26. Engster M, Abraham R. (1976) Cecal reponse to different molecular weights and types of carrageenan in the guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* 38:265-282
27. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB (1975). Clinical patterns in Crohn`s disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 68:627-635
28. Farmer RG, Michener WM, Mortimer EA. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol* 1980;9:271-7
29. Farmer RG, Michener WM. Association of inflammatory bowel disease in families. *Front Gastrointest Res* 1986;11:17-26.
30. Fedorak RN, Gangl A, Elson CO et al. (2000) Recombinant human interleukin-10 in the treatment of patients with mild to moderately active Crohn`s disease. *Gastroenterology* 119: 1473-1482

31. Feeney M; Ciegg A; Winwood P; Snook J. A case-control study of measles vaccination and inflammatory bowel disease. The East Dorset Gastroenterology Group. *Lancet*. 1997 Sep 13;350 (9080): 764-6
32. Fiocchi C, Roche JK, Michener WM. High prevalence of antibodies to intestinal epithelial antigens in patients with inflammatory bowel disease and their relatives. *Ann Intern Med* 1989;110:786-794
33. Freeman HJ. Familial Crohn`s Disease in Single or Multiple First-Degree Relatives. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(1):9-13
34. Giaffer F, Clark A, Holdsworth CD; (1992) Antibodies to *saccharomyces cervisiae* in patients with Crohn`s disease and their possible pathogenic importance. *Gut* 33: 1071-5
35. Gilat T, Hacoen D, Lilos P, Langman MJS. Childhood factors in ulcerative colitis and Crohn`s disease. An international cooperative study. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:1009-1024
36. Gleeson MH, Walker JS, Wentzel J, Chapman JA, Harris R (1972) Human leukocyte antigens in Crohn`s disease and ulcerative colitis. *Gut* 13:438-440
37. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn`s disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988;29:588-92
38. Guthy E. Ätiologie des Morbus Crohn- Was spricht für Fette als mögliche Ursache *Dtsch med Wschr* 1983;108:1929-33
39. Hamon JF, Carbonnel F, Beaugerie L, et al. Comparison of long-term course in perforating and non-perforating Crohn`s disease. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:601-6
40. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJP, Mirza MM, et al. (2001) Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn`s in German and British population. *Lancet* 357:1925-1928
41. Hampe J, Frenzel H, Mirza MM, Croucher PJP, Cuthbert A, Mascheretti S, Huse K, Platzer M, Bridger S, Meyer B, Nürnberg P, Stokkers P, Krawczak M, Mathew CG, Curran M, Schreiber S (2002) Evidence for a NOD2-independent susceptibility locus for inflammatory bowel disease on chromosome 16p. *Genetics* 99:321-326
42. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S et al. (2002) NOD2 genotype and clinical course of Crohn`s disease. *Lancet* 359:1661-1665
43. Hampe J, Shaw SH, Saiz R, Leysens N, Lantermann A, Mascheretti S, Schreiber S (1999) Linkage of Inflammatory Bowel Disease to Human Chromosome 6p *Am J Hum Genet* 65:1647-1655
44. Heckers H, Melcher FW, Kamenisch W, Henneking K. Chemisch aufbereitetes Fett und Morbus Crohn. *Z Gastroenterol* 1988;26:256-64
45. Hellers G. Epidemiology of Crohn`s disease in Stockholm county. In: Lee ECG, ed. A global assessment of Crohn`s disease. London: Heyden HM & M Publishers (1981):85-91



46. Hermiston ML, Gordon JI. Inflammatory bowel disease and adenomas in mice expressing a dominant negative N-cadherin. *Science* 1995;270:1203-7
47. Hilsden RJ, Hodgins D, Czechowsky D, et al. (2001) Attitudes towards smoking and smoking behaviours of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterology* Jun; 96(6):1849-53
48. Hilsden RJ, Meddings JB, Sutherland LR; (1996) Intestinal permeability changes in response to acetylsalicylic acid in relatives of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 110:1395-403
49. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. (2001) Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature (London)* 411:599-603
50. Järnerot G, Järnmark I, Nilson K. Consumption of refined sugar by patients with Crohn's disease, ulcerative, or irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:999-1002
51. Kirsner J.B.; (1991) „Inflammatory bowel disease. Part II: Clinical and therapeutic aspects.” *Dis.-Mon.* 1991 Nov; 37(11):669-746
52. Korelitz BI. Epidemiological evidence for a hereditary component in Crohn's disease. In: Pena AS, Wettersman IT, Booth CC, et al., eds. *Recent advances in Crohn's disease, developments in gastroenterology*, vol. 1. The Hague: Martinus Nijhoff, 1981:208-12
53. Kühn R, Löhler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:263-74
54. Kulkarni AB, Huh C-B, Becker D, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:770-4
55. Lagercrantz R, Perlmann P, Hammarstrom S. Immunological studies in ulcerative colitis. V. Family studies. *Gastroenterology* 1971;60:381-389
56. Lee JC, Lennard-Jones JE, Cambridge G. Antineutrophil antibodies in familial inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:428-33
57. Lee JCW, Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three and more affected first-degree relatives. *Gastroenterology* 1996;111:587-96
58. Levy C, Tremaine WJ. Management of internal fistulas in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8(2):106-11
59. Ling K, Bhalla D, Hollander D. (1988) Mechanisms of carrageenan injury of IEC 18 small epithelial cell monolayers. *Gastroenterology* 95:1587-95
60. MacDonald TT, Hutchings P, Choy MY, Murch S, Cooke A (1990) Tumor necrosis factor-alpha and interferon-gamma production measured at the single cell level in normal and inflamed human intestine. *Clin Exp Immunol* 81:301-305
61. Maeda K, Okada M, Yao T, et al. Intestinal and extraintestinal complications of Crohn's disease: predictors and cumulative probability of complications. *J Gastroenterol* 1994 Oct;29(5):577-82

62. Main J, McKenzie H, Yeaman GR et al. (1988) Antibody to *saccharomyces cervisiae* (baker`s yeast) in Crohn`s disease. *Br Med J* 297: 1105-6
63. Malchow H.; (1979) „Fortschrittsbericht Morbus Crohn“. *Internist* 20: 24
64. Marcus R, Watt J. Seaweeds and ulcerative colitis in laboratory animals. *Lancet* 1969;2:489-90
65. Martini GA, Brandes W. Increased consumption of of refined carbohydrates in patients with Crohn`s disease. *Klin. Wochenschrift* 1976 54:367
66. Mascheretti S, Hampe J, Kühbacher T et al. (2002) Pharmacogenetic investigation of the TNF/TNF-receptor system in patients with chronic active Crohn`s disease treated with infliximab. *Pharmacogenomics* J2:127-136
67. May GR, Sutherland LR, Meddings JB. (1993) Is small intestinal permeability really increased in relatives of patients with Crohn`s disease? *Gastroenterology* 104:1627-32
68. Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG. Increased sugar consumption in Crohn`s disease. *Digestion* 1980;20:323-6
69. Mayberry JF, Rhodes J, Newcombe RG. Familial prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn`s disease. *BM* (1980);1:84
70. Mayberry JF, Rhodes J, Allan R et al. Diet in Crohn`s disease (two studies of current and previous habits in newly diagnosed patients). *Dig Dis Sci* 1981;26:444-8
71. McDonald PJ, Fazio VW, Farmer RG, et al. Perforating and non-perforating Crohn`s disease: an unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis Colon Rectum* 1989;32:117-20
72. McKenzie H, Main J, Pennington CR, Parrat D. (1990) Antibody to selected strains of *saccharomyces cervisiae* (baker`s and brewer`s yeast) and *candida albicans* in Crohn`s disease. *Gut* 31: 536-8
73. McLeod RS, Steinhart AH, Siminovitch KA, et al. Preliminary report on the Mount Sinai Hospital Inflammatory Bowel Disease Genetics Project. *Dis Colon Rectum* 1997;40:553-7
74. Meucci G, Vecchi M, Torgano G, Arrigoni M, Prada A, Rocca F, Curzio M, Pera A, De Frachis R, (IBD study group). Familial aggregation of inflammatory bowel disease in northern Italy: a multicenter study. *Gastroenterology* 1992;103:514-519
75. Mitchell DN, Rees RJW. (1970) Agent transmissible from Crohn`s disease tissue. *Lancet* II:168
76. Mombaerts P, Mizoguchi E, Grusby MJ, et al. Spontaneous development of inflammatory bowel disease in T-cell receptor mutant mice. *Cell* 1993;75:275-82
77. Monsen U, Bernell O, Johansson C, Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn`s disease. *Scand J Gastroenterology* 1991;26:302-306

78. Monsen U, Sorstad J, Hellers G, Johansson C. (1990) Extracolonic diagnosis in ulcerative colitis: an epidemiological study. *Am J Gastroenterol* 85:711-716
79. Nakajima A, Matsuhashi N, Kodama T, Yazaki Y, Tazakoe M, Kimura A. HLA-linked susceptibility and resistance genes in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;109:1462-1467
80. Neurath MF, Pettersson S, Meyer zum Buschenfelde KH, Strober W. Local administration of antisense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NF-kappa B abrogates established experimental colitis in mice. *Nat Med* 1996;2:998-1004
81. Nikias G, Eisner T, Katz S et al. (1995) Crohn's disease and colorectal cancer: rectal cancer complicating longstanding active perianal disease. *Am J Gastroenterology* 90:900-904
82. Nikolaus S, Raedler A, Sfikas N, Kühbacher T, Fölsch UR, Schreiber S (2000) Mechanisms in failure of infliximab for Crohn's disease. *Lancet* 356:1475-1479
83. Odes HS, Fich A, Reif S, et al. (2001) Effects of current cigarette smoking on clinical course of Crohn's disease and ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci*; 46(8):1717-21
84. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. (2001) A frameshift mutation in NOD2 gene associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 411:603-606
85. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TIA, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-88
86. Patel RT, Stokes R, Birch D, Ibbotson J, Keighley MR. Influence of total colectomy on serum antineutrophil cytoplasmatic antibodies in inflammatory bowel disease. *Br J Surg*. 994;81:724-6
87. Peen E, Almer S, Bodemar G et al. Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in ulcerative colitis, primary sclerosing cholangitis, and Crohn's disease. *Gut* 1993;34:56-62
88. Peeters M, Nevens H, Baert F, et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603
89. Persson PG, Ahlborn A, Hellers G. (1992) Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 3(1):47-52
90. Plevy SE, Targan SR, Yang H, Fernandez D, Rotter JI, Toyoda H (1996) Tumor necrosis factor microsatellites define a Crohn's disease-associated haplotype on chromosome 6. *Gastroenterology* 110:1053-1060
91. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Glykoprotein composition of colonic mucosa: specific alterations in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1984;87:991-8
92. Polito JM, Childs B, Mellits D, et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996;111:580-6
93. Rankin GB, Watts HD, Melnyk CS, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 1979 Oct;77(4Pt2):914-20

94. Reif S, Lavy A, Keter D, et al. (2000) Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study. *Am J Gastroenterology*; 95(2):474-8
95. Reinecker HC, Steffen M, Witthoeft T, et al. (1993) Enhanced secretion of tumor necrosis factor-alpha, IL6 and IL-1 beta by isolated lamina propria mononuclear cells from patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Clin Exp Immunol* 94:174-181
96. Rickert RR, Carter HW. (1980) The early ulcerative lesion of crohn's disease, correlative light- and scanning electron-microscopic studies. *J of Clin. Gastroenterol* 2:11-19
97. Rhodes JM. Colonic mucus and mucosal glykoproteins: The key to colitis and cancer? *Gut* 1989;30:1160-6
98. Roediger WEW. A new hypothesis for the aetiology of Crohn's disease-evidence from lipid metabolism and intestinal tuberculosis. *Postgrad Med J* 1991;67:666-71
99. Roediger WEW, Duncan A, Kapaniris O. Reducing sulfur compounds of the colon impair colonocyte nutrition: Implications for ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;104:802-9
100. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-96
101. Sanderson JD, Moss MT, Tizard MLV, et al. Mycobacterium paratuberculosis DNA in Crohn's disease tissue. *Gut* 1992;33:890-6
102. Sands BE, Bank S, Sninsky CA et al. (1999) Preliminary evaluation of safety and activity of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Gastroenterology* 117:58-64
103. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:475-507
104. Sartor RB. Microbial factors in the pathogenesis of Crohn's disease, ulcerative colitis, and experimental intestinal inflammation. In: Kirsner J.B., Shorter R.G., eds. *Inflammatory bowel disease*, 4<sup>th</sup> ed. Baltimore Williams & Wilkins, 1995:96-124
105. Sartor RB. Pathogenesis and immune mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J of Gastroenterol* 1997 Dec; 92(12 Suppl):5S-11S
106. Satsangi J, Jewell DP, Rosenberg WMC, et al. Genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 1994;35:696-700
107. Satsangi J, Welsh KI, Bunce M, Julier C, Farrant JM, Bell JI, Jewell DP. Contribution of genes of the major histocompatibility complex to susceptibility and disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1996;347:1212-1217.
108. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan SR. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmatic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*.1990;86:202-10

109. Scheppach W, Christl SU, Batram HP, Richter F, Kasper H. Effects of short-chain fatty acids on the inflamed colonic mucosa. *Scand J Gastroenterology Suppl* 1997;222:53-7
110. Schreiber S. (2000) Genetics of inflammatory bowel disease: A puzzle with contradictions? *Gut* 47:746-747
111. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH et al. (2000) Recombinant human interleukin-10 in active Crohn's disease. *Gastroenterology* 119:1461-1472
112. Schreiber S, Heinig T, Panzer U, Reinking R, Bouchard A, Raedler A (1995) Impaired response of activated mononuclear phagocytes to interleukin 4 in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 108:21-33
113. Schreiber S, Heinig T, Zhiele HG, Raedler A (1995) Immunoregulatory role of Interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 108:1434-1444
114. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J. Activation of nuclear factor kappa B in inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42:477-84
115. Schreiber S, Nikolaus S, Hampe J, et al. (1999) Tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin 1 $\beta$  in relapse of Crohn's disease. *Lancet* 353:459-461
116. Schreiber S, Nikolaus S, Malchow H et al. (2001) Anti-sense ICAM-1 (ISIS-2302) for subcutaneous treatment of chronic active Crohn's disease (CACD): A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial. *Gastroenterology* 120:1339-1346
117. Schwartz D, Loftus E, Tremaine W, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease: a population based study. *Gastroenterology* 2000;118:A337
118. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn's disease. *Ann Intern Med* 2001 Nov 20;135(10):906-18
119. Sedlack RE, Whisnant J, Elveback LR, et al. Incidence of Crohn's disease in Olmstead Country, Minnesota: 1935-1975. *Am J Epidemiol* (1980);112:759-63
120. Selby W. Pathogenesis and therapeutic aspects of Crohn's disease. *Vet Microbiol* 2000 Dec 20;77(3-4):505-11
121. Shanahan F. Neutrophil autoantibodies in inflammatory bowel disease: are they important? *Gastroenterology*. 1994;107:586-9
122. Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, et al. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: Familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterology* 1992;103:456-61
123. Sherman DIN, Hardman K, Keighly MRB, et al. Controlled study of outcome in ileal Crohn's disease: a comparison of perforating and non-perforating indications for the initial resection. *Gut* 1995;36:A25
124. Silkoff K, Hallak A, Yegena L et al. Consumption of refined carbohydrate by patients with Crohn's disease in Tel-Aviv-Yafo. *Postgrad Med J* 1980;56:812-6
125. Sonenberg A. (1988) Geographic and temporal variations of sugar and margarine consumption in relation to Crohn's disease. *Digestion* 41:161-71

126. Stetter M, Schuster E, Knoflach P. Long-term follow-up of Crohn's disease. *Z Gastroenterol* 1992 Jul;30(7):454-8
127. Strohmeyer G.; (1984) "Morbus Crohn" in Siegenthaler W. (Hrsg) *Lehrbuch der Inneren Medizin*, 13.55-13.59
128. Thomas GA, Rhodes J, Green JT, et al. (2000) Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications of therapy. *Postgrad Med J*;76(895):273-9
129. Toyoda H, Wang S-J, Yang H-J, Redford A, Magalong D, Tyan D, McEtree CK, Pressman SR, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Distinct association of HLA class II genes with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104:741-748
130. Triantafillidis JK, Emmanouilidis A, Manousos O, Nikolakis D, et al. Clinical patterns of Crohn's disease in Greece: a follow-up study of 155 cases. *Digestion* 2000;61(2):121-8
131. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in unselected population of monozygotic and dizygotic twins: a study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-996
132. Yacyshyn BR, Meddings JB. CD45RO expression on circulating CD19<sup>+</sup> B cells in Crohn's disease correlates with intestinal permeability. *Gastroenterology* 1995;104:1627-1632
133. Yang H, McElree C, Roth MP, et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34:517-24
134. Young CA, Sonnenberg A, Burns EA. (1993) Lymphocyte proliferation response to baker's yeast in Crohn's disease. *Digestion*:1994;55(1):40-3

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. A. Raedler für die Überlassung des Themas und seine geduldige Betreuung bei der Erstellung der Arbeit.

Weiterhin danke ich meinen Eltern Kofi und Waltraut de Heer sowie meiner Schwester Jocelyn, die durch ihre immerwährende Unterstützung und Diskussionsbereitschaft wesentlich zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Ich danke ebenfalls Herrn Dr. med. Oliver Mann für seine Unterstützung und seine akzentuierten Kommentare während der Fertigstellung dieser Arbeit.

## Lebenslauf

Name: Geraldine de Heer

Geburtsdatum/-ort: 07.06.1968 in Hamburg

Wohnort: Weidenallee 2b, 20357 Hamburg

Schulbildung: Grundschule Sethweg, Hamburg, 1974-1978  
Gymnasium Bondenwald, Hamburg, 1978-1987

Berufsausbildung: Studium der Humanmedizin an der Universität  
Hamburg, Oktober 1987- Mai 1994  
Ärztliche Vorprüfung, September 1989  
Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung,  
August 1990  
Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, März  
1993  
Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Mai  
1994

Berufstätigkeit: Ärztin im Praktikum an der Medizinischen Klinik I  
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf  
1994-1995,  
Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik I des  
Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf seit  
Dezember 1995

Stand: Januar 2004



## **Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den verwendeten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe, und daß ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den \_\_\_\_\_