

Medizinische Fakultät  
der  
Universität Duisburg-Essen

Aus der Klinik für Gastroenterologie und Hepatologie

**Prävalenz von Hepato- und Cholangiopathien bei chronisch entzündlichen  
Darmerkrankungen (CED) und Colon irritabile**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der Medizin

durch die Medizinische Fakultät

der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von

Kirstin Emter

aus Hannover

2020

# DuEPublico

Duisburg-Essen Publications online

UNIVERSITÄT  
DUISBURG  
ESSEN

*Offen im Denken*

ub | universitäts  
bibliothek

Diese Dissertation wird via DuEPublico, dem Dokumenten- und Publikationsserver der Universität Duisburg-Essen, zur Verfügung gestellt und liegt auch als Print-Version vor.

**DOI:** 10.17185/duepublico/74516  
**URN:** urn:nbn:de:hbz:464-20210727-145101-0

Alle Rechte vorbehalten.

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. J. Buer  
1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. A. Kahraman  
2. Gutachter: Frau Priv.-Doz. Dr. med. S. H. Schramm

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Mai 2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>6</b>
1.1	Morbus Crohn	7
1.1.1	Epidemiologie	8
1.1.2	Ätiologie und Pathogenese	8
1.1.3	Klinik	8
1.1.4	Diagnostik	9
1.1.5	Therapie	12
1.2	Colitis ulcerosa	16
1.2.1	Epidemiologie	17
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	17
1.2.3	Klinik	17
1.2.4	Diagnostik	19
1.2.5	Therapie	20
1.3	Medikamentöse Therapie	24
1.3.1	Aminosalicylate	24
1.3.2	Glukokortikoide	25
1.3.3	Immunsuppressiva	26
1.4	Colon irritabile (Reizdarmsyndrom, RDS)	29
1.4.1	Epidemiologie	29
1.4.2	Pathogenese	30
1.4.3	Klinik	30
1.4.4	Diagnostik	32
1.4.5	Therapie	32
1.5	Hepatopathien	33
1.5.1	Steatosis hepatis (NASH/NAFLD)	33
1.5.2	Leberzirrhose	34
1.5.3	Autoimmunhepatitis	36
1.5.4	Medikamenteninduzierte Lebertoxizität (DILI)	37
1.5.5	Benigne Leberräumforderungen	38
1.5.6	Primär biliäre Cholangitis (PBC)	39
1.6	Cholangiopathien	39
1.6.1	Cholelithiasis	39
1.6.2	Gallenblasenpolypen	40
1.6.3	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	40

1.6.4	IgG4-assoziierte Cholangitis .....	41
<b>2</b>	<b>Fragestellungen</b> .....	<b>43</b>
<b>3</b>	<b>Patienten und Methoden</b> .....	<b>45</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>47</b>
4.1	Beschreibung der Patienten .....	47
4.1.1	Alters- und Geschlechterverteilung, BMI und Erkrankungsdauer bei Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colon irritabile .....	47
4.1.2	Häufigkeit der Hepatopathien bei CED und Colon irritabile.....	50
4.1.3	Gallengangserkrankungen (Cholangiopathien) bei CED und Colon irritabile .....	55
4.1.4	Merkmale der Patienten mit Colitis ulcerosa und PSC.....	57
4.1.5	Befallsmuster.....	58
4.1.6	Laborchemischen Parameter .....	58
4.1.7	Medikamentöse Therapie .....	60
<b>5</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>62</b>
5.1	Datenerhebung .....	62
5.2	Demographische Daten .....	62
5.2.1	Geschlechterverteilung .....	62
5.2.2	Altersverteilung.....	63
5.2.3	BMI-Verteilung und Krankheitsdauer.....	63
5.3	Hepatopathien .....	64
5.3.1	Steatosis hepatis .....	64
5.3.2	Benigne Leber Raumforderungen .....	67
5.3.3	Leberzirrhose .....	68
5.3.4	Autoimmunhepatitis .....	68
5.3.5	Drug-induced liver injury .....	69
5.4	Cholangiopathien.....	70
5.4.1	Cholelithiasis .....	70
5.4.2	Gallenblasenpolypen .....	72
5.4.3	Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) .....	73
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>75</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>76</b>
<b>8</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>87</b>
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	87
8.2	Abbildungsverzeichnis .....	88

8.3 Tabellenverzeichnis .....	89
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>90</b>
<b>10 Lebenslauf .....</b>	<b>91</b>

## 1 Einleitung

Die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) weisen in 3-50% eine Koinzidenz mit Leber- und Gallengangserkrankungen auf (Restellini et al. 2016). Die Fettleber (Steatose) ist die häufigste, jedoch ist die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) die spezifischste, vor allem im Hinblick auf die Colitis ulcerosa (CU).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, die Koinzidenz von Leber- und Gallengangserkrankungen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen anhand der Patienten aus der Hochschulambulanz des Universitätsklinikums Essen zu untersuchen und die Ergebnisse mit anderen publizierten Arbeiten zu vergleichen.

Die erhobenen Zahlen werden in Bezug auf die Zusammensetzung des Patientenkollektivs und Ausbreitung der Colitis ulcerosa in Vergesellschaftung mit der PSC untersucht. Zusätzlich gilt es herauszufinden, welche weiteren Hepato- und Cholangiopathien mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind und wie hoch die Prävalenz dieser Overlapsyndrome ist. Zusätzlich sollen mit den vorliegenden Daten aus dem Universitätsklinikum Essen die bisherigen Daten zu dem Thema ergänzt werden.

Im Fokus steht zusätzlich die bisher wenigen Daten zum Befallsmuster der Colitis ulcerosa bei gleichzeitig vorliegender PSC zu vervollständigen.

Bei der Auswertung der Daten zeigten sich Patienten mit nebenbefundlich diagnostizierten Gallenblasenpolypen. Somit ist aufgrund des wissenschaftlichen und klinischen Interesses einer simultan bestehenden Ausbildung von Kolonpolypen eine erneute Durchsicht erfolgt.

Zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED; englisch: inflammatory bowel disease (IBD)) gehören der Morbus Crohn (MC) (englisch: Crohn's disease (CD)) und Colitis ulcerosa (CU) (englisch: ulcerative colitis (UC)). Aufgrund einer chronischen Entzündung des Gastrointestinaltraktes sind die führenden Symptome Durchfälle, Hämatochezie und abdominelle Schmerzen, die das Leben der

Patienten stark einschränkt. Zusätzlich können extraintestinale Manifestationen wie Arthralgien und im Verlauf (Vitamin-) Mangelerscheinungen auftreten.

Das Reizdarmsyndrom (syn.: Colon irritabile) ist nicht in die klassische Gruppe der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen einzuordnen, sondern eine Ausschlussdiagnose. Die Symptome umfassen Meteorismus, Schmerzen, Diarrhoe und/oder Obstipation sowie Borborygmi. Definitionsgemäß ist eine Erkrankungsdauer von mehr als 3 Monate ohne eine andere erkennbare Ursache zur Diagnostik notwendig. Es handelt sich somit um ein häufiges und belastendes Krankheitsbild in Deutschland.

Auch in diesem Kollektiv soll nach einer eventuellen Häufung von Hepato- und Cholangiopathien geguckt und mit den CED-Patienten verglichen werden. Wir mutmaßen, dass begleitende Leber- und Gallengangserkrankungen signifikant seltener bei Reizdarmpatienten vorkommen.

### **1.1 Morbus Crohn**

Der Morbus Crohn ist eine diskontinuierlich und segmental auftretende transmurale granulomatöse chronische Entzündung, die im gesamten Gastrointestinaltrakt auftreten und fistulierend verlaufen kann. Die häufigste Lokalisation findet sich im terminalen Ileum und proximalen Kolon. Das Krankheitsbild wurde 1904 durch den polnischen Chirurgen Antoni Lesniowski und vom namensgebenden Amerikaner Dr. Burroll Bernard Crohn beschrieben, der den Begriff „enteritis regionalis“ prägte. Eine genaue Ätiologie ist noch nicht bekannt, doch handelt es sich um eine familiär gehäufte Erkrankung, die die Patienten aufgrund ihrer Symptomatik im alltäglichen Leben einschränkt. Zusätzlich können sich außerhalb des Gastrointestinaltraktes Krankheitsmanifestationen äußern z.B. Pyoderma gangraenosum, Arthritis, Uveitis. Im Langzeitverlauf ist glücklicherweise die Entwicklung einer Amyloidose selten, jedoch wie das erhöhte Risiko eines kolorektalem Karzinom, beschrieben (Olén et al., 2020).

### 1.1.1 Epidemiologie

Die Inzidenz des Morbus Crohn liegt in den westlichen Industriestaaten bei ca. 7-8/100.000 Einwohner. Die Prävalenz wird mit ca. 300/100.000 angegeben (Jacobson, 2006) (Malodecky NA, 2012).

Der Häufigkeitsgipfel wird im Alter von 15-35 Jahren und über dem 60. Lebensjahr angegeben. Die Geschlechterverteilung ist nahezu identisch. Zudem ist eine Progredienz der Inzidenz in den letzten Jahren zu verzeichnen, was auf die genaueren Diagnostiken und intensiveren Erforschung der Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

### 1.1.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn ist noch weitgehend unklar. Allgemein vermutet man, dass genetische Faktoren eine Rolle spielen, da eine familiäre Häufung aufgezeichnet werden konnte. Die Assoziation zu einer Genmutation des NOD2-Gen wurde beschrieben. So zeigte sich das Risiko einen M. Crohn zu entwickeln bei heterozygoten Trägern 2,5-fach und bei homozygoten Trägern 17-fach erhöht. Bei bis zu 10-25% der Patienten leidet ein weiteres Familienmitglied an einer CED (Orholm, 1991) bzw. ist das Risiko für ein Geschwisterkind bis zu 30 x höher als in der gesunden Bevölkerung. Das Risiko ein kolorektales Karzinom zu entwickeln ist signifikant erhöht und abhängig von Krankheitsdauer, einem frühen Krankheitsbeginn und der Ausbreitung des Befalls (Jess et al., 2005). Zusätzlich sind Dünndarmkarzinome beschrieben (Feldstein et al., 2008).

### 1.1.3 Klinik

Die Klinik zeichnet sich meistens durch Bauchschmerzen, Meteorismus und nicht blutige, jedoch schleimige Durchfälle aus. In seltenen Fällen kann aber auch ein obstipatives Stuhlverhalten führend sein. Zusätzlich zeigt sich das Krankheitsbild teilweise in schubweisem Verlauf, sodass Patienten über eine intermittierende Progredienz der Stuhlfrequenz und einen flüssigen Stuhlgang klagen. Aufgrund des Mangels einer suffizienten Aufnahme von notwendigen Bausteinen wie Vitaminen und Elektrolyten können länger anhaltende Erkrankungsaktivitäten und

Entzündungsschübe zu Malnutritionen und vor allem bei jüngeren zu einhergehenden Wachstumsstörungen führen. Eine Eisenmangelanämie führt u.a. zu Müdigkeit und Abgeschlagenheit, eine mangelnde Aufnahme von Vitamin B12 und Folsäure kann ebenfalls zu einer Anämie (megaloblastär) führen und eine neurologische Symptomatik begünstigen. Je nach Entzündungsherd und Schwere sind Fieber sowie ein lokalisierter Schmerz im Abdomen zu verzeichnen, der klinisch an eine Appendizitis erinnern könnte. Einhergehend mit Gewichtsverlust, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen ist diese Erkrankung eine das tägliche Leben einschränkende Erkrankung. Als komplikationsreiche Verläufe können sich aufgrund der transmuralen Entzündung Fisteln ausbilden. Diese können sich enterocutan (Haut) sowie in weitere Hohlgane wie enterovesikal (Harnblase), enterokolisch (Darm) und enterovaginal (Scheide) entwickeln und dementsprechende Symptome verursachen. Abszesse und Strikturen, die aufgrund der Entzündung zu einer gestörten Darmpassage führen und somit symptomatisch werden, müssen aufgrund fehlender und frustraner konservativer Methoden wie z.B. eine Ballondilatation teilweise operativ saniert werden, um die Gefahr einer Perforation abzuwenden. Da sich die Erkrankung im gesamten Intestinaltrakt -vom Mund bis zum Anus- ausbilden kann, sind die Entzündungsherde und einhergehenden Komplikationen jederzeit und überall möglich (Sands, 2004). Zusätzlich leiden bis zu 50% der Patienten an extraintestinalen Manifestationen wie z.B. Arthralgien, Uveitis oder Pyoderma gangraenosum.

### **1.1.4 Diagnostik**

Die Diagnostik des M. Crohn behilft sich mehrerer Bausteine. Die klinische Darstellung umfasst die bereits o.g. Symptome wie Bauchschmerzen und meist flüssige schleimige, meist nicht blutige, Durchfälle (Sands, 2004), sodass eine ausführliche Anamnese und klinische Untersuchung unerlässlich sind. Hier können sich bereits makroskopisch Veränderungen wie Fisteln am Enddarm oder an der Bauchdecke zeigen.

Extraintestinale Manifestationen wie Gelenk- oder ophtalmologische Beschwerden können wegweisend oder auch die primären Symptome sein, sodass eine interdisziplinäre Mitbeurteilung obligat ist.

Die Stuhluntersuchung auf Calprotectin zeigen im Falle einer intestinalen Entzündung Hinweise auf ein erhöhtes Entzündungsgeschehen. Calprotectin liegt als intrazelluläres Protein in Neutrophilen, Monozyten und Epithelzellen vor. Eine Entzündung der Darmwand ermöglicht die Aktivierung und Migration der Neutrophilen durch das Darmepithel, die das Calprotectin im Darmlumen freisetzen. Somit zeigt die Bestimmung des fäkalen Calprotectins das Ausmaß der Einwanderung von neutrophilen Granulozyten in das intestinale Lumen an (Roseth et al., 1999) und gibt somit Hinweise auf das Vorliegen einer CED.

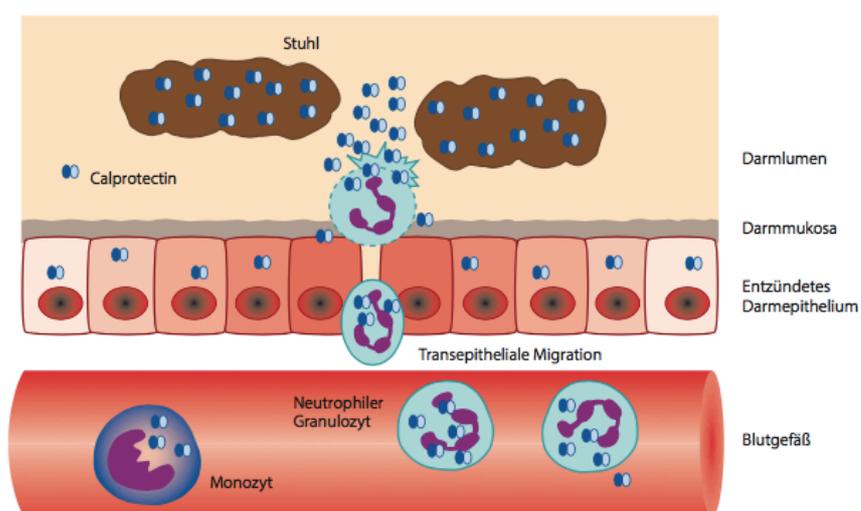


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Calprotectin-Freisetzung bei einer CED (Roseth et al., 1999)

Laborchemisch zeigen sich bei Krankheitsaktivität erhöhte Entzündungswerte im Serum und Blutbild (CrP und Leukozyten). Zusätzlich können durch die Inflammation der Darmmukosa und einhergehender Malabsorption serologische Substratmangel festgestellt werden. Bei einer Eisenmangelanämie ist der Hb und u.a. das Ferritin von Bedeutung, zusätzlich können ein Vitamin B12- und Folsäuremangel vorliegen.

Die weitere nicht invasive Diagnostik umfasst eine Abdomensonographie, bei der ein erfahrener Untersucher eine Darmwandverdickung und/oder freie Flüssigkeit im Abdomen nachweisen könnte. All die bisher genannten Untersuchungen zeigen jedoch nur Hinweise auf eine Entzündung der Darmwand und können Vermutungen bestärken, jedoch keine Diagnose sichern.

Die Sicherung der Diagnose erfolgt histologisch und zeigt Epitheloidzellgranulome. Mittels endoskopischer Untersuchung kann man relativ risikoarm Biopsien entnehmen und sich bereits makroskopisch ein Überblick verschaffen. Bei dem Morbus Crohn fällt der diskontinuierliche Befall durch sogenannte „skip-lesions“ auf, d.h. entzündete Darmabschnitte wechseln sich mit gesunder Schleimhaut ab. Aphtöse Läsionen und scharfe landkartenartige Ulzerationen mit „snail tracks“ können bereits Hinweise auf einen Morbus Crohn geben. Bei einer starken Entzündung kann ein sogenanntes „Pflastersteinrelief“ auffallen, das sich durch tiefe Ulcerationen und gesunder Schleimhaut bildet.



Abbildung 2: Pflastersteinrelief bei Colonbefall mit M. Crohn (CED Ambulanz Groß-Hadern)

Bei einem schweren Verlauf können sich aufgrund der transmuralen Entzündung Fisteln entwickeln, die bis zu einer Perforation des Darmes und einer Peritonitis führen können.

Zur Einteilung des makroskopischen Befalls wird sich der Montreal- Klassifikation beholfen (s.u.).

Morbus Crohn		
<b>Alter</b>	A1	< 16 Jahre
	A2	> 17 Jahre und < 40 Jahre
	A3	> 40 Jahre
<b>Lokalisation/Phänotyp</b>	L1	terminales Ileum
	L2	Kolon
	L3	Ileokolon
	L4	oberer GI Trakt
	L4+	oberer GI Trakt und distale Erkrankung
<b>Krankheitsverhalten</b>	B1	nicht strikturierend, nicht penetrierend
	B2	strikturierend
	B3	intern penetrierend
	B3p	perianal penetrierend

Tabelle 1: Montreal Klassifikation (Deutsches Ärzteblatt, Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, 2009; 106 (8); 123-133)

Da es sich um eine diskontinuierliche Entzündung handelt, die den gesamten GI-Trakt befallen kann, ist eine endoskopische Diagnostik im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt mit Biopsiegewinnung obligat. Bei der Bildgebung ist das MR aufgrund der fehlenden Strahlenbelastung, aber auch mit der Technik nach Sellink zur Darstellung des Darms inklusive der Darmwand und Detektion von Fisteln dem CT vorzuziehen. Bei Verdacht auf einen Dünndarmbefall kann (nach Ausschluss von Stenosen) eine Kapselendoskopie und/oder eine Ballonenteroskopie notwendig werden.

Bei länger bestehendem aktivem und nicht therapiertem Krankheitsverlauf können durch die permanente Entzündung Stenosen und Strikturen führend sein, sodass bei Passagestörungen eine operative Sanierung notwendig werden könnte.

### 1.1.5 Therapie

Die Behandlung des Morbus Crohn besteht zu einem wesentlichen Anteil aus einer medikamentösen Therapie. Zusätzlich gibt es therapeutische Ansätze, die von konservativen Maßnahmen wie Ernährungsumstellung und Substitution von Nahrungsergänzungsmitteln bei Malabsorptionsstörungen bis zu chirurgischen Interventionen gehen. Es gibt verschieden Bausteine der medikamentösen Einstellung, sodass Präparate der Klasse 5-ASA (Sulfasalazin/Mesalazin), Kortikosteroide lokal (Budesonid, Colifoam) und systemisch (Prednison), Immunsuppressiva wie Azathioprin und Methotrexat und letztendlich Biologicals wie Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (z.B. Infliximab oder Adalimumab) oder auch monoklonale Antikörper aus der Gruppe der Integrin-Antagonisten (z.B. Vedolizumab) eingesetzt werden.

Die Therapie kann in eine Remissionsinduktion bei aktiver Erkrankung und in eine Remissionserhaltung eingeteilt werden. Da sich der Morbus Crohn diskontinuierlich ausbreitet und jeden Teil des Darms befallen sein kann, ist die therapeutische Maßnahme u.a. abhängig von dem Befall und der Aktivität.

Bei isoliertem Befall der Ileozökalregion und/oder dem rechtsseitigen Kolon und einer leichten Entzündungsaktivität sollte zur effektiven Remissionsinduktion

Budesolid per os verabreicht werden (Seow et al., 2008). Bei Kontraindikationen gegen Steroide oder auf Patientenwunsch ist eine Therapie mit Mesalazin ebenfalls möglich. Aktuell werden keine signifikanten Unterschiede in der Wirksamkeit von Budesolid zu 5-ASA Präparaten beschrieben (Tromm et al., 2011). Bei einer mäßiggradigen oder hohen Entzündungsaktivität sind systemische Steroide aufgrund der Therapieüberlegenheit zu Budesolid trotz der erhöhten Nebenwirkungen zu empfehlen (Otley et al., 2005).

Bei einer leichten bis mittleren Aktivität eines kompletten Befalls des Colons (Colitis Crohn) kommen Sulfasalazin (5-ASA) oder systemische Glukokortikoide zum Einsatz (Summers et al., 1979). Bei zusätzlichem oder isoliert distalem Befall können lokale (Suppositorien) mit den Wirkstoffklassen der 5-ASA (Mesalazin Klysma) oder Steroide verabreicht werden. Bei einem ausgedehnten Dünndarmbefall ist aufgrund der Gefahr der Malabsorption und Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms nach wiederholten chirurgischen Eingriffen eine schnelle effektive Therapie zu erzielen (Wehkamp et al., 2016). Diese kann nicht durch eine lokale Therapie erzielt werden, sodass ebenfalls systemische Glukokortikoide zur Remissionsinduktion eingesetzt werden. Bei einem schwerem Schub ist eine Immunsuppression mittels Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper mit oder ohne Azathioprin oder die Gabe von Integrin-Antagonisten bei einem steroidrefraktärem Schub bereits in frühen Stadien zu überlegen, da sich das Ansprechen von Patienten mit kurzer Krankheitsdauer günstiger auswirkt als auf Patienten mit einer längeren Krankheitsdauer (Schreiber et al., 2010). Die Remissionsinduktion bei Befall des oberen Gastrointestinaltrakts erfolgt mit systemischen Steroiden in Vergesellschaftung mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) (Miehsler et al., 2001).

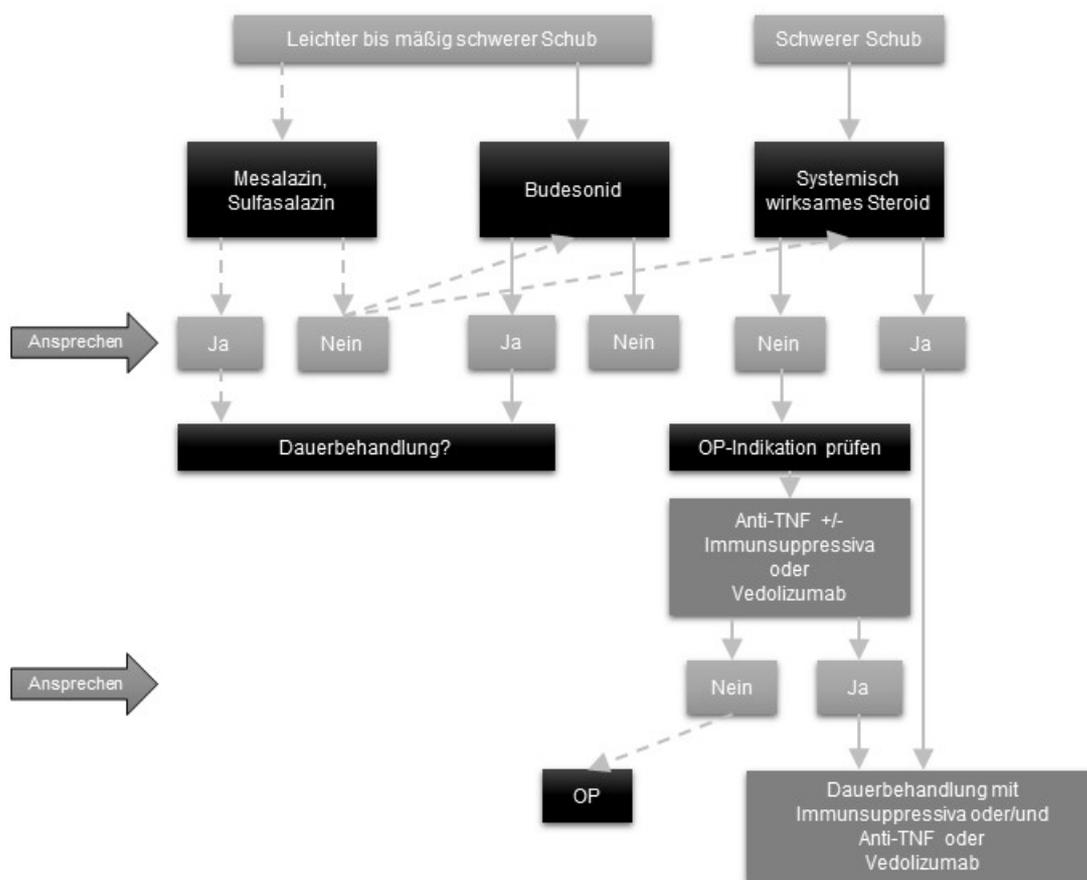


Abbildung 3: Therapiealgorithmus Remissionsinduktion bei Morbus Crohn (in Anlehnung an Wehkamp et al., 2016)

Falls eine operative Sanierung eine Option darstellt, sollte die Indikation der medikamentösen Remissionsinduktion geprüft werden. Vor einer immunsuppressiven Therapie sollte eine latente (oder aktive) Tuberkulose ausgeschlossen werden (serologischer Quantiferon Test), da diese sonst reaktiviert werden kann. Bei Versagen der Therapie ist ein Ausschluss anderer Ursachen wie die CMV Infektion, Clostridien oder weitere Infektionen obligat (Preiß et al., 2014).

Das Therapieziel der Remissionserhaltung ist eine gute Lebensqualität des Patienten und eine Abheilung der Mukosa (mucosal healing). Die Entscheidung der Verwendung welcher Medikamente ist individuell auf den Patienten und deren Verlauf anzupassen. Aufgrund des mangelnden Effekts der Langzeitwirkung und erhöhten Nebenwirkungen ist eine Dauertherapie mit Steroiden (systemische Glukokortikoide) nicht zu empfehlen (Steinhart et al., 2003). Die Wirkstoffgruppen der Thiopurine, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, Methotrexat und der Integrin-Antagonisten

sind Mittel der Wahl. Der Patient sollte bei bestehendem Nikotinkonsum eine Abstinenz erreichen, da sich dieses prognostisch günstig auf den Verlauf auswirkt (Mahid et al., 2007). Eine Operation stellt durch den diskontinuierlichen Befall des M. Crohn keinen kurativen Ansatz dar (i.Ggs. zur Colitis ulcerosa). Bei einem Krankheitsverlauf von 5 Jahren werden in 40%, bei 10 Jahren in 70% eine Operation notwendig (Wehkamp et al., 2016). Bei therapierefraktären oder komplizierten Verläufen mit Passage Störungen durch Stenosen und chronischen Infekten mit Fisteln ist die Operation das Mittel der Wahl, um die Passage aufrecht zu erhalten und den Infektfokus zu sanieren. Bei Abszessen, Fieber oder systemische Infektionen kann eine antibiotische Therapie notwendig werden. Bei kurzstreckigen Stenosen können endoskopische Ballondilatationen eine operative Sanierung ersetzen bzw. hinauszögern. Eine Stenose >5 cm stellt eine Operationsindikation dar (Hassan et al., 2007). Bei zusätzlichen Zeichen einer Malnutrition (z.B. Eisen-, Vitamin B 12 Mangel), sollte eine Substitution mit regelmäßig laborchemischen Kontrollen erfolgen.

Bei extraintestinalen Manifestationen (z.B. Uveitis, Arthritis etc.) sind Mitbeurteilungen des jeweiligen Fachgebiets obligat. Eine Therapie der Grunderkrankung ist nach Ausschluss anderer Ursachen am zielführendsten.

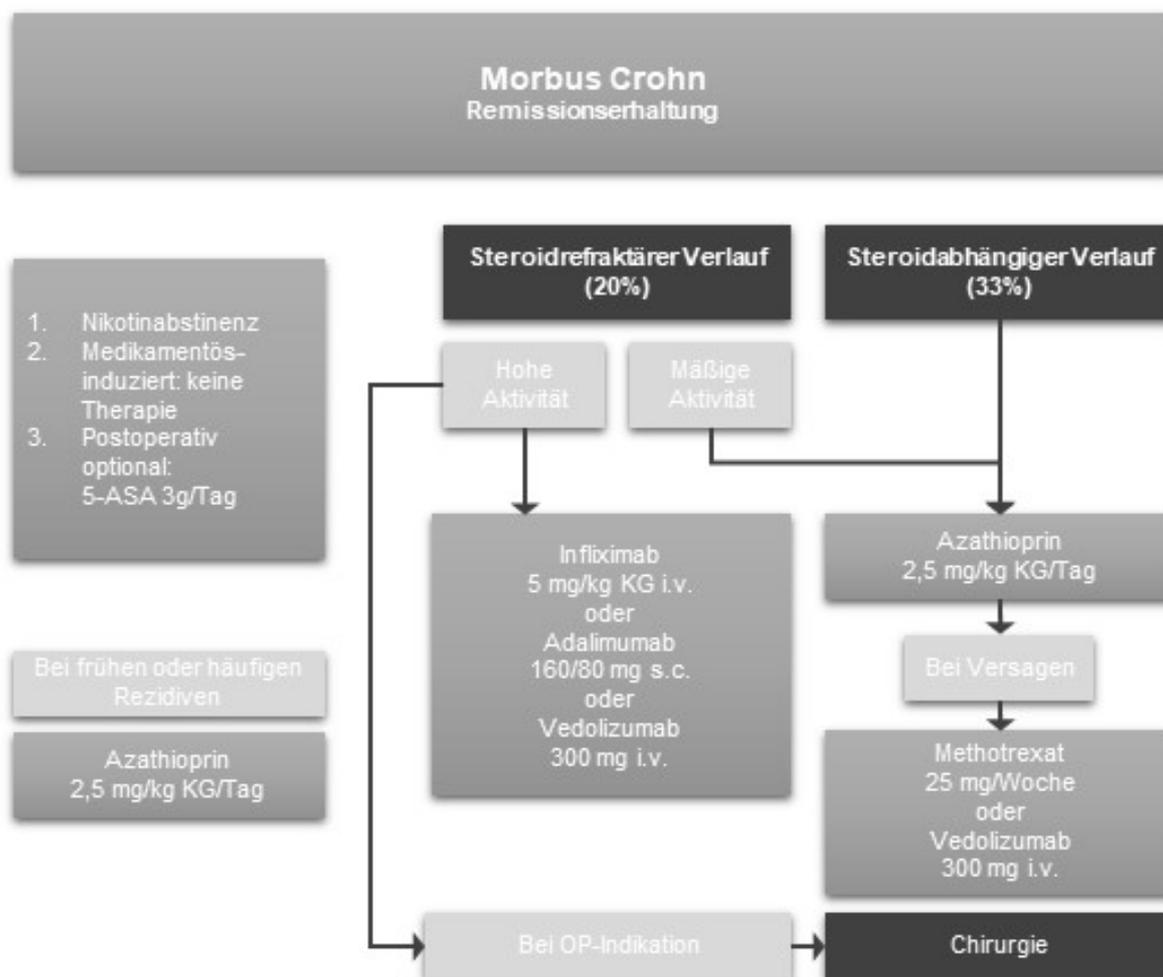


Abbildung 4: Therapiealgorithmus Remissionserhaltung bei Morbus Crohn detailliert (in Anlehnung an DGVS Konsensus 2008, ECCO-Konsensus 2006 und Wehkamp et al., 2016)

Seit 2016 ist zusätzlich der monoklonale Antikörper Ustekinumab, der bisher zur Behandlung der Psoriasis zugelassen war, zur Therapie des Morbus Crohn auf dem Markt (Feagan et al., 2016). Der Einsatz des Medikaments wird bei Patienten mit disseminiertem Befall eines mittel bis schweren Morbus Crohns und nach Therapieversagen unter Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper oder einer konventionellen Therapie durchgeführt.

## 1.2 Colitis ulcerosa

Die Colitis ulcerosa ist eine chronische entzündliche Darmerkrankung, die überwiegend die oberflächlichen Schleimhautschichten (Sub-/Mukosa) des Kolons betrifft. Die Ausbreitung ist kontinuierlich und beginnt am distalen Ende des

Gastrointestinal-Traktes (Anus) und beschränkt sich meistens auf das Kolon, in seltenen Fällen gibt es eine Mitbeteiligung des terminalen Ileums (sog. Backwash-Ileitis). Klinisch sind abdominelle Schmerzen und Diarrhoen mit Schleim- und Blutbeimengungen führend. Eine Malabsorption zeigt sich im Gegensatz zum Morbus Crohn durch den isolierten Kolonbefall selten.

Charakteristisch zeigen sich endoskopisch unscharf begrenzte Ulzerationen an den oberflächlichen Schleimhautschichten mit einer deutlichen Vulnerabilität und Kontaktblutung. Eine Therapie kann konservativ durch Suspensorien, rektalem Schaum und systemische Medikamente begonnen werden. Eine operative Sanierung stellt de facto den einzigen kurativen Ansatz der Erkrankung dar.

### **1.2.1 Epidemiologie**

Die Colitis ulcerosa hat in Deutschland eine Inzidenz von 6/100.000/Jahr und eine Prävalenz von 250 – 500 Fälle / 100.000 / Jahr (Malodecky et al., 2012).

Der Häufigkeitsgipfel im Alter liegt bei 25-30 Jahren (Classen et al., 2004). Die Geschlechterverteilung ist nahezu identisch. Eine familiäre Häufung ist ebenfalls erkennbar, jedoch nicht so häufig wie bei Morbus Crohn.

### **1.2.2 Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie der Colitis ulcerosa ist ebenfalls nicht vollständig geklärt. Es zeigen sich hier autoimmune Prozesse mit Nachweis von Aktivierung der T-Lymphozyten (TH2) und Bildung von Entzündungsmediatoren, sodass eine lokale Mukosaschädigung ggf. mit tiefergreifender Schichtbeteiligung des Darms einhergeht. Das Risiko eines kolorektalen Karzinoms ist bei Patienten mit einer CU im Vergleich zur Normalbevölkerung signifikant erhöht (Pohl, Hombach, & Kruis, 2000). Hier steigt das Risiko mit dem Befall, dem Beginn und der Dauer der Erkrankung (Bergeron et al., 2010).

### **1.2.3 Klinik**

Die klinische Symptomatik zeichnet sich durch schleimig-blutige Durchfälle und Abdominalschmerzen, z.T. krampfartig im linken Unterbauch vor der Defäkation

## 1 Einleitung

aus. Nicht selten zeigen sich ein Gewichtsverlust und durch die einhergehende Malnutrition ein Eisenmangel.

Da es sich um eine chronische Entzündung der (Sub-) Mukosa der Dickdarmschleimhaut handelt, ist eine transmurale Entzündung und die Ausbildung von Fisteln - im Gegensatz zum Morbus Crohn - nicht vorhanden. Den Befall der Erkrankung kann man mit Hilfe der Darmabschnitte nach Montreal einteilen:

Colitis ulcerosa		
Lokalisation	E1	Proktitis
	E2	Linksseitencolitis
	E3	Pancolitis mit/ohne backwash-Ileitis

Tabelle 2: Montreal Klassifikation (Deutsches Ärzteblatt, Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, 2009; 106 (8); 123-133)

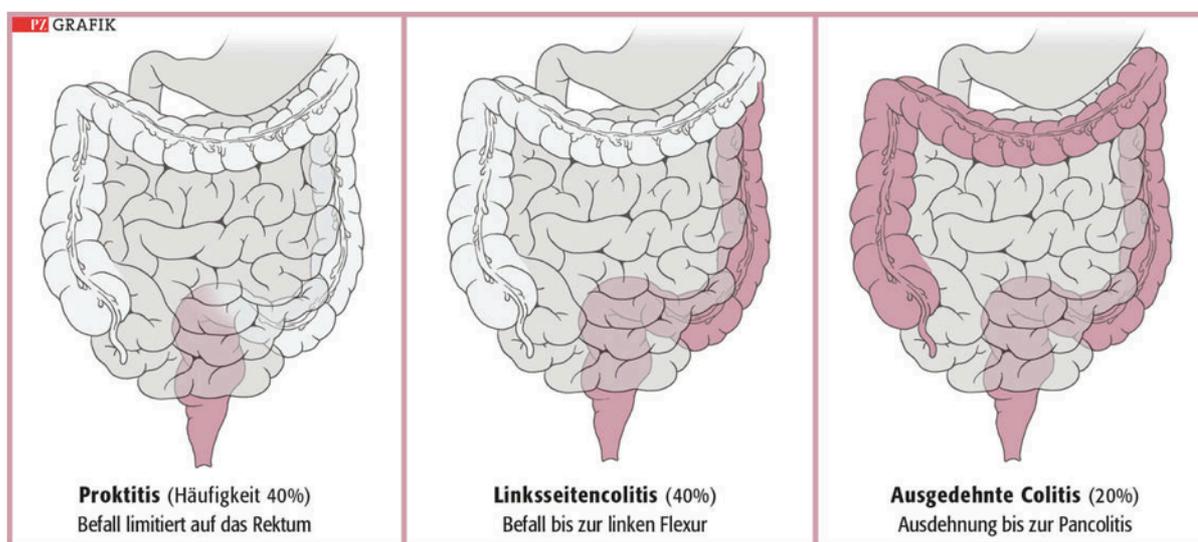


Abbildung 5: Ausbreitung der Colitis ulcerosa nach Montreal, Pharmazeutische Zeitung, Elke Roeb, Foto: Stephan Spitzer, 14.02.2019

Multilokuläre extraintestinale Manifestationen sind nicht beschrieben, doch zeigen sich vermehrt Leber- bzw. Gallengangserkrankungen. Es wurde eine signifikante Korrelation mit der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) beschrieben (deVries et al., 2015).

### 1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik ist der des Morbus Crohn ähnlich. Bei positiver Familienanamnese und typischer Symptomatik kann eine Stuhluntersuchung auf Calprotectin ein Hinweis auf eine gastrointestinale Entzündung sein. Laborchemisch sollten die Entzündungsparameter (CrP und Leukozyten) sowie Transaminasen (gGT und AP) bestimmt werden. Abgesehen von der ausführlichen Anamnese, klinischer und sonographischer Abdomen- und Enddarmuntersuchung schließt sich eine endoskopische Diagnostik an. Die Sicherung der Diagnose erfolgt ebenfalls histologisch durch z.B. entnommene Biopsien bei einer Dickdarmspiegelung, in der sich eine granulozytäre Infiltration der Mukosa und Submukosa zeigt. Hier werden Stufenbiopsien (2 – 4 Biopsien im Abstand von 10 - 12 cm) empfohlen. Durch die Ansammlung von Granulozyten und Eiter in den Schleimhautkrypten können sich Kryptenabszesse bilden, die teilweise geschlängelt oder verzweigt verlaufen. Bei fortbestehender Entzündung entstehen sogenannte Pseudopolypen, da es zu einer Abflachung bzw. Atrophie der inflammatorischen Schleimhaut kommt.

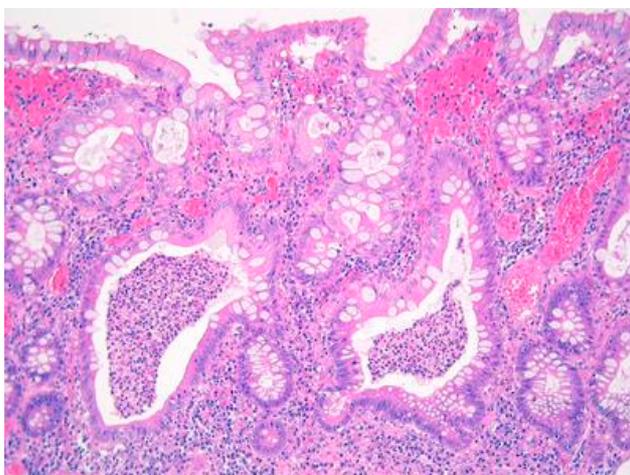


Abbildung 6: Histologisches Präparat Kryptenabszesse, Präparat Nr. 009b, [www.kgu.de](http://www.kgu.de)

Bei Ulzerationen der Schleimhaut mit einhergehender Hyperämie können Blutbeimengungen im Stuhl beobachtet werden. Aufgrund einer dauerhaften Entzündung kann eine Atrophie der Schleimhaut mit Verlust des Faltenreliefs folgen. Eine radiologische Diagnostik beschreibt das Bild als sogenanntes „Fahrradschlauchphänomen“.

Komplikativ können eine akute Blutung und/oder ein toxisches Megakolon auftreten.

Dieses umfasst eine Darmdilatation bis zu 10cm auf und benötigt aufgrund des hohen Perforationsrisikos eine operative Sanierung.

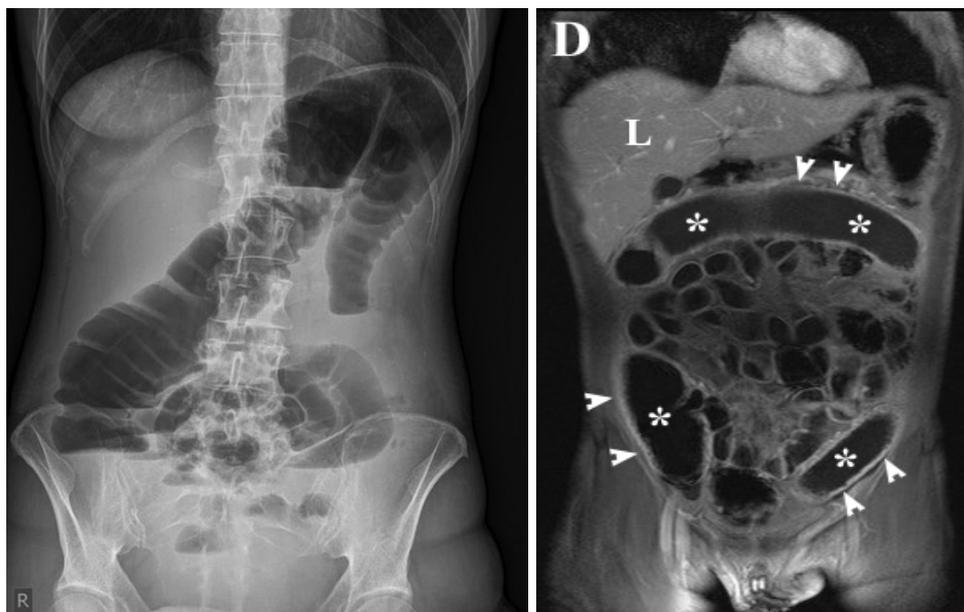


Abbildung 7: links Röntgenübersichtsaufnahme bei Patientin mit Colitis ulcerosa und toxischem Megakolon (researchgate.net), rechts MR-morphologisch Fahrradschlauchphänomen

### 1.2.5 Therapie

Die Therapie der Colitis ulcerosa ist von dem Schweregrad der Entzündung sowie dem Befall abhängig. Eine medikamentöse Behandlung umfasst ähnliche Bausteine wie die des Morbus Crohns: es kommen 5-ASA (Mesalazin), Kortikosteroide (lokal vs. systemisch), Immunsuppressiva (Azathioprin, Ciclosporin A, Tacrolimus) und Biologicals (Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper z.B. Infliximab, Adalimumab) zum Tragen. Ebenfalls ist eine Einteilung in Remissionsinduktion und -erhaltung sinnvoll.

Der isolierte Proktitisbefall (E1 nach Montreal) mit leichter bis mäßiger Aktivität sollte zunächst mit topischem 5-ASA (Mesalazin) z.B. als Suppositorium behandelt werden (Cohen et al., 2015). Falls kein ausreichendes Ansprechen erzielt wird, ist die Anwendung von topischen Steroiden der nächste Schritt (Mulder et al., 1996). Eine zusätzliche orale Einnahme von Mesalazin ist in Kombination zu erwägen (Leifeld et al., 2011).

Bei einer leichtern bis mäßig schweren Linksseitencolitis (E2 nach Montreal) sowie bei einem ausgedehnten Befall (E3 nach Montreal) ist die Behandlungsstrategie die Kombination aus rektalem und oralem Einsatz von Mesalazin (Ford et al., 2012). Eine Eskalation auf eine systemische Steroidgabe ist bei fehlendem Ansprechen oder des Patientenwunsches möglich (Orchard et al., 2011).

Die schwere Colitis ulcerosa zeichnet sich durch klinische Kriterien aus. Während die Montreal-Klassifikation vor allem das klinische Bild beschreibt, wird der MAYO-Score zur Krankheitsaktivität verwendet. Bei 2-5 Punkten wird von einer milden, >6 Punkten von einer mäßig bis schweren Krankheitsaktivität ausgegangen. Die Remissionsinduktion kann klinisch anhand der Mayo Kriterien erfolgen

Parameter	Score			
	0	1	2	3
<b>Stuhlfrequenz</b>	Normal für den Patienten	1-2 Stühle mehr als normal	3-4 Stühle mehr als normal	>4 Stühle mehr als normal
<b>Rektale Blutungen</b>	Keine	Spuren in < 50 % der Stühle	Sichtbares Blut in der Mehrzahl der Stühle	Blut ohne Stuhlgang
<b>Endoskopischer Befund</b>	Normal/ inaktiv	Leichte Erkrankungen	Mittelschwere Erkrankungen	Schwere Erkrankungen
<b>Allgemeine Beurteilung des Arztes</b>	Normal	Leichte Erkrankungen	Mittelschwere Erkrankungen	Schwer

Tabelle 3: Aktivitätsscore Colitis ulcerosa: Mayo Score (New England Journal, Schroeder et al. 1987)

Alternativ sind die Kriterien von Truelove und Witts im Alltag bewährt. Diese Kriterien umfassen:

- schwere Diarrhöen mit 6 oder mehr makroskopisch blutigen Stühlen pro Tag,
- Fieber (mit einer mittleren Abendtemperatur von > 37,5 °C oder einer Temperatur > 37,8 °C an wenigstens 2 von 4 Tagen,
- Tachykardie mit einem Puls > 90 /min, Anämie mit einem Hb-Wert < 75 % der Norm und
- BSG >30mm/h

Die Therapie des schweren akuten Schubs der Colitis ulcerosa umfasst die Gabe von systemischen Steroiden (Truelove et al., 1959) und bedarf aufgrund der supportiven Maßnahmen (z.B. Flüssigkeitssubstitution, CMV- Diagnostik,

Thromboseprophylaxe, Ernährungs- und Physiotherapie etc.) einer stationären Versorgung. Falls hierunter keine Remission erreicht werden kann, spricht man von einem steroidrefraktären Verlauf und fordert eine Eskalation der Therapie auf Immunsuppressiva (Calcineurininhibitoren, Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper oder Anti-Integrin-Antikörper) (Rutgeerts et al., 2005).

Bei einem steroidabhängigen Verlauf, d.h. 2 gescheiterte Reduktionsversuche in 6 Monaten, ist die Einleitung eine Therapie mit Azathioprin bewährt (Chebli et al., 2010). Bei nicht ausreichendem Ansprechen oder einer Intoleranz gegenüber des Medikaments ist eine Eskalation auf ein Anti-TNF-  $\alpha$ -Antikörper (ggf. in Kombination mit Azathioprin) oder auf Vedolizumab die nächste Therapieoption (Wehkamp et al., 2016).

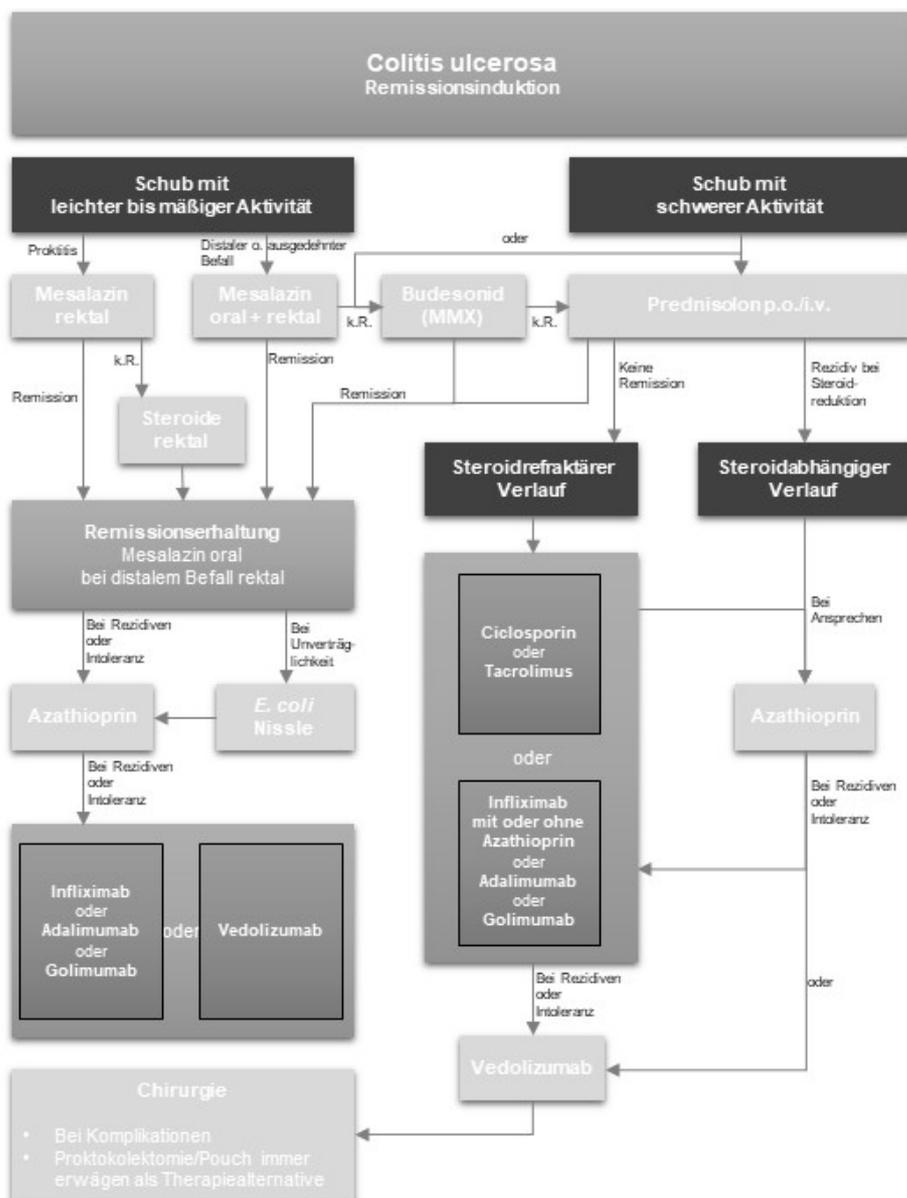


Abbildung 8: Therapiealgorithmus Remissionsinduktion bei Colitis ulcerosa (in Anlehnung an Wehkamp et al., 2016)

Die remissionserhaltende Therapie erfolgt durch Aminosalicylate, je nach Befall rektal oder oral und ist auf einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren angesetzt (Wang et al., 2016). Bei Unverträglichkeiten zeigen Studien eine Gleichwertigkeit in der Remissionserhaltung mit apathogenem Escherichia coli Nissle (Kruis et al., 2004). Falls kein Remissionserhalt erzielt werden kann, kommen erneut Immunsuppressiva zum Einsatz. Ganz allgemein sollte vor Therapieumstellung auf Immunsuppressiva eine virale Hepatitis sowie eine (latente) Tuberkulose ausgeschlossen werden, da sonst eine Reaktivierung folgen kann. Zudem sollten

andere Ursachen wie Clostridien oder eine CMV- Infektion ausgeschlossen bzw. behandelt werden (Cottone et al., 2001).

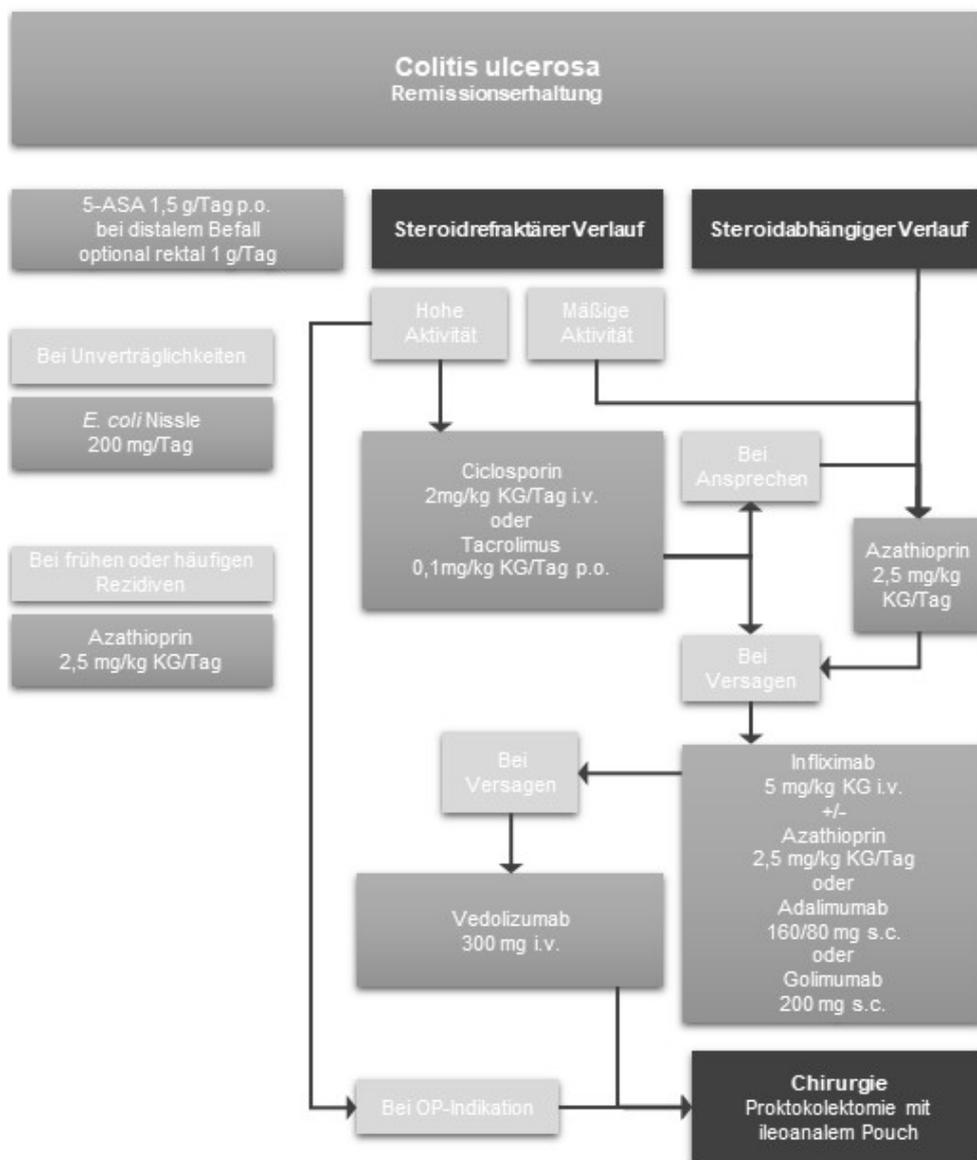


Abbildung 9: Therapiealgorithmus Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa detailliert (in Anlehnung an DGVS Konsensus 2008, ECCO-Konsensus 2006 und Wehkamp et al., 2016))

## 1.3 Medikamentöse Therapie

### 1.3.1 Aminosalicylate

Die Aminosalicylate haben als Derivat der Salicylsäure eine antiinflammatorische Wirkung indem durch eine Hemmung der Cyclooxygenase (COX1 und COX2) die Produktion der proinflammatorischen Komponenten wie Prostaglandine und

Leukotriene gehemmt werden. Sie werden als Prodrugs in der Therapie der CED zur Remissionsinduktion und -erhaltung eingesetzt (Sulfasalazin, Mesalazin). Eine Applikation kann oral oder rektal erfolgen. Die Freisetzung der Medikamentengruppe erfolgt in den unterschiedlichen Abschnitten des Darms. So wird das Sulfasalazin im Kolon, das Mesalazin eher im Dünndarm gespalten und aktiv. Das oral verabreichte 5-ASA wird im terminalen Ileum aktiv. Das Nebenwirkungsspektrum umfasst Kopfschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie und allergische Reaktionen. Eine Lebertoxizität bestehe bei 0,4-2,9% (Hirten et al., 2015). Bei Ausbildung der o.g. Nebenwirkungen ist eine Weiterführung der Therapie individuell zu evaluieren. Bei einer organischen Schädigung wie einer akuten Leber- oder Bauchspeicheldrüsenentzündung, sollte das Medikament unverzüglich abgesetzt werden, um eine dauerhafte Schädigung des Organs zu vermeiden.

### **1.3.2 Glukokortikoide**

Der Wirkstoff Cortison kann als Prednisolon zu den synthetischen Glukokortikoiden gezählt werden. Es ist ein aktiver Metabolit des Prednisons und ahmt die Wirkung des körpereigenen Hydrocortisons nach, das in der Nebenniere hergestellt wird.

Die Wirkung des Prednisolons ist immunsuppressiv, antiinflammatorisch und antiallergisch. Eine Dauertherapie in der Behandlung der CED ist aufgrund des hohen Nebenwirkungsprofils nicht zu empfehlen. Aufgrund der Beeinflussung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels zeigen sich als Nebenwirkungen Übergewicht, eine Stammfettsucht mit Striae rubrae sowie das Mondgesicht. Es kann sich ein Hypogonadismus entwickeln und Stimmungsschwankungen auftreten. Bei länger bestehender Therapie sind die Ausbildung einer arteriellen Hypertonie, Magenulcera und die Entwicklung einer Osteoporose vorhanden. Bei der Therapie der CED ist der Einsatz des Steroids eine wirkungsvolle Therapie zur Remissionsinduktion des akuten Schubs bei Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa. Es können rektale (Klysmen z.B. Budenosid) und intravenöse oder orale (systemische) Applikationen in Abhängigkeit des Befalls verwendet werden.

### **1.3.3 Immunsuppressiva**

#### **1.3.3.1 Azathioprin / 6-Mercaptopurin**

Das Azathioprin als Purinanalogen ist ein Medikament aus der Gruppe der Immunsuppressiva und wird im Körper zum 6-Mercaptopurin umgewandelt. Es wird zur Unterdrückung der körpereigenen Immunantwort eingesetzt. Die Wirkungsweise ist ein Einbau in die DNA anstatt eines anderen Purinanalogs. Damit wird die Differenzierung der Lymphozyten gehemmt und somit eine antiproliferative Wirkung auf CD 8 positive Lymphozyten, natürliche Killerzellen und B-Lymphozyten entfaltet. Die vollständige Wirkung entfaltet sich erst nach 2-5 Monaten, sodass eine überlappende medikamentöse Therapie mit z.B. Cortison notwendig werden kann. Es wird zur Remissionserhaltung der CED eingesetzt.

Das Nebenwirkungsprofil umfasst gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen und Appetitlosigkeit. Knochenmarksuppression mit einhergehenden Veränderungen des Blutbildes (Anämie, Leuko- und Thrombozytopenie) können entstehen. Organische Schäden wie die Pankreatitis oder die cholestatische Hepatitis werden ebenfalls beschrieben (Hindorf et al., 2008). Bei 2,6-7,1% der CED Patienten traten erhöhte Leberwerte unter der Medikation mit Azathioprin auf (Hirten et al., 2015). Bei Persistenz der erhöhten Leberwerte (Hepatitis) kann die Dosis herabgesetzt werden oder eine Umstellung der Therapie wäre die Folge.

Ein Vorteil der Therapie ist der Einsatz bei schwangeren oder stillenden Frauen, da das Medikament nicht teratogen wirkt.

#### **1.3.3.2 Methotrexat**

Das Methotrexat ist ein Folsäureantagonist und zählt zu den Immunsuppressiva sowie in höheren Dosen zu den Zytostatika.

Es hemmt kompetitiv und reversibel das Enzym Dihydrofolatreduktase und hemmt somit die Umwandlung von Dihydrofolsäure in Tetrahydrofolsäure, das zur Bildung von Purinen und Thymidinen zur Synthese von DNA und RNA benötigt wird. Somit wird ebenfalls die Proliferation der Zellen gehemmt. Es wird als Medikament bei der rheumatoiden Arthritis und weiteren Autoimmunerkrankungen eingesetzt. In höheren Dosen ist es in der Zytostatikatherapie etabliert. Das Nebenwirkungsprofil

reicht von einer Myelosuppression (Leukopenie, Thrombozytopenie, Agranulozytose) über Organschäden (Herz, Leber, Nieren) bis zu gastrointestinalen Beschwerden und embryotoxischen (Spontanaborte) Wirkungen. Es wird beschrieben, dass 24% der Patienten unter der medikamentösen Therapie mit Methotrexat erhöhte Transaminasen aufweisen (Hirten et al., 2015). Bei bestehender Entzündung kann sich im Verlauf eine Steatose bis zu einer Leberzirrhose entwickeln, sodass eine engmaschige laborchemische Kontrolle zu empfehlen ist. Methotrexat ist nur zur remissionserhaltenden Therapie bei M. Crohn und nicht bei Colitis ulcerosa zugelassen (Hirten et al., 2015).

### 1.3.3.3 Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper

Die Medikamente der Gruppe Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper basieren auf der Hemmung des Tumor Nekrose Faktors alpha. Dieser ist ein Zytokin, der als Entzündungsmediator eine Rolle spielt. Die Hemmung bewirkt somit eine antiphlogistische Wirkung.

Die in der Medizin eingesetzten TNF-Blocker sind monoklonale Antikörper wie das Infliximab, Adalimumab und Golimumab. Der Einsatz erfolgt bisher (vgl. Methotrexat) in der rheumatoiden Arthritis, beim Morbus Bechterew und der Psoriasis. Es stellt bei den CED eine langfristige therapeutische Option in der Remissionserhaltung dar, wird jedoch auch beim steroidrefraktärem Verlauf der Colitis ulcerosa zur Remissionsinduktion eingesetzt. Aufgrund der immunmodulatorischen Wirkung können schwere Nebenwirkungen wie bakterielle Infektionen und Pilzbefall vorkommen. Zusätzlich kann eine latente Tuberkulose reaktiviert werden, sodass vor Beginn einer Therapie ein Tuberkulosescreening mittels Tuberkulinhauttest bzw. Interferon-gamma-Release Assay (IGRA) ggf. auch in Kombination mit einem Röntgen des Thorax erfolgen (Kucharzik et al., 2019).

Infliximab kann bei der Therapie der CED eine DILI (drug-induced liver injury) in bis zu 6,7 % hervorrufen. Zeitlich besteht diese Nebenwirkung bei ca. 29 Wochen Behandlung (Hirten et al., 2015). Adalimumab ist für die CU seit 2012 und für den MC seit 2007 einsetzbar. Eine DILI entwickelt sich seltener als bei Infliximab (Wieser et al., 2013),.

### **1.3.3.4 Ciclosporin**

Ciclosporine aktivieren die T-Lymphozyten und inhibieren den Interleukin II Mechanismus. Es wird zur Remissionsinduktion bei einem steroidrefraktären Verlauf der Colitis ulcerosa eingesetzt, kann jedoch auch als Langzeittherapie verfolgt werden. Relevante Nebenwirkungen umfassen eine Nephrotoxizität, Leberwerterhöhung sowie Hypertension und Entwicklung (bzw. Reaktivierung von CMV-)Infektionen.

### **1.3.3.5 Ustekinumab**

Ustekinumab ist ein monoklonaler Antikörper, der an die gemeinsame Untereinheit (p-40) des Interleukin-12 und -23 bindet. Hierdurch wird die rezeptorvermittelte Signalkaskade der Entzündungsmediatoren mit Aktivierung von Zytokinen gehemmt und entfaltet somit seine immunsuppressive Wirkung.

Der Einsatz des Medikaments wird bei Patienten mit disseminiertem Befall eines mittel bis schweren Morbus Crohns und nach Therapieversagen unter Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper oder einer konventionellen Therapie durchgeführt. Es konnte sowohl für Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper naive Patienten als auch für Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper refraktäre Patienten eine Wirksamkeit der Therapieinduktion nachgewiesen werden (Rutgeerts et al., 2016).

### **1.3.3.6 Vedolizumab**

Vedolizumab ist ein monoklonaler Antikörper aus der Gruppe der Integrin-Antagonisten. Es blockiert das Adhäsionsmolekül  $\alpha_4\beta_7$ -Integrin auf der Oberfläche von aktivierten Lymphozyten, sodass sich diese nicht an die darmspezifischen MAdCAM- (=mucosal addressin cell adhesion molecule) Rezeptoren setzen können. Hierdurch werden eine Infiltration der Lymphozyten und somit eine Ausbreitung der Entzündung verhindert.

Die Indikation zur Therapie besteht bei mittelschwerem bis schwerem Befall der CED, wenn die konventionelle Therapie oder Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper keine Wirkung (mehr) zeigen oder eine Unverträglichkeit besteht. Im GEMINI-Programm zeigte sich, dass zu 47% der Patienten mit Colitis ulcerosa und 48% der Patienten mit

Morbus Crohn ein Ansprechen zeigten (B. Sands, 2013). Ein Einsatz als Remissionserhaltung ist bei guter Verträglichkeit ebenfalls möglich.

### **1.3.3.7 Tofacitinib**

Tofacitinib ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der selektiven Januskinasen- Inhibitoren (JAK-Hemmer), die eigentlich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt werden. Seit August 2018 ist eine Zulassung des Medikaments zur Behandlung einer mittelschweren bis schweren Aktivität einer Colitis ulcerosa erfolgt (FDA, 2018).

## **1.4 Colon irritabile (Reizdarmsyndrom, RDS)**

Das Colon irritabile, auch Reizkolon bzw. spastisches Kolon genannt ist im Gegensatz zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eine Ausschlussdiagnose. Es zeichnet sich durch über 3 Monate anhaltende Symptome wie Abdominalschmerzen und Stuhlgangsveränderungen aus und beeinträchtigt das Leben der Patienten erheblich. Aufgrund der fehlenden intestinalen Entzündung der Mukosa ist eine Diagnosefindung durch histologische Probenentnahmen und normwertigem Calprotectin im Stuhl nicht möglich. Eine Definition und Einteilung der Erkrankung erfolgt über ROM-Kriterien und Scoring-Systeme. Von allen Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden leiden 50% der Patienten an einem RDS und ist somit die häufigste Erkrankung in diesem Formenkreis. Frauen haben diesen doppelt so häufig wie männliche Patienten (Andrews et al., 2005). Die therapeutischen Ansätze sind rein symptomatisch und reichen von Stressreduktion und Psychotherapie über Phytotherapeutika wie Kümmeltee bis hin zu Medikamenten wie Spasmolytika und Loperamid. Zusätzlich können psychische Probleme einhergehen und einen Handlungsbedarf fordern (R. Spiller, 2007)

### **1.4.1 Epidemiologie**

Das Reizdarmsyndrom ist durch seine Ausschlussdiagnose eine Erkrankung, die meist erst Jahre nach Symptombeginn diagnostiziert wird. Die Untersuchungsdauer bis zur Diagnosefindung wird mit 5,11 bzw. 13 Jahren beschrieben (Layer et al., 2011) (Spiller et al., 2007). Die Prävalenz bleibt insgesamt unklar. Es werden

weltweite Prävalenzen zwischen 6,6 – 25 % beschrieben (Agreus L, 1995), in Deutschland liegen sie bei 15-22% (Holtmann et al., 1994).

Die gepoolte Prävalenz liegt bei 7 % (Brandt et al., 2009). Das Verhältnis von Frauen zu Männern liegt bei 2:1 (Andrews et al., 2005). Insgesamt ist es ein sehr häufiges Krankheitsbild, dass bei 50% der Patienten mit Magen-Darm-Beschwerden auftritt.

### **1.4.2 Pathogenese**

Die Pathogenese des Reizdarmes ist noch nicht geklärt, doch geht man davon aus, dass verschiedene Pathomechanismen zum Tragen kommen. So begünstigen konstitutionelle und psychische Belastungsfaktoren die Ausbildung eines RDS. Eine gestörte Darmflora nach enteralen Infektionen kann die Ursache eines RDS sein (McKendrick et al., 1994). Eine Störung der intestinalen Barriere, Motilität und Sekretion und/oder der viszeralen Hypersensibilität kann der Ausbildung eines RDS zu Grunde liegen. Störungen des enteralen Immungleichgewichts durch mikrophlogmatorische und neuroimmunologische Prozessen der Darmmukosa sind mit einer lokalen Zunahme von Immunzellen im Darm (Mastzellen, T-Lymphozyten) nachweisbar (Chadwick et al., 2002). Zusätzlich können genetische Faktoren eine Rolle spielen (Levy et al., 2001). Die Sympathikus-Parasympathikus Aktivierung ist bei RDS-Patienten zugunsten einer sympathischen Überaktivierung verschoben und geht daher mit einem erhöhten Stresslevel einher (Spaziani et al., 2008). Außerdem kann das Schmerzempfinden gesteigert und durch die prolongierte Diagnosefindung psychische Einschränkungen vorhanden sein (Mertz et al., 2000),

### **1.4.3 Klinik**

Ganz allgemein kann man sagen, dass die Krankheit vorliegt, wenn folgende 3 Punkte erfüllt sind (Layer et al., 2011):

- Symptome, die länger als 3 Monate bestehen
- Beeinträchtigung der Lebensqualität
- Ausschluss anderer Ursachen für die Beschwerden

Zusätzlich können die ROM-II-Kriterien zur Diagnosefindung hilfreich sein, die besagen, dass ein RDS vorliegt, wenn in den vergangenen 12 Monaten mindestens 12 Wochen lang abdominelle Schmerzen oder Unwohlsein bestand und 2 weitere Symptome vorliegen

- Linderung durch die Darmentleerung
- Beginn der Beschwerden mit Änderung der Stuhlfrequenz
- Beginn der Beschwerden mit Änderung der Stuhlkonsistenz

Nebenkriterien

- abnorme Stuhlhäufigkeit (z. B. mehr als 3 Stühle pro Tag oder weniger als 3 Stühle pro Woche)
- abnorme Stuhlkonsistenz
- abnormes Absetzen von Stuhl (z. B. starkes Pressen, imperativer Stuhldrang, Gefühl der unvollständigen Entleerung)
- schleimiger Stuhl
- Blähungen und Gefühl der abdominalen Distension

(Layer et al., 2011)

Es gibt verschiedene Scores zur Einteilung des Schweregrads (IBS-SSS; FBDSI, GSRS-IBS), die versuchen, die Krankheit zu klassifizieren.

Für eine adäquate Behandlung der Patienten mit Reizdarmsyndrom gibt es eine symptomorientierte Einteilung:

- Obstipationsprädominanz (RDS-O)
- Diarrhoeprädominanz (RDS-D)
- Wechselndes Stuhlverhalten (RDS-M)

Häufig geht die Erkrankung aufgrund des hohen Leidendrucks und der einhergehenden Arztbesuche mit teilweise vielseitiger Diagnostik und frustranen Therapieversuchen mit somatoformen und psychischen Störungen einher. Ob diese primär oder sekundär vorhanden sind, ist schwer zu differenzieren. So sind bei 15-48 % der Patienten mit RDS schwerste Formen einer somatoformen Störung bekannt (Liss et al., 1973).

Es kann auch eine symptomorientierte Einteilung in vier Typen erfolgen:

Diarrhoe-, Obstipations-, Schmerz- und Blähtyp (Layer et al., 2011). Führende Symptome sind dementsprechend Diarrhoen und/oder Obstipation sowie abdominelle Schmerzen und einhergehendes Unwohlsein.

### **1.4.4 Diagnostik**

Da das Reizdarmsyndrom eine Ausschlussdiagnose ist, erfolgen zur Diagnosesicherung viele Untersuchungen. Es wurden die Rom-II-Kriterien zur Abschätzung eines RDS erstellt. Diese besagen, dass innerhalb der letzten 12 Monate insgesamt 12 Wochen lang -die nicht aufeinander folgen müssen- abdominelle Schmerzen mit Unwohlsein und Linderung der Symptome durch Stuhlgang, Beginn der Schmerzen verbunden mit Veränderung der Stuhlhäufigkeit oder Stuhlkonsistenz vorhanden gewesen sein müssen. Strukturelle oder biochemische Veränderungen anderer Ursachen sollten mittels laborchemischer Untersuchungen des Blutes und mikrobiologische Untersuchungen des Stuhls (auf infektiologische Erreger), Abdomensonographie, Magen- und Darmspiegelung mit Probeentnahmen (DD CED, Zöliakie), Atemtests (Unverträglichkeiten Lactose, Fructose, Sorbit, Dünndarmfehlbesiedlungen) ausgeschlossen werden. Aufgrund der multiplen Untersuchungen ist eine Hospitalisierung aus organisatorischen Gründen meist empfehlenswert.

### **1.4.5 Therapie**

Die Therapie des Reizdarmsyndroms stützt sich auf 3 Säulen, hierzu zählen Allgemeinmaßnahmen wie die ärztliche Führung und Ernährungsberatung, eine medikamentöse Therapie sowie eine psychomotorische Grundversorgung und Psychotherapie (Drossmann et al., 1997).

Bei vermehrten Diarrhoen kann eine motilitätsmindernde medikamentöse Therapie mit z.B. Loperamid eingesetzt werden. Der Obstipationstyp kann Flohsamenschalen, Probiotika und/oder stuhlregulierende Maßnahmen mit Macrogol erhalten. Die abdominellen Schmerzen können am ehesten mit krampflösender (=spasmolytischer) Medikation wie Butylscopolaminbromid, Mebeverin, Pfefferminzöl, Phytopharmakon STW-5 und Kümmeltee behandelt

werden. Analgetika wie Paracetamol, Opioide oder NSAR sind eher nicht erfolgsversprechend. Der Blähtyp sollte blähende Lebensmittel vermeiden und kann zu den Mahlzeiten Dimeticon einnehmen.

Zusätzlich sollte jeder Patient seine Ernährungsgewohnheiten auf Lebensmittel beschränken, die er verträgt, ausreichend Schlafen und Sport treiben.

### **1.5 Hepatopathien**

Unter den Begriffen der Hepato- und Cholangiopathien sind gutartige (=benigne) und pathologische Befunde der Leber und des Gallengangsystems gemeint, die gegebenenfalls im Zusammenhang mit den CED stehen. Zeichen einer hepatobiliären Störung sind bei den CED-Patienten mit einer Prävalenz von 3-50% angegeben, wenn man erhöhte Leberwerten (Transaminasen) inkludiert (Restellini et al., 2016).

Die Hepatopathien umfassen die reine Fettleber (Steatosis hepatis, englisch: non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) bzw. die nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) sowie benigne Leberveränderungen (Hämangiom, fokale noduläre Hyperplasie, Leberzysten). Weniger häufige Krankheitsbilder sind die Autoimmunhepatitis (AIH), die IgG4-assoziierte Cholangiopathie, die hepatische Amyloidose, die granulomatöse Hepatitis, die Portalvenenthrombose, der Leberabszess und die medikamenteninduzierte Lebertoxizität (DILI) sowie die Primär biliäre Cholangitis (PBC), die im Endstadium ebenfalls als Leberzirrhose enden kann.

#### **1.5.1 Steatosis hepatis (NASH/NAFLD)**

Die reine Fettleber ist -wie der Name schon sagt- eine Einlagerung von Fett (Triglyceride) in die lebereigenen Zellen (Hepatozyten). Es handelt sich um eine initial asymptomatische Erkrankung, die meist nebenbefundlich durch Sonographien des Abdomens beschrieben wird. Im weiteren Verlauf kann sich eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) entwickeln. Dabei entsteht eine entzündliche Infiltration der Zellen und somit ein Leberzellschaden. In 50% der Fälle zeigen sich klinisch unspezifische Beschwerden wie Fatigue, Antriebslosigkeit, Gewichtsverlust, Inappetenz. Im Labor ist eine Erhöhung der Transaminasen zu

erkennen (de Rites Quotient GOT/GPT  $<1$ ), was auf den Zellzerfall zurückzuführen ist. Außerdem ist in der Abdomensonographie eine Verfettung der Leber („helle“ Leber) und eine Abrundung des Leberunterrandes zu erkennen.

Es wird angenommen, dass ca. 25% der erwachsenen westlichen Bevölkerung an einer Fettleber „erkrankt“ sind (Roeb et al., 2015). Als Ursache der nicht-alkoholischen Fettleber (NAFLD) sind viele Faktoren zu berücksichtigen. So sind Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie), Adipositas bzw. das metabolische Syndrom, Virusinfektionen, Noxen (z.B. Medikamente, Alkohol) und autoimmune Erkrankungen als Ursache denkbar. Das Alter als Risikofaktor für die Ausbildung einer Steatose unabhängig von einer CED ist beschrieben und deutet auf ein Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr hin (Younossi et al., 2016). Die Prävalenz der Koexistenz der NAFLD mit CED wird mit 6,2-40% beschrieben (Restellini et al., 2016). Bei der Colitis ulcerosa wird die Prävalenz mit 23%, beim Morbus Crohn mit 39,5% an einer Steatosis erkrankt zu sein angegeben (Gizard et al., 2014). Insgesamt scheint es, dass die Prävalenz des metabolischen Syndroms bei CED vergleichbar mit der generellen Population ist (18,6%), jedoch besteht ein Ungleichgewicht zugunsten des Morbus Crohn (7,1%) im Gegensatz zur Colitis ulcerosa (23%) (Restellini et al., 2016). Gegebenenfalls ist die Dauer der CED ein Prädiktor für eine NAFLD Entwicklung durch die chronische Entzündung, die hepatotoxischen Medikamente (z.B. Amiodaron, Tamoxifen, Glukokortikoide), zusammengefasst den oxidativen Stress der Zellen (Restellini et al., 2016). Der Übergang in eine Leberzirrhose ist bei mangelnder Regredienz des dauerhaften Leberzellumbaus und der Entzündung möglich. Dieses geht mit weiteren und im schlechtesten Fall onkologischen und letalen Folgen einher, sodass regelmäßige sonographische Kontrollen und laborchemische Bestimmungen (Transaminasen, Tumormarker AFP) zu empfehlen sind (Greten et al., 2013).

### **1.5.2 Leberzirrhose**

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung dar, die sich durch eine Zerstörung der Läppchen- und Gefäßarchitektur mit einhergehenden funktionellen Einschränkungen kennzeichnet.

Die häufigsten Ursachen in Deutschland sind die alkoholische und nichtalkoholische Fettlebererkrankung (ASH / NASH) sowie die viralen Hepatitiden B und C (Wiegand et al., 2013). Seltener sind Stoffwechselerkrankungen wie die Hämochromatose (Eisenspeicherkrankheit) und der Morbus Wilson (Kupferspeichererkrankung) oder ein alpha-1-Antitrypsinmangel und die Tyrisonämie der Grund für die Ausbildung einer Leberzirrhose. Toxische Komponenten wie Alkohol, Medikamente und Chemikalien sind ebenfalls zu nennen. Autoimmunerkrankungen wie die Autoimmunhepatitis, primär biliäre Zirrhose oder primär sklerosierende Cholangitis zeigen auch die Umwandlung der Leberstruktur auf. Gefäßerkrankungen wie die Pfortaderthrombose, das Budd Chiari Syndrom oder der Morbus Osler können zur Leberzirrhose führen.

In der Diagnosefindung spielen klinische und laborchemische sowie apparative und histologische Verfahren eine Rolle. Relevante Hinweise für eine Leberzirrhose sind Leberhautzeichen, eine palpatorisch vergrößerte und konsistenzvermehrte Leber sowie bestimmte Risikokonstellationen (metabolisches Syndrom, vermehrter Alkoholkonsum, hepatotoxische Substanzen und die Einnahme von Medikamenten) (Wiegand et al., 2013). Laborchemisch fallen Einschränkungen in der Lebersynthese wie eine Erniedrigung des Albumins, der Cholinesterase und des Quick-Wertes und der Leberentgiftung z.B. erhöhtes Bilirubin auf. Dagegen sind die Transaminasen (GOT und GPT) meist nur geringgradig erhöht oder normwertig (Schuppan et al., 2008).

Aufgrund der funktionellen Einschränkungen mit Entwicklung einer Leberinsuffizienz und portaler Hypertension inklusive der Ausbildung von Ösophagus- oder Magenfundusvarizen (als Umgehungskreisläufe bei erhöhtem Leberwiderstand) mit dem Risiko der Blutung bei einer zusätzlichen Lebersynthesestörung, gehört die Leberzirrhose zu den 20 häufigsten Todesursachen in Deutschland (Wiegand et al., 2013). Die hepatische Enzephalopathie oder das hepatorenale Syndrom sind zusätzliche Komplikationen, die sich in klinischen und laborchemischen Untersuchungen detektieren lassen. Im Verlauf ist die Ausbildung eines Hepatozellulären Karzinoms (HCC) erhöht (Greten et al., 2013), sodass regelmäßige sonographische Kontrollen und Bestimmungen des AFP sinnvoll erscheinen. Eine spontane Regredienz der Leberzirrhose ist nicht

möglich, da der Umbau der Zellen durch die kontinuierliche Schädigung irreversibel ist.

Ob es einen Zusammenhang mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen gibt ist bisher nicht eindeutig beschrieben, so zeigen sich lediglich bei Patienten mit einer PSC die Möglichkeit einer Entwicklung in eine Leberzirrhose (Lee et al., 1995).

### **1.5.3 Autoimmunhepatitis**

Die Autoimmunhepatitis ist eine, durch einen bisher noch nicht vollständig verstandenen immunologischen Vorgang verursachte, chronische Entzündung der Leber. Die Inzidenz in Europa beträgt ca. 1-2 / 100.000 Personen pro Jahr und betrifft zu 80% Frauen (Strassburg et al., 2009).

Die Symptome sind unspezifisch und werden im Anfangsstadium durch Müdigkeit und Abgeschlagenheit beschrieben, die teilweise mit einem Ikterus, einer Hepato- und Splenomegalie sowie einer Störung der Blutgerinnung (z.B. laborchemisch erniedrigter Quickwert) einhergehen (Chen et al., 2014). Bleibt diese Krankheit lange unbehandelt, kann sich ein fulminantes Leberversagen einhergehend mit Aszites und Entwicklung einer Leberzirrhose mit hepatischer Enzephalopathie entwickeln (Liberal, 2013). Bei Erstdiagnose weisen bereits 1/3 der AIH Patienten eine Leberzirrhose auf (Roberts et al., 1996). Die Therapie umfasst Steroide (z.B. Prednisolon und Budenosid) und Azathioprin und kann bei Nichtansprechen auf Mycophenolat-Mofetil geändert werden (Liberal, 2015). Ultima ratio ist die Lebertransplantation.

Eine Vergesellschaftung mit weiteren Autoimmunerkrankungen wie die Rheumatoide Arthritis, Autoimmunthyreoiditis, das Sjögren Syndrom und der Colitis ulcerosa werden in unterschiedlicher Häufigkeit beschrieben (DeFilippis et al., 2015). Bei diagnostizierter AIH zeigen sich von 1,4% (Teufel et al., 2010) bis zu 16% der Fälle eine Colitis ulcerosa (Perdigoto et al., 1992).

Die Inzidenz eines Overlap Syndrom, das heißt bei bestehender Colitis ulcerosa mit PSC eine AIH zu entwickeln, zeigt sich bei 6-11% (DeFilippis et al., 2015). Es gibt auch ein Overlapsyndrom der AIH zur PBC, die jedoch im Zusammenhang mit der CU seltener beschrieben wird (Restellini et al., 2016). Bei der Therapie der CED mit

einem Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, insbesondere Infliximab, wurde in 11 Fällen eine medikamenteninduzierte AIH beschrieben (DeFilippis et al., 2015).

### **1.5.4 Medikamenteninduzierte Lebertoxizität (DILI)**

Die medikamentös-toxische Leberschädigung (drug-induced liver injury=DILI) ist eine durch Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel hervorgerufene Schädigung des Leberparenchyms und/oder der Gallengänge mit einer entsprechenden Erhöhung der laborchemischen Parameter (Björnsson, 2010). Für eine klinisch relevante DILI ist eine Transaminasenerhöhung von  $> 5$ -fach der Norm oder eine 3-fach erhöhte Transaminasenanstieg mit einem 2-fach erhöhtem Bilirubin oder einer Alkalischen Phosphatase vom Doppelten der Norm und erhöhte gGT definiert (Aithal et al., 2011). Das klinische Bild kann einer asymptomatischen Erhöhung der Transaminasen entsprechen, jedoch auch über Müdigkeit und Abgeschlagenheit bis zum Bild des akuten Leberversagens führen (Björnsson, 2010). Erhöhte Transaminasen weisen auf eine Erkrankung der Leber hin und können auf eingenommene Medikamente zurückzuführen sein. Es werden verschiedene Therapeutika zur Therapie der CED benutzt (s.o.).

Unter Azathioprin zeigen sich in bis zu 50% erhöhte Transaminasen, die jedoch meistens klinisch inapparent sind. In bis zu 10% treten jedoch Symptome auf und es fallen bis zu 2-fach erhöhte Transaminasen auf (Wieser et al., 2013). Zeitlich werden 50% der Patienten in den ersten 3 Monate auffällig. Eine stärkere Hepatotoxizität wird bei der Hinzunahme von Kortikosteroiden beschrieben (Hirten et al., 2015). Das 6-Mercaptopurin kann ebenfalls Transaminasenerhöhungen auslösen und zeigt sich meist 1-6 Monate nach Therapiebeginn (Chabner et al., 2011). Die Gruppe der Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper (Infliximab, Etanercept, Adalimumab) hat keinen hohen Stellenwert in dem hepatotoxischen Nebenwirkungsprofil (Wieser et al., 2013), doch können sich in Einzelfällen ebenfalls erhöhte Transaminasen und Symptome wie Müdigkeit zeigen (Menghini et al., 2001). Leider wurden in seltenen Fällen auch hepatosplenische T-Zell-Lymphome (Hirten et al., 2015) beschrieben.

Auch unter der Einnahme von Sulfasalazinen (5-ASA) können erhöhte Transaminasen auftreten (Hirten et al., 2015). Kortikosteroide in der Monotherapie sind in Bezug auf die Hepatotoxizität eher unerheblich, jedoch sollten sie bei

Patienten mit Fettstoffwechselstörungen vorsichtig eingesetzt werden (Restellini et al., 2016). Die Prävalenz einer Leberschädigung unter Methotrexat ist dosis- und krankheitsabhängig. So werden weniger DILI unter Methotrexat (=MTX) bei Patienten mit Morbus Crohn als bei Psoriasis oder der rheumatoiden Arthritis beschrieben. Eine Transaminasenerhöhung wird in 19-30% der Fälle bei Therapie des Morbus Crohn aufgezeichnet, über 40% werden es bei erhöhten Dosen des MTX (Restellini et al., 2016).

### **1.5.5 Benigne Leberräumforderungen**

Bei den benignen Leberräumforderungen handelt es sich um Hämangiome, unkomplizierte Zysten, Leberadenomen und die fokal noduläre Hyperplasie (FNH). Diese vier -meist nebenbefundlich entdeckten- Befunde besitzen keinen Krankheitswert, sollten bei der Erhebung von Leberveränderungen bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen doch in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die bildgebende Verfahren erhalten haben, waren in 2,5 % (Abdomenultraschall) (Gaines et al., 1989) bis 18% (CT und MRT) (Carrim et al., 2003) aller Fälle Leberzysten zu entdecken. Hinweise auf eine Korrelation mit einer CED ist bisher nicht bekannt, es wurde lediglich eine Studie zu Patientinnen mit Ovarialzysten durchgeführt (Rothe Nissen et al., 1988).

Hämangiome der Leber sind mit bis zu 7% in der Bevölkerung beschrieben (Ros et al., 1989; Ito et al., 1996). Die FNH zeigt sich mit einer Prävalenz von 0,4-3% bei üblicherweise asymptomatischen Frauen, die ein orales Kontrazeptivum einnehmen (Maillette de Buy Wenninger et al., 2010). Aufgrund der seltenen Entartungstendenz ist eine Fortführung der Medikation unter regelmäßigen sonographischen Kontrollen vertretbar (Farges et al., 2011). Leberadenome sind ebenfalls eher selten und bei Frauen zwischen dem 15.-45. Lebensjahr zu sehen. Ein Zusammenhang zur oralen Kontrazeption scheint es wie bei der FNH ebenfalls zu geben, doch sollte hier eine Einnahme aufgrund der Gefahr einer malignen Entartung beendet werden (Farges et al., 2011).

### **1.5.6 Primär biliäre Cholangitis (PBC)**

Die Primär biliäre Cholangitis ist eine Autoimmunerkrankung, die ausgehend von den intrahepatischen Gallengängen eine entzündliche Reaktion und Fibrose der Leber hervorruft. Im Verlauf werden die Gallengänge und die Leberläppchen zerstört, sodass das Endstadium der Erkrankung in einer Leberzirrhose endet.

Die Prävalenz der PBC liegt bei ca 25 /100.000 Einwohner und betrifft 9 x häufiger Frauen (James et al., 1999).

Die meisten Patienten (60%) sind zumindest bei der Erstdiagnose asymptomatisch. Im Verlauf können jedoch Symptome wie Pruritus, Müdigkeit, Fettstühle und Xanthelasmen auftreten. Laborchemisch zeigen sich erhöhte Cholestaseparameter und bei > 90% der Patienten AMA (antimitochondriale Autoantikörper). Zusätzlich können ANA (30% der Patienten) und das Gesamt IgM erhöht sein. Eine Abdomensonographie kann in frühen Stadien eine Fettleber erkennen, später kann sich auch ebenfalls eine Leberzirrhose entwickeln. Eine histologische Sicherung kann durch eine Leberbiopsie erfolgen, ist jedoch beim Nachweis von den speziellen Antikörpern nicht zur Diagnosesicherung notwendig (Beuers et al., 2009).

## **1.6 Cholangiopathien**

Zu den Cholangiopathien zählen die Cholelithiasis (=Sludge und Steine im Gallengang und/oder Galleblase), die Gallenblasenpolypen und die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC).

### **1.6.1 Cholelithiasis**

Unter dem Oberbegriff der Cholelithiasis werden Gallenblasen- und Gallengangsteine sowie Gallenblasensludge als Frühform der Steine zusammengefasst. Aus einem Ungleichgewicht der Gallensäuren setzen sich Konkremeunte unterschiedlicher Art ab.

Als allgemeines Risikoprofil ist die 6-F Regel bekannt:

1. female (weibliches Geschlecht, Östrogene)
2. fertile (Fruchtbarkeit)

3. family (familiäre Disposition)
4. fair (blonde Haarfarbe)
5. forty (höheres Lebensalter, d.h. >40LJ)
6. fat (Adipositas).

Es wird bereits seit 1970 ein Zusammenhang zwischen Morbus Crohn und der Cholelithiasis beschrieben. Die Prävalenz der Cholelithiasis in der allgemeinen Bevölkerung in Deutschland wird zwischen 6,0%- 13,7% angegeben (Kratzer et al., 1995). Ein signifikanter Anstieg ist beim Morbus Crohn von 11-34% und fraglich ebenfalls bei der Colitis ulcerosa 4,6-36,4% zu sehen (Gizard et al., 2014) (Restellini et al., 2016) (Venkatesh et al., 2011).

Ein Zusammenhang mit dem Befall des Morbus Crohns wird ebenfalls diskutiert. So wird beschrieben, dass Patienten mit einem Befall des terminalen Ileums (Ileitis oder Z.n. Ileozökalresektion) in 13-34% Gallensteine aufweisen. Die Pathogenese wird auf die Unterbrechung der Gallensäureabsorption und dem einhergehenden erhöhten Cholesterin im enterohepatischen Umlauf mit der Entstehung von Gallensteinen zurückgeführt (Restellini et al., 2016). Die Dauer sowie der Schweregrad der Aktivität habe keinen Einfluss auf die Lithiasisbildung (Gizard et al., 2014).

### **1.6.2 Gallenblasenpolypen**

Gallenblasenpolypen sind Erhebungen von der Gallenblasenwand, die sich in das Lumen vorwölben und meistens nebenbefundlich mittels Ultraschall oder anderer bildgebenden Diagnostik (CT/MRT) detektiert werden. In Deutschland liegt die Prävalenz bei ca. 6,1% (Kratzer et al., 2011). Ein typisches Risikoprofil wird nicht beschrieben, doch wird aufgrund der Gefahr einer malignen Entartung empfohlen, dass ab einer Größe von 10 mm oder einem Lebensalter > 50 Jahren, insbesondere bei Vorliegen einer PSC, eine primäre operative Sanierung angestrebt wird (Wiles et al., 2017).

### **1.6.3 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**

Die Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine chronische Entzündung der extra- und intrahepatischen Gallengänge mit Zerstörung der anatomischen Struktur

und konsekutiv einhergehenden Strikturen. Sie hat eine Inzidenz von 1/100.000/Jahr in Deutschland und das Verhältnis von männlich zu weiblich beträgt 2:1. Meistens findet sich das Krankheitsbild bei Patienten zwischen dem 30. - 50. Lebensjahr (Wiesner et al., 1989). Eine Assoziation zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen ist bereits beschrieben. Dabei können Patienten mit einer bekannten PSC zu 50-80% eine Colitis ulcerosa (Trivedia et al., 2012) und wiederum 5% der Patienten mit einer Colitis ulcerosa eine PSC aufweisen (Herold et al., 2015) (DeFilippis et al., 2015). Der Befall der Colitis ulcerosa bei Vorliegen einer PSC wird in einer Fallkontrollstudie bisher mit einer großen Ausbreitung berichtet (Joo et al., 2009).

Die Ätiologie ist unbekannt, doch wird eine immunologische Genese diskutiert (Trivedia et al., 2012). Klinisch imponiert das Krankheitsbild erst im Spätstadium mit Ikterus, Juckreiz und Oberbauchbeschwerden. Laborchemisch zeigen sich erhöhte Cholestaseparameter (gamma GT, Alkalische Phosphatase und Bilirubin) sowie erhöhte Titer für ANA in 24-53%, SMA in 13-20% und pANCA in 65-88% der Fälle (Restellini et al., 2016).

Die Diagnose wird anhand der Laborparameter und apparativer Verfahren (MRCP oder ERCP) durch perlschnurartige Auftreibungen und sackförmigen Dilatationen der Gallengänge erkannt. In seltenen Fällen ist eine Leber-Biopsie notwendig, um z.B. eine small-duct PSC zu erkennen. Die PSC ist eine progressive Erkrankung mit den Folgen einer portalen Hypertension und der Ausbildung einer Leberzirrhose. Die mediane Überlebenszeit wird mit 18 Jahren angegeben (Restellini et al., 2016).

### **1.6.4 IgG4-assoziierte Cholangitis**

Die IgG4-assoziierte Cholangitis gehört zu den IgG4-assoziierten Autoimmunerkrankungen und verursacht Gallengangstrikturen. Laborchemisch zeichnet sich die Erkrankung durch erhöhte IgG4-Spiegel im Serum und IgG4-positiven Zellen in der Gallengangszytologie aus. Die Erkrankung tritt überwiegend bei Männern (85%) um das 60. Lebensjahr auf und präsentiert sich klinisch durch Ikterus, Gewichtsverlust, Steatorrhoe, neu aufgetretener Diabetes und abdominalen Schmerzen (Ghazale et al., 2008). Ein Zusammenhang mit CED wird beschrieben, es ist jedoch schwierig die IgG4 Cholangitis von einer PSC zu

differenzieren (Taghavi et al., 2016). Therapeutisch werden Steroide eingesetzt, unbehandelt kann das Krankheitsbild innerhalb kurzer Zeit zum Leberversagen führen.

## 2 Fragestellungen

In der vorliegenden Arbeit sollen die bisherigen Daten zu den Krankheitsbildern der CED anhand der Patientendaten vom Universitätsklinikum Essen vervollständigt und der Zusammenhang zu den Hepato- und Cholangiopathien dargestellt werden.

Die Alters- und Geschlechterverteilungen der Patienten werden gesondert dargestellt. Danach wird die Aufarbeitung der Häufigkeiten von den Erkrankungen des Gallengangsystems und der Leber erfolgen. In dem Zusammenhang wird bei häufigen Erkrankungen evaluiert, ob eine Korrelation in Bezug auf weitere Faktoren wie der BMI oder eine Medikamenteneinnahme besteht.

Spezifisch auf die Grunderkrankung mit CED sollen weitere Fragen geklärt werden, sodass eine Darstellung der Häufigkeit von Hepato- und Cholangiopathien mit den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen folgen wird. In der Gruppe wird ebenfalls untersucht welche Erkrankungen im speziellen Vorliegen und inwiefern der Befall der CED Einfluss darauf haben könnte.

Des Weiteren wird eine Aufstellung erfolgen, in der die Ausprägung der Hepato- und Cholangiopathien mit dem Krankheitsbild des Colons irritable dargestellt und mit dem Patientenkollektiv der CED verglichen wird.

Zusätzlich wird die Frage nach einem Zusammenhang der nebenbefundlich detektierten Gallenblasenpolypen mit Kolonpolypen verfolgt und die medikamentöse Therapie auf die Ausbildung von Leberschädigungen (DILI) untersucht.

Fragestellung 1: **Welche Erkrankungen insbesondere der Hepato- und Cholangiopathien gehen mit einer CED und Colon irritable einher?**

Fragestellung 2: **Wie häufig kommen diese Erkrankungen vor und gibt es Unterschiede in den CED Gruppen und bei Patienten mit Colon irritable ?**

Fragestellung 3: **Gibt es eine Korrelation der Hepato- oder Cholangiopathien mit anderen Faktoren wie Alter, BMI oder einer Medikamenteneinnahme?**

Fragestellung 4: **Hat die Ausbreitung der CED mit den Leber-/Gallengangserkrankungen zu tun?**

Fragestellung 5: **Wie zeigt sich die Vergesellschaftung von Gallenblasenpolypen mit Kolonpolypen?**

Fragestellung 6: **Inwieweit werden DILI beschrieben?**

### 3 Patienten und Methoden

Methode: Eingeschlossen in die retrospektive Studie wurden insgesamt 236 Patienten, die in der Zeit zwischen Juli 2014 und Januar 2016 in der gastroenterologischen Ambulanz vorstellig wurden und bereits eine Chronisch entzündlichen Darmerkrankung oder ein Colon irritabile diagnostiziert hatten. Es wurden demographische und klinische Daten erfasst.

Definition der Studienart: Es handelt sich um eine monozentrische retrospektive Studie, die ausschließlich bereits vorhandene Daten von Patienten nutzt.

Studienpopulation: Der Beobachtungszeitraum reicht von Juni 2014 bis Januar 2016. Es wurden alle Patienten mit nachgewiesener CED oder einem Colon irritabile, die sich in dem genannten Zeitraum in der Ambulanz der Hepatologie und Gastroenterologie Universitätsklinikum Essen befanden, in die Studienpopulation aufgenommen. Ausschlusskriterien waren kein Nachweis einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sowie Patienten mit Malignomen.

Verfahren der Patientenselektion: Es wurden 238 Patientenakten aus medico ausgewertet.

Ethische Betrachtungen: Die Einverständniserklärung der Patienten wurde nicht benötigt, da keine Untersuchung für die Studie erhoben wurde und die Daten anonymisiert veröffentlicht werden. Ein Ethikvotum zur Auswertung liegt vor.

Verfahren der Datenakquise: Zur Datenerfassung wurde das Programm medico, das Arztbriefe, Untersuchungsergebnisse und Laborparameter enthielt, genutzt. Anonymisiert stellte ich eine Tabelle mit der Grunderkrankung, dem Datum der Erstdiagnose, dem Alter und Geschlecht des Patienten, der Krankheitsdauer und dem Befallsmuster auf. Außerdem wurden weitere Erkrankungen in Bezug auf Leber-, Gallenblasen-/gangerkrankungen gezielt erfasst. Die Laborparameter und Medikation schloss die Datenerhebung ab.

Untersuchungsgang: Es wurde eine retrospektive Querschnittsanalyse bei Patienten der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsklinik Essen

durchgeführt, die an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) litten. Die Daten wurden auf Leber- und Gallengangserkrankungen geprüft und ausgewertet.

Die Diagnose des Morbus Crohn bzw. der Colitis ulcerosa wurden klinisch, laborchemisch, radiologisch, endoskopisch und histologisch gesichert. Das Krankheitsbild des Colons irritabile ist eine Ausschlussdiagnose und wurde mittels der o.g. Kriterien diagnostiziert.

Die Hepato- und Cholangiopathien wurden mittels sonographischer Verfahren, FibroScan und weiterer apparativer Diagnostik wie CT / MRT ermittelt.

Um die Daten in Zusammenhang zueinander zu setzen, wurden statistische Mittel mithilfe von SPSS und Excel genutzt und so Ergebnisse erzielt. Die Graphiken wurden zur Anschauung erstellt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung der Patienten

Es wurden insgesamt 236 Patienten anhand Ihrer elektronischen Akten in diese Arbeit eingeschlossen. Eine Aufteilung in 3 Gruppen ist erfolgt. Es zeigen sich 116 Patienten mit der gesicherten Diagnose Morbus Crohn, 102 Patienten mit Colitis ulcerosa und 18 Patienten mit Reizdarmsyndrom. Da sich die ersten beiden genannten zu den Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) zusammenfassen lassen, werde ich die Gruppe der Patienten mit Colon irritable teilweise gesondert aufzählen.

#### 4.1.1 Alters- und Geschlechterverteilung, BMI und Erkrankungsdauer bei Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Colon irritable

Die Geschlechterverteilungen bei dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa sind nahezu ausgeglichen. Es zeigen sich insgesamt 52 männliche und 64 weibliche Patienten mit einem Morbus Crohn und 54 männliche und 48 weibliche mit einer Colitis ulcerosa. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich bei einem  $p=0,145$  nicht.

Das Colon irritable wurde bei 7 Männern und 11 Frauen diagnostiziert, sodass hier eine 61%ige Verteilung bei den weiblichen Patienten liegt.

	Morbus Crohn	Colitis ulcerosa	Reizdarmsyndrom
Männlich	52 (45%)	54 (53%)	7 (39%)
Weiblich	64 (55%)	48 (47%)	11 (61%)

Tabelle 4: Geschlechterverteilung in den Gruppen

Das Alter der Patienten bei der Vorstellung in der Ambulanz reichte in der Gruppe des Morbus Crohn von 22-82 Jahren (Mittelwert  $42,2 \pm 17,2$  Jahre, Median 37 Jahre) und in der Gruppe der Colitis ulcerosa von 20-84 Jahren (Mittelwert  $42 \pm 16$  Jahre, Median 40,5 Jahre). Zusammenfassend lässt sich hier ein Mittelwert von 42 Jahren  $\pm 16,28$  Jahren darstellen, sodass kein signifikanter Unterschied zwischen der Altersverteilung in der Gruppe des Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa besteht.

## 4 Ergebnisse

---

Bei den Patienten mit Colon irritabile zeigt sich ein Alter zwischen 22 und 57 Jahren (Mittelwert 34 Jahre  $\pm$  9 Jahren, Median 30,5 Jahre), sodass sich hier insgesamt ein jüngeres Kollektiv abzeichnet.

Bei der Erstdiagnose sind die Patienten mit einer CED in den erhobenen Daten zwischen 4 und 64 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt liegt bei 29 Jahren. In beiden Gruppen zeigen sich jeweils > 50% der Patienten mit der Erstdiagnose der CED vor dem 30. Lebensjahr (n=138). Beim Morbus Crohn ist ein zweiter Altersgipfel im Alter von ca. 60 Jahren zu erkennen.

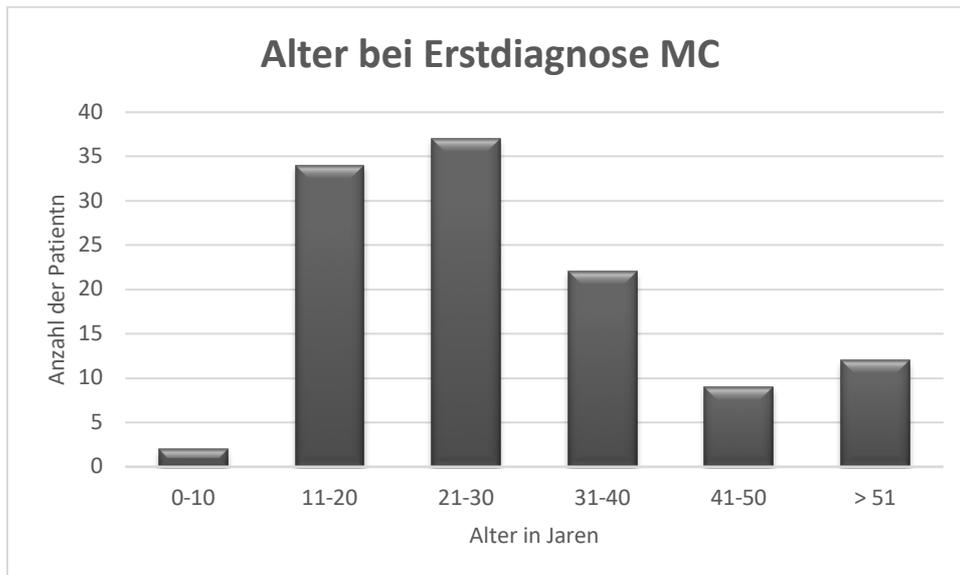


Abbildung 10: Alter bei Erstdiagnose Morbus Crohn

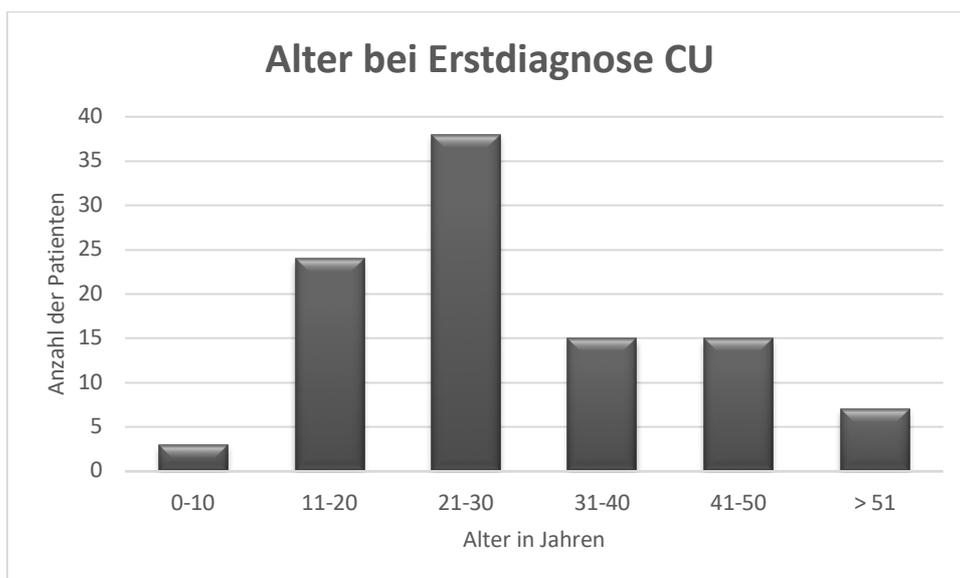


Abbildung 11: Alter bei Erstdiagnose Colitis ulcerosa

Die Erstdiagnose des Reizdarmsyndroms wird im Durchschnitt im 30. Lebensjahr gestellt.

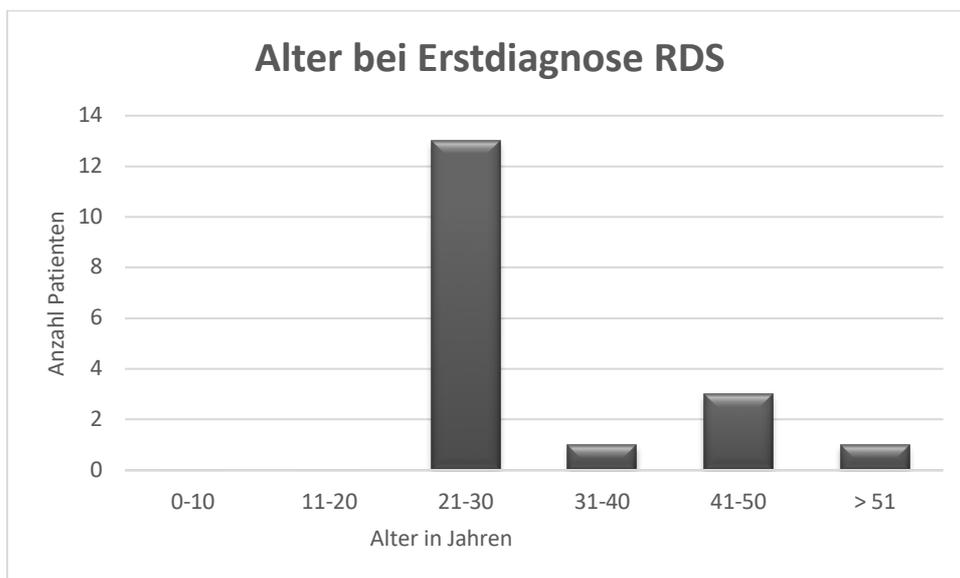


Abbildung 12: Alter bei Erstdiagnose Reizdarmsyndrom

Die Krankheitsdauer von der Erstdiagnose bis zum Tag der Datenerhebung lag im Mittelwert in der Gruppe des Morbus Crohn bei 13,33 Jahren und bei der Colitis ulcerosa bei 12,38 Jahren. In dem Kollektiv der Reizdarmsyndrom-Patienten zeigt sich eine Krankheitsdauer von knapp 4 Jahren (3,93 Jahre).

Bezugnehmend auf den BMI wird als Referenz die Einteilung nach WHO- wie in der

nachfolgenden Tabelle dargestellt- genutzt.

BMI kg/m <sup>2</sup>	Definition
≤ 16,0 kg/m <sup>2</sup>	schwere Malnutrition
16,1 kg/m <sup>2</sup> - 18,5 kg/m <sup>2</sup>	leichte Malnutrition
18,6 kg/m <sup>2</sup> - 25,0 kg/m <sup>2</sup>	Normalgewicht
25,1 kg/m <sup>2</sup> - 29,9 kg/m <sup>2</sup>	Übergewicht
≥ 30,0 kg/m <sup>2</sup>	Adipositas
≥ 40,0 kg/m <sup>2</sup>	extreme Adipositas

Tabelle 5: Body Mass Index (BMI absolut) (Einteilung nach WHO 1990)

Die Mehrheit der Patienten in den drei Gruppen hatte ein Normalgewicht. Im Durchschnitt bedeutet dieses einen BMI von 24,69 kg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit einer CU, gefolgt von der Gruppe mit MC mit 23,95 kg/m<sup>2</sup> und der Gruppe mit RDS 23,36 kg/m<sup>2</sup>.

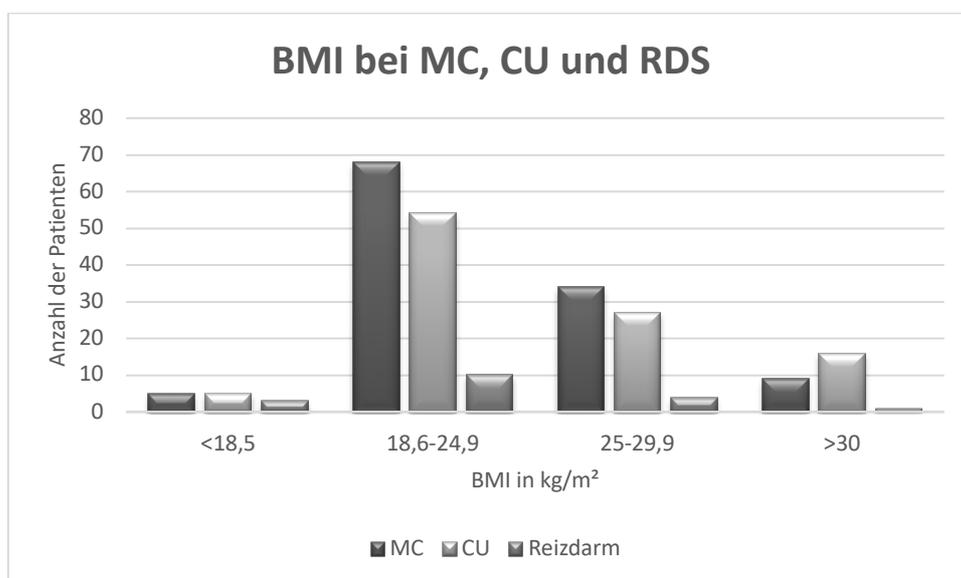


Abbildung 13: BMI bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Reizdarmsyndrom

### 4.1.2 Häufigkeit der Hepatopathien bei CED und Colon irritabile

Insgesamt sind bei 95 der 218 Patienten (=44%) CED-Patienten Veränderungen der Leber detektiert worden. Bezugnehmend auf die beiden Gruppen der CED zeigt sich eine Hepatopathie in 48,3% beim Morbus Crohn und 38,2% bei der Colitis ulcerosa. Ein signifikanter Unterschied bedeutet dieses nicht ( $p=0,088$ ). In der Gruppe mit RDS wiesen 2 Patienten (= 11 %) eine Veränderung der Leber auf.

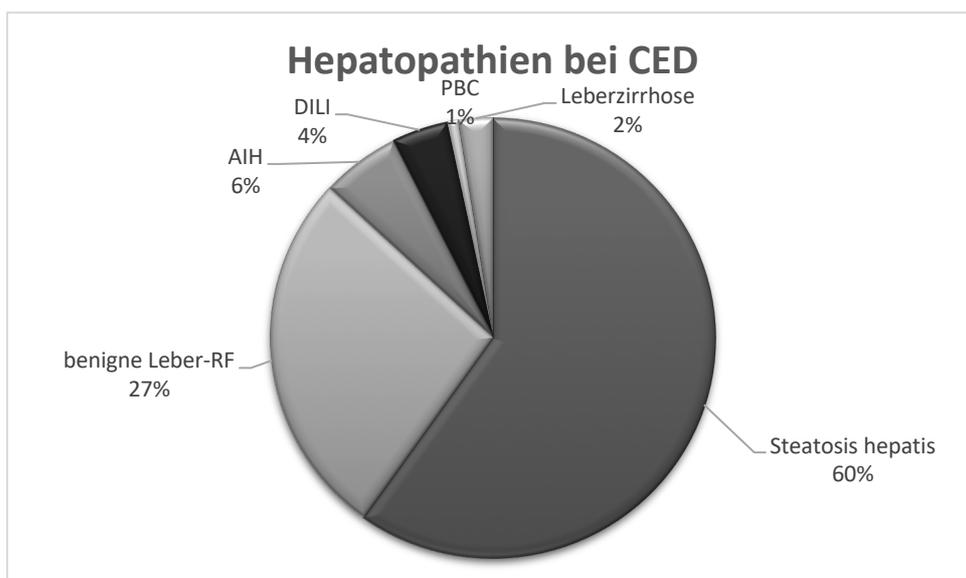


Abbildung 14: Verteilung der Hepatopathien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Im Detail weisen von den 95 CED Patienten mit einer Hepatopathie 73 Patienten eine Steatosis hepatis auf. Das bedeutet, dass insgesamt 33,5 % (n=73) der CED Patienten, (30,39 % (n=31) der betroffenen CU Patienten und 36,2 % der MC Patienten (n=42)) und die 2 Patienten mit RDS eine Steatosis hepatis aufweisen. Somit ist diese Erkrankung führend.

Gefolgt wird die Steatosis von den benignen Lebererkrankungen, die sich in insgesamt 15,15% (n=33) Fällen zeigen. Aufgeteilt in die betroffenen Patienten mit MC und CU sind zu 18,1% (n=21) Patienten mit MC häufiger als die mit CU (n=12) 11,76 % betroffen.

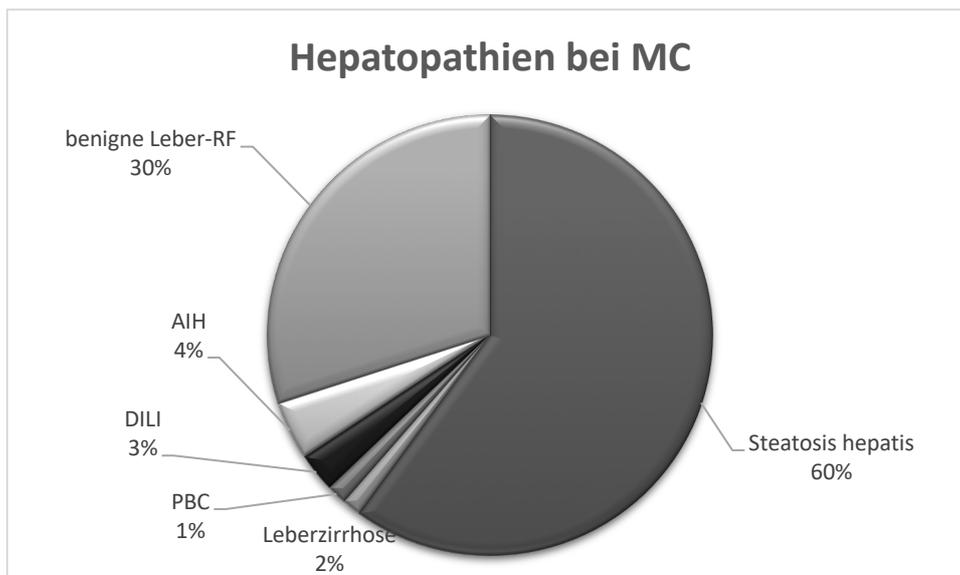


Abbildung 15: Verteilung der Hepatopathien bei Morbus Crohn

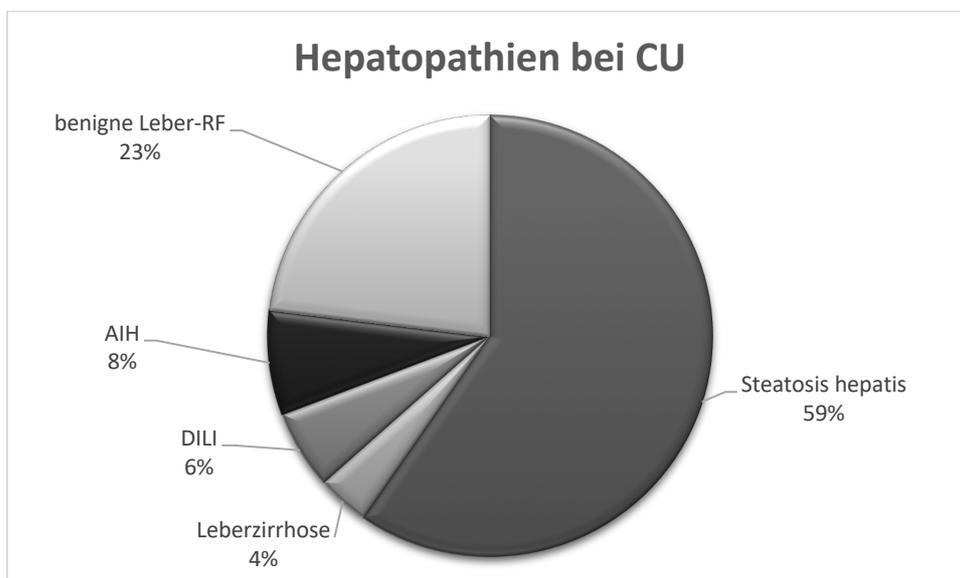


Abbildung 16: Verteilung der Hepatopathien bei Colitis ulcerosa

Führend ist die Steatosis hepatis in allen Gruppen mit 36,2% (n=42) beim Morbus Crohn, 30,39% (n= 31) der Colitis ulcerosa und 11% (n=2) Patienten mit Colon irritabile. Zusammengefasst bedeutet dieses, dass 33,5% (n=73) aller CED-Patienten eine Steatose haben. Eine Steatose beim Reizdarmsyndrom liegt mit 11% deutlich unter den Ergebnissen der CED. Ein signifikanter Unterschied zwischen den CED Gruppen zeigt sich trotz der absoluten Zahl der höheren Krankheitslast beim M. Crohn mit  $p= 0,223$  nicht.

Gegebenenfalls ist ein Zusammenhang zwischen einem erhöhtem BMI und einer

Fettlebererkrankung zu erkennen. So zeigen sich in der Morbus Crohn -Gruppe insgesamt 42 Patienten mit einer Steatose, davon sind jedoch nur 48% (n=20) mindestens präadipös (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>). Insgesamt gibt es in der MC Gruppe 43 Patienten mit einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, wovon 46,5% (n=20) Patienten eine Steatose haben.

Bei der CU sind insgesamt 31 Patienten von einer Steatose betroffen, davon sind 64,5% (n=20) formal übergewichtig (BMI >25 kg/m<sup>2</sup>). Weiterhin haben insgesamt 43 Patienten mit einer CU einen BMI >25 kg/m<sup>2</sup> und davon zeigen 46,5% (n=20) eine Steatose. Beim Reizdarmsyndrom liegt der Mittelwert des BMI ebenfalls knapp vorm präadipösen Bereich mit 23,36 kg/m<sup>2</sup>. Fünf Patienten haben einen BMI >25 kg/m<sup>2</sup>, hiervon zeigt jedoch keiner eine Steatose. Die 2 Patienten im Reizdarmkollektiv mit einer Steatose haben einen normwertigen BMI (21,97 kg/m<sup>2</sup> und 24,2 kg/m<sup>2</sup>).

Aufgrund der Verstoffwechselung der Medikamente über die Leber ist hier eine toxische Komponente mit Ausbildung einer Steatosis zu überlegen. So zeigen sich bei den Patienten mit Morbus Crohn und einer Steatose (n=42) 33% (n=14) Patienten in Behandlung mit Azathioprin, 33% (n=14) Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, 57% (n= 24) mit Mesalazin und 66,6% (n=28) mit Steroiden behandelt. Von den 67 Patienten, die mit Steroiden behandelt werden, zeigen 41,7% (n=28) eine Steatose. Bei den Patienten mit einer Colitis ulcerosa haben 31 Patienten eine Steatose. Hier haben 23% (n=7) Patienten Azathioprin, 96,7% (n=30) Mesalazin und 45% (n=14) Steroide erhalten. Bei den insgesamt 41 Patienten mit Azathioprin behandelten CU Patienten haben 17% (n=7) eine Steatose, von den 96 mit Mesalazin behandelten 31% (n=30) Patienten und von den 51 mit Steroiden behandelten 27% (n=14) Patienten eine Steatose.

Die Erkrankungsdauer des Morbus Crohns in Vergesellschaftung mit einer Steatosis hepatis liegt bei einem Mittelwert von 15,24 Jahren. Ohne eine nachweisliche Steatose bei den Patienten mit Morbus Crohn ist der Mittelwert der Krankheitsdauer bei 12,24 in Jahren. Die Colitis ulcerosa zeigt eine mittlere Krankheitsdauer von 11,08 Jahren ohne das Bild der Steatose auf. Mit der Fettlebererkrankung und einer CU zeigt sich in den erhobene Daten ein Mittelwert von 15,34 Jahren.

Zusammengefasst zeigen sich somit in beiden Gruppen der Patienten mit CED und Ausbildung einer Steatose eine längere Krankheitsdauer (15,28 Jahre vs. 11,67 Jahre).

Das Alter als Risikofaktor für die Ausbildung einer Steatose unabhängig von einer CED ist beschrieben und deutet auf ein Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr hin (Younossi Z.M. et al., 2016). Das Alter der Patienten mit einer CED ohne gleichzeitig vorliegender Steatose liegt im Durchschnitt bei 39,24 Jahren (MC 39,1 Jahre, CU 39 Jahre). In Vergesellschaftung mit einer Steatosis hepatis beträgt das durchschnittliche Alter in der Patientengruppe mit CED 47,9 Jahre (MC 48,6 Jahre, CU 47 Jahre). Das Kollektiv der Patienten mit einem RDS war ohne ohne das Vorliegen einer Steatose im Durchschnitt 33 Jahre und mit dem Nachweis einer Fettlebererkrankung 43 Jahre alt.

Die Patienten mit einem RDS weisen im Kollektiv keine weitere Hepatopathie auf, sodass eine einzelne Aufzählung in den Untergruppen nicht stattfindet.

Zu den benignen Leberraumforderungen gehören Zysten, Adenome, Hämangiome und die FNH. Insgesamt sind diese in den hier erhobenen Daten in Vergesellschaftung mit einer CED in 15% (n=33) der Fälle beschrieben. Den 18,1 % (n=21) in der Gruppe des Morbus Crohn folgen 11,8% (n=12) Patienten mit einer Colitis ulcerosa. Einen signifikanten Unterschied gibt es zwischen den CED-Gruppen nicht (p-Wert = 0,193). Eine spezifische Aufteilung in die einzelnen Ätiologien der Leberraumforderungen ist nicht erfolgt.

Die Leberzirrhose wird insgesamt bei 3 Patienten (1,4%) der gemeinsamen CED Gruppe (MC n=1, CU n=2) beschrieben. Die beiden Patienten mit der Colitis ulcerosa und der Leberzirrhose weisen in meinen Daten ebenfalls eine PSC auf, der eine Patient in dem Kollektiv des Morbus Crohn hat zusätzlich eine PBC und AIH beschrieben.

Die Autoimmunhepatitis (AIH) zeigt sich bei der zusammengefassten CED Gruppe in 3,2 % (n=7) der Fälle, wovon 3 Patienten einen Morbus Crohn und 4 Patienten eine Colitis ulcerosa diagnostiziert hatten. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich nicht (p= 0,577). Von den insgesamt 7 Patienten sind 4 weiblich. Ein Overlap Syndrom, d.h. das gleichzeitige Vorliegen einer AIH mit einer PSC, wird bei 1 Patienten mit Colitis ulcerosa in meinen Daten dargestellt. Zusätzlich zeigt sich bei

einem Patienten in dem Kollektiv des Morbus Crohn eine AIH und PBC auf. Von den 7 Patienten mit AIH wurden 3 mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper behandelt.

Eine drug induced liver injury (DILI) zeigt sich in den hier erhobenen Daten in der Gruppe mit CED insgesamt bei 2,3% (n=5). In dem Kollektiv mit einem Morbus Crohn zeigen sich 2 (1,7%) mit einer Colitis ulcerosa 3 (2,3%) Patienten. Einen signifikanten Unterschied gibt es zwischen den Gruppen nicht (p-Wert = 0,549). Die medikamentöse Therapie beläuft sich bei 4 Patienten auf Steroide, wovon 2 Patienten zusätzlich mit Mesalazin eingestellt sind. Weitere 2 Patienten werden mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper behandelt. Insgesamt werden jedoch 21 Patienten mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper behandelt, wobei nur bei 1 Patienten eine DILI beschrieben wird.

### 4.1.3 Gallengangserkrankungen (Cholangiopathien) bei CED und Colon irritable

Insgesamt sind bei 39 der 218 Patienten (18%) CED-Patienten eine Cholangiopathie (Cholelithiasis, Gallenblasenpolypen, PSC) detektiert worden.

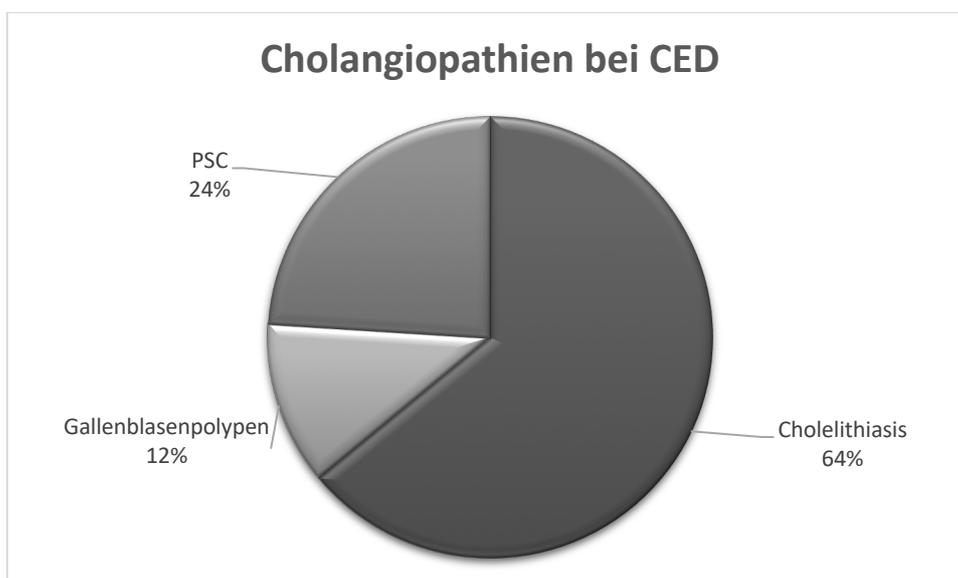


Abbildung 17: Verteilung der Cholangiopathien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Bezugnehmend auf die beiden Gruppen der CED zeigt sich eine Cholangiopathie in 19,8% (n=23) beim Morbus Crohn und 15,7% (n=16) bei der Colitis ulcerosa. Ein signifikanter Unterschied bedeutet dieses nicht (p=0,505). Bei den Patienten mit Reizdarmsyndrom weist 1 Patient eine Cholangiopathie auf, die auf eine Cholelithiasis zurückzuführen ist.

## 4 Ergebnisse

---

Das Vorliegen einer Cholelithiasis ist in allen drei Gruppen - bezogen auf die Cholangiopathie - führend. So sind es in der MC-Gruppe 16,38% (n=19) und in der CU-Gruppe 12,75% (n=13) Patienten, die von einer Cholelithiasis betroffen sind. Trotz einer absoluten Mehrheit der Patienten in der MC Gruppe zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p-Wert = 0,449).

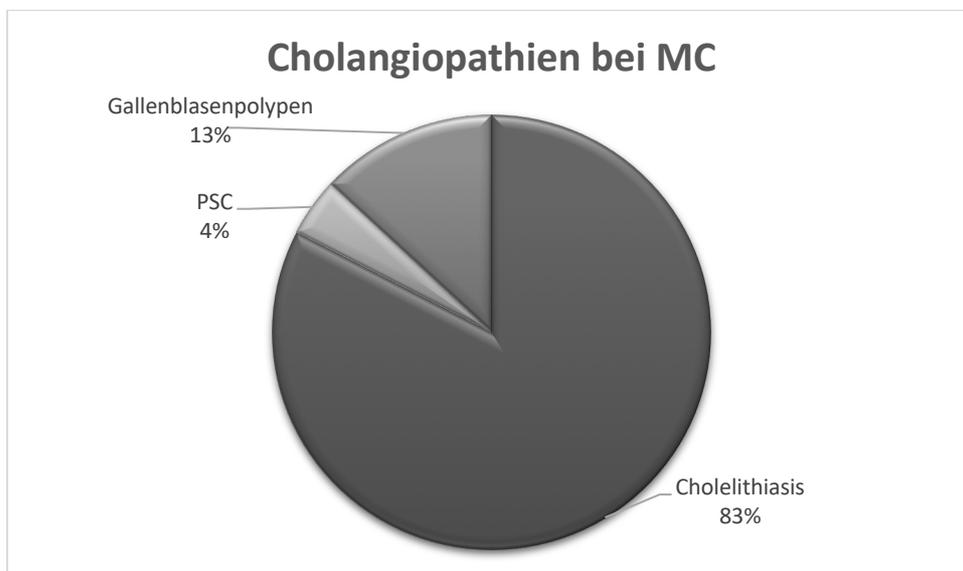


Abbildung 18: Verteilung von Cholangiopathien bei Morbus Crohn

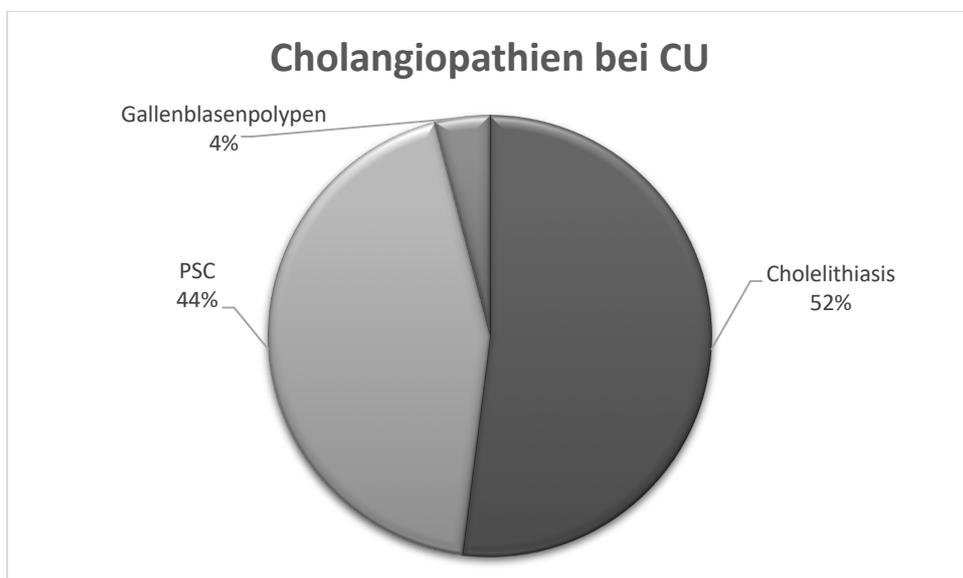


Abbildung 19: Verteilung von Cholangiopathien bei Colitis ulcerosa

Bezogen auf die allgemeinen Risikofaktoren sind 15 Patienten weiblich und 18 männlich. Das Alter der CED Gruppe lag bei der Datenerhebung im Mittel bei 52 Jahren. Der BMI lag in der zusammengefassten CED Gruppe im Mittel bei 23,97

kg/m<sup>2</sup>.

Bezugnehmend auf den Befall ist bei 19 Patienten mit einem Morbus Crohn und gleichzeitig vorliegender Cholelithiasis ein Befall des terminalen Ileums bei 79% der Patienten (n=15). Zusätzlich zeigen von den 87 Patienten mit Morbus Crohn und einem Befall des terminalen Ileums 17% (n=15) eine Cholelithiasis. In Bezug auf den Befall der Colitis ulcerosa haben von den 13 Patienten mit einer Cholelithiasis 69% (n=9) eine Pancolitis und davon 1 Patient zusätzlich eine back-wash Ileitis.

Die Gallenblasenpolypen zeigen sich mit insgesamt 2,8% (n=6) der Patienten mit einer CED selten. Im Detail liegen bei 5 Patienten (4,3%) mit einem Morbus Crohn und bei 1 Patient (1%) mit einer Colitis ulcerosa Gallenblasenpolypen vor. Ein signifikanter Unterschied zeigt sich hier jedoch ebenfalls nicht (p-Wert= 0,134). In der Gruppe des RDS gibt es 1 Patientin (6%), bei der Gallenblasenpolypen beschrieben wurden, gleichzeitig liegt eine Cholelithiasis vor. Das Geschlecht ist mit 5 weiblichen zu 2 männlichen Patienten bei allen Patienten (CED und RDS zusammengefasst) zugunsten der Frauen verteilt. Kolonpolypen zeigten sich bei keinem der 6 Patienten mit den Gallenblasenpolypen.

Bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) stellen sich deutliche Unterschiede in den Gruppen dar. Insgesamt sind bei 12 Patienten (5,5%) der CED Patienten eine PSC nachweisbar. So zeigt sich in dem Patientenkollektiv mit einer Colitis ulcerosa bei insgesamt 11 Patienten (10,8%) und bei den Patienten mit Morbus Crohn lediglich 1 Patient (0,9%) eine simultane PSC. Dieser Unterscheid war höchstsignifikant (p- Wert = 0,001). Das Geschlechterverhältnis zeigte mit 75% deutlich mehr betroffenen Männer (n=9) als Frauen (n=3). Das Ausbreitungsmuster der CED wies bei 9 Patienten (75%) eine Pancolitis nach.

#### **4.1.4 Merkmale der Patienten mit Colitis ulcerosa und PSC**

Von den 11 Patienten mit einer Colitis ulcerosa und PSC sind lediglich 27% (n=3) weiblich und 73% (n=8) männlich. Es handelt sich bei 10 von den 11 Patienten um eine large- und lediglich bei einem Patienten um eine histologisch gesicherte small-duct-PSC.

Bezugnehmend auf den Befall der Colitis ulcerosa bei gleichzeitig vorliegender PSC sind bei 1 Patienten eine Proktitis und bei 2 Patienten eine Linksseitencolitis

vorhanden. Bei der Mehrheit 73% (n=8) ist der komplette Darm (=Pancolitis) betroffen. Diese Ausprägung gibt mittels binärer logistischer Regression Hinweise auf eine Begünstigung der Ausbildung der PSC bei einer Pancolitis ulcerosa. Es zeigt sich bei der Berechnung der Colitis ulcerosa mit dem Befall einer Pancolitis und dem Vorliegen einer PSC ein B Exp von 1,82, was auf einen positiven Einfluss des Befalls des Darms auf das Vorliegen einer PSC bedeutet.

### 4.1.5 Befallsmuster

Das Befallsmuster in dem Kollektiv des Morbus Crohn ist aufgrund der multilokulären Ausprägung schwierig einzugrenzen. Insgesamt dominiert mit 73% (n=85) ein Befall im terminalen Ileum. Nachfolgend ist das Rektum mit 25% (n=30) und eine Pancolitis bei 25 Patienten (21,6%) vorhanden. Eine Manifestation im oberen Gastrointestinaltrakt (Magen, Duodenum) ist mit 10% (n=12) eher selten.

Bei der Colitis ulcerosa ist die Pancolitis mit 57% (n=58) am häufigsten vorhanden. Hiervon weisen zusätzlich 4 Patienten (7%) eine backwash- Ileitis auf. Nachfolgend zeigen sich bei 37% (n=38) eine Linksseitencolitis und bei nur 5% (n=5) eine isolierte Proktitis (Rektum und Anus zusammengefasst). Ein Patient war seit der Vorstellung in der Ambulanz in Remission, sodass eine Ausprägung der Erkrankung nicht aufgezeigt werden kann.

### 4.1.6 Laborchemischen Parameter

Die erhobenen laborchemischen Parameter sind in Transaminasen (GOT, GPT) und Cholestasewerte (AP, gGT, Bilirubin) aufgeteilt.

Bei den Patienten mit Morbus Crohn zeigen insgesamt 13 Patienten (11,2%) erhöhte Transaminasen. Im Detail sind bei 9,5 % (n=11) erhöhte GPT und 6 Patienten (5,2%) pathologische GOT Werte zu verzeichnen. Die Gruppe mit Colitis ulcerosa hat 14 Patienten (13,7%) mit GPT und 8 Patienten (7,8%) mit GOT Erhöhungen. Insgesamt werden 15 Patienten (14,7%) mit erhöhten Transaminasen gezählt.

Bei den CED Patienten insgesamt sind insgesamt 25 Patienten (=11,5%) mit erhöhten GPT- und 14 Patienten (6%) mit erhöhten GOT- Werten (> 50 U/) vorhanden. Von den insgesamt 39 betroffenen haben 11 Patienten eine kombinierte

## 4 Ergebnisse

---

GOT und GPT Erhöhungen, sodass zusammengefasst 28 Patienten (12,8%) der CED Patienten eine pathologische Transaminasenerhöhung aufweisen. In der Gruppe der Patienten mit Reizdarm sind zwei Patienten (11%) mit erhöhter GPT und keiner mit pathologischer GOT vorhanden.

Bei den Cholestaseparameter weisen aus der CED Gruppe 28 Patienten (12,8%) einen erhöhten gGT- und 34 Patienten (16%) erhöhte AP Werte auf. Das Bilirubin lag bei 11% (n=23) im pathologischen Bereich. Isolierte Hyperbilirubinämien waren bei 16 Patienten nachzuweisen. Aufgrund der unklaren Ätiologie der Hyperbilirubinämie ist eine gesonderte Aufstellung gegebenenfalls sinnvoll.

Zusammengefasst weisen somit 32% (n=69) des Patientenkollektivs der CED erhöhte Cholestasewerte auf, ohne die Patienten mit isolierter Hyperbilirubinämie sind es 27% (n=53).

Im Detail sind somit in der Gruppe des Morbus Crohn 16 Patienten (13,8%) mit erhöhten gGT und 12 Patienten (10,3%) mit pathologischen AP Werten aufgelistet. Abzüglich der Patienten, die beide erhöhten Laborwerte aufweisen (n=6=), zeigen 22 Patienten (19%) pathologische Cholestasewerte. Die Colitis ulcerosa schließt sich mit insgesamt 12 Patienten (11,8%) mit erhöhter gGT und 22 Patienten (21,6%) mit über der Norm liegenden AP Werte an. Zusammengefasst leiden -aufgrund der 7 Patienten mit beiden Cholestasewerterhöhungen- insgesamt 27 Patienten (26,5%) an einem cholestatischem Labor.

Pathologische Werte	Erkrankung			
	MC	CU	CED (MC+CU)	RDS
GPT	11	14	25	2
GOT	6	8	14	0
Transaminasen	13	15	28	2
AP	12	22	34	3
gGT	16	12	28	2
Bilirubin	13	10	23	4
Cholestase	22	27	69	6

Tabelle 6: Summe der Patienten (n) mit pathologischen Laborwerten in den Krankheitsgruppen

Zusammenfassend sind mehr Patienten mit erhöhten Transaminasen- und Cholestasewerten in der Erkrankungsgruppe der Colitis ulcerosa als bei den Patienten mit Morbus Crohn.

In dem Reizdarmkollektiv lassen sich 2 Patienten mit erhöhter gGT und jeweils 3 Patienten mit pathologischen Werten für AP und Bilirubin herausfiltern. Unter Ausschluss der Überschneidungen sind insgesamt 6 der 18 Patienten, das zumindest 33,3% ausmacht, von erhöhten Cholestaseparametern betroffen. Auch hier sind 2 Patienten mit isolierter Hyperbilirubinämie ohne geklärte Ätiologie, sodass insgesamt 4 der 18 Patienten (=22,2%) weiterhin Cholestasewerte aufzeigen.

### 4.1.7 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie wurde zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfasst, vorherige medikamentöse Therapien und Nebenwirkungen wurden nicht beachtet.

In der Gruppe des Morbus Crohn kommen primär Steroide zum Einsatz. So werden in den erhobene Daten 58% (n=67) der Patienten mit cortisonhaltigen Präparaten behandelt. Das Mesalazin folgt bei 52,6% (n=61) Patienten, wobei 40 Patienten mit Mesalazin und Steroiden behandelt wird, sodass sich hier Überschneidungen zeigen. Unter den immunsuppressiven Therapeutika kommen die Thiopurine (Azathioprin, 6-Mercaptopurin) mit 46,6% (n=54) am meisten zum Einsatz, gefolgt von Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper zu 32% (n=37). Auch hier sind bei der Datenerhebung zusätzlich zum Azathioprin Steroide bei 28 Patienten und Mesalazin bei 25 Patienten in der Medikation. Die Calcineurininhibitoren sowie Methotrexat spielen eine untergeordnete Rolle, bei jeweils nur 1 behandeltem Patienten. Die Colitis ulcerosa zeigt überwiegend den Einsatz von Mesalazin. So haben 94,1% (n=96) Patienten Mesalazin in der Medikation. Die Steroide folgen mit 50% (n=51) Patienten, wovon 49 Patienten ebenfalls mit Mesalazin behandelt wurden. Die immunsuppressive Therapie mittels Thiopurinen kam bei 40,2% (n=41) zum Einsatz. Eine zusätzliche Therapie mit Steroiden war bei 19 Patienten zu verzeichnen, das Mesalazin war bei 38 Patienten zusätzlich aufgeführt. Der Einsatz von Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper war bei 19 Patienten (18,6%) zu verzeichnen, die Calcineurininhibitoren hatten eine untergeordnete Rolle mit 2,9% (n=3). Der Vervollständigung halber waren bei 2 Patienten mit einer CU Mycophenolat in der Medikation zu finden. Das Reizdarmsyndrom wird durch andere Medikamente behandelt. Das Mebeverin wurde bei 7 Patienten (39%) eingesetzt, weitere

Medikamente wie Macrogol, Iberogast, E.coli/mutaflor und Loperamid sind vereinzelt und symptombezogen aufgeführt.

**Vorerst zusammenfassend zeigt sich eine Häufung der Cholelithiasis, Gallenblasenpolypen und benignen Leberräumforderungen beim Morbus Crohn und eine Häufung der PSC bei der Colitis ulcerosa. Eine Koinzidenz der Gallenblasenpolypen mit Kolonpolypen besteht in den vorhandenen Daten nicht. Das Verteilungsmuster der PSC (meist large-duct PSC) bei der Colitis ulcerosa ist überwiegend bei der Pancolitis vorhanden.**

## **5 Diskussion**

### **5.1 Datenerhebung**

Zu bemerken ist, dass es sich bei der retrospektiven Datenerhebung um ein Querschnittsdesign handelt, da die Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt erhoben worden sind. Eine Verfolgung des prä- oder postpunctum Verlauf wurde nicht berücksichtigt. Zusätzlich wurden Daten aus einer Klinik im Ruhrgebiet erfasst, sodass eine gewisse demographische Komponente zu berücksichtigen ist. Da das Universitätsklinikum Essen ein Zentrum zur Lebertransplantation beinhaltet und somit komplexe Krankheitsbilder mit dem Schwerpunkt des Leber- und Gallengangsystems betreut werden, ist ein Bias zugunsten einer höheren Prävalenz von Hepato-/Cholangiopathien nicht auszuschließen. Zur Auswertung wurden drei Gruppen an Darmerkrankungen ausgewählt: die Colitis ulcerosa, der Morbus Crohn und das Reizdarmsyndrom. Die ersten beiden kann man zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen zusammenfassen und stellen mit insgesamt 218 Patienten eine deutlich größere Gruppe als das Kollektiv mit dem Reizdarmsyndrom dar. Diese zeigt lediglich eine Patientenanzahl von 18 auf, sodass ein Vergleich der Gruppen Zurückhaltung erfordert. Dennoch können erhobene Merkmale aufgezeigt und gegebenenfalls verglichen werden.

### **5.2 Demographische Daten**

#### **5.2.1 Geschlechterverteilung**

Es wurden 52 männliche und 64 weibliche Patienten mit einem Morbus Crohn und 54 männliche und 48 weibliche Patienten mit einer Colitis ulcerosa untersucht. In Bezug auf die Geschlechterverteilung zeigen sich bei den CED-Patienten insgesamt mit 106 männlichen und 112 weiblichen Patienten nahezu ausgeglichene Daten von Männern und Frauen ohne signifikante Unterschiede ( $p=0,145$ ). Dieses ist mit aktuellem Wissenstand vergleichbar.

In die Gruppe mit der Erkrankung des Reizdarmsyndroms konnten lediglich 7 männliche und 11 weibliche Patienten eingeschlossen werden. Trotz der im

Vergleich zu der Gruppengröße der CED Patienten kann eine 61%ige Verteilung zugunsten des weiblichen Geschlechts herausgearbeitet werden. Dieses korreliert mit den bisherigen Daten, dass das Vorkommen des Reizdarmsyndroms bei weiblichen Personen überwiegt. Es werden sogar Verhältnisse bis 2:1 zugunsten der Frauen beschrieben (Minocha et al, 2006).

### 5.2.2 Altersverteilung

Bei der Erstdiagnose einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung sind die Patienten mit einer CU oder eines MC in den hier erhobenen Daten zwischen 4 und 64 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter liegt in beiden Gruppen unabhängig voneinander um das 29. Lebensjahr. Es fallen in der graphischen Darstellung Altersgipfel auf, die zeigen, dass > 50% der Patienten vor dem 30. Lebensjahr an einer CED erkranken und eine Manifestation des Morbus Crohn ab dem 60. Lebensjahr erneut zunimmt. Dieses wird in den bisherigen Daten ebenfalls dargestellt (Kaplan et al, 2017), sodass von einer repräsentativen Gruppe auszugehen ist.

Bei den Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ist die bisherige Epidemiologie, Inzidenz und Prävalenz als sehr variabel beschrieben (Spiller et al, 2007). In den oben aufgeführten Ergebnissen zeigt sich in der Gruppe ein mittleres Alter bei Erstdiagnose von 30 Jahren. Es könnte ein Hinweis auf eine Verteilung in der Gesellschaft zugunsten der jüngeren Patienten sein, was die Diagnosestellung in Bezug auf das Alter der CED nicht leichter macht, aber als vergleichend gelten könnte. Dennoch ist es eine sehr kleine Patientengruppe (n=18) und die Spannbreite des Alters sehr groß (19-59 Jahren).

Zusammenfassend sind die demographischen Daten der Patienten mit einer CED wie das Alter bei der Datenerhebung, die Geschlechterverteilung und das Alter bei Erstdiagnose eines Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa mit den bisherigen Daten vergleichbar.

### 5.2.3 BMI-Verteilung und Krankheitsdauer

In Bezug auf den BMI zeigt sich ein ähnliches Verteilungsmuster in den drei Gruppen. Die durchschnittlichen Werte von 24,69 kg/m<sup>2</sup> bei Patienten mit einer

Colitis ulcerosa, 23,95 kg/m<sup>2</sup> mit einem Morbus Crohn und 23,36 kg/m<sup>2</sup> mit einem RDS beschreibt nach WHO ein Normalgewicht. Die bisherigen Daten zu dem BMI bei Patienten mit einer CED zeigen zumindest bei Erstdiagnose das Vorliegen von Mangelernährung und Untergewicht (Geerling B. J. et al., 2000). Außerdem wird ein schlechteres Therapieansprechen und Verschlechterung der Lebensqualität unter einer Malnutrition beschrieben (Kyle U.G. et al. 2003). Es ist denkbar, dass der Zeitpunkt der hiesigen Datenerhebung der Grund für die Ergebnisse des ausgeglichenen BMI in den CED Gruppen ist. Die Erkrankungsdauer von der Erstdiagnose bis zu der Datenerhebung zeigte einen Mittelwert in der Gruppe des Morbus Crohn von 13,33 Jahren, bei den Patienten mit einer Colitis ulcerosa waren es im Durchschnitt 12,38 Jahre. In dieser Zeit wurden die Patienten bereits dauerhaft betreut und behandelt, sodass vermeintliche Malnutritionen und Untergewicht nicht mehr im Fokus stehen wie es bei der Erstdiagnose der Fall zu sein scheint.

### **5.3 Hepatopathien**

Die Veränderungen in der Leber im Allgemeinen (Hepatopathien) zeigen sich in der zusammengefassten CED Gruppe in 44% der Fälle, das 95 Patienten entspricht. Es handelt sich somit um ein häufiges zusätzliches Erkrankungsbild, das einer näheren Betrachtung bedarf. In der Reizdarmgruppe sind es lediglich 2 Patienten, die eine Erkrankung der Leber aufweisen, sodass es vernachlässigbar erscheint. Bei der kleinen Gruppe von 18 Patienten macht dieses dennoch 11% aus, sodass auch hier eine Begutachtung erfolgt.

#### **5.3.1 Steatosis hepatis**

Führend zeigt sich in dieser Datenerhebung unter den Hepatopathien die Steatosis hepatis. Es werden 33,5% der Patienten mit einer CED und gleichzeitigem Vorliegen einer Steatose in den hier erhobenen Daten aufgeführt. Das Vorliegen einer Steatose beim Reizdarmsyndrom liegt mit 11% (n=2) deutlich unter den Ergebnissen der CED. In den bisherigen Daten wird von einer 25%igen Ausbreitung einer Fettlebererkrankung in der westlichen Welt ausgegangen (Roeb, Steffen et al.

2015). Es scheint dementsprechend bei Patienten mit einer CED häufiger zu einer Steatosis zu kommen.

In der Literatur wird ebenfalls ein Zusammenhang der CED mit der nichtalkoholischen Steatosis hepatis (NASH) beschrieben, die meistens einen gutartigen Verlauf hat. Bei fortbestehender Entzündung kann es jedoch zu schweren Leberschädigungen bis zum Leberversagen kommen (Canbay et al., 2006), sodass hier besondere Vorsicht geboten ist.

Die bisherige Prävalenz der Koexistenz der NASH mit CED wird mit 6,2-40% beschrieben (Restellini et al. 2016). Bei der Colitis ulcerosa sei die Prävalenz mit 23%, beim Morbus Crohn mit 39,5% an einer Steatosis erkrankt zu sein, angegeben (Gizard et al., 2014), sodass sich eine Häufung bei den Patienten mit einem Morbus Crohn erkennen lässt. Dieses spiegelt sich in meiner Datenerhebung ebenfalls wieder. Mit 35,3% (n=41) der Patienten mit einem Morbus Crohn und dem Vorliegen einer Steatose liegt eine Mehrheit zu den Patienten mit einer Colitis ulcerosa und einer Steatose, die 30,4% (n=31) Patienten ausmachen, vor. Dieses kann krankheitsspezifisch auf die chronische Entzündung und den Zellstress zurückzuführen sein, jedoch auch mit den Nebenerkrankungen, dem Lebensstil (BMI), der genetischen Komponente und dem Alter vergesellschaftet sein. Weiter zu überlegen ist ob die medikamentöse Therapie bei den CED Patienten z.B. mit Steroiden, ein Einfluss auf die Pathogenese einer Steatose hat.

In den hier erhobene Ergebnissen zeigte sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem erhöhten BMI und einer Steatose. So waren von den 42 Patienten (36,2%) der Morbus Crohn-Gruppe mit vorliegender Steatose insgesamt 48% (n=20) präadipös, jedoch zeigten von den insgesamt 43 Patienten (26,5%) mit einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup> eine Steatose. Zusätzlich zeigten die 2 Patienten mit einem RDS und einer Steatose einen normalen BMI (21,97 kg/m<sup>2</sup> und 24,2 kg/m<sup>2</sup>) und im Gegenzug dazu hatte von den 5 Patienten mit einem BMI >25 kg/m<sup>2</sup> keiner eine beschriebene Steatose.

Das Alter als Risikofaktor für die Ausbildung einer Steatose ist unabhängig von einer CED beschrieben und deutet auf ein Erkrankungsalter zwischen dem 40. und 60. Lebensjahr hin (Younossi Z.M. et al., 2016). In den hier erhobenen Daten zeigten die Ergebnisse, dass das durchschnittliche Alter der Patienten mit einer CED und

Steatose bei 47,9 Jahren lagen und damit im Durchschnitt 8,66 Jahre älter waren als das Kollektiv ohne Vorliegen einer Fettlebererkrankung. In der Gruppe der Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ist das durchschnittliche Alter ohne eine Steatose bei 33 Jahren und bei gleichzeitigem Vorliegen einer Fettleber um 10 Jahre älter. Daraus kann der Schluss gezogen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen dem Alter und der Entwicklung einer Steatosis hepatis - mit oder ohne CED- gibt.

Es ist somit wahrscheinlich, dass auch andere Faktoren eine Rolle spielen. Gegebenenfalls ist die Dauer der CED ein Prädiktor für eine NAFLD Entwicklung durch die chronische Entzündung, die hepatotoxischen Medikamente (z.B. Amiodaron, Tamoxifen, Glukokortikoide), zusammengefasst den oxidativen Stress der Zellen (Restellini, Chazouillères et al. 2016).

Die Erkrankungsdauer in unserem Datenkollektiv des Morbus Crohns und einer Steatosis hepatis lag bei einem Mittelwert von 15,24 Jahren. Ohne eine nachweisliche Steatose bei den Patienten mit Morbus Crohn ist der Mittelwert der Krankheitsdauer bei 12,24 in Jahren. Die Colitis ulcerosa zeigt eine mittlere Krankheitsdauer von 11,08 Jahren ohne das Bild der Steatose auf. Mit der Fettlebererkrankung und einer CU zeigt sich in den erhobene Daten ein Mittelwert von 15,34 Jahren.

Zusammengefasst zeigen sich somit in beiden Gruppen der Patienten mit einer CED und dem Vorliegen einer Steatose eine längere Krankheitsdauer (15,28 Jahre vs. 11,67 Jahre), die auf einen Zusammenhang schließen könnten.

Inwieweit die Medikation einen Einfluss auf die Ausbildung einer Steatosis hat, ist ebenfalls zu untersuchen. Es wird beschrieben, dass z.B. Glukokortikoide und Methotrexat eine Fettlebererkrankung induzieren können (Restellini, Chazouillères et al. 2016). Die cortisonhaltigen Medikamente sind aus der Therapie der CED nicht wegzudenken und werden dementsprechend häufig (insbesondere zur Remissionsinduktion) eingesetzt (Truelove et al., 1959) (Seow et al., 2008). Die Patienten mit einem Morbus Crohn und gleichzeitigem Vorliegen einer Steatose wurden zu 66,6% (n=28) mit Steroiden behandelt, jedoch zeigten umgekehrt nur 41,7% (n=28) der Patienten, die mit einem Steroid behandelt wurden, eine Steatose. Bei dem Kollektiv der Colitis ulcerosa haben 45% der Patienten mit einer

Steatose ein Glukokortikoid erhalten, umgekehrt zeigten 27% der steroidbehandelten CU Patienten eine Steatose.

Inwiefern hier ein Zusammenhang besteht ist aufgrund verschiedener Faktoren nicht eindeutig zu sagen. Die Medikation selber schließt die unterschiedlichen Darreichungsformen (orales, topisches und systemisches (i.v.)) des Cortisons ein und unterscheidet nicht im Detail. Die Dosis, die der jeweilige Patient erhalten hat war ebenfalls kein Teil unserer Datenerhebung. Über die Dauer und Nachweisbarkeit der Einnahme ist ebenfalls nichts bekannt. Es ist durchaus vorstellbar, dass es einen Zusammenhang zu der Medikation mit Steroiden und gleichzeitigen Entwicklung einer Steatosis gibt, doch ist es anhand dieser erhobene Zahlen nicht möglich die These zu unterstützen oder zu widerlegen.

### 5.3.2 Benigne Leberräumforderungen

Die benignen Leberräumforderungen zeigen sich in den erhobenen Daten bei beiden CED-Gruppen zusammengefasst in 15% der Fälle und in ähnlich häufiger Ausprägung ohne einen signifikanten Unterschied ( $p=0,193$ ). Es kann somit keine Aussage darüber getroffen werden, ob es eine Korrelation zu dem Erkrankungsbild des Morbus Crohn oder einer Colitis ulcerosa gibt.

Die Leberzysten stellen die häufigsten benignen Leberräumforderungen in der Bevölkerung dar. Je nach bildgebenden Verfahren werden sie in 2,5% (Abdomenultraschall) (Gaines et al., 1989) bis 18% (CT und MRT) (Carrim et al., 2003) entdeckt. Hinweise auf eine Korrelation mit einer CED ist bisher nicht bekannt, es wurde lediglich eine Studie zu Patientinnen mit Ovarialzysten durchgeführt (Rothe Nissen et al., 1988). Die von uns erhobenen Daten trennen nicht zwischen den verschiedenen Diagnosen der benignen Leberräumforderungen, doch ist die Ausprägung von 15% insgesamt mit den bekannten Daten zu vergleichen.

Interessanterweise sind in der Gruppe der Reizdarmpatienten keine benignen Leberräumforderungen zu verzeichnen. Dieses kann aufgrund der niedrigen Inzidenz und kleinen Gruppenszahl zu werten oder doch ein Hinweis auf den Zusammenhang mit einer CED sein.

### 5.3.3 Leberzirrhose

Die Leberzirrhose zeigt sich in den hier erhobenen Daten bei 2 Patienten mit einer Colitis ulcerosa und 1 Patient mit einem Morbus Crohn. In dem Kollektiv mit dem Reizdarmsyndrom gab es keinen Nachweis einer Leberzirrhose. Zusammengefasst sind somit 3 Patienten (1,4%) der Patienten mit einer CED in den erhobenen Daten von einer Leberzirrhose betroffen. Bisher zeigen die bekannten Daten keinen größeren Zusammenhang einer Leberzirrhose mit einer CED (Uko et al., 2012), dass durch die hier erhobenen Daten bestätigt werden kann. Ein Zusammenhang der PSC mit der Entwicklung in eine Leberzirrhose ist jedoch beschrieben (Lee et al., 1995). In der genaueren Betrachtung meiner Ergebnisse, weisen die beiden Patienten mit der Colitis ulcerosa und der Leberzirrhose in beiden Fällen eine PSC auf. Dieses kann ein Zusammenhang darstellen. Bei dem Patienten mit dem Morbus Crohn ist eine AIH und PBC beschrieben, sodass sich hier ebenfalls eine Korrelation herleiten lassen könnte.

### 5.3.4 Autoimmunhepatitis

Das Vorhandensein einer Autoimmunhepatitis zeigt sich in den hier erhobenen Daten bei 7 (3,2%) Patienten mit einer CED. Im Detail weisen 3 Patienten (2,6%) in Vergesellschaftung mit einem Morbus Crohn und 4 Patienten (3,9%) in dem Kollektiv der Colitis ulcerosa die Lebererkrankung auf. Ein signifikanter Unterschied resultiert hieraus nicht ( $p=0,577$ ).

In der Literatur wird eine Ausbildung der AIH zugunsten der Frauen beschrieben (Strassburg et al., 2009). In den von uns erhobenen Daten sind 4 der 7 Patienten weiblich, sodass sich zumindest ein Trend zugunsten des weiblichen Geschlechts erkennen lässt. In der Gruppe der Reizdarmpatienten zeigten sich keine Patienten mit einer beschriebenen AIH, das wiederum auf die Gruppengröße bei niedriger Inzidenz der Erkrankung zurückzuführen sein könnte.

Es wird eine Vergesellschaftung der AIH mit der CU von 1,4% (Teufel et al., 2010) bis zu 16% (Perdigoto et al., 1992) beschrieben. Zusätzlich liegt die Inzidenz ein Overlap Syndrom zu entwickeln, d.h., dass ein Patient mit diagnostizierter Colitis ulcerosa mit PSC zusätzlich eine AIH entwickelt, bei 6-11% (DeFilippis et al., 2015).

In den hier erhobenen Daten weisen insgesamt 3,9% (n=4) der Patienten mit CU eine AIH auf, dass mit den bisherigen Daten vergleichbar ist. Zusätzlich weist ein Patient des CU Kollektivs und bestehender AIH bei zusätzlich nachweislicher PSC tatsächlich ein Overlapsyndrom auf. Es kann somit eine Vergesellschaftung der AIH bei Patienten mit einer CED bestätigt werden.

In seltenen Fällen kann auch in Zusammenhang mit einer Colitis ulcerosa ein Overlap Syndrom der AIH zur PBC vorliegen (Restellini et al., 2016). In meine Daten zeigt sich lediglich 1 Patient mit einer PBC, der jedoch aus der Gruppe des Morbus Crohn kommt. Dieser weist ebenfalls eine AIH und zusätzlich bereits eine Leberzirrhose auf. Ich beurteile dieses Ergebnis als Hinweis auf die Komplexität der Hepatopathien in Vergesellschaftung mit dem chronisch entzündlichen Darmerkrankungen und würde weitere Untersuchung empfehlen, um stärkere Daten erzielen zu können.

Bei der Therapie der CED mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper, insbesondere Infliximab, wurde in 11 Fällen eine medikamenteninduzierte AIH beschrieben (DeFilippis et al., 2015). In meinen Daten sind 3 von den insgesamt 7 Patienten mit einer CED und AIH mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper behandelt worden. Über die Dauer und Spezifität des Medikamentes kann leider keine Aussage getroffen werden, sodass eine Kasuistik reine Spekulation wäre.

### **5.3.5 Drug-induced liver injury**

Eine drug-induced liver injury zeigt sich mit 2,3% (n=5) der Patienten mit CED in den erhobenen Daten selten. Einen signifikanten Unterscheid gibt es zwischen den Gruppen nicht (p-Wert=0,549). Bezüglich der medikamentösen Therapie erhalten vier Patienten Steroide, wovon zwei Patienten zusätzlich mit Mesalazin eingestellt sind. Dieses Ergebnis unterstützt die bisherige Annahme der hepatotoxischen Komponente des Steroids in Kombination statt in einer Monotherapie (Restellini et al., 2016) und der Neigung des Mesalazin zur Transaminasenerhöhung (Hirten et al., 2015). Weiterhin wird beschrieben, dass die Kombination eines Steroids mit Azathioprin eine stärkere Hepatotoxizität hat (Hirten et al., 2015) und erhöhte Transaminasen in bis zu 50% vorliegen (Wieser et al., 2013). In den von mir erhobenen Daten hat zumindest keiner der Patienten unter Therapie mit Azathioprin

eine DILI beschrieben.

Weitere zwei Patienten werden mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper behandelt. Gegenübergestellt werden jedoch insgesamt 21 Patienten mit einem Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper therapiert, wovon nur 1 Patient eine DILI diagnostiziert hat. Die hiesigen Daten bestätigen somit die Annahme, dass das hepatotoxische Nebenwirkungsprofil keinen Stellenwert in der Therapie mit Anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper hat (Wieser et al., 2013). Bei den Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ist in unseren Daten kein DILI aufgeführt. Dieses kann auf die mangelnde toxische Komponente der o.g. Medikamente zurückzuführen, aber auch der kleine Patientengruppe ursächlich sein. Eine Bewertung der medikamentösen Therapie ist schwierig, da lediglich auf das Krankheitsbild bezogene Therapien in meiner Studie erfasst wurden. Weitere Medikamente oder Nahrungsergänzungsmittel, die einen Einfluss haben könnten, wurden nicht mit einbezogen und können dementsprechend nicht beurteilt werden. Dass die Dauer der Einnahme eines Medikaments die Lebertoxizität provoziert ist in der Literatur beschrieben (Chabner et al., 2011), kann ich jedoch ebenfalls nicht eindeutig bestätigen, da die Zeiträume der Einnahme nicht erfasst wurden.

### **5.4 Cholangiopathien**

Insgesamt können in den hier erhobenen Daten bei 18% der Patienten mit einer CED (n=39) eine Pathologie im biliären System nachgewiesen werden. Bei 23 Patienten (19,8%) mit Morbus Crohn und 16 Patienten (15,7%) mit einer Colitis ulcerosa wurden Veränderungen im Gallensystem gefunden. Eine Signifikanz erreichen diese Zahlen nicht ( $p=0,505$ ), sodass von ähnlicher Bedeutung des Vorhandenseins einer Cholangiopathie in Vergesellschaftung mit einer CED auszugehen sein könnte. In der Gruppe Reizdarmsyndrom ist ein Patient mit einer Cholelithiasis, die die führende Rolle der gesamten Cholangiopathien hat.

#### **5.4.1 Cholelithiasis**

Die Ausprägung der Cholelithiasis ist mit 16,38% (n=19) bei den Patienten mit einem Morbus Crohn und 12,75% (n=13) bei den Patienten mit einer Colitis ulcerosa

die häufigste Ausprägung in der Gruppe der Cholangiopathien. Dieses kann krankheitsspezifische, aber auch -unspezifische Ursachen haben.

Die führende Rolle ist gegebenenfalls auf die bereits oben genannten Ursachen, zusammengefasst in der 6F-Regel zurückzuführen. Die bekannte Prävalenz der Gallenblasensteine in der allgemeinen Bevölkerung von bis zu 13,7% (Kratzer et al., 1995) wird in meinen Daten der CED Patienten mit bis zu 16,38 % übertroffen. Dieses bestätigt die Annahme, dass sich eine Cholelithiasis bei CED Patienten häufiger ausbildet (Gizard et al., 2014). Die Behauptung, dass eine höhere Ausprägung der Lithiasis beim M. Crohn als bei der Colitis ulcerosa vorliegt (Venkatesh et al., 2011), lässt in meinen Daten in absoluten Zahlen darstellen, erreicht jedoch keine Signifikanz ( $p=0,449$ ).

Zusätzlich ist ein Zusammenhang der Ausbildung von Gallensteinen mit dem Befall des Morbus Crohn bereits dargestellt worden (Restellini et al., 2016). Von den in meinen Daten insgesamt 19 Patienten mit einem Morbus Crohn und gleichzeitig vorliegender Cholelithiasis liegt bei 79% der Patienten ( $n=15$ ) ein Befall des terminalen Ileums vor. Zusätzlich zeigen von den 87 Patienten mit Morbus Crohn und einem Befall des terminalen Ileums 17% ( $n=15$ ) eine Lithiasis. Bisher wird beschrieben, dass Patienten mit Befall des terminalen Ileums (Ileitis oder Z.n. Ileozökalresektion) in bis zu 34% Gallensteine aufweisen. Die Pathogenese wird durch die Unterbrechung der Gallensäureabsorption und dem einhergehenden erhöhten Cholesterin im enterohepatischen Umlauf mit Entstehung von Gallensteinen erklärt (Restellini et al., 2016). Diese These kann ich mit meinen erhobenen Daten bestätigen.

In Bezug auf den Befall der Colitis ulcerosa haben von den 13 Patienten (12,74%) mit einer Cholelithiasis 69% ( $n=9$ ) eine Pancolitis und davon 1 Patient zusätzlich eine back-wash Ileitis, sodass ein erhöhtes Risiko erkennbar ist. Bisher zeigen sich kontroverse Daten bezüglich der Ausbildung von einer Cholelithiasis und dem Befall der Colitis ulcerosa (Lorusso et al., 1990) (Jeong et al., 2017).

In meinen Ergebnissen kann die Annahme erhärtet werden, dass die Pancolitis zumindest ein Risikofaktor für die Ausbildung einer Cholelithiasis darstellt.

Der BMI als unabhängiger Risikofaktor zeigte zumindest in Zusammenhang mit meinen Daten bei einem Mittelwert der CED Gruppe von 23,97 kg/m<sup>2</sup> zumindest zum Datenerhebungszeitpunkt keinen Hinweis auf eine Korrelation mit der Ausbildung einer Cholelithiasis. Ein ähnliches Ergebnis ist in der Literatur ebenfalls beschrieben (Jeong et al., 2017).

Der Einfluss weiterer Risikofaktoren wie die Geschlechter- und Altersverteilung könnte bei der Ausbildung einer Cholelithiasis eine zusätzliche Rolle spielen. In meinen erhobene Daten sind bezogen auf die allgemeinen Risikofaktoren 15 Patienten weiblich und 17 männlich. Daraus resultiert die Annahme, dass das Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor in Vergesellschaftung mit einer CED nicht unbedingt zu werten ist. Dieses bestätigt zumindest eine bereits vorhandene Fallstudie (Jeong et al., 2017). Das durchschnittlicher Alter der CED Gruppe lag bei der Datenerhebung im Mittel bei 52 Jahren, was der Annahme als unabhängiger Risikofaktor für die Ausbildung einer Lithiasis (Kratzer et al., 1995) bestätigt. Jedoch wurde in den erhobenen Daten nicht herausgearbeitet wann die Diagnose der Cholelithiasis gestellt wurde und welches Alter der Patient zu dem Zeitpunkt hatte. Der BMI lag ebenfalls im Normbereich mit einem Mittelwert von 23,97 kg/m<sup>2</sup>, sodass sich hier ebenfalls keine Hinweise auf den Zusammenhang eines erhöhten BMI und der Erkrankung einer Cholelithiasis erschließen lässt.

Vorerst zusammengefasst lässt sich ein Zusammenhang zwischen einer CED und einer Cholelithiasis eindeutig erkennen. Ob unabhängige Risikofaktoren, wie das Geschlecht, das Alter und der BMI eine zusätzliche Rolle spielen, ist fraglich. Es gibt jedoch Hinweise, dass der Befall der CED die Ausbildung einer Cholelithiasis begünstigt.

### **5.4.2 Gallenblasenpolypen**

Die Gallenblasenpolypen scheinen mit insgesamt 2,8% in der CED Gruppe eine eher seltene Diagnose zu sein. Dieses überrascht aufgrund der bekannten Prävalenz von 6,1% in der Gesellschaft (Kratzer et al., 2011) nicht. Es zeigen sich in der Gruppe des Morbus Crohn mit 5 betroffenen Patienten (4,3%) eine höhere Inzidenz als die Gruppe der Colitis ulcerosa mit Gallenblasenpolypen (n=1). Einen signifikanten Unterschied (p-Wert= 0,134) macht das nicht aus, sodass eine

Aussage über das Risiko einer Entwicklung von Gallenblasenpolypen bei Vorliegen eines Morbus Crohn trotz der erhöhten absoluten Zahlen nicht möglich ist. Bei den Patienten mit einem Reizdarmsyndrom ist 1 Patient (6%) mit einem Gallenblasenpolypen detektiert worden, der jedoch gleichzeitig eine Lithiasis aufweist. Auch wenn dieses Ergebnis die bisher bekannte Prävalenz unterstützt (Kratzer et al., 2011) ist zu diskutieren, ob die Diagnosestellung bei gleichzeitig vorliegender Lithiasis wahrscheinlich erscheint. Bezüglich eines Risikoprofils kann bisher keine eindeutige Aussage getroffen werden (Kratzer et al., 2011). Es zeigen sich zumindest in meinen erhobenen Daten der zusammengefassten Gruppe (CED und RDS) eine Geschlechterverteilung mit 5 weiblichen zu 2 männlichen Patienten. Inwiefern das weibliche Geschlecht nun ein Risikofaktor darstellt, sollte in einer größeren Studie erneut evaluiert werden. Insgesamt scheinen die Gallenblasenpolypen in meinem Kollektiv von einer untergeordneten Rolle der Cholangiopathien zu sein, doch lässt sich ein Trend der Ausbildung bei weiblichen Patienten und zumindest in den absoluten Zahlen zugunsten des Morbus Crohn erkennen.

Bei bisher noch wenig erforschter Pathogenese der Gallenblasenpolypen ist die Koexistenz mit Kolonpolypen zu überlegen. Ob es bei Patienten mit Gallenblasenpolypen vermehrt Kolonpolypen gibt, zeigt sich in meinen Daten nicht. Die Patientengruppe der CED mit Gallenblasenpolypen ist mit  $n=6$  jedoch sehr klein, sodass aufgrund der geringen Anzahl kein statistisch signifikanter Zusammenhang darstellbar ist. Weitere Untersuchungen sollten erfolgen.

### **5.4.3 Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)**

Von der Primär sklerosierenden Cholangitis sind insgesamt 5,5% ( $n=12$ ) der CED Patienten in meinen Ergebnissen betroffen. Die Prävalenz der PSC ist bei den Patienten mit einer Colitis ulcerosa jedoch signifikant häufiger als mit einem Morbus Crohn ( $p=0,001$ ). Bei den erhobenen Daten zeigen 11 Patienten (10,8%) in der Colitis ulcerosa Gruppe und lediglich 1 Patient (0,9%) in der Gruppe der Patienten mit Morbus Crohn eine PSC auf. Dieses Ergebnis belegt die bisherige Annahme, dass es eine Korrelation zwischen Patienten mit einer Colitis ulcerosa und einer PSC gibt (DeFilippis et al., 2015). Das Ausbreitungsmuster der CED wies in meinen Ergebnissen bei 9 Patienten (75%) eine Pancolitis nach. Bezugnehmend auf den

Befall der Colitis ulcerosa bei gleichzeitig vorliegender PSC zeigt sich weiterhin eine 73%ige Mehrheit (n=8) zugunsten der Pancolitis, dass mittels der binären logistischen Regression von  $B \text{ Exp } 1,82$  auf einen positiven Einfluss des Befalls deutet. Diese Erkenntnis erweitert den bisherigen Wissensstand. Es bestätigt die Ergebnisse einzelner Fallkontrollstudien mit der Erkenntnis einer großen Ausbreitung der Colitis ulcerosa bei Patienten mit einer gleichzeitig vorliegenden PSC (Joo et al., 2009). Die allgemeinen Risikofaktoren wie das Geschlechterverhältnis zeigte mit 75% deutlich mehr betroffenen Männer (n=9) als Frauen (n=3) und ein durchschnittliches Alter von 45 Jahren. Diese Ergebnisse sind mit dem bisherigen Kenntnisstand vergleichbar (Bambha et al., 2003).

## 6 Zusammenfassung

Die Datenerhebung zeigt ein Patientenkollektiv von 218 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und 18 Patienten mit einem Reizdarmsyndrom (RDS), die in Bezug auf die demographischen Daten mit der bisherigen Literatur übereinstimmen. Der Zusammenhang mit den Hepato-/Cholangiopathien zeigt sich in der Gruppe der CED deutlich häufiger als bei Patienten mit einem RDS und der allgemeinen Bevölkerung. Hierbei ist die Steatosis hepatis führend. Im Detail lässt sich eine absolute Mehrheit bei Patienten mit einem Morbus Crohn (MC) gegenüber einer Colitis ulcerosa (CU) erkennen. Ein eindeutiger Zusammenhang mit einem erhöhten BMI zeigt sich nicht, jedoch stellt das Alter einen Prädiktor dar. Inwiefern die medikamentöse Therapie ursächlich ist, konnte nicht abschließend geklärt werden, obwohl eine Häufung in der Gabe von Steroiden vorliegt. Benigne Leberräumforderungen und die Ausbildung einer drug induced liver injury (DILI) sind selten. Das Vorhandensein einer Leberzirrhose oder Autoimmunhepatitis stehen bei Vorliegen einer CED in engem Zusammenhang mit einer primär biliären Cholangitis oder primär sklerosierenden Cholangitis (PSC). Bei den Cholangiopathien ist die Cholelithiasis in allen drei Gruppen führend. Eine Mehrheit zeigt sich in der Gruppe der Patienten mit MC, vor allem mit Befall des terminalen Ileums bzw. bei der CU eine Pancolitis, sodass hieraus ein Risikofaktor abzuleiten ist. Außerdem bestätigen die erhobenen Daten den bekannten Zusammenhang der PSC mit der Colitis ulcerosa. Pathognomonisch handelt es sich in den hier ausgewerteten Daten meistens um eine large-duct PSC und die Ausbreitung der Colitis ulcerosa bei dem Patientenkollektiv stellt sich gehäuft als Pancolitis dar. Die Gallenblasenpolypen sind nach den absoluten Zahlen überraschenderweise bei Patienten mit MC zu beobachten. Es kann jedoch kein Zusammenhang mit dem Vorliegen von Kolonpolypen hergestellt werden. Insgesamt lässt sich ein enger Zusammenhang der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mit den Hepato- und Cholangiopathien aufzeigen. Es ist zu empfehlen, dass jeder Patient mit einer CED, vor allem mit einem Befall des terminalen Ileums oder einer Pancolitis, regelmäßig laborchemische und sonographische Kontrollen des Gallengangs- und hepatischen Systems erhält.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Agreus L, Svärdsudd K, Nyren O, Tibblin G: Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671–680.
2. Aithal, G.P., Watkins, P.B., Andrade, R.J., Larrey, D., Molokhia, M., Takikawa, H., Hunt, C.M., Wilke, R.A., Avigan, M., Kaplowitz, N., Bjornsson, E., Daly, A.K. Case de - nition and phenotype standardization in drug-in- duced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806-815.
3. Andrews, E. B., Eaton, S., Hollis, K., Hopkins, J., Ameen, V., & Hamm, L. (10 2005). Prevalence and demographics of irritable bowel syndrome: results from a large web-based survey. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*(22), 935–942.
4. Bambha, K., Kim, W.R., Talwalkar, J. et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364 – 1369
5. Beuers, U., Boberg, K., Chapman, R., Chazouillères, O., Invernizzi, P., Jones, D., Trauner, M. (2009). European Association for the Study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 51, 237-267.
6. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 2010; 32(1):3–13.
7. Brandt, L., Chey, W., & Foxx-Orenstein, A. e. (2009). An evidenced based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*(104), 1-35.
8. Canbay, A.; Bechmann, L.P., Best, J., Jochum,C., Treichel, U., Gerken, G. (2006). Crohn´s Disease-Induce Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Sesitizes for Severe Acute Hpatitis B Infection and Liver Failure. *Z Gastroenterol*, 44; 245-248

9. Carrim Z. I. und Murchison J. T.: The prevalence of simple renal and hepatic cysts detected by spiral computed tomography. In: *Clin Radiol* 58, 2003, S. 626–629. PMID 12887956
10. Chabner BA, Bertino J, Cleary J, Ortiz T, Lane A, Supko JG, Ryan D. Purine analogues. Cytotoxic agents. In, Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC, eds. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill, 2011, pp. 1701-5.
11. Chadwick, V. S., Chen, W., Shu, D., & Paulus, B. (2002). Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*(122), 1778-1783.
12. Chebli LA, Chaves LD, Pimentel FF et al. Azathioprine maintains longterm steroid-free remission through 3 years in patients with steroid- dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 613–619.
13. Chen, J., Eslick, G.D., Weltman M. Systematic review with meta-analysis: clinical manifestations and management of autoimmune hepatitis in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 117 – 124
14. Cohen, R.D., Dalal, S.R. Systematic Review: Rectal Therapies for the Treatment of Distal Forms of Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21: 1719–1736
15. Cottone, M., Pietrosi, G., Martorana G et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773–775
16. DeFilippis, E. M., & Kumar, S. (2015). *Clinical Presentation and Outcomes of Autoimmune Hepatitis in Inflammatory Bowel Disease*. Springer Science+Business Media New York 2015, 1-7.
17. Deneau, M., Jensen, M. K., Holmen, J., Williams, M. S., Book, L. S., & Guthery, S. L. (2013). Primary Sclerosing Cholangitis, Autoimmune Hepatitis, and Overlap in Utah Children: Epidemiology and Natural History. *Hepatology*, 4(48), 1392-1400.
18. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J*

- Gastroenterol 2015;21:1956-1971.
19. Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M: American gastroenterological association medical position statement: Irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997; 112: 2118–2119
20. Farges O, Ferreira N, Dokmak S, Belghiti J, Bedossa P, Paradis V: Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011; 60: 85–9.
21. FDA Press announcements- FDA approves new treatment for moderately to severely active ulcerative colitis. FD Retrieved 1 June 2018.
22. Feagan, B. G., & M.D., P. R. (22. August 2013). Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *The New England Journal of Medicine*, 8(369), 699-710.
23. Feagan, Brian G.; Paul Rutgeerts, Bruce E. Sands, Stephen Hanauer, Jean-Frederic Colombel, William J. Sandborn, Gert Van Assche, Jeffrey Axler, Hyo-Jong Kim, Silvio Danese, Irving Fox, Catherine Milch, Serap Sankoh, Tim Wyant, Jing Xu, Asit Parikh: Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. In: *New England Journal of Medicine*. 369, 2013, S. 699–710.
24. Ford AC, Khan KJ, Achkar JP et al. Efficacy of oral vs. topical, or combined oral and topical 5-aminosalicylates, in Ulcerative Colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 167–176; author reply 177.
25. Francescheta, I., Nora Cazzagona, Rossb, T. D., D’Incàa, R., Bujac, A., & Floreania, A. (2016). Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an observational study in a Southern Europe population focusing on new therapeutic options. *Wolters Kluwer Health, Inc.*, 508-513.
26. Gaines P.A. et al.: The prevalence and characterization of simple hepatic cysts by ultrasound examination. In: *Br J Radiol* 62, 1989, S. 335–337. PMID 2653548

27. Geerling, B. J., Badart-Smook, A., Stockbrügger, R. W., Brummer, R. J. M. (2000): Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur. J. Nutr*, 54, 514-521.
28. Gizard, E., Ford, A. C., Bronowicki, J.-P., & Peyrin-Biroulet, L. (2014). Systematic review: the epidemiology of the hepatobiliary manifestations in patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 3-15.
29. GK Venkatesh, P., Navaneethan, U., & Shen, B. (2011). Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *Journal of Digestive Diseases*(12), 245-56.
30. Hassan C, Zullo A, De Francesco V et al. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1457 – 1464
31. Hirten, R., Sultan, K., & Ashby, T. (28. November 2015). Hepatic manifestations of nonn-steroidal inflammatory bowel disease therapy. *World Journal of Hepatology*, 2716-2728.
32. Holtmann G, Goebell H, Talley NJ: Dyspepsia in consulters and non-consulters: prevalence, health-care seeking behaviour and risk factors. *Eur J Gastroenterol. Hepatol* 1994; 6: 917–924
33. Ito K, Honjo K, Fujita T et al.: Liver neoplasms: diagnostic pitfalls in cross-sectional imaging. *Radiographics* 1996; 16: 273–93.
34. James OF, Bhopal R, Howel D, Gray J, Burt AD, Metcalf JV et al., 1999
35. Jess, T., Gamborg, M., & Matzen, P. e. (2005). Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Gastroenterology*(100), 2724-2729.
36. Jeong, Y.H., Kim, K.O., Lee, H.C., Sohn, S.H., Lee, J.W., Lee, S.H., Jang, B.I., Kim, T. N., Gallstone prevalence and risk factors in patients with ulcerative colitis in Korean population.
37. Joo, M., Abreu-e-Lima, P., Farraye, F., Smith, T., Swaroop, P., Gardner,

- L., Lauwers, G.Y., Odze, R.D. (2009, Jun); Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol.* 33(6):854-62. Doi 10.1097/PAS.0b013e31978196d018
38. Kaplan, Gilaad G; Sung, Joseph J. Y.; Chan, Francis K. L.; Wu, Justin C. Y.; Ghosh, Subrata: Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. In: *The Lancet*. Band 390, Nr. 10114, 23. Dezember 2017
39. Kratzer, W., Kächele, V., Mason, R.A., Hill, V., Hay, B., Haug, C., Adler, G., Beckh, K., Mucic, R. (1998): Gallstone Prevalence in Germany: The Ulm Gallbladder Stone Study. *Dig Dis Sci.* Jun;43(6):1285-91. doi:10.1023/a:1018816109905
40. Kratzer, W.; Schmid, A.; Akinli, A.S.; Thiel, R.; Mason, R. A.; Schuler, A.; Haenle, M. M. (2011): Gallbladder Polyps: Prevalence and Risk Factors. In: *Ultraschall in Med* (32), 68-73.
41. Kruis, W., Frick, P., Pokrotnieks, J., Lukás, M., Fixa, B., Kascák, M., et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut.* 2004;53(11):1617–23.
42. Kucharzik, T., Dignass, A., Atreya, R., Bokemeyer, B., Esters, P., Herrlinger, K., Kannengießer, K., Kienle, P., Langhorst, J., Lügering, A., Schreiber, S., Stallmach, A., Stein, J., Sturm, A., Teich, N., Siegmund, B. Aktualisierte S3-Leitlinie Colitis ulcerosa, August 2019 – AWMF-Registriernummer: 021-009 *Z Gastroenterol* 2019; 57: 1321–1405
43. Kyle, U. G., Pirlich, M., Schuetz, T., Luebke, H. J., Lochs, H., Pichard, C. (2003): Prevalence of malnutrition in 1760 patients at hospital admission: a controlled population study of body composition. *Clin. Nutr.* 22, 473-481.
44. Layer, P., Andresen, V., Pehl, C., & Allescher, H. (2011). S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom. *Gastroenterology*(49), 237-293.
45. Lee, Y.M., Kaplan, M.M., Primary sclerosing cholangitis. *New England*

- Journal of Medicine. 1995;332(14):924–933.
46. Leifeld L, Pfutzer R, Morgenstern J et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis – a pooled analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1115–1122
47. Levy, R. L., Jones, K. R., & Whitehead, W. E. (2001). Irritable Bowel Syndrome in Twins: Heredity and Social Learning Both Contribute to Etiology. *Gastroenterology*(121), 799-804.
48. Liberal R, G. C.-V. (März 2013). Autoimmune hepatitis: a comprehensive review. *J Autoimmun*, 126-139.
49. Liberal R, V. D.-V. (März 2015). Update on Autoimmune Hepatitis. *J Clin Transl Hepatol*, 42-52.
50. Lichtenstein, D. R. (2011). Hepatobiliary Complications of Inflammatory Bowel Disease. *Curr Gastroenterol Rep*, 13, 495–505.
51. Liss, J., Alpers, D., & Woodruff, R. (1973). The irritable colon syndrome and psychiatric illness. *Dis Nerv Syst*, 151-157.
52. Lorusso, D., Leo, S., Mossa, A., et al. Cholelithiasis in inflammatory bowel disease. A case–control study. *Dis Colon Rectum* 1990;33:791–4
53. Mahid SS, Minor KS, Stromberg AJ et al. Active and passive smoking in childhood is related to the development of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 431 – 438
54. Maillette de Buy Wenninger L, Terpstra V, Beuers U: Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: epidemiology and pathology. *Dig Surg* 2010; 27: 24–31
55. Malodecky NA et al. (2012), Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review, *Gastroenterology*, 142 (1) 46-54
56. McKendrick MW, Read NW: Irritable bowel syndrome – post salmonella infection. *J Infect* 1994; 29: 1–3

57. Menghini VV, Arora AS. Infliximab-associated reversible cholestatic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 84-6
58. Mertz, H., Morgan, V., & Tanner, G. e. (2000). Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and non- painful rectal distention. *Gastroenterology* (118), 842-848.
59. Miehsler W, Puspok A, Oberhuber T et al. Impact of different therapeutic regimens on the outcome of patients with Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 99 – 105
60. Minocha A, Johnson WD, Abell TL et al. Prevalence, sociodemography, and quality of life of older versus younger patients with irritable bowel syndrome: a population-based study. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 446–453
61. Mulder CJ, Fockens P, Meijer J Wetal., Beclomethasonedipropionate (3 mg) versus 5-aminosalicylic acid (2g) versus the combination of both (3 mg/2g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 549–553
62. Olén O., Erichsen, R., Sachs, M.C., Pedersen, L., Halfvarson, J., Askling, J., Ekbo, A., Sorensen, H.T., Ludvigsson, J.F., Colorectal cancer in Crohn's disease: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Onlinevorabveröffentlichung am 14. Februar 2020, DOI:[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30005-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30005-4)
63. Orchard TR, van der Geest SA, Travis SP. Randomised clinical trial: early assessment after 2 weeks of high-dose mesalazine for moderately active ulcerative colitis – new light on a familiar question. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 1028–1035.
64. Otley A, Steinhart AH. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: DOI CD000296
65. Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992; 14: 325 – 331
66. Pohl, C., Hombach, A., & Kruis, W. (2000). Chronic inflammatory bowel disease and cancer. (47), 57-70.

67. Preiß, J. C., Bokemeyer, B., Buhr, H. J., Dignaß, A., Häuser, W., Hartmann, F. B. Siegmund, A. S. (2014). Aktualisierte S3-Leitlinie – „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“. *Z Gastroenterol*, 1431–1484.
68. Restellini, S., Chazouillères, O., & Frossard, J.-L. (2016). Hepatic manifestations of inflammatory bowel diseases. *Wiley Liver International*, 1-15.
69. Robert Hirten, K. S. (28. 11 2015). Hepatic manifestations of non-steroidal inflammatory bowel disease therapy . *World Journal of Hepatology*, 27, 2716-2728.
70. Roberts SK, Therneau TM, Czaja AJ. Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 848 – 857.
71. Roeb, Steffen, & Bantel. (Januar 2015). S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankung. *Gastroenterol*, 53, 668-723.
72. Ros PR, Li KC: Benign liver tumors. *Curr Probl Diagn Radiol* 1989; 18: 125–55.
73. Roseth AG, ET AL. (1999), Correlation between faecal excretion of indium-111-labelled granulocytes and calprotectin, a granulocyte marker protein, in patients with inflammatory bowel disease, *Scand J Gastroenterol*, 34(1);50-5
74. Rothe Nissen, R., Lenz, S., Stampe Sorensen, S., Christensen, K.C., (1988), Ovarian Cysts in Women with Inflammatory Bowel Disease. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 67(3):237-40.
75. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan B Getal. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462–2476
76. Sands, B. E ; B. Feagan, P. Rutgeerts, J.-F. Colombel, W. Sandborn, R. Sy, G. D'Haens, S. Ben-Horin, J. Xu, I. Fox, A. Parikh, C. Milch, S. Hanauer: Vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease and prior anti-tumour necrosis factor antagonist failure: a randomised, placebo-controlled, double-blind, multicentre

- trial. In: *Journal of Crohn's and Colitis* Volume 7, Supplement 1, Pages S5–S6, February 2013
77. Sands, B. E. (Mai 2004). From Symptom to Diagnosis: Clinical Distinctions Among Various Forms of Intestinal Inflammation. *Gastroenterology*, 126, 1518–1532.
78. Schreiber S, Colombel JF, Bloomfield R et al. Increased response and remission rates in short-duration Crohn's disease with subcutaneous certolizumab pegol: an analysis of PRECiSE 2 randomized maintenance trial data. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1574 – 1582
79. Schuppan D, Afdhal NH: Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51.
80. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; DOI: 10.1002/14651858.CD000296.pub3 CD000296
81. Spaziani, R., Bayati, A., Redmond, K., & al, e. (2008). Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity. *Neurogastroenterology*(20), 336-342.
82. Spiller, R., Aziz, Q., Creed, F., & al., e. (2007). Guidelines on the irritable bowel dysdrome mechanisms and practical management. *Gut*(56), 1770-1798.
83. Steinhart AH, Ewe K, Griffiths AM et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; DOI: . DOI: 10.1002/14651858.CD000301 [doi] CD000301
84. Strassburg, C.P., Manns, M.P.. Treatment of autoimmune hepatitis. *Seminars in liver disease* 2009; 29: 273 – 285.
85. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847 – 869
86. Teufel A, Weinmann A, Kahaly GJ et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2010; 44: 208 – 213.

87. Trivedia, P., & Chapman, R. (3. Februar 2012). PSC, AIH and overlap syndrome in inflammatory bowel disease. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, 36, 420-436.
88. Tromm A, Bunganic I, Tomsova E et al. Budesonide 9 mg is at least as effective as mesalamine 4.5g in patients with mildly to moderately active Crohn's disease. *Gastroenterology* 2011; 140: 425 – 434 e421; quiz e413-e424
89. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone and corticotrophin in ulcerative colitis. *Br Med J* 1959; 1: 387–394.
90. Uko, V., Thangada, S., Radhakrishnan, K. Liver Disorders in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Re. Pract.* 2012; 2012:642923. DOI 10.1155/2012/642923
91. Wang Y, Parker CE, Feagan BG, MacDonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(5):CD000544.
92. Wehkamp, J., Götz, M., Herrlinger, K., & Steurer, W. (2016). Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt*, 5(113), 72-82.
93. Wiegand, J., Berg, T.: The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis- part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch. Arztl Int* 2013; 110(6):85-91. DOI:10.3238/arztebl.2013.0085
94. Wieser, V., Gerner, R., Moschen, A., & Tilg, H. (2013). Liver Complications in Inflammatory Bowel Diseases. *Digestive Disease*, (31), 233-238.
95. Wiesner, R.H., Grambsch, P.M., Dickson, E.R., Ludwig, J., MacCarty, R.L., Hunter, E.B., Fleming, T.R., Fisher, L.D., Beaver, S.J., La Russo, N.F (1989 Oct.). Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology*. 10(4):430-6
96. Wiles, R., Thoeni, R. F., Traian Barbu, S., Vashist, Y. K., Rafaelson, S. R., Dewhurst, C., Roberts, S. A. (9. Februar 2017). Management and follow-up of gallbladder polyps. *Gastrointestinal, Eur radiol.*

97. Wilson, J. C., Furlano, R. I., Jick, S. S., & Meier, C. R. (2016). Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Autoimmune Diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*, 186–193
98. Younossi, Z.M., Blisset, D., Blisset, R., Henry, L., Stepanova, M., Younossi, Y., Racila, A., Hunt, S., Beckerman, R. (Nov 2016). The Economic and Clinical Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in the United States and Europe. *Hepatology*, 64(5):1577-1586

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

AIH	Autoimmunhepatitis
AP	Alkalische Phosphatase
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
CT	Computertomographie
CU	Colitis ulcerosa
DILI	Drug-induced liver injury
ERCP	Endoskopisch retrograde Cholangiopankreatikographie
gGT	Gamma- Glutamyltransferase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
IgM	Immunglobulin M
IgG4	Immunglobulin G4
MAdCAM	Mucosal addressin cell adhesion molecule 1
MC	Morbus Crohn
MRCP	Magnetresonanztomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
MTX	Methotrexat
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RDS	Reizdarmsyndrom

SMA	Smooth muscle antigen
5-ASA	5-Aminosalicylsäure

## 8.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Calprotectin-Freisetzung bei einer CED (Roseth et al., 1999) .....	10
Abbildung 2: Pflastersteinrelief bei Colonbefall mit M. Crohn (CED Ambulanz Groß-Hadern).....	11
Abbildung 3: Therapiealgorithmus Remissionsinduktion bei Morbus Crohn (in Anlehnung an Wehkamp et al., 2016).....	14
Abbildung 4: Therapiealgorithmus Remissionserhaltung bei Morbus Crohn detailliert (in Anlehnung an DGVS Konsensus 2008, ECCO-Konsensus 2006 und Wehkamp et al., 2016).....	16
Abbildung 5: Ausbreitung der Colitis ulcerosa nach Montreal, Pharmazeutische Zeitung, Elke Roeb, Foto: Stephan Spitzer, 14.02.2019.....	18
Abbildung 6: Histologisches Präparat Kryptenabszesse, Präparat Nr. 009b, www.kgu.de .....	19
Abbildung 7: links Röntgenübersichtsaufnahme bei Patientin mit Colitis ulcerosa und toxischem Megakolon (researchgate.net), rechts MR-morphologisch Fahrradschlauchphänomen .....	20
Abbildung 8: Therapiealgorithmus Remissionsinduktion bei Colitis ulcerosa (in Anlehnung an Wehkamp et al., 2016).....	23
Abbildung 9: Therapiealgorithmus Remissionserhaltung bei Colitis ulcerosa detailliert (in Anlehnung an DGVS Konsensus 2008, ECCO-Konsensus 2006 und Wehkamp et al., 2016)) .....	24
Abbildung 10: Alter bei Erstdiagnose Morbus Crohn .....	48
Abbildung 11: Alter bei Erstdiagnose Colitis ulcerosa.....	49
Abbildung 12: Alter bei Erstdiagnose Reizdarmsyndrom.....	49

Abbildung 13: BMI bei Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und Reizdarmsyndrom....	50
Abbildung 14: Verteilung der Hepatopathien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen .....	51
Abbildung 15: Verteilung der Hepatopathien bei Morbus Crohn .....	52
Abbildung 16: Verteilung der Hepatopathien bei Colitis ulcerosa .....	52
Abbildung 17: Verteilung der Cholangiopathien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen .....	55
Abbildung 18: Verteilung von Cholangiopathien bei Morbus Crohn.....	56
Abbildung 19: Verteilung von Cholangiopathien bei Colitis ulcerosa .....	56

### **8.3 Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Montreal Klassifikation (Deutsches Ärzteblatt, Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, 2009; 106 (8); 123-133).....	12
Tabelle 2: Montreal Klassifikation (Deutsches Ärzteblatt, Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, 2009; 106 (8); 123-133).....	18
Tabelle 3: Aktivitätsscore Colitis ulcerosa: Mayo Score (New England Journal, Schroeder et al. 1987) .....	21
Tabelle 4: Geschlechterverteilung in den Gruppen.....	47
Tabelle 5: Body Mass Index (BMI absolut) (Einteilung nach WHO 1990).....	50
Tabelle 6: Summe der Patienten (n) mit pathologischen Laborwerten in den Krankheitsgruppen.....	59

## 9 Danksagung

Ich möchte mich hiermit bei Herrn PD Dr. med. A. Kahraman bedanken, der mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Ganz besonders danke ich natürlich meinen Eltern, die mir das Studium ermöglichten und mich durch stetige Ermutigungen und Geduld während der Bearbeitung meiner Dissertation unterstützt und den Glauben an mich nicht verloren haben.

Meinen vier Geschwistern danke ich sehr für ihre Zusprüche, die besonders in schwierigen Zeiten enorm gut taten.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Freunden bedanken, die mich auf meinem Weg mit produktiven Gesprächen und liebevollen Worten begleitet haben.

Nicht zuletzt danke ich meinem Freund, der durch seine Hilfsbereitschaft und Bemühungen sowie uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen hat.

## **10 Lebenslauf**

"Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten."