

**Aus der Medizinischen Klinik I  
der Universität zu Lübeck  
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Lehnert**

---

# **Die Proktokolektomie bei Colitis Ulcerosa**

**Eine retrospektive Analyse von 2000 bis 2011  
am UK-SH Campus Lübeck**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von  
Martin Sommer  
aus Grevesmühlen

Lübeck 2013

1. Berichterstatter/Berichterstatterin: Priv.-Doz. Dr. med. Jürgen Büning

2. Berichterstatter/Berichterstatterin: Prof. Dr. med. Alexander Herold

Tag der mündlichen Prüfung: 09.12.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 09.12.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

*Für Stefanie*

## Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>viii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>ix</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>12</b>
<b>1.1. Definition der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen.....</b>	<b>12</b>
<b>1.2. Epidemiologie .....</b>	<b>12</b>
<b>1.3. Ätiologie und Pathogenese .....</b>	<b>13</b>
<b>1.4. Klinik.....</b>	<b>15</b>
1.4.1. Colitis Ulcerosa.....	15
1.4.2. Morbus Crohn .....	17
1.4.3. Extraintestinale Manifestationen.....	19
<b>1.5. Colitisassozierte Karzinome.....</b>	<b>20</b>
1.5.1. Risikofaktoren .....	20
1.5.2. Karzinogenese .....	21
1.5.3. Definition IEN und DALM .....	22
1.5.4. Chemoprävention .....	22
1.5.5. Überwachungsstrategien .....	23
<b>1.6. Diagnostik .....</b>	<b>24</b>
1.6.1. Labordiagnostik.....	24
1.6.2. Stuhluntersuchung .....	24
1.6.3. Endoskopie und Histologie.....	25
1.6.4. Bildgebung .....	26
<b>1.7. Medikamentöse Therapie .....</b>	<b>26</b>
1.7.1. Colitis Ulcerosa.....	26
1.7.2. Morbus Crohn .....	29
<b>1.8. Proktokolektomie.....</b>	<b>30</b>
1.8.1. Indikationen .....	30
1.8.2. Operationstechniken.....	31
1.8.3. Laparoskopische Kolektomie .....	34
1.8.4. Komplikationen .....	36
<b>1.9. Zielsetzung .....</b>	<b>37</b>

<b>2. Methodik</b> .....	<b>39</b>
2.1. Allgemein.....	39
2.2. Patientenkollektiv .....	39
2.3. Datenquelle und Erfassung .....	39
2.4. Items.....	40
2.4.1. Demographische Daten.....	42
2.4.2. Colitisspezifische Medikation.....	42
2.4.3. Endoskopien.....	43
2.4.4. Operation .....	44
2.4.5. Komplikationen .....	45
2.4.6. Pathologie .....	45
2.4.7. Neoplasien .....	45
2.5. Definitionen .....	46
2.6. Darstellung der Ergebnisse.....	47
2.6.1. Säulendiagramm .....	47
2.6.2. Box-Whisker-Plot .....	48
2.7. Analysen .....	49
2.7.1. Deskriptive Statistik.....	49
2.7.2. Streuungsmaße .....	51
2.7.3. SPSS.....	52
<b>3. Ergebnisse</b> .....	<b>53</b>
3.1. Geschlechter- und Altersverteilung .....	53
3.2. Erkrankungsdauer .....	53
3.3. Body-Maß-Index.....	53
3.4. Raucherstatus .....	54
3.5. Komorbiditäten .....	54
3.6. Entzündungsentitäten im prä- und postoperativen Vergleich.....	58
3.6.1. Wechsel der Entzündungsentität.....	58
3.7. Entzündungsausdehnung im prä- und postoperativen Vergleich .....	59
3.7.1. Wechsel der Entzündungsausdehnung.....	60
3.7.2. Patienten mit Begleitileitis .....	60
3.8. Letzte Koloskopie vor der Operation .....	61
3.9. Colitisspezifische Medikation .....	61
3.10. Operation.....	63

3.10.1.	Anzahl der Kolektomien pro Jahr .....	63
3.10.2.	Indikationen .....	63
3.10.3.	OP-Technik .....	65
3.10.4.	Einfluss der OP-Indikation auf die Wahl des OP-Verfahrens .....	65
3.10.5.	Einfluss des OP-Verfahrens auf die Pouch- und Stomaanlage.....	66
3.10.6.	Einfluss der OP-Indikation auf die Pouch-und Stomaanlage .....	67
3.10.7.	Einfluss der Medikation auf die Wahl des OP-Verfahrens.....	67
3.10.8.	Einfluss des Body-Maß-Index auf die Wahl des OP-Verfahrens .....	68
<b>3.11.</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>70</b>
3.11.1.	Tabellarische Übersicht aller Komplikationen .....	70
3.11.2.	Einfluss des OP-Verfahrens auf die Komplikationsrate.....	71
3.11.3.	Einfluss der OP-Indikation auf die Komplikationsrate .....	72
3.11.4.	Einfluss der Medikation auf die Komplikationsrate.....	73
3.11.5.	Einfluss des Body-Maß-Index auf die Komplikationsrate .....	74
<b>3.12.</b>	<b>Neoplasien .....</b>	<b>76</b>
3.12.1.	Präoperative Neoplasieverteilung .....	76
3.12.2.	Postoperative Neoplasieverteilung.....	77
3.12.3.	Vergleich der prä- und postoperativen Neoplasiebefunde .....	78
3.12.4.	Upgrades und Downgrades des Neoplasiebefunds .....	79
3.12.5.	Neoplasiebefunde bei E1/E2/E3 .....	80
3.12.6.	Unifokale oder multifokale Lokalisation der Neoplasien.....	81
3.12.7.	Letzte Koloskopie vor Kolektomie.....	82
3.12.8.	Patientenalter in Abhängigkeit zur Indikation .....	83
3.12.9.	Krankheitsdauer in Abhängigkeit zur Indikation.....	85
3.12.10.	Einfluss des Body-Maß-Index auf den Neoplasiebefund .....	87
3.12.11.	Einfluss einer PSC auf den Neoplasiebefund .....	88
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>90</b>
<b>4.1.</b>	<b>Demographische Daten.....</b>	<b>90</b>
4.1.1.	Beurteilung des Patientenkollektivs .....	90
4.1.2.	Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer .....	91
4.1.3.	Entität der Colitis im prä- und postoperativen Vergleich .....	91
4.1.4.	Evaluation der Entzündungsausdehnung.....	93
4.1.5.	Colitisspezifische Medikation.....	94
4.1.6.	Komorbiditäten .....	96
<b>4.2.</b>	<b>Indikationen .....</b>	<b>98</b>

4.2.1.	OP-Indikation .....	98
4.2.2.	Patientenalter in Abhängigkeit zur OP-Indikation .....	99
4.2.3.	Erkrankungsdauer in Abhängigkeit zur OP-Indikation .....	100
<b>4.3.</b>	<b>Neoplasien .....</b>	<b>101</b>
4.3.1.	Colitis als KRK-Risikoerkrankung .....	101
4.3.1.	Anzahl der „neu“ detektierten Neoplasien.....	102
4.3.2.	„Downgrades“ vorbestehender Neoplasien .....	104
4.3.3.	Unifokale und multifokale Lokalisation der Neoplasien .....	106
4.3.4.	Karzinombefund in Abhängigkeit zur Entzündungsausdehnung .....	107
4.3.5.	Neoplasiebefunde bei Patienten mit Komorbiditäten.....	108
<b>4.4.</b>	<b>OP-Technik.....</b>	<b>110</b>
4.4.1.	Häufigkeiten der OP-Verfahren .....	110
4.4.2.	Zeitigkeit des operativen Prozedere .....	111
4.4.3.	Body-Maß-Index und Art des OP-Verfahren .....	113
<b>4.5.</b>	<b>Komplikationen .....</b>	<b>114</b>
4.5.1.	Komplikationsraten von laparoskopischer und offener Kolektomie .....	114
4.5.2.	Art der Komplikationen.....	116
4.5.3.	Komplikationsraten bei Patienten mit colitisspezifischer Medikation .....	117
4.5.4.	Komplikationsrate im Bezug zum Body-Maß-Index.....	119
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>121</b>
	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>124</b>
	<b>Danksagung.....</b>	<b>138</b>
	<b>Lebenslauf.....</b>	<b>139</b>

## **Abkürzungsverzeichnis**

<b>AZA</b>	Azathioprin
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>BWI</b>	Backwashileitis
<b>CED</b>	Chronisch entzündliche Darmerkrankungen
<b>CI</b>	Colitis Indeterminata
<b>CU</b>	Colitis Ulcerosa
<b>DALM</b>	Dysplasia- associated lesion or mass
<b>DGVS</b>	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
<b>IEN</b>	Intraepitheliale Neoplasie
<b>IFX</b>	Infliximab
<b>IPAA</b>	Ileopouchanale Anastomose
<b>KRK</b>	Kolorektales Karzinom
<b>MC</b>	Morbus Crohn
<b>MTX</b>	Methotrexat
<b>PSC</b>	Primär sklerosierende Cholangitis
<b>TNF</b>	Tumor Nekrose Faktor
<b>5-ASA</b>	5-Aminosalicylsäure
<b>6-MP</b>	6-Mercaptopurin

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1.1: MODIFIZIERTE MONTREAL-KLASSIFIKATION [21] .....	16
ABBILDUNG 1.2: MONTREAL-KLASSIFIKATION FÜR DEN MC [12] .....	18
ABBILDUNG 1.3: MOLEKULARE VERÄNDERUNGEN BEIM COLITISSASSOZIERTEN KARZINOM [98] .....	22
ABBILDUNG 1.4: R(RESIDUAL)-KLASSIFIKATION .....	34
ABBILDUNG 2.1: AUFLISTUNG ALLER ERFASSTER ITEMS, TEIL 1 .....	40
ABBILDUNG 2.2: AUFLISTUNG ALLER ERFASSTER ITEMS, TEIL 2 .....	41
ABBILDUNG 2.3: MEDIKAMENTENKATEGORIEN.....	43
ABBILDUNG 2.4: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES SÄULENDIAGRAMMS .....	47
ABBILDUNG 2.5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINES BOX-WHISKER-PLOTS .....	48
ABBILDUNG 3.1: ANZAHL DER PATIENTEN IN DEN JEWEILIGEN BMI-GEWICHTSKLASSEN .....	53
ABBILDUNG 3.2: RAUCHERSTATUS INNERHALB DES UNTERSUCHTEN KOLLEKTIVS .....	54
ABBILDUNG 3.3: KARDIOPULMONALE UND THROMBEMBOLISCHE BEGLEITERKRANKUNGEN SOWIE MALIGNOME.....	55
ABBILDUNG 3.4: GASTROENTEROLOGISCHE, AUTOIMMUNOLOGISCHE, ENDOKRINOLOGISCHE UND RENALE BEGLEITERKRANKUNGEN.....	56
ABBILDUNG 3.5: ABDOMINELLE VOROPERATIONEN .....	57
ABBILDUNG 3.6: ANZAHL DER PATIENTEN MIT CU, CI, MC IM PRÄ- UND POSTOPERATIVEN VERGLEICH.....	58
ABBILDUNG 3.7: ENTITÄTSWECHSEL INNERHALB EINER GRUPPE .....	59
ABBILDUNG 3.8: ENTZÜNDUNGS-AUSDEHNUNG IM PRÄ- UND POSTOPERATIVEN VERGLEICH .....	60
ABBILDUNG 3.9: WECHSEL DER ENTZÜNDUNGS-AUSDEHNUNG.....	60
ABBILDUNG 3.10: UMFANG UND ZEITLICHER BEZUG DER LETZTEN DOKUMENTIERTEN KOLOSKOPIE VOR DER OP .....	61
ABBILDUNG 3.11: GEGENÜBERSTELLUNG DER PATIENTEN MIT UND OHNE COLITISSPEZIFISCHER MEDIKATION...	62
ABBILDUNG 3.12: COLITISSPEZIFISCHE MEDIKATION ZUM ZEITPUNKT DER KOLEKTOMIE .....	62
ABBILDUNG 3.13: ANZAHL DER KOLEKTOMIEN PRO JAHR .....	63
ABBILDUNG 3.14: HÄUFIGKEITEN DER EINZELNEN OP-INDIKATIONEN .....	64
ABBILDUNG 3.15: HÄUFIGKEITEN DER VERWENDETEN OP-TECHNIKEN .....	65
ABBILDUNG 3.16: OP-INDIKATION UND WAHL DES OP-VERFAHREN .....	65
ABBILDUNG 3.17: HÄUFIGKEITEN DER POUCH- UND STOMAANLAGE IM BEZUG ZUM OP-VERFAHREN.....	67
ABBILDUNG 3.18: OP-INDIKATION UND POUCH- BZW. STOMAANLAGE.....	67

ABBILDUNG 3.19: ANZAHL DER PATIENTEN MIT UND OHNE IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE IM BEZUG ZUR OP-TECHNIK.....	68
ABBILDUNG 3.20: ANZAHL DER PATIENTEN MIT UND OHNE IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE UND ANLAGE EINES POUCHES BZW. STOMAS.....	68
ABBILDUNG 3.21: ANZAHL DER PATIENTEN IN DEN EINZELNEN GEWICHTSKLASSEN UND DER ART DES OP- VERFAHRENS.....	69
ABBILDUNG 3.22: ANZAHL DER PATIENTEN IN DEN EINZELNEN GEWICHTSKLASSEN UND DER ANLAGE EINES POUCHES BZW. EINES STOMAS.....	69
ABBILDUNG 3.23: HÄUFIGKEITEN VON KOMPLIKATIONEN UND TODESFÄLLEN IM KOLLEKTIV.....	70
ABBILDUNG 3.24: AUFLISTUNG ALLER RELEVANTEN INTRA- UND POSTOPERATIVEN KOMPLIKATIONEN.....	71
ABBILDUNG 3.25: ANZAHL DER PATIENTEN MIT UND OHNE KOMPLIKATIONEN IM BEZUG ZUR OP-TECHNIK....	72
ABBILDUNG 3.26: ANZAHL DER PATIENTEN MIT SEPTISCHE UND NICHT SEPTISCHEN KOMPLIKATIONEN .....	72
ABBILDUNG 3.27: KOMPLIKATIONSRATE BEI UNTERSCHIEDLICHEN OP-INDIKATIONEN IM VERGLEICH.....	72
ABBILDUNG 3.28: ANZAHL DER PATIENTEN MIT UND OHNE KOMPLIKATIONEN IN BEZUG ZUR EINNAHME IMMUNSUPPRESSIVER MEDIKAMENTE .....	73
ABBILDUNG 3.29: ANZAHL DER PATIENTEN MIT UND OHNE SEPTISCHE KOMPLIKATIONEN IN BEZUG ZUR EINNAHME EINER IMMUNSUPPRESSIVER THERAPIE.....	74
ABBILDUNG 3.30: ANZAHL DER PATIENTEN MIT UND OHNE KOMPLIKATIONEN IN BEZUG ZUR GEWICHTSKLASSE.....	74
ABBILDUNG 3.31: ANZAHL DER LAPAROSKOPISCH OPERIERTEN PATIENTEN MIT SEPTISCHEN KOMPLIKATIONEN IN DEN EINZELNEN GEWICHTSKLASSEN.....	75
ABBILDUNG 3.32: ANZAHL DER OFFEN (INKL. KONVERSION) OPERIERTEN PATIENTEN MIT SEPTISCHEN KOMPLIKATIONEN IN DEN EINZELNEN GEWICHTSKLASSEN .....	75
ABBILDUNG 3.33: PRÄOPERATIVEN NEOPLASIEVERTEILUNG .....	77
ABBILDUNG 3.34: PATIENTEN MIT POSTOPERATIV GESICHERTER NEOPLASIE.....	78
ABBILDUNG 3.35: PRÄ- UND POSTOPERATIVER VERGLEICH DER PATIENTEN MIT NEOPLASIEBEFUND.....	79
ABBILDUNG 3.36: WECHSEL DER NEOPLASIEN .....	80
ABBILDUNG 3.37: HÄUFIGKEITEN DER PATIENTEN MIT NEOPLASIEN BEI UNTERSCHIEDLICHEN ENTZÜNDUNGS AUSDEHNUNGEN.....	80
ABBILDUNG 3.38: VERGLEICH DER NEOPLASIEBEFUNDE BEI E3 PATIENTEN MIT UND OHNE BEGLEITILEITIS .....	81
ABBILDUNG 3.39: HÄUFIGKEITEN DER PATIENTEN MIT MULTIFOKALER NEOPLASIELOKALISATION .....	81
ABBILDUNG 3.40: PATIENTEN MIT MULTIFOKALEM NEOPLASIEBEFUND IM DETAIL .....	82

ABBILDUNG 3.41: HÄUFIGKEITEN DER PATIENTEN MIT NEOPLASIEBEFUND MIT VOLLSTÄNDIG BZW. UNVOLLSTÄNDIGER LETZTER KOLOSKOPIE VOR DER OPERATION.....	82
ABBILDUNG 3.42: HÄUFIGKEITEN DER VOLLSTÄNDIGEN BZW. UNVOLLSTÄNDIGEN KOLOSKOPIEN BEI PATIENTEN MIT NEU DETEKTIERTER NEOPLASIE.....	83
ABBILDUNG 3.43: PATIENTENALTER ZUM ZEITPUNKT DER KOLEKTOMIE IN RELATION ZUR OP-INDIKATION .....	84
ABBILDUNG 3.44: WERTE DES BOX-PLOT-DIAGRAMMS .....	84
ABBILDUNG 3.45: PATIENTENALTER ZUM ZEITPUNKT DER KOLEKTOMIE IN RELATION ZUR POSTOPERATIV GESICHERTEN DIAGNOSE.....	85
ABBILDUNG 3.46: WERTE DES BOX-PLOT-DIAGRAMMS.....	85
ABBILDUNG 3.47: KRANKHEITSDAUER ZUM ZEITPUNKT DER KOLEKTOMIE IN RELATION ZUR OP-INDIKATION ...	86
ABBILDUNG 3.48: WERTE DES BOX-PLOT-DIAGRAMMS.....	86
ABBILDUNG 3.49: KRANKHEITSDAUER ZUM ZEITPUNKT DER KOLEKTOMIE IN RELATION ZUR OP-INDIKATION ...	87
ABBILDUNG 3.50: WERTE DES BOX-PLOT-DIAGRAMMS.....	87
ABBILDUNG 3.51: HÄUFIGKEITEN DER PATIENTEN MIT POSTOPERATIV GESICHERTEM NEOPLASIEBEFUND INNERHALB DER JEWEILIGEN GEWICHTSKLASSE. ....	88
ABBILDUNG 3.52: PATIENTENHÄUFIGKEITEN INNERHALB DER JEWEILIGEN GEWICHTSKLASSE ENTSPRECHEND DES NEOPLASIEBEFUNDS.....	88
ABBILDUNG 3.53: HÄUFIGKEITEN DER PSC-PATIENTEN MIT EINEM POSTOPERATIV GESICHERTEM NEOPLASIEBEFUND.....	89
ABBILDUNG 3.54: GRAD DER MALIGNITÄT BEI PATIENTEN MIT UND OHNE PSC. ....	89

## **1. Einleitung**

### **1.1. Definition der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen**

Die Colitis Ulcerosa (CU) und der Morbus Crohn (MC) sind die beiden häufigsten Manifestationsformen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). Beide Entitäten unterscheiden sich im Bezug auf das Befallsmuster, die Art der Entzündung und das therapeutische Vorgehen. Die CU ist eine weitestgehend auf das Kolon beschränkte Entzündung, die sich von distal nach proximal ausbreiten kann und nur die Mukosa befällt [11; 107]. Der MC kann den ganzen Gastrointestinaltrakt befallen und zeichnet sich durch ein diskontinuierliches Befallsmuster und eine transmurale Entzündung aus, die alle Schichten der Darmwand befallen kann. Eine Sonderstellung nimmt die sogenannte Unklassifizierte Colitis bzw. Colitis Indeterminata (CI) ein. Bei dieser Form ist es sowohl zum Zeitpunkt der Erstdiagnose als auch im Verlauf nicht möglich, die Erkrankung einer der beiden Entitäten CU oder MC zu zuordnen [117; 131]. Eine CI präsentiert sich klinisch in über 70% der Fälle wie eine CU [36; 97].

### **1.2. Epidemiologie**

Seit den dreißiger Jahren des vergangenen Jahrhunderts erfuhren CED vor allem in den Industriestaaten der nördlichen Hemisphäre eine zunehmend steigende Inzidenz [142]. Dabei werden für Nordamerika, und Europa jährliche Inzidenzraten von bis zu 24,3 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre für die CU und 12,7 Neuerkrankungen pro 100.000 Personenjahre für den MC berichtet [104]. Für die Prävalenz werden für die CU bis zu 505 Erkrankte und für den MC bis zu 322 Erkrankte pro 100.000 Einwohner angegeben [104]. Innerhalb Europas variieren die Raten klassischerweise innerhalb eines geographischen Nord-Süd-Gefälles, mit den höchsten Raten in Skandinavien und Großbritannien [87]. Neuere Daten belegen aber rasch steigende Inzidenzrate für osteuropäische Staaten. Ungarn weist dabei die höchsten Inzidenz- und Prävalenzraten auf [89].

In Deutschland sind derzeit schätzungsweise 320.000 Patienten von einer CED betroffen [17]. Die Inzidenz der CU beträgt in Deutschland etwa 3,0 bis 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner [21]. Die Prävalenz wird mit 50 bis 80 für Deutschland angegeben [21]. Die höchste Inzidenzrate findet sich dabei bei den 16 bis 25 Jährigen [21]. Für die

Inzidenz des MC betragen die entsprechenden Werte 5,2 für Deutschland bzw. zwischen 5,2 und 8,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner für Mitteleuropa [59]. Die Prävalenz liegt zwischen 120 bis 200 Erkrankten pro 100.000 Einwohner [59]. Beim MC liegt der Peak der altersspezifischen Inzidenz in Europa bei den 15 bis 34 Jährigen [59]. Eine CI betrifft ca. 7% der Erwachsenen mit einer CED [36; 97]. Dieser Anteil ist mit bis zu 22% bei Kindern und Jugendlichen deutlich höher [94].

Die Zugehörigkeit zu einer bestimmten ethnischen Gruppierung kann das Erkrankungsrisiko beeinflussen. So sind Juden und Kaukasier häufiger als die Normalbevölkerung und Weiße und Asiaten häufiger als schwarze Südafrikaner betroffen [142]. Studien haben außerdem gezeigt, dass es hinsichtlich der Diagnose einer CED keine geschlechtsspezifische Präferenz gibt [104].

### **1.3. Ätiologie und Pathogenese**

Die Ätiologie der CED ist trotz intensiver Forschung bis heute weitestgehend unbekannt. Es wird ein komplexes Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition, immunologischen Veränderungen und Umweltfaktoren bei der Entstehung diskutiert.

Der Einfluss genetischer Veränderungen als grundlegenden ätiologischen Faktor wurde mittlerweile in mehreren Studien belegt, wobei der genetische Einfluss beim MC höher zu sein scheint [136]. So konnte ein Polymorphismus auf Chromosom 16 mit einem erhöhten MC-Risiko assoziiert werden [107]. Diese Veränderung führt bei den betroffenen Personen zur Produktion eines veränderten zytoplasmatischen Proteins. Dieses CARD15/NOD2 Protein führt zu einer Störung der angeborenen Immunität in den Darmepithelzellen [128]. Mit dem Interleukin-23-Rezeptor-Gen (IL23R) ist ein weiteres Risikogen für die Entstehung einer CU und eines MC identifiziert worden [23]. Der IL23-Rezeptor spielt eine wesentliche Rolle in der Steuerung der adaptiven Abwehr [128]. Ein weiterer Beleg für den Zusammenhang von genetischen Faktoren und dem Auftreten einer CED lässt sich aus den Beobachtungen einiger Zwillingsstudien ableiten. So konnte ein erhöhtes Auftreten bei Zwillingen beobachtet werden. Die Konkordanzraten bei monozygoten Zwillingen liegen bei der CU zwischen 16% [136] und 18,8% [41] und beim MC zwischen 35% [136] und 50% [41]. Eine familiäre Häufung von CED ist durch epidemiologische Studien gut belegt [110]. Vor allem Verwandte ersten Grades haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein deutlich erhöhtes Erkrankungsrisiko [110].

Physiologischerweise besteht eine Toleranz des intestinalen Immunsystems gegenüber den luminalen Antigenen und der kommensalen Darmflora [63]. Um diese aufrecht zu erhalten ist eine intakte Schleimhautbarriere und ein funktionierendes Immunsystem notwendig [10]. Darmepithelzellen, Tight Junctions, Adherens Junctions und Desmosomen als interzelluläre Kontakte sind die Hauptbestandteile dieser Barriere [77]. Sie ermöglichen eine kontrollierte Aufnahme von Molekülen und partikulären Antigenen aus dem Darmlumen in die Lamina propria [77]. Bei den CED kommt es nun zu einer Störung dieser intestinalen Barriere. Daraus resultiert eine gesteigerte Permeabilität und vermehrte Durchlässigkeit für Antigene [132].

Eine inadäquate Immunantwort des angeborenen Immunsystems des Darms [10] führt daraufhin zu einer Entzündung, die im weiteren Verlauf chronifizieren kann [63]. Wichtige Mediatoren dieser Entzündung sind bestimmte proinflammatorische Zytokine. So konnten der nukleäre Faktor NF- $\kappa$ B und das von intestinalen Epithelzellen gebildete Interleukin 18 (IL-18) für die Pathogenese einer CED verantwortlich gemacht werden. NF- $\kappa$ B ist ein von inaktiven Makrophagen und T-Zellen gebildeter Transkriptionsfaktor, der u.a. die Bildung der entzündungsfördernden Zytokine TNF- $\alpha$ , IL-6 und IL-12 induziert [63]. Einige Zytokine lassen sich bestimmten CED-Entitäten zuordnen. Bei der CU finden sich v.a. TGF- $\beta$ , IL-5 und IL-13, die von CD4 positiven TH2-Helfer-Zellen gebildet werden [35]. Wobei das IL-13 im Entzündungsgeschehen wohl die wichtigste Rolle einzunehmen scheint [63]. Beim MC finden sich v.a. die von CD4 positiven TH1-Helfer-Zellen gebildeten, TNF- $\alpha$  und IFN- $\gamma$  in erhöhten Mengen [63]. Für die Pathogenese des MC ist auch das von TH-17-Helferzellen produzierte IL-17 relevant [63].

Neben den genetischen und immunologischen Faktoren sind eine Reihe von Umweltfaktoren identifiziert worden, die die Entstehung oder den Verlauf einer CED beeinflussen können. Rauchen ist solch ein ätiologisch relevanter Faktor. So reduzieren Raucher das Risiko an einer CU zu erkranken [142]. Bei ehemaligen Rauchern verhält es sich entgegengesetzt. Hier steigt das Risiko an einer CU zu erkranken, wobei die Höhe abhängig von der Intensität des vorherigen Tabakkonsum ist [142]. Rauchen beeinflusst ebenso das Erkrankungsrisiko für einen MC. Hier ist eine Verdopplung des Risikos im Vergleich zu Nichtrauchern beschrieben worden [142]. Psychische Belastungen können den Verlauf einer CED ebenfalls ungünstig beeinflussen. So sind Stress, belastende Erlebnisse oder psychiatrische Erkrankungen wie Depressionen in der Lage die Symptome

und den Verlauf zu beeinflussen [58; 99]. Es wird u.a. postuliert, dass es durch die seelische Belastung zu einer Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse kommt, die zu einer Permeabilitätserhöhung der intestinalen Schleimhaut führt. Durch die vermehrte Sekretion von Ionen, Wasser und Schleim kommt es zu einer reduzierten Barrierefunktion [58; 78]. Darüber hinaus sind Infektionen mit darmpathogenen Bakterien oder Viren wie z.B. Salmonellen, Listerien, oder das Zytomegalievirus in der Lage akute Schübe zu provozieren [37]. Eine Besonderheit der CU ist die Assoziation einer, im Kindes- und Jugendalter, durchgeführten Appendektomie mit einem geringeren Erkrankungsrisiko. So kann eine frühe Appendektomie das Risiko an einer CU zu erkranken um bis zu 69% reduzieren [76].

### **1.4. Klinik**

#### **1.4.1. Colitis Ulcerosa**

Die Diagnose einer, im wesentlichen das Rektum und das Kolon betreffenden Colitis Ulcerosa kann anhand typischer Symptome antizipiert werden.

Leitsymptom der Erkrankungen sind die nahrungsunabhängigen und auch nachts auftretenden blutig-schleimig-eitrigen Diarrhoen, die im akuten Schub zu beobachten sind [37]. CU-Patienten klagen meist über einen schmerzhaften Defäkationsdrang, mit hochfrequenten Stuhlentleerungen [37]. Trotz der häufigen Entleerungen werden meist nur kleine Mengen abgesetzt [37]. Die Defäkation wird oft durch kolikartige Schmerzen begleitet, die sich nach der Entleerung bessern und typischerweise im linken unteren Quadranten lokalisiert sind [37; 107]. Ungewollte Stuhl, Blut und Schleimabgänge können im weiteren Verlauf der Erkrankung hinzu kommen [118]. Abgeschlagenheit und Gewichtsabnahme sind im Rahmen einer CU v.a. bei schweren Schüben zu beobachten [37]. Blutige Diarrhoen mit mehr als zehn Stuhlentleerungen pro Tag, ein Fieberanstieg auf über 38,5 Grad sowie ein deutlich reduzierter Allgemeinzustand sind Hinweise auf einen fulminanten Krankheitsverlauf [37].

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ist bei 25 bis 55% der CU-Patienten die Entzündung auf das Rektum im Sinne einer Proktitis Ulcerosa beschränkt [37]. In dieser Phase können die blutig-schleimigen Durchfälle das einzige Symptom sein. Die Blutauflagerungen auf dem Stuhl können in dieser Situation fehlinterpretiert und mit einer hämorrhoidalen

Blutung assoziiert werden [37]. In Abbildung 1.1 ist die Ausbreitung der CU nach der Montreal-Klassifikation dargestellt. Der Großteil der CU-Patienten weist einen Befall des Rektosigmoids oder des Linkskolons auf, von einer Pancolitis sind hingegen nur etwa 12-37% der Patienten betroffen [107]. Bei 10 bis 20% der CU-Patienten mit einer Pancolitis kann darüber hinaus das terminale Ileum in Form einer Backwashileitis entzündlich mitbetroffen sein [37; 107].

<b>Einteilung</b>	<b>Ausdehnung</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>E1</b>	Proktitis	limitiert auf das Rektum (distal des rektosigmoidalen Übergangs)
<b>E2</b>	Linksseitencolitis	Befall bis zur linken Flexur
<b>E3</b>	ausgedehnte Colitis	Ausdehnung über die linke Flexur hinaus bis zur Pancolitis

**Abbildung 1.1: Modifizierte Montreal-Klassifikation [21]**

Die CU ist eine schubweise verlaufende chronische Entzündung [37]. Zwischen den Schüben können unterschiedlich lange Phasen der Remission auftreten [11]. Sie wird anhand klinischer Parameter definiert. Diese sind eine Stuhlfrequenz von weniger als drei Stühlen pro Tag, keine sichtbaren Blutbeimengungen im Stuhl und fehlende CU-assoziierte extra-oder intestinale Begleiterkrankungen [37]. Einen solchen Verlauf aus akutem Schub und Remission ist charakteristisch für ca. 80% der CU-Patienten [37]. Wird ein akuter Schub durch eine medikamentöse Therapie zwar gebessert, eine Remission mit weniger als zwei Rezidiven pro Jahr aber nicht erreicht, spricht man von einem chronisch aktiven Krankheitsverlauf, der bei etwa 10 bis 15% der Betroffenen zu beobachten ist [37]. Bei weniger als 5% der Patienten manifestiert sich die CU mit einem einzigen schweren Schub [37].

Im Rahmen eines fulminanten Verlaufs kann es zum Auftreten einer toxischen CU mit Ausbildung eines toxischen Megakolons, einer Blutung oder einer Perforation kommen. Insbesondere das toxische Megakolon und die Perforation sind in dieser Situation gefürchtet, da es hier zur Ausbildung eines akuten Abdomens und zu septischen Multiorganversagen kommen kann [52]. Bei ca. 5% der stationär behandelten CU-Patienten findet sich ein toxisches Megakolon [21]. Die Inzidenz einer massiven,

hämoglobinrelevanten Blutung liegt bei bis zu 4,5% [21]. Aufgrund ihrer extrem hohen Mortalität von beinahe 60% [52], stellen die kreislaufrelevante Blutung und die Perforation absolute Notfallindikationen für eine Kolektomie dar. Beim toxischen Megakolon ist ein konservativ medikamentöser Therapieversuch mit endoskopischer Entlastung initial möglich [17]. Auf das erhöhte Risiko von CU-Patienten für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms (KRK) wird in Kapitel 1.5 genauer eingegangen. Um die Aktivität der Erkrankung beurteilen zu können, stehen eine Reihe von Indizes zur Verfügung. Anhand der Kriterien von Truelove und Witts kann beispielsweise die Schwere einer CU klinisch eingeschätzt werden [21]. Schwere Diarrhoen, Fieber, Tachykardie, Anämie und eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit deuten dabei auf einen schweren Verlauf der Erkrankung hin. Zur Diagnosestellung einer toxischen CU können die Jalan-Kriterien herangezogen werden [51]. Zu den Hauptkriterien zählen Fieber, Tachykardie, Leukozytose und Anämie. Die Nebenkriterien umfassen Exsikkose, Somnolenz, Elektrolytstörung und Hypotension. Wenn drei Hauptkriterien und zusätzlich ein Nebenkriterium erfüllt ist, liegt eine toxische CU vor.

### 1.4.2. Morbus Crohn

Der Morbus Crohn ist eine chronisch entzündliche Darmerkrankung mit variabler klinischer Symptomatik. Sie ist abhängig vom Befallsmuster, der Entzündungsaktivität und dem Vorhandensein möglicher Begleitkomplikationen [59].

Chronischer Durchfall über einen Zeitraum von mehr als sechs Wochen, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust sind die häufigsten Symptome eines MC [59]. Bei einer Mehrheit der MC-Patienten sind diese Durchfälle im akuten Schub eher wässrig-schleimig und treten bevorzugt postprandial auf [119]. Die abdominalen Schmerzen sind aufgrund der häufigen Beteiligung der Ileozökalregion typischerweise im rechten unteren Quadranten lokalisiert [119]. Der MC kann vom Mund bis zum Anus prinzipiell alle Abschnitte des Gastrointestinaltrakts befallen. Die MC-typische Entzündung befällt das Intestinum diskontinuierlich und kann alle Schichten der Darmwand (transmurale Entzündung) betreffen [59]. Zwischen 25 und 40% der MC-Patienten weisen lediglich einen Befall des terminalen Ileums auf. Ein ausschließlicher Kolonbefall im Sinne einer isolierten Colitis Crohn kann bei 15 bis 35% der Fälle beobachtet werden [119]. Bei 40 bis 55% der MC-Patienten sind sowohl das Ileum als auch das Kolon entzündlich verändert [119]. Magen,

Ösophagus und Mund sind bei ca. 5% der MC-Patienten betroffen [30]. Die Einteilung erfolgt nach der Montreal-Klassifikation für den MC, vgl. Abbildung 1.2 .

<b>Einteilung</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>A1</b>	< 16 Jahre bei Diagnose
<b>A2</b>	> 17–40 Jahre
<b>A3</b>	> 40 Jahre
<b>L1</b>	terminales Ileum
<b>L2</b>	Kolon
<b>L3</b>	Ileokolon
<b>L4</b>	oberer GI-Trakt
<b>L4+</b>	unterer GI-Trakt und distale Erkrankung
<b>B1</b>	nicht strikturierend, nicht penetrierend
<b>B2</b>	strikturierend
<b>B3</b>	intern penetrierend
<b>B3p</b>	perianal penetrierend

**Abbildung 1.2: Montreal-Klassifikation für den MC [12]**

Durch den chronisch entzündlichen Charakter des MC können im Verlauf typische Komplikationen beobachtet werden. Zu den häufigsten zählen die intestinalen und/oder perianalen Fisteln und Abszesse, die bei bis zu 40% der Patienten auftreten können [119]. Sie sind das Ergebnis der transmuralen Entzündung, die zu einer Ausbreitung der oberflächlichen Schleimhautläsion in tiefere Darmschichten mit Ausbildung eines Gangsystems in benachbarte Strukturen führen kann. Des Weiteren kann es im Verlauf zur Ausbildung von intestinalen Stenosen mit daraus resultierender mechanischer Obstruktion des betroffenen Darmabschnitts kommen [119].

Das relative Risiko für MC-Patienten im Laufe ihrer Erkrankung ein kolorektales Karzinom zu entwickeln ist zwar niedriger als bei CU-Patienten, aber immer noch 2,5 bis 3 mal höher als bei der Normalbevölkerung [59]. Insbesondere bei MC-Patienten mit isolierter Crohn Colitis ist dieses Risiko, abhängig von der Entzündungsaktivität und Erkrankungsdauer, erhöht [119].

Zur Einschätzung der Krankheitsaktivität steht der Crohn Disease Activity Index (CDAI) zur Verfügung, bei dem objektive Parameter wie Laborwerte und klinische Befunde ebenso erfasst werden wie die subjektive Befindlichkeit [122].

### 1.4.3. Extraintestinale Manifestationen

Extraintestinale Manifestationen sind definiert als Erkrankungen, die nicht im Gastrointestinaltrakt lokalisiert sind und bei denen aufgrund der klinischen Assoziation beziehungsweise der pathogenetischen Mechanismen ein Zusammenhang mit der CED besteht oder vermutet werden muss [21].

#### *CED-assoziierte Gelenkbeteiligungen*

Sie stellen die häufigsten extraintestinalen Manifestationen dar. Man ordnet sie den seronegativen Spondylarthropathien (SpA) zu und unterteilt sie in einen Typ I und II (1). Typ I ist pauciartikulär (kleiner als 5 Gelenke) und verläuft häufig selbstlimitierend im akuten Schub. Dieser Typ betrifft meist die großen Gelenke. Unabhängig von der Aktivität der CED und chronisch verlaufend präsentiert sich der Typ II. Er betrifft als bilateral symmetrische Polyarthropathie mehr als 5 Gelenke. Eine Beteiligung des Achsenskeletts ist ebenfalls möglich. Die Prävalenz beträgt in spezialisierten gastroenterologischen Zentren zwischen 10 und 32% und ist im Vergleich zur Normalbevölkerung mit fast 2% deutlich erhöht [21].

#### *Hautmanifestationen*

Typische Hautmanifestationen die mit einer CED einhergehen können sind das Erythema nodosum und das Pyoderma gangränosum. Erstere wird auch Knotenrose genannt und ist eine akute Entzündung des Unterhautfettgewebes. Die charakteristischen Hauteffloreszenzen imponieren als unscharf begrenzte rötlich livide Makulae bzw. subkutane Knötchen, die sehr schmerzhaft sind. Typische Prädeliktionsstellen sind die Streckseiten der distalen Unterschenkel. Es kann bei 10 bis 19% der CU-Patienten [21] und bei 2 bis 15% der MC-Erkrankten [22] auftreten.

Das Pyoderma gangränosum ist eine, nicht durch eine Infektion verursachte, Autoimmundermatose, bei der es initial zur Ausbildung von multiplen Papeln und Pusteln kommt, die sich rasch vergrößern und konfluieren. Im Verlauf bilden sich schmerzhaft

Ulzerationen und Gangrän. Es kann unabhängig von der Entzündungsaktivität auftreten [22]. Die Häufigkeit liegt bei 1 bis 2% der CU-Patienten [21].

### *Primär sklerosierende Cholangitis*

Bei der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) kommt es durch eine chronische Entzündung zu einer zunehmenden Sklerosierung und Obstruktion der extra- und intrahepatischen Gallenwege. Dadurch kann es zur Ausbildung einer Cholestase, einer additiv bakteriellen Cholangitis sowie zu einem cholangiozellulären Karzinom kommen. Bei CU-Patienten mit begleitender PSC findet sich außerdem eine relevante Häufung kolorektaler Karzinome [21]. Insgesamt wird die PSC häufiger bei der CU als beim MC beobachtet [59]. Mit einem Anteil von 9% ist sie aber bei MC-Patienten mit einem isolierten Kolonbefall zu finden [59]. Die Spanne der betroffenen CU-Patienten reicht von 2 bis 10% [21].

### *Augenmanifestationen*

Anteriore Uveitis, Skleritis und Episkleritis sind entzündliche Veränderungen unterschiedlicher Teile des Auges und können im Rahmen CED assoziierter extraintestinaler Manifestationen auftreten. Sie können sich klinisch durch konjunktivale Gefäßinjektionen, Schmerzen am Auge und einer Minderung des Sehvermögens präsentieren [22]. Die Manifestationen am Auge sind beim MC etwas häufiger als bei der CU [22], wo Werte zwischen 1,4 und 22,9% [21] angegeben werden.

### *Thromboembolische Ereignisse*

Tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien und Pfortaderthrombosen sind klinisch relevante thromboembolische Ereignisse, die im Rahmen einer CED bis zu 3,5 mal häufiger als bei Gesunden auftreten können [17]. In klinischen Studien werden sie mit einer Prävalenz bei CED-Patienten von 1,2 bis 6,7% beschrieben [17].

## **1.5. Colitisassoziierte Karzinome**

### **1.5.1. Risikofaktoren**

Im Vergleich zur Normalbevölkerung haben CU-Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms [21]. Allgemein akzeptierte Risikofaktoren für die Entwicklung colitisassoziiierter Karzinome sind Dauer und Ausmaß der Entzündung.

In der Metaanalyse von Eaden et al. konnte ein Anstieg des Karzinomrisiko bei einer Pancolitis Ulcerosa von 2% nach 10 Jahren auf 8% nach 20 Jahren auf einen Wert von 18% nach 30 Jahren Erkrankungsdauer angegeben werden [27]. Einige Autoren gehen mittlerweile aber von einem deutlich niedrigeren Risiko aus. Vor allem die Ergebnisse einiger aktuellerer populationsbasierter Studien lassen ein wesentlich niedrigeres Risiko vermuten [133; 148]. Das Ausmaß der Entzündung trägt ebenfalls zu einer relevanten Risikoerhöhung bei. So weisen Patienten mit einer Proktitis ein relatives Risiko von 1.7 auf [28; 133]. Das relative Karzinomrisiko erhöht sich im Verlauf bei einer Linksseitencolitis um 2,8 [28] und bei einer Pancolitis auf Werte zwischen 5,6 [133] und 14,8 [28]. Eine positive Familienanamnese für sporadische kolorektale Karzinome führt ebenfalls zu einer Risikoerhöhung bei Colitispatienten [4]. Eine besondere Risikogruppe stellen Patienten dar, bei denen im Rahmen einer Pancolitis Ulcerosa das terminale Ileum im Sinne einer Backwashileitis mitbetroffen ist. Es gibt Autoren, die für dieses Klientel ein erhöhtes Risiko proklamieren [56]. Die Datenlage diesbezüglich ist allerdings uneinheitlich [45]. Auf das erhöhte Karzinomrisiko bei Patienten mit begleitender PSC wurde bereits hingewiesen.

### 1.5.2. Karzinogenese

Colitisassoziierte kolorektale Karzinome entstehen im Rahmen einer Colitis-Dysplasie-Karzinom-Sequenz, vgl. Abbildung 1.3 [47]. Klinisches Korrelat dieser Sequenz ist die Entwicklung eines infiltrativ wachsenden Karzinoms, aus einer flachen dysplastischen Läsion auf dem Boden einer entzündlich veränderten, hyperproliferativen Kolonschleimhaut [74]. Entzündungsassoziierte Mutationen und Deletionen führen u.a. zu einer Inaktivierung des p53-Tumorsuppressorgens, das bei bis zu 85% der colitisassoziierten Karzinome zu finden ist [33]. Diese Veränderungen lassen sich aber auch bei bis zu 22% in nicht-dysplastischer Kolonmukosa nachweisen [120]. Die Aktivierung von Protoonkogenen wie dem APC-Gen und K-ras-Gen-Mutationen sind weitere pathophysiologische Mechanismen [33; 120]. Die chronische Entzündung führt durch den vermehrten oxidativen Stress zu einer Beeinträchtigung der DNA-Reparaturmechanismen, die in einer Mikrosatelliteninstabilität resultiert [33]. Es konnte nachgewiesen werden, dass eine genetische Prädisposition ebenfalls an der Karzinogenese beteiligt ist. So haben CU-Patienten mit einer positiven Familienanamnese

für gastrointestinale Tumore ein bis zu zweifach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines KRK [106].

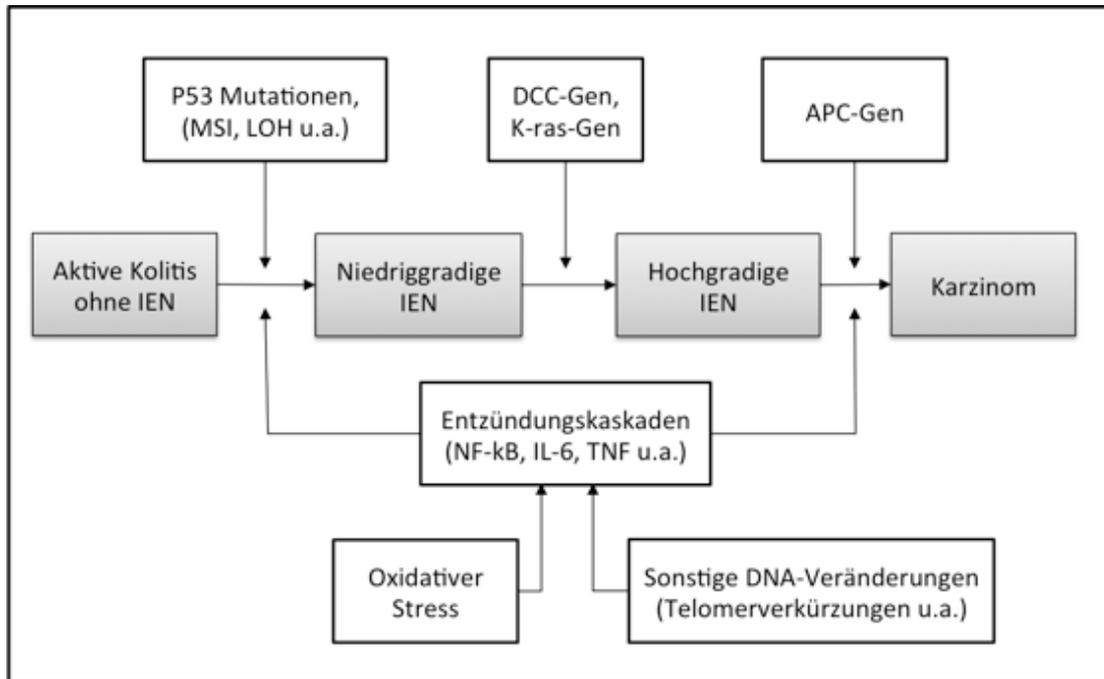


Abbildung 1.3: Molekulare Veränderungen beim colitisassoziierten Karzinom [98]

### 1.5.3. Definition IEN und DALM

Intraepitheliale Neoplasien (IEN) sind nach der WHO-Klassifikation für Tumore definiert als eindeutige, neoplastische Veränderungen mit charakteristischen strukturellen Alterationen und zytologischen Veränderungen mit nukleären Atypien [121]. Eine Einteilung erfolgt in geringgradige und schwergradige IEN.

High grade IEN erfüllen die Kriterien der Malignität aber ohne infiltratives Wachstum. Diese Bezeichnung bezieht sich sowohl auf schwere IEN als auch auf das Carcinoma in situ (CIS) [149]. Eine dysplasia-associated lesion or mass (DALM) ist definiert als eine schwergradige IEN, bei der makroskopisch eine veränderte Schleimhaut zu finden ist [149].

### 1.5.4. Chemoprävention

Der Einsatz antiinflammatorischer Medikamente zur Chemoprävention kolorektaler Karzinome stützt sich auf die Theorie, dass die chronische Entzündung maßgeblich für die maligne Entartung verantwortlich ist [80; 98]. Eine effektive Entzündungskontrolle scheint daher der wesentliche präventive Ansatz zu sein. Für die Aminosalicylate gibt es

hinsichtlich eines möglichen protektiven Effekts die meiste Evidenz [152]. Die genauen Mechanismen sind vielfältig und noch nicht vollständig verstanden [71]. Über die Aktivierung des NF- $\kappa$ B-Signalwegs im Rahmen der CED-Pathogenese kommt es zu einer vermehrten Produktion proinflammatorischer Zytokine (TNF- $\alpha$ , IL23, IL6 u.v.m.) [109]. Ein antientzündlicher Effekt der Aminosalicylate lässt sich auf die Inhibition dieses Signalwegs zurückführen [98]. Darüber hinaus führt die Blockade zu einer vermehrten Apoptose [98; 139] und zu einer verminderten Proliferation in Tumorzellen [139]. Ein weiterer Wirkmechanismus ist die Hemmung der Cyclooxygenase 2 (COX-2) [139]. Die COX-2 ist ein Enzym, dass in Epithelzellen zu einer vermehrten Produktion von Prostaglandin 2 und so zu einer vermehrten Zellproliferation und zu einer Inhibition der Apoptose führt. Damit spielt es eine wesentliche Rolle bei der Entstehung kolorektaler Karzinome [103; 139]. Es gibt auch Hinweise auf COX-2 unabhängige Effekte [139]. So können Aminosalicylate durch die Eliminierung freier Radikale auf zellulärer Ebene zu einer Reduzierung des oxidativen Stresses beitragen [71]. Studien deuten daraufhin, dass durch die Einnahme von 5-Aminosalicylaten (5-ASA) die Wahrscheinlichkeit eines KRK bei CED-Patienten deutlich sinken kann [80; 98], wobei Sulfasalzine mit einem geringeren protektiven Effekt als andere 5-ASA-Formulierungen assoziiert zu sein scheinen [98].

### 1.5.5. Überwachungsstrategien

Da die Mortalität colitisassoziierter Karzinome durch eine regelmäßige koloskopische Kontrolle signifikant gesenkt werden kann [21], empfehlen die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) Colitispatienten in regelmäßigen Abständen zu endoskopieren. Bei Patienten mit einer Pancolitis Ulcerosa, die länger als acht Jahre oder mit einer Linksseitencolitis bzw. einer distalen Colitis, die mehr als 15 Jahre besteht, sollte eine komplette Koloskopie mit begleitenden Stufenbiopsien einmal jährlich erfolgen [21]. Ebenso sollten Patienten mit einer begleitenden PSC, aufgrund ihres fünffach höheren Karzinomrisikos ab dem Zeitpunkt der Diagnose unabhängig von ihrem Befallsmuster jährlich überwacht werden [21]. Patienten mit einer Proktitis ohne weitere Risikofaktoren haben nur ein geringfügig erhöhtes Karzinomrisiko und müssen sich daher nicht regelmäßigen endoskopischen Kontrollen unterziehen [21]. Aufgrund der möglichen Entwicklung von Intervallkarzinomen wird empfohlen nicht länger als zwei Jahre zwischen den einzelnen

Untersuchungen verstreichen zu lassen [21]. Bei den Kontrollkoloskopien werden aus der Kolonschleimhaut Biopsien entnommen, um diese histopathologisch zu untersuchen. Um eine 90% Sicherheit in der Detektion zu erreichen empfehlen die Leitlinien die Entnahme von vier Biopsien alle 10 Zentimeter und beim Nachweis einer IEN die Einholung einer unabhängigen Zweitmeinung eines externen Pathologen [21]. Zur Erstdiagnose einer CU oder eines MC empfehlen die Fachgesellschaften darüberhinaus die Entnahme mehrerer Proben aus dem terminalen Ileum und dem Kolon einschließlich des Rektums, sowohl aus entzündlich veränderten als auch aus normalen Schleimhautbezirken [21; 59].

### **1.6. Diagnostik**

Eine ausführliche Anamnese und eine gründliche körperliche Untersuchung sind, wie bei jeder anderen Erkrankung auch, die Basis der CED-Diagnostik. Labor, Bildgebung und insbesondere die Endoskopie als ergänzende Maßnahmen sollen den Weg zur endgültigen Diagnose ebnen. Neben der Unterscheidung zwischen den beiden Entitäten CU und MC, gilt es infektiöse, medikamenteninduzierte, ischämische und andere Koliden differentialdiagnostisch auszuschließen [21].

#### **1.6.1. Labordiagnostik**

Zur klassischen Labordiagnostik bei CED-Patienten gehört neben dem allgemeinen Blutbild auch die Bestimmung des Entzündungsparameters CRP. Die Bestimmung von Nierenretentions- und Leberwerten dient v.a. der Detektion von extraintestinalen Manifestationen. Zur Abgrenzung der beiden Entitäten CU und MC voneinander kann es gelegentlich sinnvoll sein den perinukleären anti-neutrophilen cytoplasmatischen Antikörper (pANCA) und den anti-Saccharomyces cerevisiae Antikörper (ASCA) zu bestimmen [21]. Ein positiver pANCA bei negativem ASCA würde tendentiell eher für eine CU, die umgekehrte Konstellation eher für einen MC sprechen [21].

#### **1.6.2. Stuhluntersuchung**

Die Stuhluntersuchung dient v.a. bei der Erstdiagnose dem differentialdiagnostischen Ausschluss selbstlimitierender infektiöser Koliden, hervorgerufen durch z.B. Salmonellen, Shigellen oder Clostridium difficile [21]. Mit der Bestimmung von Calprotectin steht ein Marker für die Abgrenzung von nicht-entzündlichen und

entzündlichen Pathologien zur Verfügung [21]. Dieses antimikrobiell wirksame zytosolische Protein wird von neutrophilen Granulozyten produziert und bei einer intestinalen Entzündung mit dem Stuhl ausgeschieden [21]. Das neutrophile Protein Lactoferrin kann ebenso als fäkaler Marker herangezogen werden [59].

### 1.6.3. Endoskopie und Histologie

Die Endoskopie des Gastrointestinaltrakts ist ein wesentliches Element in der Diagnostik einer CED. Mit ihr ist eine Einschätzung des Entzündungsmaßes möglich.

Makroskopisch zeigt sich bei der CU eine kontinuierliche vom Rektum ausgehende Entzündung, die nach proximal fortschreiten kann [69; 107]. Ein sichtbares Erythem und Schleimhautödem und eine Kontaktvulnerabilität sind v.a. Charakteristika einer beginnenden CU [69]. Je nach Schwere der Entzündung lassen sich im Verlauf spontane intramukosale und luminale Blutungen, sowie Ulzerationen beobachten [69]. Nach langjährigem Krankheitsverlauf ist eine substanzielle Zerstörung der Mukosaarchitektur mit Haustrenverlust und Ödem möglich, ein Bild das dem charakteristischen Fahrradschlauchkolon entspricht [107]. Pseudopolypen sind ebenfalls ein typisches makroskopisches Merkmal einer lange bestehenden CU. Dabei handelt es sich um hyperplastische regenerative Schleimhaut [69; 107].

Der MC präsentiert sich endoskopisch deutlich variabler als die CU. Makroskopisch findet sich eine diskontinuierliche, segmentale Entzündung [69; 107]. Diskrete Erytheme mit ödematös geschwollener Mukosa in blander Umgebung, aphtöse Läsionen und Ulzerationen, sind typische Befunde einer frühen Krankheitsphase [7; 69; 107]. Eine hochrote ödematöse Schwellung und eine entzündlich veränderte Schleimhaut mit tiefen Ulzerationen entsprechen dem makroskopischen Bild eines Pflastersteinreliefs [7; 107]. Sie sind Ausdruck eines schweren Schubes [7].

Die histopathologische Begutachtung der, bei der endoskopischen Untersuchung entnommenen, Biopsien liefert einen wesentlichen Beitrag zur Sicherung der Diagnose und spielt eine wichtige Rolle bei der Verlaufskontrolle. Histologisches Charakteristikum einer CU ist v.a. die auf die Mukosa beschränkte Entzündung und die Ausbildung von Kryptenabszessen [69; 107]. Typisch für den MC sind die transmurale Entzündung, die von der Mukosa bis zur Serosa alle Wandschichten betreffen kann [107]. Charakteristisch, aber nur bei der Hälfte der MC-Patienten histologisch nachweisbar, sind die

epitheloidzelligen Granulome [7]. Sie bestehen aus veränderten Makrophagen, die sich lokal in der Darmwand anhäufen [7] und sind in seltenen Fällen auch bei einer CU zu finden [107].

### 1.6.4. Bildgebung

Bildgebende Verfahren sind wichtige diagnostische Hilfsmittel bei der Differenzierung und Verlaufskontrolle chronisch entzündlicher Darmerkrankungen.

Die Sonografie des Abdomens kann zur initialen Diagnosestellung und zur Verlaufskontrolle einer CED herangezogen werden [21; 107]. Sie ist nicht invasiv, kostengünstig und flächendeckend verfügbar [107; 143]. Ein weiterer Vorteil des transabdominellen Ultraschalls ist die Möglichkeit das Ausmaß und die Aktivität der entzündlichen Veränderung sehr genau beurteilen zu können [48]. Nachteilig ist v.a. die starke Untersucherabhängigkeit [107].

Alternative radiologische Verfahren sind die Magnetresonanz (MR)- und Computertomographie (CT)-Kolonographie, einer Schnittbildtechnik, bei der die Darstellung pathologischer Veränderungen mittels oraler oder nasojejunaler Kontrastmittelapplikation gelingt [48]. Sie dienen v.a. dem Nachweis von Entzündungen des Dünndarms sowie der Lokalisation intestinaler Komplikationen wie Abszesse und Fisteln [48].

## 1.7. Medikamentöse Therapie

Abhängig vom Ausmaß und der Aktivität der intestinalen Entzündung stehen eine Vielzahl von Medikamenten zur konservativen Therapie der CED zur Verfügung. Die Remissionsinduktion und in einem zweiten Ansatz die Remissionserhaltung sind dabei die angestrebten therapeutischen Ziele [60].

### 1.7.1. Colitis Ulcerosa

#### *Mesalazin und seine Derivate*

Eine der wichtigsten Substanzklassen sind die Aminosalicylate. Die wichtigsten Medikamente in dieser Gruppe stellen das Mesalazin und seine Derivate dar. Antiphlogistisch wirksamer Bestandteil ist die 5-Aminosalicylsäure (5-ASA). Als Therapie der ersten Wahl werden sie bei der CU in Form von Klistieren und Rektalschäumen v.a.

bei der Proktitis und der Linksseitencolitis leichter bis mäßiger Aktivität angewendet [21; 123]. Eine Kombination aus oralen und rektalen 5-ASA-Medikamenten wird vor allem bei einem ausgedehnteren Befall proximal der linken Flexur empfohlen [21; 123].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Übelkeit, Müdigkeit, Bauchschmerzen, sowie Tinnitus und Schwindel. Allergien und Pankreatitiden sind in seltenen Fällen auch möglich [60].

### *Steroide*

Eine weitere wichtige Substanzklasse sind die sowohl antientzündlich als auch immunsuppressiv wirkenden Kortikosteroide. Sie können sowohl systemisch als auch topisch in Form von Klistieren und Rektalschäumen verabreicht werden. Bethamethason, Hydrokortison und Budesonid sind Präparate, die zur Lokaltherapie der CU und der Colitis Crohn verabreicht werden [60]. Topische Steroide sind bei leichter bis mäßiger Proktitis und linksseitiger Colitis bei Versagen der topischen 5-ASA Präparate indiziert [21; 123]. Systemische Steroide kommen bei leichter bis mäßiger Linksseitencolitis oder ausgedehntem Befall zur Anwendung, wenn orale und rektale 5-ASA Präparate versagen [21; 123]. Der akute Schub kann meist suffizient mit Glukokortikoiden therapiert werden [96]. Beim fulminanten Verlauf sollten zunächst intravenöse Steroide verabreicht werden [21; 123]. Zur Verfügung stehen Kortisonderivate mit hoher systemischer Verfügbarkeit wie Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon.

Trotz ihres schnellen Wirkungseintritt und ihrer hohen Effektivität in der Behandlung der CED sprechen nur etwa 49% der Patienten langfristig auf die Gabe von Steroiden an [115]. Nach einem Jahr Behandlung entwickelt sich bei ca. 22% eine Steroidabhängigkeit und 29% sind steroidrefraktär, d.h. es wird keine Remission erreicht [115]. Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer Glukokortikoidtherapie gehören, Steroiddiabetes, Osteoporose, Katarakt, Steroidakne und eine erhöhte Infektanfälligkeit [138].

### *Azathioprin und 6-Mercaptopurin*

Azathioprin (AZA) ist ein inaktives Prodrug, das intrahepatisch in den aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin (6-MP) umgebaut wird. Azathioprin und 6-Mercaptopurin sind therapeutisch gleichwertig [60] aber nicht für die Behandlung eines akuten Schubes geeignet, da ihre Wirkung erst nach Wochen bis Monaten eintritt [113]. Sie können bei

einem chronisch aktiven Verlauf einer CU oder bei einem steroidabhängigen Verlauf gegeben werden [21; 123].

Zu den häufigsten Nebenwirkungen einer AZA/6-MP-Therapie gehören Übelkeit und Erbrechen, die bei bis zu 15% der Patienten auftreten können [34]. Die Pankreatitis kann bei bis zu 4% der Fälle auftreten und wird meist in den ersten Wochen der Therapie beobachtet [34]. Die Entwicklung einer toxischen Hepatitis ist ebenfalls möglich. Bei 2-5% kann eine medikamenten-induzierte Knochenmarkssuppression zu einer erhöhten Infektanfälligkeit führen [34].

### *Methotrexat*

Methotrexat (MTX) ist ein Folsäureantagonist mit immunsuppressiven und antientzündlichen Eigenschaften. Aufgrund der widersprüchlichen Datenlage zur Wirksamkeit von MTX bei der CU-Therapie spielt es hier nur eine untergeordnete Rolle [21; 60].

MTX hat vielfältige Nebenwirkungen. So kann es durch die MTX-induzierte Mukositis zu einer Stomatitis, Ösophagitis und Enteritis mit Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen kommen [138]. Eine Postexpositionsgabe von Folsäure während der MTX-Therapie kann diese um 80% senken [138]. Eine schwerwiegende aber seltenere Nebenwirkung ist die Entwicklung einer Leberzirrhose aufgrund anhaltender Transaminasenerhöhung [138].

### *Ciclosporin und Tacrolimus*

Ciclosporin ist ein, aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* gams synthetisierter Calcineurininhibitor. Es kann bei CU-Patienten mit schweren Verläufen und ausgedehnten Befunden bei Versagen der Steroidtherapie versucht werden [123; 138]. In zusammenfassenden Studien profitieren bis zu 80% der Patienten von dieser Behandlung und entgehen so einer notfallmäßigen Kolektomie. Zu den wichtigsten Nebenwirkungen einer Cyclosporin-Therapie gehören die Niereninsuffizienz, Tremor, Kopfschmerzen, Parästhesien und Hypertonie [70].

Tacrolimus (FK 506) ist ein aus dem Pilz *Streptomyces tsukubaensis* isoliertes Makrolid. Der Wirkmechanismus entspricht weitestgehend dem des Cyclosporin [70]. Es kann als Alternative zu Cyclosporin bei fulminanten Krankheitsverläufen mit frustraner Steroidtherapie gegeben werden [21; 123]. Ein Großteil der Patienten profitiert von der

Gabe. So ist eine initiale Besserung der Symptome bei ungefähr 80% der Fälle zu beobachten [17]. Das Nebenwirkungsprofil entspricht weitestgehend dem von Cyclosporin [70]. 20% der Patienten können einen Diabetes mellitus entwickeln [138].

### *Biologicals*

Infliximab (IFX) und Adalimumab (ADA) sind monoklonale chimäre Antikörper aus der Gruppe der Biologicals. Sie entfalten ihre antiphlogistische Wirkung u.a. durch die Bindung des proinflammatorischen Zytokins TNF- $\alpha$  (2). Sie können als Reservemedikamente ebenfalls bei schweren therapierefraktären und/oder chronisch aktiven Verläufen gegeben werden, um eine Remission zu induzieren und/oder zu erhalten [21; 123]. Etwa 70% der steroidrefraktären Patienten sprechen initial auf diese Therapie an [79]. Durch den immunsuppressiven Effekt von IFX und ADA kann es u.a. zum Auftreten von schweren Infektionen und zur Reaktivierung einer latenten Tuberkulose kommen [116].

### *Probiotika*

Probiotika sind lebende Organismen, die in geeigneter Menge verabreicht, gesundheitsfördernd auf den Wirt wirken [15]. Es werden diverse Wirkmechanismen diskutiert. So wirken Probiotika u.a. modulierend auf die Sekretion proinflammatorischer Zytokine. E.coli Nissle 1917 kann beispielsweise zu einer Remissionserhaltung als Alternative zu Mesalazin verwendet werden [15].

## 1.7.2. Morbus Crohn

Die Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage steht beim Morbus Crohn im Gegensatz zur Colitis Ulcerosa nicht zu Verfügung [59]. Aus diesem Grund muss die konservativ-medikamentöse Therapie darauf ausgerichtet sein, das klinische Bild möglichst langfristig zu stabilisieren, um Komplikationen zu vermeiden oder zumindest hinauszuzögern [59].

Zur antientzündlichen Therapie stehen Aminosalicylate und Kortikosteroide zur Verfügung. Mesalazin kann zur Therapie des leichten bis mäßigen Schubes eingesetzt werden [61]. Budesonid ist im Gegensatz zur CU nur bei ileozäkalem MC-Befall effektiv. Bei Versagen der topischen Therapie oder bei schweren Schüben können systemische Steroide gegeben werden [61]. Bei v.a. steroidabhängigen schweren Schüben können alternativ die Immunsuppressiva Azathioprin/6-Mercaptopurin verabreicht werden

(3)[61]. Auch zur Remissionserhaltung ist AZA/6-MP geeignet [65]. Bei fehlender Wirksamkeit oder dem Auftreten von Nebenwirkung kann alternativ MTX versucht werden [138]. Ciclosporin und Tacrolimus haben nur eine geringe Bedeutung in der Therapie des MC [138], wobei es für Tacrolimus eine nachgewiesene Wirkung beim fistulierenden MC gibt [61]. Die TNF- $\alpha$  Antikörper Infliximab und Adalimumab können im schweren therapierefraktären Schub und beim fistulierenden MC sowie zur Remissionserhaltung angewendet werden [61]. Der Einsatz von Probiotika zur Induktion und Erhaltung wird im Gegensatz zur CU aufgrund nicht bestätigter Wirksamkeit nicht empfohlen [59].

### **1.8. Proktokolektomie**

Mit der Proktokolektomie steht bei der CU ein chirurgisches Verfahren zur kompletten Entfernung des entzündungstragenden Organs zur Verfügung [13]. Bis zu 30% der CU-Patienten müssen im Laufe ihrer Krankheitsgeschichte operativ versorgt werden [13]. Die OP-Indikationen lassen sich in elektive, dringliche und Notfallindikationen unterteilen und werden im nächsten Abschnitt näher erläutert.

#### **1.8.1. Indikationen**

##### *Elektive OP-Indikationen*

Patienten mit therapierefraktärem chronischen Verlauf werden elektiv operiert [21] und bilden mit 75% den größten Anteil aller chirurgischen Patienten [55]. In dieser Gruppe sind alle Patienten mit Therapieversagen und Medikamentennebenwirkungen (v.a. steroidassoziiert), sowie alle Patienten mit einem intolerabel hohem Steroidbedarf und steroidabhängigem Verlauf zusammengefasst. Das Vorliegen einer high grade IEN bzw. einer DALM stellt aufgrund des erhöhten Risikos eines bereits vorhandenen Karzinoms ebenfalls eine Indikation zur elektiven Proktokolektomie dar [21]. Rezidivierende low grade IEN Befunde können prinzipiell auch zur Empfehlung einer elektiven Kolektomie führen. Das Vorhandensein eines manifesten Karzinoms stellt ebenso eine Indikation für einen elektiven Eingriff dar. IEN und Karzinome machen etwa 15% der chirurgischen Patienten aus [147]. Weil Stenosen im Kolon von CU-Patienten auch bei nicht eindeutig nachgewiesener IEN bei etwa jedem dritten Patienten mit einem Karzinom assoziiert sind, wird auch ihnen eine elektive OP empfohlen [21].

### *Dringliche OP-Indikationen*

Zu den dringlichen OP-Indikationen gehören der therapierefraktäre fulminante Schub, sowie die therapierefraktäre Blutung. Dringlich bedeutet in diesem Kontext eine OP nach ungefähr 72 Stunden aufgrund einer gleichbleibend hohen Entzündungsintensität trotz maximaler konservativ-medikamentöser Therapie unter intensivmedizinischer Betreuung [21]. Cyclosporin, Tacrolimus oder anti-TNF- $\alpha$ -Antikörper können allerdings die Operation bei ungefähr 60% der Fälle um ein Jahr hinauszögern [21].

### *Notfallindikationen*

Aus einer fulminanten CU kann sich im Verlauf eine toxische CU mit Entwicklung eines toxischen Megakolons, einer kreislaurelevanten Blutung oder eine Perforation entwickeln. Diese Komplikationen sind potentiell lebensbedrohlich. Die Massenblutung und die Perforation sind Indikationen für eine sofortige Notfallkolektomie. Das toxische Megakolon muss nicht zwingend sofort operiert werden. In Absprache mit den Chirurgen kann zunächst ein konservativer Therapieversuch mittels endoskopischer Dekompression versucht werden. Alle drei Indikationen machen zusammen etwa 10% der chirurgischen Patienten aus [147]. Kommt es zu solch schwerwiegenden Komplikationen beträgt die Mortalität trotz Operation bis zu 20% [21]. Die Mortalität einer freien oder gedeckten Kolonperforation ist mit über 40% auch nach umgehender Kolektomie erheblich [17].

## 1.8.2. Operationstechniken

### *Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage*

Die restaurative Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanal Pouches (IPAA) ist die chirurgische Therapie der Wahl bei der Colitis Ulcerosa. Sie führt bei über 95% der Patienten zu einem guten Resultat im Langzeitverlauf bezüglich der Funktion und der Lebensqualität [21; 129]. Obwohl es widersprüchliche Daten bezüglich der Komplikationen dieser OP-Technik bei Patienten mit einer Colitis Indeterminata gibt, wird dieses Verfahren auch diesen Patienten empfohlen [21]. Diese OP kann sowohl einzeitig als zweizeitig unter Anlage eines protektiven Stomas durchgeführt werden. Ein einzeitiges Vorgehen ist allerdings nur dann sinnvoll, wenn die Patienten in einem guten Allgemeinzustand sind, keine Immunsuppressiva präoperativ eingenommen wurden und eine gute Sphinkterfunktion besteht [53].

Die Erstbeschreibung dieses kontinenzhaltenden Verfahrens erfolgte im Jahr 1978 durch Parks und Nicholls [53]. Der Pouch dient dabei als Reservoir und wird nach erfolgter Proktokolektomie aus dem terminalen Ileum gebildet. Da der S-Pouch aus der Erstbeschreibung von Parks mit erheblichen Funktionsstörungen einher ging, erfuhr er in den letzten 20 Jahren eine Reihe von Modifikationen. Heute kommt überwiegend der sogenannte J-Pouch zur Anwendung, der 1980 von Utsunomiya vorgeschlagen wurde [53].

Bei diesem Verfahren wird zwischen einer Phase der Resektion und einer Phase der Rekonstruktion mit Herstellung der Kontinuität und Pouchbildung unterschieden [53]. In der Resektionsphase wird das Abdomen eröffnet und das Kolon einschließlich des Rektums entfernt. In der Rekonstruktionsphase wird der J-Pouch gebildet. Dazu wird eine Schlinge aus dem Ileum gebildet, deren Schenkel dann mittels eines Klammernahtgerätes (Stapler) mechanisch miteinander verbunden werden. Der so gebildete Pouch wird im nächsten Schritt an der Linea dentata transanal anastomosiert. Diese Anastomose kann von Hand genäht als auch maschinell mittels Stapler gefertigt werden. Die Handnaht entspricht der ursprünglichen Operationstechnik nach Parks [147] und hat den Vorteil, dass die entzündungstragende Rektumschleimhaut komplett reseziert wird [53]. Eine ausgedehnte Mukosektomie führt jedoch häufig zu Verletzungen des Sphinkterapparats mit nachfolgender Inkontinenz [147]. Darüber hinaus ist bei diesem Vorgehen das Risiko für septische Komplikationen erhöht [147]. Alternativ zur handgenähten Anastomose kommt das Double-Stapling-Verfahren zur Anwendung. Bei dieser Methode erfolgt das Verschließen und das Absetzen des Rektum zwei Zentimeter oberhalb des Beckenbodens mit einem Klammernahtgerät [53]. Die Anastomosierung wird mittels einem transanal eingeführten zirkulären Klammernahtgerät durchgeführt. Dafür muss der blind verschlossenen Rektumstumpf mit dem zentralen Dorn des Staplers durchbohrt werden. Der Vorteil dieser Variante ist die geringere Traumatisierung des Sphinkters und eine geringere Komplikationsrate [147]. Allerdings erfolgt keine komplette Mukosektomie, so dass die Entzündung und damit das erhöhte Karzinomrisiko in der verbliebenen Rektummukosa persistieren können [21].

### *Subtotale Kolektomie mit terminaler Ileostomie*

Die subtotale Kolektomie mit terminaler Ileostomie bei CU-Patienten ist bei therapierefraktärem fulminanten Verlauf, toxischem Megakolon und Perforation indiziert. Auch die schwere rektale Blutung stellt, sofern das Rektum als Blutungsquelle ausgeschlossen wurde, eine Indikation für dieses Verfahren dar.

Das operative Vorgehen ist in diesen Fällen dreizeitig. In einem ersten Schritt wird das Kolon subtotal bis zum rektosigmoidalen Übergang entfernt, der Rektumstumpf blind verschlossen (Hartmann-Situation) und ein terminales Ileostoma angelegt. In einer zweiten Operation, die einige Wochen bis Monate später durchgeführt wird, erfolgt die Restprokterektomie und ggf. die Anlage eines ileoanalen Pouches. Gestaltet sich der weitere Verlauf komplikationslos kann wiederum einige Monate später das Ileostoma zurückverlegt und die Kontinuität wieder hergestellt werden.

### *Subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie*

Die subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie kommt bei Patienten mit MC zur Anwendung. Bei der CU ist sie aufgrund der häufigen entzündlichen Mitbeteiligung des Rektums kontraindiziert. Das Kolon wird subtotal entfernt und das terminale Ileum mit dem verbliebenen Rektum anastomosiert. Voraussetzung hierfür ist ein anschlussfähiges Rektum. Der Vorteil dieser Methode liegt im Erhalt der vollen Kontinenz und der Schonung der pelvinalen Nerven [129]. Da Rezidive in der gesunden Schleimhaut potentiell möglich sind, müssen etwa die Hälfte aller Patienten im Laufe der nächsten 10 Jahre sekundär prokterektomiert werden [53].

### *Proktokolektomie mit terminaler Ileostomie*

Die Proktokolektomie mit terminaler Ileostomie (Brooke-Ileostomie) war bis zu Beginn der 80er Jahre das Standardverfahren bei der operativen Behandlung der CU [147]. Heutzutage bleibt dieses Verfahren Patienten vorbehalten, die Kontraindikationen für eine IAPP, ein tiefsitzendes Rektumkarzinom, eine Sphinkterinsuffizienz mit Stuhlinkontinenz oder ausgedehnte Fisteln aufweisen. Bei diesem Verfahren wird sowohl das gesamte Kolon als auch der Sphinkter vollständig reseziert. Durch die fehlende Kontinuitätswiederherstellung ist die Anlage eines endständigen Ileostoma notwendig.

Der Vorteil dieser Methode ist die Einzeitigkeit der Operation und die geringe postoperative Mortalität [53]. Darüber hinaus ist eine Beherrschung der Grunderkrankung aufgrund der vollständigen Entfernung des entzündungstragenden Organs möglich [147]. Da meist jüngere Patienten von einer CED betroffen sind führt dieses Vorgehen im Vergleich zur Pouchanlage häufig zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität bezüglich Attraktivität, Sexualität und körperliche Aktivität [54].

### *Onkologische Resektion*

Bei manifesten colitisassoziierten Karzinomen sind Kolonteilresektionen kontraindiziert, da es oftmals zur Ausbildung synchroner, multifokaler Karzinome im Restcolon kommt [21]. Daher sollte möglichst eine vollständige Proktokolektomie mit Entfernung der regionären Lymphknoten durchgeführt werden [53]. Um die Radikalität einer solchen onkologischen Resektion zu beschreiben, wird die R-Klassifikation verwendet, vgl. Abbildung 1.4.

Einteilung	Beschreibung
<b>R0</b>	weder mikroskopisch noch makroskopisch erkennbarer Residualtumor
<b>R1</b>	mikroskopisch nachweisbarer Residualtumor
<b>R2</b>	makroskopisch nachweisbarer Residualtumor (lokaler Tumorrest, bzw. belassene Lymph- oder Fernmetastasen)

**Abbildung 1.4: R(Residual)-Klassifikation**

### 1.8.3. Laparoskopische Kolektomie

Die laparoskopisch durchgeführte restaurative Proktokolektomie ist eine Alternative zur konventionell offen durchgeführten Operation. Sie wurde von Peters et al. 1992 erstmals zur chirurgischen Therapie der CU vorgestellt [150]. Die Häufigkeit steigt dabei stetig an. So hat sich die Anzahl der laparoskopisch operierten CU-Patienten in Amerika zwischen 2005 und 2008 von 18,5% auf über 40% mehr als verdoppelt [19]. Die Indikationen für so ein Vorgehen entsprechen weitestgehend denen des offenen Verfahrens. Traditionelle aber nicht zwingende Kontraindikationen für ein laparoskopisches Vorgehen sind Notfälle (toxische CU, Megakolon, Perforation, Blutungen) und massive intraabdominelle Verwachsungen (Briden, große Konglomerattumore).

Die handassistierte und die konventionelle laparoskopische OP sind die gängigen minimalinvasiven Verfahren, die in der CED-Chirurgie zur Anwendung kommen [91; 135]. Bei der handassistierten Technik wird zu Beginn der OP über eine 8cm lange horizontale Pfannenstiel-Inzision im Bereich der Bikinizone zunächst das Sigmoidum mobilisiert. Dann wird über diesen Zugang ein Handport eingebracht, über den die Mobilisation des übrigen Kolons und des Rektums unter manueller Assistenz laparoskopisch durchgeführt wird [91; 114]. Nach Entfernen des Handports erfolgt über diese Inzision die Bergung des Resektats und die Konstruktion des Pouches nach dem Double-Stapler-Verfahren analog zur offenen OP [91]. Im Gegensatz dazu wird der Darm bei einer konventionellen laparoskopischen Proktokolektomie vollständig laparoskopisch mobilisiert, bevor er über eine Minilaparotomie geborgen werden kann [46; 135]. Die Anlage des ileoanalen Pouches erfolgt ebenfalls über diesen Zugang [135].

Beide Verfahren führen zu vergleichbaren Komplikationsraten [105]. Hinsichtlich der OP-Dauer konnten einige Autoren signifikant kürzere Zeiten beim handassistierten Verfahren nachweisen [105; 144]. Grundsätzlich führt ein laparoskopisches Vorgehen im Vergleich zum offenen Prozedere zu deutlich längeren OP-Zeiten [150]. Es gibt aber auch Berichte die zeigen, dass erfahrene Operateure vergleichbare Zeiten schaffen [46]. Darüber hinaus kann ein minimalinvasives Vorgehen zu einer schnelleren postoperativen Genesung und damit zu einer kürzeren Krankenhausverweildauer führen [150]. Ein weiterer positiver Aspekt liegt in den besseren kosmetischen Ergebnissen [21; 150]. Auch wenn einige Autoren selbst für komplexe laparoskopische Verfahren durchaus niedrigere Komplikations- und Mortalitätsraten proklamieren [19], konnte im Vergleich zu einem offenen Verfahren bisher keine eindeutige Überlegenheit im Hinblick auf septische Komplikationen, Wundinfektionen und Mortalitätsraten nachgewiesen werden [150]. Auch hinsichtlich des funktionellen Outcomes und der Lebensqualität gibt es keine wesentlichen Unterschiede [24; 83].

Bei der chirurgischen Therapie des MC findet die laparoskopische Technik ebenso Anwendung wie bei der CU. Die laparoskopische Ileozäkalsektion ist hier der am häufigsten durchgeführte Primäreingriff [8]. Auch hier führt die laparoskopische Operation zu einer signifikant schnelleren Erholung und zu kürzeren Krankenhausaufenthalten [8].

### 1.8.4. Komplikationen

Die restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage ist ein technisch anspruchsvolles Verfahren mit einer relevanten Komplikationsrate. Neben unspezifischen Früh- und Spät komplikationen wie der Pneumonie, dem Ileus oder der Narbenhernie werden v.a. Pouch-assoziierte septische Komplikationen beobachtet.

Septische Komplikationen wie die Anastomoseninsuffizienzen oder die peripouchalen Abszesse treten je nach Operationstechnik bei 0 bis 17% der Patienten auf. Sie erfordern die Anlage einer Drainage und sprechen meist gut auf eine antibiotische Therapie an. Sie können aber auch zu einem Funktionsverlust des Pouches führen, der bei 6,8 bis 8,5% der Patienten beobachtet werden kann [129]. Die häufigste Komplikation nach ileoanaler Pouchanlage ist die Pouchitis. Dabei handelt sich um eine Entzündung der Ileumschleimhaut des Reservoirs, die sich innerhalb der ersten zwei Jahre bei ca. 30% der Patienten manifestieren kann [129]. Ursächlich für die idiopathische Pouchitis ist eine Dysbiose der Pouchschleimhaut. Die Mehrzahl der Patienten mit einer akuten Pouchitis sprechen gut auf eine antibiotische Therapie mit Metronidazol oder alternativ mit Ciprofloxacin an [21]. Bei ungefähr 5% der Patienten kommt es zu einer Chronifizierung der akuten Pouchitis. Dies betrifft vor allem Patienten mit begleitender PSC [21]. In der Literatur existieren Hinweise, dass eine chronische Pouchitis das Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms oder einer IEN erhöht [53]. Ein Pouchversagen kann bei bis zu 9% der Patienten im Verlauf beobachtet werden.

Im Rahmen der OP kann es durch intraoperative Schädigung der pelvinen Nerven zu einem vermehrten Auftreten sexueller Funktionsstörungen sowie einer verminderten postoperativen Fertilität kommen [129]. Inkontinenzprobleme betreffen ca. 3,7 bis 17% der operierten Patienten [129]. Ursache können eine temporär veränderte Stuhlkonsistenz oder eine intraoperative Verletzung des Sphinkterorgans sein [53]. Bridenileus und Narbenhernien sind charakteristische Langzeitkomplikationen der offenen Proktokolektomie und treten im Verlauf bei bis zu 35% auf [8].

In der Literatur ist die Beziehung zwischen Dauer der präoperativen Einnahme und Höhe der verabreichten Dosis für die Steroide gut belegt [57; 153]. So erhöht eine Prednisolondosis von mehr als 20mg, die über einen Zeitraum von mehr als vier Wochen präoperativ eingenommen wurde [57; 85] das Risiko postoperativer Komplikationen,

insbesondere für Anastomoseninsuffizienzen, Fisteln und peripouchale Abszesse [57]. Der Einfluss moderner Immunsuppressiva auf die Rate postoperativer Früh- und Spät komplikationen ist noch nicht abschließend geklärt.

Allgemeine Faktoren wie hohes Alter, reduzierter Allgemeinzustand, Schwere der Erkrankung gehen ebenfalls mit einem erhöhten Risiko perioperativer Komplikationen einher.

### **1.9. Zielsetzung**

Bis zum Ende der 90er Jahre wurden weitestgehend Steroide zur Therapie der schweren Colitis eingesetzt. Seit der Jahrtausendwende haben sie aber zunehmend an Bedeutung verloren und sind durch neue Wirkstoffe wie die Thiopurine und die anti-TNF- $\alpha$  Antikörper abgelöst worden. Trotz dieser vielfältigen konservativen Therapieoptionen hat die Kolektomie bei Colitis auch heute noch ihren Stellenwert, weil durch sie eine definitive Beherrschung der Grunderkrankung möglich ist.

Der Einfluss der Steroide auf den Krankheitsverlauf und v.a. auf das chirurgische Outcome nach Kolektomien ist in der Literatur gut belegt. Für die Immunsuppressiva und Biologicals insbesondere für die immunsuppressive Kombinationstherapie gibt es hingegen nur wenige Daten. Vor diesem Hintergrund erfolgte die retrospektive Analyse klinischer Daten und histopathologischer Befunde eines aktuellen Patientenkollektivs, das aufgrund einer Colitis kolektomiert wurde. Die untersuchten Patienten sind zwischen Januar 2000 und Juli 2011 am UKSH Campus Lübeck operiert worden, einem tertiären Zentrum mit einer hohen Rate laparoskopisch durchgeführter Kolektomien. Die vorliegende Arbeit wurde konzipiert, um neue Daten über den Einfluss moderner Immunsuppressiva und Biologicals auf die Detektionsrate neuer Neoplasien, Krankheitsdauer, Indikationstellung sowie chirurgisches Outcome zu generieren. Neben der Erhebung und Auswertung allgemeiner demographischer Daten sind folgende Fragen im Einzelnen bearbeitet worden:

- Wie hoch ist die Rate neu detektierter Neoplasien, sowohl in Form eines „Upgrades“ aus einer niedriggradigeren Neoplasie als auch die „de novo“-Detektion?

- Wie häufig sind sowohl die neu beschriebenen als auch die vorbekannten Neoplasien unifokal oder multifokal lokalisiert worden?
- Wie lange waren die Patienten mit einem positiven Neoplasiebefund erkrankt und wie alt waren sie zum Zeitpunkt der Erstdiagnose?
- Wie häufig finden sich Neoplasien bei Colitispatienten mit einer begleitenden PSC, einer Backwashileitis sowie bei unterschiedlichem Body-Maß-Index?
- Welche Indikationen führten zur Kolektomie und welche OP-Verfahren kamen im Einzelnen zur Anwendung?
- Wie hoch ist die Rate postoperativer Frühkomplikationen in Bezug zum OP-Verfahren, zur OP-Indikation, zur präoperativen Einnahme einer colitisspezifischen Medikation, insbesondere einer immunsuppressiven Kombinationstherapie und bei unterschiedlichem Body-Maß-Index?
- Wie ändern sich Entzündungsentität und Entzündungsausdehnung in der histopathologischen Evaluation des OP-Präparates?

## **2. Methodik**

### **2.1. Allgemein**

Die vorliegende Arbeit umfasst eine retrospektive, monozentrische Erhebung und Auswertung klinischer Daten. Sie ist im Rahmen einer Doktorarbeit für die Medizinischen Klinik I des UK-SH Campus Lübeck verfasst worden.

### **2.2. Patientenkollektiv**

Für die Erhebung sind Patienten mit einer Colitis ausgewählt worden, die zwischen Januar 2000 und Juli 2011 kolektomiert worden sind. Eingeschlossen wurden Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, insbesondere CU und CI-Patienten. Miterfasst wurden ebenfalls Patienten mit einer Colitis Crohn. Im Institut für Pathologie des UK-SH Campus Lübeck erfolgte eine Datenbankrecherche. Über eine Suchmaske und die Eingabe der Schlüsselwörter „Colitis“, und „Kolektomie“ unter Berücksichtigung des relevanten Zeitraumes (Januar 2000 bis Juli 2011) wurde eine Liste mit Journalnummern generiert. Diese Nummern lassen sich einem bestimmten Patienten und dem dazugehörigen histopathologischen Befund zuordnen. Jede Journalnummer und der dazugehörige Befund ist einzeln auf seine Relevanz hin überprüft und nicht passende Befunde gestrichen worden. Nach der Durchsicht konnte ein Kollektiv von 123 Patienten identifiziert werden.

### **2.3. Datenquelle und Erfassung**

Die Aktenrecherche erfolgte in den Archiven der Klinik für Chirurgie, der Medizinische Klinik I und der Kinderchirurgie des UK-SH Campus Lübeck. Die benötigten Informationen stammten aus klinikinternen Patientenakten, Arztbriefen, Epikrisen, Ambulanzbriefen, Aufnahmebögen, OP-Berichten, Anästhesieprotokollen und Aufklärungsbögen. Die Daten wurden mit EXCEL 2010, einem Tabellenkalkulationsprogramm von Microsoft, erfasst und analysiert. Die Pseudonymisierung der Daten erfolgte durch das Ersetzen des jeweiligen Patientennamen durch eine fortlaufende Nummer. Die Daten sind durch die Einrichtung eines Passwortes vor dem Zugriff Dritter geschützt worden.

## 2.4. Items

Zur systematischen und standardisierten Erfassung der relevanten Informationen wurden zu Beginn der Erhebung Items definiert. Die Items entsprechen dabei bestimmten Kategorien, die in den Abbildung 2.1 sowie Abbildung 2.2 tabellarisch aufgeführt sind und in den nachfolgenden Unterkapiteln näher erläutert werden.

Item	Einheit
<b>Demographische Daten</b>	
Geburtsdatum	Tag/Monat/Jahr
Geschlecht	männlich/weiblich
Größe	m
Gewicht	kg
Body-Maß-Index	kg/m <sup>2</sup>
Raucher/Nichtraucher/Ex-Raucher	ja/nein
Datum der Erstdiagnose	Tag/Monat/Jahr
Begleiterkrankungen	tabellarische Erfassung
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	ja/nein
<b>Medikamente</b>	
CED spezifische Medikamente	Art des Medikaments, Dosierung und Zeitraum (falls dokumentiert)
Sonstige Medikamente	tabellarische Erfassung
NSAR	ja/nein
<b>OP-Indikationen</b>	
therapierefraktär + intolerabel steroidabhängig	ja/nein
low grade IEN	ja/nein
high grade IEN	ja/nein
Karzinom und Lokalisation	ja/nein
Toxisches Megakolon	ja/nein
Blutung	ja/nein
Perforation	ja/nein
Sonstige Indikationen	ja/nein und genaue Bezeichnung

Abbildung 2.1: Auflistung aller erfasster Items, Teil 1

Item	Einheit
<b>Letzte Koloskopie vor der OP</b>	
Zeitpunkt	
vollständig/unvollständig	ja/nein
Biopsien	ja/nein
Entzündungsausdehnung	E1/E2/E3
Entzündungsaktivität	ja/nein
Entzündungsspezifität	CU/MC/CI
Neoplasie	ja/nein
<b>Operation</b>	
Verfahren: laparoskopisch/offen/Konversion	
Pouchanlage	ja/nein
Stomaanlage	ja/nein
Komplikation	ja/nein
Art d. Komplikation	Septisch/nicht-septisch
	opassoziert/nicht opassoziert
<b>Pathologie</b>	
Entzündungsausdehnung	E1/E2/E3
Entzündungsaktivität	ja/nein
Entzündungsspezifität	CU/MC/CI
Neoplasie	ja/nein
low grade IEN/high grade IEN	
Lokalisation	Rektum/C.desc./C.trans./C.asc./
unifokal/multifokal	ja/nein
in entzündeten/nicht-entzündeten Gewebe	ja/nein
Karzinom	
Grading	
TNM	
UICC	
R0/R1/R2 - Resektion	
Lokalisation	Rektum/C.desc./C.trans./C.asc./
unifokal/multifokal	ja/nein
in entzündeten/nicht-entzündeten Gewebe	ja/nein

Abbildung 2.2: Auflistung aller erfasster Items, Teil 2

### 2.4.1. Demographische Daten

Mit Hilfe des Geburtsdatums konnte das aktuelle Alter bestimmt werden. Eine Dokumentation des Geburtsdatums erfolgte hierfür nicht. Für die Bestimmung der Erkrankungsdauer zum OP-Zeitpunkt war die Erfassung des Datums der Erstdiagnose notwendig. Der Body-Maß-Index ergab sich aus dem Gewicht und der Körpergröße ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ), erfasst unmittelbar vor der Operation. Dieser diente der Analyse der Komplikationsrate bei Patienten mit unterschiedlichen BMI. Es wurden entsprechend der WHO folgende Bereiche definiert. Als Untergewicht gilt ein BMI kleiner als 18,5. Normalgewicht liegt zwischen einem BMI von 18,5 bis 24,9. Als Übergewicht gilt ein Wert größer als 25,0 und Adipositas ab einem BMI von 30 [64]. Des Weiteren wurde der Raucherstatus erhoben. Es sind alle Begleiterkrankungen im Einzelnen und konkret erfasst worden. Die Patienten mit einer PSC wurde gesondert erfasst, da diese Subgruppe ein erhöhtes Karzinomrisiko aufweist, vgl. Kapitel 1.4.3.

### 2.4.2. Colitisspezifische Medikation

Folgende Medikamente zur Therapie der CU, CI und des MC sind für die Erhebung vollständig und systematisch erfasst worden:

- Steroide oral/topisch
- Tacrolimus
- 6-Mercaptopurin
- Azathioprin
- Methotrexat
- Infliximab
- Adalimumab
- 5-ASA oral/topisch
- Sulfasalazin oral/topisch

Eine Einteilung der Medikation erfolgte in die Kategorien, dargestellt in Abbildung 2.3. Eine Zuordnung zur Kategorie „ohne Immunsuppression“ erfolgte beispielsweise, wenn ein Patient ohne präoperative Einnahme von Steroiden, Immunsuppressiva oder Biologicals (Infliximab oder Adalimumab) kolektomiert wurde. In dieser Gruppe sind

ebenfalls die Patienten mit dokumentierter 5-ASA Therapie (oral, topisch) und die Patienten ohne CED-spezifische Medikation erfasst worden.

ohne Immunsuppression	Steroide	einfache Immunsuppression	Double-Therapie	Triple-Therapie
5-ASA-Derivate oral/topisch	Steroide $\leq$ 20 mg	Azathioprin	Steroide + 1 Immunsuppressivum	Steroide + 2 Immunsuppressiva
ohne Steroide	Steroide $\geq$ 20 mg	Tacrolimus	Steroide + IFX/ADA	Steroide + 1 Immunsuppressivum + IFX/ADA
ohne Immunsuppression		6-Mercaptopurin	Immunsuppression + IFX/ADA	
ohne Biologicals		Methotrexat		
ohne CED-spezifische Medikation		IFX/ADA		

**Abbildung 2.3: Medikamentenkategorien**

Der Zeitraum, indem diese Medikamente eingenommen wurden, umfasste den Tag der Operation bis mindestens drei Tage vorher. Dieser Zeitraum konnte als einziger sicher identifiziert und musste deshalb als Mindeststandard definiert werden. Die zu Verfügung stehenden Quellen erlaubten einen weiter gefassten zeitlichen Rahmen nicht, da diese nur unvollständig dokumentiert waren, vgl. Kapitel 2.3. Eine Patientenanamnese oder Kontaktaufnahme mit den jeweiligen Hausärzten war nicht möglich.

Die regelmäßige Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) wurde gesondert erfasst, da diese Medikamente das Ausmaß und den Verlauf einer CED beeinflussen können. Für das Kortison sind auch die letzten Dosierungen vor der Operation erfasst worden, soweit diese dokumentiert waren.

### 2.4.3. Endoskopien

In dieser Kategorie wurden die Befunde der letzten dokumentierten Koloskopie vor der Kolektomie ausgewertet. Es sind sowohl die klinikinternen als auch die extern durchgeführten Untersuchungen betrachtet worden.

Es wurde geprüft, ob die Untersuchung vollständig, d.h. bis zum Zökum durchgeführt wurde. Alle anderen Untersuchungen sind dementsprechend als unvollständig gewertet worden. Abbrüche der Untersuchung sind ebenfalls erfasst worden. Diese können geplant oder ungeplant gewesen sein.

Darüberhinaus wurde ermittelt, ob Biopsien entnommen wurden und ob makroskopische Zeichen einer aktiven Entzündung vorlagen. Die Entzündungsausdehnung ist entsprechend der Montreal-Klassifikation für die CU in eine Proktitis, eine Linksseitencolitis und in eine Pancolitis unterteilt worden, vgl. Abbildung 1.1. Die Entität der Entzündung (CU, CI, MC), soweit im endoskopischen Befund geäußert, wurde ebenfalls erfasst. Eine Dokumentation erfolgte außerdem, wenn es makroskopische Hinweise für das Vorliegen einer Neoplasie gab, unabhängig vom ihren Schweregrad. Falls Biopsien getätigt wurden, sind dem dazugehörigen Befund die Angaben über Ausbreitung, Aktivität und Art der Entzündung ebenso entnommen worden, wie beschriebene Neoplasien.

### 2.4.4. Operation

Diese Kategorie dient der systematischen Erfassung der Daten zum OP-Datum, zur OP-Technik, Pouch- und Stomaanlage.

Eine Einteilung erfolgte nach laparoskopischer OP-Technik und offener OP-Technik. Ebenfalls erfasst wurden Patienten, bei denen eine Konversion von einem minimalinvasiven zu einem offenen Verfahren aufgrund intraoperativer Gegebenheiten notwendig wurde. Die Anlage eines Pouches und eines Stomas sind ebenfalls erfasst worden. Eine Einteilung dieser Parameter erfolgte entsprechend der vier zur Anwendung kommenden Verfahren:

- Pouch ohne Stoma = Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch  
(einzeitiges Verfahren)
- Pouch mit Stoma = Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch und Anlage eines protektiven Ileostomas (zweizeitiges Verfahren)
- kein Pouch mit Stoma = subtotale Kolektomie mit terminaler Ileostomie  
(dreizeitiges Verfahren mit Pouchanlage und Stoma-Rückverlagerung im Verlauf)

- kein Pouch kein Stoma = subtotale Kolektomie mit Ileorektostomie  
(einzeitiges Verfahren)

Zu den speziellen Charakteristika der einzelnen OP-Verfahren wird auf das Kapitel 1.8.2 verwiesen.

### 2.4.5. Komplikationen

Es wurden alle Komplikationen erfasst, die während der Operation und/oder in der Zeit des stationären Aufenthaltes auftraten. Eine Kategorisierung erfolgte nach Art der Komplikation in „septisch“ oder „nicht septisch“. Septische Komplikationen sind alle die, die zu einer Sepsis oder einem beginnenden septischen Geschehen geführt haben. Darunter wurden ebenfalls alle allgemeinen schwerwiegenden infektiösen Prozesse subsummiert. Nicht septische Komplikationen sind alle die, welche nicht der oben genannten Definition entsprechen.

Eine dezidierte Aufzählung aller ermittelten Komplikationen findet sich im Ergebnisteil.

### 2.4.6. Pathologie

In dieser Kategorie sind die Items zusammengefasst, die zur Auswertung der histopathologischen Befunde der Kolektomiepräparate herangezogen wurden. Die Aussagen zur Ausdehnung, Aktivität und Art der Entzündung wurden analog zu dem im Abschnitt Endoskopien erläuterten Verfahren erfasst. Sind Neoplasien in den Befunden beschrieben worden, erfolgte eine genauere Betrachtung. Die entsprechenden Items werden im nachfolgenden Abschnitt näher erläutert.

### 2.4.7. Neoplasien

Neoplasien wurden in low grade und high grade IEN sowie in Karzinome unterteilt.

In der Kategorie „Anzahl“ steht das Item „unifokal“ für einen positiven IEN bzw. einen Karzinombefund an einer Lokalisation. Das Item „multifokal“ steht dementsprechend für synchrone Neoplasien bzw. Karzinome an zwei oder mehr Lokalisationen.

Des Weiteren sind die Angaben zum Grading, TNM- bzw. UICC-Stadium und die Resektionsgrenzen ermittelt worden.

Eine dezidierte Auflistung bezüglich der Anzahl, des Schweregrades und der Kombinationen der jeweiligen Neoplasien erfolgt im Ergebnisteil. Immer dann, wenn in den verfügbaren Unterlagen keine Aussagen zu den relevanten Items zu finden waren, ist diesem Umstand in der Erhebung, der Analyse und der Darstellung mit der Kategorie „Keine Angabe“ Rechnung getragen worden.

## **2.5. Definitionen**

Wenn die Angaben zu bestimmten Items in den Unterlagen nicht explizit erwähnt wurden, so sind die benötigten Informationen anhand vorher festgelegter Definitionen ermittelt worden. Alle nachfolgend aufgeführten Definitionen wurden, wenn nicht anders gekennzeichnet, im Kontext dieser Arbeit definiert.

### *OP-Indikation: Therapierefraktär*

„Therapierefraktär“ als Indikation für eine Operation wurde angenommen, wenn in den Quellen eine Situation beschrieben wurde, in der eine Remission trotz Ausschöpfung aller konservativen Therapieoptionen nicht erreicht werden konnte.

In dieser Gruppe sind auch die Patienten subsummiert, bei denen aufgrund von Unverträglichkeiten und Ineffektivität die medikamentöse Therapie abgebrochen werden musste.

### *OP-Indikation: Toxisches Megakolon*

Ein toxisches Megakolon wurde als Indikation für eine Operation erfasst, wenn dies in den zur Verfügung stehenden Quellen genannt wurde. Es kann sich im Rahmen einer fulminanten schweren Colitis entwickeln und definiert sich über eine Kolondilatation von mehr als sechs Zentimeter, einer Tachykardie und ggfs. Fieber.

### *OP-Indikation: Blutung*

Blutung wurde als Indikation für eine Operation erfasst, wenn es im Rahmen der Kreislaufstabilisierung zur Substitution mit Erythrozytenkonzentraten gekommen ist.

### *OP-Indikation: Perforation*

Eine Perforation wurde als Indikation für eine Operation erfasst, wenn dies in den zur Verfügung stehenden Quellen so dokumentiert wurde. In dieser Kategorie sind sowohl die freien als auch die gedeckten Perforationen zusammengefasst.

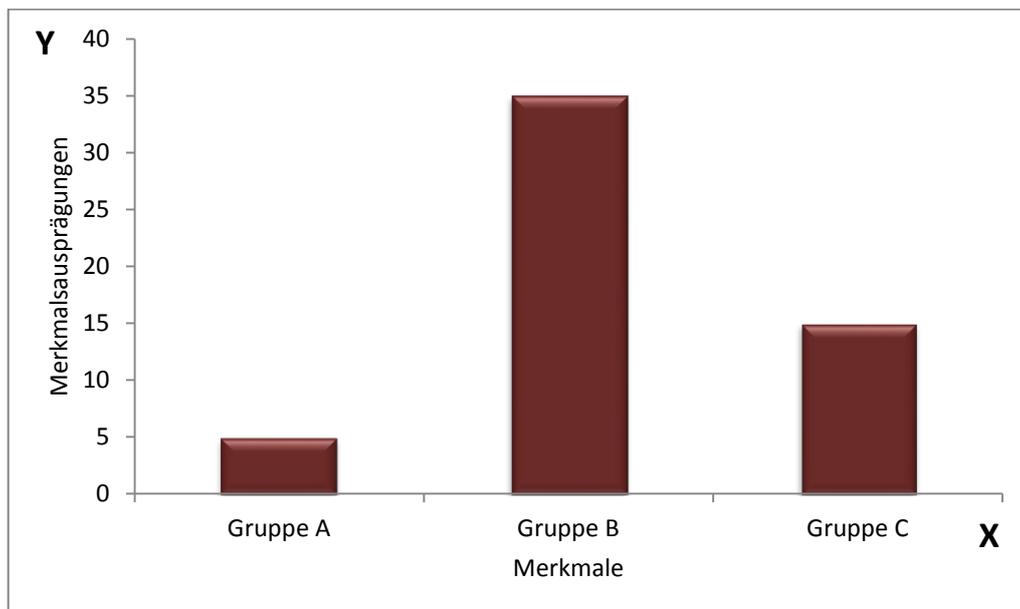
### *OP-Indikation: Sonstige*

Sonstige OP-Indikationen sind alle die Diagnosen, die nicht explizit in Form eines Items erfasst wurden und trotzdem eine Proktokolektomie erforderlich machten. Diese sind im einzelnen und konkret aufgeführt worden.

## **2.6. Darstellung der Ergebnisse**

### 2.6.1. Säulendiagramm

Ein Säulendiagramm stellt die Häufigkeit einer bestimmten Merkmalsausprägung proportional zur Höhe der entsprechenden Säule auf der y-Achse dar, vgl. Abbildung 2.4 [112]. Das heißt, dass je häufiger eine Ausprägung erfasst wurde, desto höher wird die dazugehörige Säule [112]. Auf der x-Achse sind die untersuchten Merkmale aufgeführt. Dieses Diagramm kann, je nach Anforderung, sowohl negative als auch positive Werte darstellen.



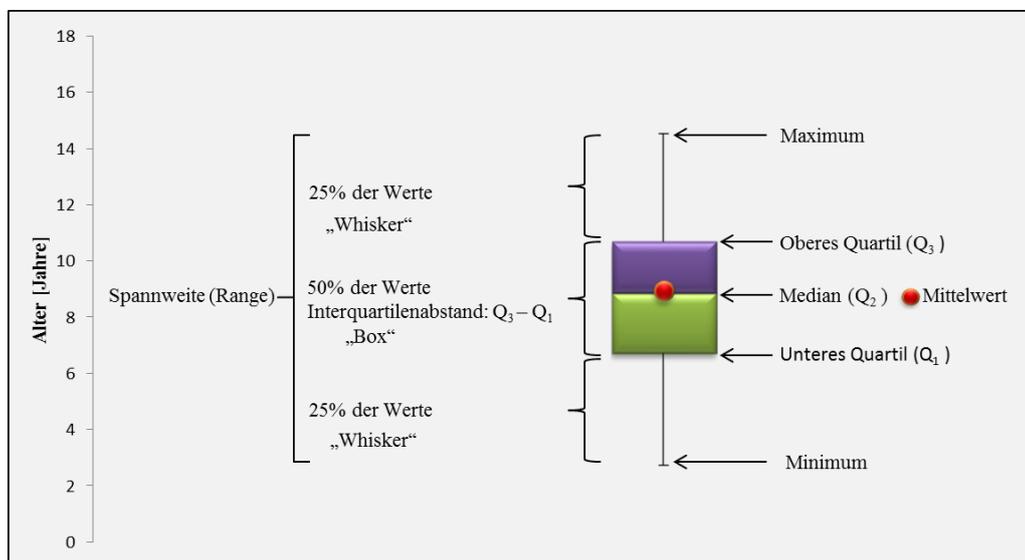
**Abbildung 2.4: Schematische Darstellung eines Säulendiagramms**

## 2.6.2. Box-Whisker-Plot

Der Box-Whisker-Plot ist ein Diagramm zur Darstellung der Verteilung eines Merkmals. Er fasst verschiedene Lage- und Streuungsmaße in einer Abbildung zusammen und ermöglicht so einen schnellen Vergleich über die wichtigsten Werte einer Verteilung zwischen zwei oder mehr Gruppen.

### Aufbau

Der Box-Whisker-Plot besteht aus einem Kasten („Box“), einer horizontalen Linie innerhalb der Box und zwei vertikalen Linien („Whisker“-Schnurrbart), die die Box verlängern, vgl. Abbildung 2.5.



**Abbildung 2.5: Schematische Darstellung eines Box-Whisker-Plots**

### Box

Die Box steht für einen Streuungsparameter und bildet die mittleren 50% der Werte ab. Die untere und obere Grenze der Box entsprechen dem 25% Quartil und 75% Quartil. Der Abstand zwischen unterem und oberem Quartil wird auch als Interquartilabstand (IQR-Inter-Quartil-Range). Die zentrale Linie steht für den Median (50% Quartil). Ihre Lage innerhalb der Box gibt Auskunft über die Symmetrie der Verteilung.

### „Whisker“-Schnurrbart

Diese zwei vertikalen Linien, die die Box verlängern, stehen für eine Spannweite und bilden den gesamten Wertebereich der Stichprobe ab. Das obere Ende des „Whisker“ entspricht dem Maximum und das untere Ende dem Minimum.

## 2.7. Analysen

Die Auswertung wurde mit den Methoden der deskriptiven Statistik in Excel 2010 durchgeführt. Sie werden im folgenden Abschnitt kurz erläutert.

### 2.7.1. Deskriptive Statistik

Die deskriptive oder auch beschreibende Statistik ist ein probates Mittel große Datenmenge zu sortieren und übersichtlich darzustellen. Dabei werden bestimmte Merkmale (Geschlecht, Alter, OP-Indikation, etc.) von Merkmalsträgern (Patienten) und deren Ausprägungen (männlich/weiblich, Jahre, therapierefraktär, etc.) erfasst [151].

Die ermittelten Häufigkeiten werden dann in Tabellen und Diagrammen beschrieben. Die zusätzliche Berechnung statistischer Kennzahlen dient der Ermittlung der wichtigsten Eigenschaften einer Verteilung [6]. Zu ihnen gehören unter anderem bestimmte Lage- und Streuungsmaße [6].

#### Lagemaße

Mit Hilfe der Lageparameter versucht man den Mittelpunkt einer Verteilung durch einen einzigen Wert zu bestimmen (zentrale Tendenz einer Häufigkeitsverteilung) [6]. Dies ist hilfreich, wenn Gruppen anhand eines Merkmals miteinander verglichen werden sollen [6]. Man unterscheidet zwischen verschiedenen Lageparametern, die je nach Anforderung ausgewählt werden. Die Wichtigsten sind der Modalwert, der Mittelwert, und der Median. Besondere Lagemaße sind die Quartilen.

#### *Arithmetischer Mittelwert*

Der arithmetische Mittelwert ist definiert als der Wert, der durch Addition aller Werte und anschließender Division der Summe durch die Anzahl der Werte berechnet werden kann. Er ist anfällig für Extremwerte und nur bei normalverteilten Erhebungen sinnvoll zu interpretieren [81].

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + \dots + x_n}{n} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

$\bar{x}$ : arithmetischer Mittelwert

$x_i$ : Messwerte ( $i = 1, \dots, n$ )

$n$ : Anzahl der Messwerte

### Median

Der Median, Zentralwert oder 50% Quartil ist der Wert, der in der Mitte einer Rangliste steht. Er teilt somit die Stichprobe in zwei gleich große Teile, wobei 50% der Werte kleiner oder gleich und 50% Prozent der Werte größer oder gleich dem Median sind.

Er ist robuster gegenüber Ausreißern als der arithmetische Mittelwert, d.h. Werte, die weit von den übrigen entfernt liegen, haben kaum einen Einfluss auf den Median [44]. Er ist vor allem bei schiefen, unsymmetrischen Verteilungen ein geeignetes Maß der Beschreibung [3].

$$\tilde{x}_{0,5} = \begin{cases} x_{(\frac{n+1}{2})}, & \text{falls } n \text{ ungerade} \\ \frac{x_{(\frac{n}{2})} + x_{(\frac{n}{2}+1)}}{2}, & \text{falls } n \text{ gerade} \end{cases}$$

$\tilde{x}_{0,5}$ : Median

$x$ : Messwerte

$n$ : Anzahl der Messwerte

### Modalwert

Der Modalwert ist der Wert, der in dem zugrundeliegenden Datenpool am häufigsten vorkommt [5]. Alternative Bezeichnung sind Modus, häufigster oder dichtester Wert [5]. Wenn in einer Verteilung mehrere Werte gleich häufig vorkommen, sind auch mehrere Modalwerte möglich [125].

$$D = x_{uk} + \frac{f_k - f_{k-1}}{2 f_k - f_{k-1} - f_{k+1}} \times b$$

$D$ : Modalwert

$x_{uk}$ : unterer Grenzwert der k-ten Klasse

$f_k$ : Häufigkeit der k-ten Klasse

$f_{k-1}$ : Häufigkeit der (k - 1)-ten Klasse

$f_{k+1}$ : Häufigkeit der (k + 1)-ten Klasse

### *Quartilen*

Die Quartilen gehören wie der Mittelwert und der Modalwert zu den Lagemaßen und werden ebenfalls zur Beschreibung von Häufigkeitsverteilungen herangezogen. Sie unterteilen eine Reihe von Messwerten in vier gleich große Teile. Damit eine sinnvolle Teilung möglich ist, müssen zunächst die Werte der Reihe nach geordnet werden [126]. Es können dann, entsprechend der unter angeführten Rechnung, das untere oder erste Quartil  $Q_1$ , der Median  $Q_2$  und das obere oder dritte Quartil  $Q_3$  bestimmt werden [126].  $Q_1$  definiert somit 25%,  $Q_2$  50% und  $Q_3$  75% der beobachteten Werte [86]. Damit entsprechen die Quartilen rechnerisch den arithmetischen Mittelwerten der Grenzen zwischen den einzelnen Teilen der Reihe [86].

$$Q_1: (n + 1) \times 0,25$$

$$Q_2: (n + 1) \times 0,5$$

$$Q_3: (n + 1) \times 0,75$$

### 2.7.2. Streuungsmaße

Mit der Bestimmung von Streuungsmaßen wird in der deskriptiven Statistik versucht, eine Häufigkeitsverteilung noch exakter zu beschreiben. Mit ihnen ist es möglich die Präzision der Mittelwerte zu prüfen. Das ist immer dann sinnvoll, wenn zwei Verteilungen mit gleichen Mittelwerten unterschiedlich stark um diese streuen.

### *Spannweite*

Die Spannweite oder auch Variationsbreite ist das einfachste Streuungsmaß in der deskriptiven Statistik und ist definiert als Abstand zwischen Minimum und Maximum [86]. Sie schließt 100% aller erfassten Werte ein. Allerdings ist die Spannweite nicht robust gegenüber Extremwerten [86].

$$S = x_{max} - x_{min}$$

$S$ : Spannweite

$x_{max}$ : maximaler Wert (Maximum)

$x_{min}$ : minimaler Wert (Minimum)

### *Interquartilabstand*

Ein anderes Streuungsmaß ist der Interquartilabstand oder auch Interquartile Range (IQR). Die IQR erfasst nur 50% der ermittelten Werte und ist damit robuster gegenüber Extremwerten [75]. Um die IQR bestimmen zu können, werden die Quartile  $Q_1$  und  $Q_3$  benötigt [75].

$$I_{50} = Q_3 - Q_1$$

$I_{50}$ : Interquartilabstand

$Q_1$ : untere Quartil

$Q_3$ : obere Quartil

### 2.7.3. SPSS

Alle statistischen Berechnungen wurden mit SPSS 17.0 durchgeführt. Chi-Quadrat-Test nach Pearson und Exakter Test nach Fisher kamen zur Anwendung. Beide Verfahren dienen grundsätzlich der Überprüfung von Häufigkeitsverteilungen und testen ob zwei Merkmale unabhängig voneinander sind. Als statistisch signifikant wurde ein p-Wert von kleiner als 0,05 festgelegt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Geschlechter- und Altersverteilung

In dem Kollektiv von 123 Patienten fanden sich 48 Frauen (39%) und 75 Männer (61%). Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Colitis betrug der Altersmedian 25 Jahre (Range: 3-82 Jahre). Der Median zum Zeitpunkt der Kolektomie belief sich auf 41 Jahre (Range: 5-85 Jahre).

#### 3.2. Erkrankungsdauer

Ein Median von 10 Jahren (Range: 0-36 Jahre) konnte für die Erkrankungsdauer vom Zeitpunkt der Erstdiagnose bis zum Operationstermin ermittelt werden. Dieser Wert bezieht sich auf das gesamte Kollektiv unabhängig von der OP-Indikation. Eine genauere Betrachtung erfolgt im Kapitel 3.12.9.

#### 3.3. Body-Maß-Index

Die Abbildung 3.1 zeigt die Zuordnung der 123 Patienten zu den einzelnen Gewichtsklassen, entsprechend den WHO-Kriterien.

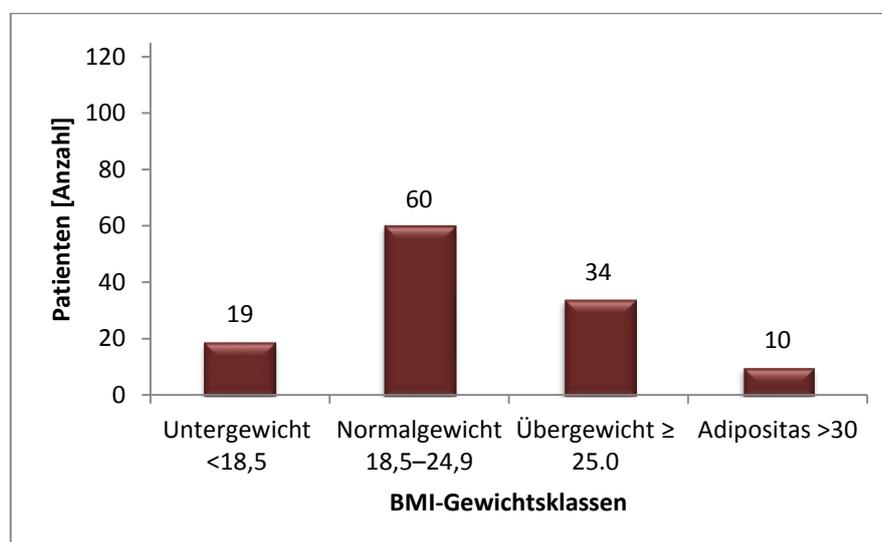


Abbildung 3.1: Anzahl der Patienten in den jeweiligen BMI-Gewichtsklassen

Sie erfolgte mittels des jeweiligen BMI, bestimmt anhand der Körpergröße und des Gewichts, vgl. Kapitel 2.4.1. Demnach hatten 19 Patienten (15,4%) Untergewicht bei einem BMI von weniger als 18,5 kg/m<sup>2</sup>. 34 Patienten (27,6%) wiesen einen BMI von 25,0 kg/m<sup>2</sup> auf. Mit einem BMI von über 30 kg/m<sup>2</sup> waren 10 der 123 Patienten (8,1%)

definitionsgemäß adipös. 60 Patienten (48,8%) konnten als normalgewichtig eingestuft werden.

### 3.4. Raucherstatus

Bezogen auf das Gesamtkollektiv (n=123) konnten 11 Raucher (8,9%) und 94 Nichtraucher (76,4%) identifiziert werden. Bei 18 Patienten (14,6%) wurde ein ehemaliger Tabakkonsum dokumentiert, vgl. Abbildung 3.2.

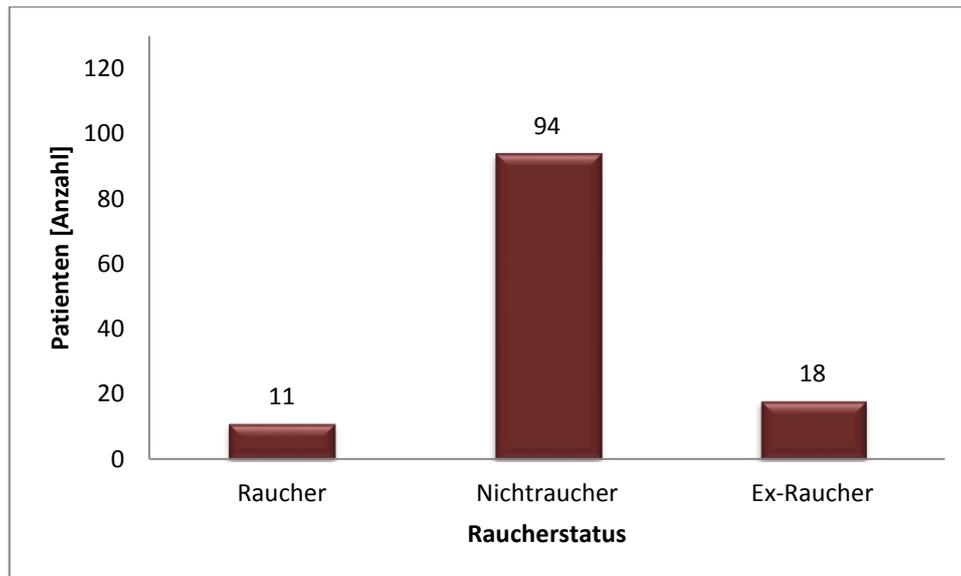


Abbildung 3.2: Raucherstatus innerhalb des untersuchten Kollektivs

### 3.5. Komorbiditäten

Nachfolgend wurden alle erfassten Vorerkrankungen und Operationen systematisch aufgeführt. Die angegebenen Werte entsprechen der Anzahl der Patienten mit der jeweiligen Erkrankung innerhalb des Kollektivs. Da einige Patienten mehr als eine Begleiterkrankung aufwiesen, kommt es zu Mehrfachnennungen innerhalb der Tabellen. So finden sich beispielsweise einige Patienten mit arterieller Hypertonie auch in der Gruppe der Patienten mit stattgehabter tiefer Beinvenenthrombose wieder.

<b>Begleiterkrankungen</b>	<b>Gesamtkollektiv n=123</b>	
	<b>[n]</b>	<b>[%]</b>
<b>Kardio/pulmonale Erkrankungen</b>		
<i>Gesamt</i>	41	33,3
Arterielle Hypertonie	26	21,1
Koronare Herzkrankheit	6	4,9
Aorteninsuffizienz	1	0,8
Aortenklappenersatz bei Aortenklappenstenose	1	0,8
Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	1	0,8
Aortenklappenstenose (calcifizierend)	1	0,8
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	1	0,8
Asthma Bronchiale	4	3,3
<b>Thrombembolische Erkrankungen</b>		
<i>Gesamt</i>	15	12,2
Z.n. Lungenembolie	3	2,4
Z.n. tiefer Beinvenenthrombose	9	7,3
Z.n. Myokardinfarkt	2	1,6
Z.n. partieller Thrombose mehrerer Gefäße	1	0,8
<b>Malignome</b>		
<i>Gesamt</i>	7	5,7
Cholangiozelluläres Karzinom	1	0,8
Z.n. neuroendokrinen Tumor der Appendix	1	0,8
Z.n. Gallenblasen-Karzinom (pT2,pN1,Mx) 06/09	1	0,8
Z.n. malignem Melanom	2	1,6
Z.n. papillärem Schilddrüsenkarzinom	1	0,8
Peritonealcarcinose (inzidentell)	1	0,8

**Abbildung 3.3: Kardiopulmonale und thrombembolische Begleiterkrankungen sowie Malignome**

Wie aus der Abbildung 3.3 und der Abbildung 3.4 ersichtlich wird, machen kardiopulmonale und thrombembolische Erkrankungen mit zusammen 56 Patienten (45,5%) den größten Anteil aus. 19 Patienten (15,4%) waren begleitend von einer gastroenterologischen Erkrankung betroffen. Innerhalb dieser Gruppe fanden sich 11 (8,9%) mit einer begleitenden PSC. Da diese Erkrankung ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung kolorektaler Karzinome darstellt, erfolgt im Kapitel 3.12.11 eine genauere Betrachtung. Autoimmunerkrankungen und Immunerkrankungen sind bei 12 Patienten (9,8%) dokumentiert worden. Bei sieben der 123 Patienten (5,7%) fanden sich

anamnestisch extracolische Malignome. Sieben Patienten (5,7%) wiesen eine endokrinologische Erkrankung auf. Renale Erkrankungen wurden bei fünf Patienten (4,1%) erfasst.

<b>Begleiterkrankungen</b>	<b>Gesamtkollektiv n=123</b>	
	<b>[n]</b>	<b>[%]</b>
<b>Gastrointestinale Erkrankungen</b>		
<i>Gesamt</i>	19	15,4
Primär sklerosierende Cholangitis	11	8,9
Cholezystolithiasis	4	3,3
enterocutane Fistel	1	0,8
Sigmadivertikulose	1	0,8
Leberzirrhose Child A	1	0,8
sigmoidozökale + ileosacrane Fistel	1	0,8
<b>Autoimmunerkrankungen / Immunerkrankungen</b>		
<i>Gesamt</i>	12	9,8
Morbus Wegener	1	0,8
Neurodermitis	1	0,8
rheumatoide Arthritis	2	1,6
Multiple Sklerose	1	0,8
Psoriasis	1	0,8
Arteriitis temporalis	1	0,8
Autoimmunhepatitis	5	4,1
<b>Endokrinologische Erkrankungen</b>		
<i>Gesamt</i>	7	5,7
Hypothyreose	3	2,4
Morbus Basedow	1	0,8
Diabetes mellitus Typ 2	3	2,4
<b>Renale Erkrankungen</b>		
<i>Gesamt</i>	5	4,1
Nephrosklerose	1	0,8
Nephrolithiasis	1	0,8
Z.n. Nephrolithiasis	2	1,6
Niereninsuffizienz	1	0,8

**Abbildung 3.4: Gastroenterologische, autoimmunologische, endokrinologische und renale Begleiterkrankungen**

Die Anzahl der Patienten mit abdominellen Voroperationen ist in Abbildung 3.5 dargestellt. Von diesen 38 Patienten (30,9%) sind zehn (8,1%) appendektomiert worden. Neun Patienten (7,3%) mussten aufgrund einer Hernie operiert werden.

Abdominelle Voroperationen	Gesamtkollektiv n=123	
	[n]	[%]
<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>30,9</b>
Appendektomie	10	8,1
Splenektomie	2	1,6
Herniotomie	9	7,3
Resektion einer entero-cutanen Fistel	1	0,8
Pankreasteilresektion	1	0,8
Cholecystektomie	3	2,4
offene Adhäsiolyse	1	0,8
Abszessspaltung eines periproktischer Abszess	1	0,8
Extirpation einer Analfistel	3	2,4
Vagotomie bei rezidivierenden Ulcera	1	0,8
Hysterektomie	1	0,8
Sectio Cäsare	3	2,4
Sterilisation	1	0,8
Eileiterschwangerschaften	1	0,8

**Abbildung 3.5: Abdominelle Voroperationen**

### 3.6. Entzündungsentitäten im prä- und postoperativen Vergleich

In dem untersuchten Kollektiv fanden sich präoperativ 114 Patienten (91,9%) mit einer vorbeschriebenen Colitis Ulcerosa, fünf Patienten (4,1%) wiesen eine Colitis Indeterminata und vier Patienten (3,3%) eine Colitis Crohn auf.

Für das operative Vorgehen und insbesondere die Entscheidung zur Anlage eines Pouches ist die exakte Diagnose der Entität der CED von enormer Bedeutung. Während CU und CI ein nahezu gleiches Outcome nach ileoanaler Pouchanlage aufweisen, ist dies beim MC anders. Eine Pouchanlage bei Patienten mit einem nicht diagnostizierten MC führt häufig zu komplizierten Verläufen, die in einem Pouchversagen enden können. Eine sichere Zuordnung kann aber oftmals erst durch die histopathologische Begutachtung des Kolektomiepräparats gestellt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde daher die präoperativ dokumentierte Diagnose mit der im Pathologiebefund genannten Diagnose verglichen. Die Ergebnisse dieses Vergleichs sind in Abbildung 3.6 dargestellt. Es wird deutlich, dass es Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen dem prä- und postoperativen Diagnosen gibt. So fand sich u. a. ein Anstieg von fünf auf neun Patienten (44,4%) bei den Patienten mit CI.

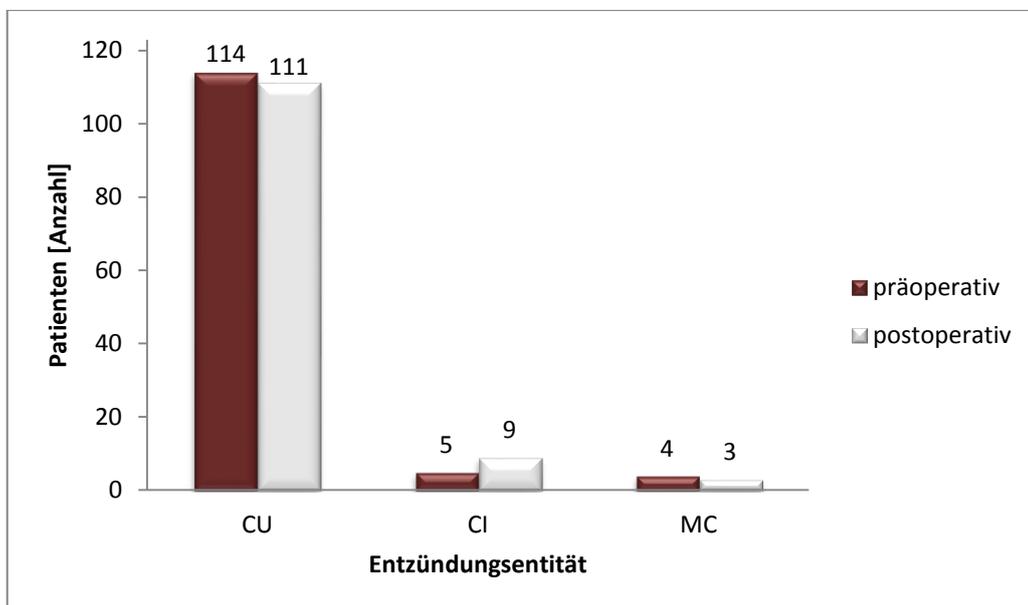


Abbildung 3.6: Anzahl der Patienten mit CU, CI, MC im prä- und postoperativen Vergleich

#### 3.6.1. Wechsel der Entzündungsentität

In Abbildung 3.7 sind die einzelnen Wechsel der Entzündungsentitäten, die es zwischen den drei Kategorien im prä- und postoperativen Vergleich gegeben hat, detailliert

aufgeführt. So zeigte sich, dass man bei drei der 114 Patienten mit der präoperativ erhobenen Diagnose CU postoperativ einen MC am Präparat nachweisen konnte .

Entität präoperativ \ Entität postoperativ	CU n=114		CI n=5		MC n=4	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
CU	105	92,1	5	100,0	1	25,0
CI	6	5,3	0	0,0	3	75,0
MC	3	2,6	0	0,0	0	0,0

Abbildung 3.7: Entitätswechsel innerhalb einer Gruppe

### 3.7. Entzündungsausdehnung im prä- und postoperativen Vergleich

Es zeigte sich, dass präoperativ 57 Patienten (46,3%) des Kollektivs eine E3-Ausdehnung im Sinne einer Pancolitis hatten. 25 Patienten (20,3%) wiesen eine E2-Befall auf. Einen E1-Befall entsprechend einer Proktitis konnte bei 12 Patienten (9,8%) festgestellt werden. Bei den 29 Patienten (23,6%) der Gruppe „keine Angabe“ wurde weder in Arztbriefen, noch in Endoskopie- oder Pathologiebefunden Informationen zur präoperativen Ausdehnung gefunden.

Zur Diagnostik der Colitis gehört, wie im Kapitel 1.6.3 erläutert, die endoskopische Untersuchung des Kolons. Dabei wird zur Bestimmung der Entzündungsaktivität- und Ausdehnung das Kolon makroskopisch beurteilt und in definierten Abständen Proben entnommen, die dann histopathologisch begutachtet werden. Dabei kann es zu untersucherabhängigen Unterschieden sowohl bei der Koloskopie als auch bei der histopathologischen Begutachtung bezüglich der Einschätzung der Schwere der Entzündung kommen. Um eine Aussage darüber zu treffen, mit welcher Entzündungsausdehnung die Patienten im untersuchten Kollektiv kolektomiert worden sind und wie sich die Einschätzung postoperativ verändert hat, erfolgte eine genaue Betrachtung.

In Abbildung 3.8 werden die Resultate des prä- und postoperativen Vergleichs dargestellt. Die Gruppe der Patienten, bei denen keine Aussage über die präoperative Entzündungsausdehnung dokumentiert war wurde postoperativ auf die anderen Gruppen verteilt. Dies war möglich, weil durch die Auswertung des Pathologiebefunds des Kolektomiepräparats eine Aussage zur Ausdehnung gemacht werden konnte.

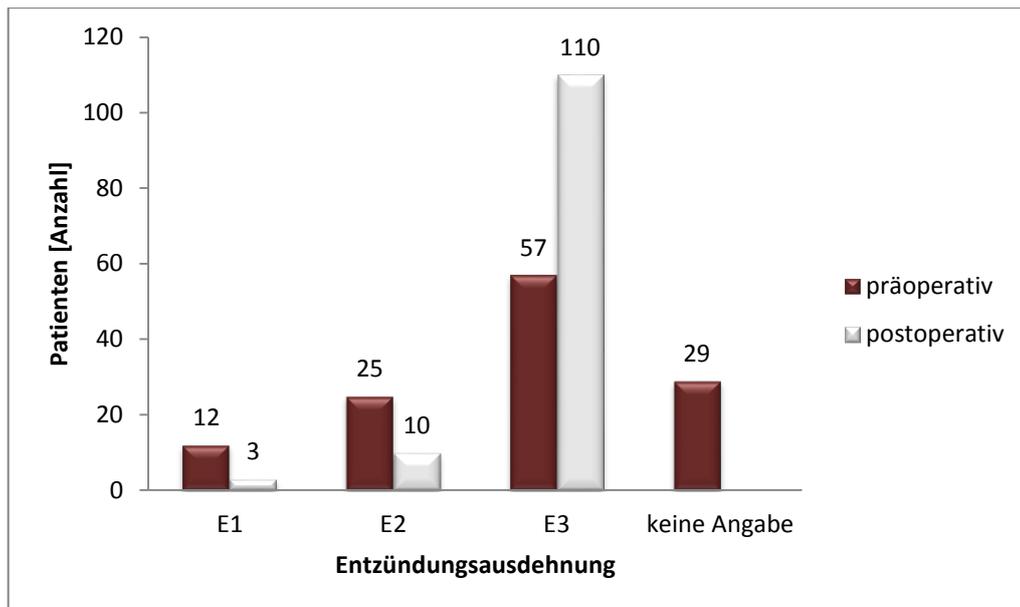


Abbildung 3.8: Entzündungsausdehnung im prä- und postoperativen Vergleich

### 3.7.1. Wechsel der Entzündungsausdehnung

Die Abbildung 3.9 gibt einen Überblick über die detaillierten Wechsel, die es zwischen den vier Kategorien im prä- und postoperativen Vergleich gegeben hat. Auffällig ist, dass der größte Teil der Patienten in der abschließenden Betrachtung eine E3- Ausdehnung im Sinne einer Pancolitis aufwiesen, also mit einer maximal ausgedehnten Entzündung kolektomiert wurden. Darüber hinaus fanden sich aber auch drei Patienten, die mit einer E1-Ausdehnung also einer Proktitis operiert worden sind.

Ausdehnung präoperativ \ Ausdehnung postoperativ	E1 n=12		E2 n=25		E3 n=57		keine Angaben n=29	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
E1	3	25,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
E2	0	0,0	8	32,0	1	1,8	1	3,4
E3	9	75,0	17	68,0	56	98,2	28	96,6
keine Angaben	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Abbildung 3.9: Wechsel der Entzündungsausdehnung

### 3.7.2. Patienten mit Begleitileitis

Von den 110 Patienten mit einer, am Kolektomiepräparat histologisch gesicherten, Pancolitis (E3) konnten 20 Patienten (18,2%) mit einer Begleitileitis identifiziert werden.

### 3.8. Letzte Koloskopie vor der Operation

Damit eine Aussage über die Qualität endoskopischer Vorsorgeuntersuchungen getroffen werden konnte, wurde untersucht, bei wie vielen Patienten im Kollektiv eine letzte Koloskopie vor der OP in den Akten hinterlegt worden ist. Darüber hinaus wurde geprüft in welchem zeitlichen Abstand zur Kolektomie die letzte dokumentierte Untersuchung erfolgte. Die Abbildung 3.10 zeigt, dass 71 Patienten (57,7%) vollständig und 39 (31,7%) unvollständig untersucht worden, vgl. Kapitel 2.4.3.

Koloskopie	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
	[n]	[%]	Tage (Median)
vollständig	71	57,7	44
unvollständig	39	31,7	14
keine Angaben	13	10,6	0

**Abbildung 3.10: Umfang und zeitlicher Bezug der letzten dokumentierten Koloskopie vor der OP**

Das Zeitintervall zwischen letzter Koloskopie und Kolektomie betrug für die vollständigen Untersuchungen im Median 44 Tage (Range: 1-894). Bei den unvollständigen Untersuchungen ließ sich ein Median von 14 Tagen (Range: 1-154) ermitteln. Bei 13 Patienten (10,6%) konnten keine Angaben gemacht werden, da in den ausgewerteten Quellen keine entsprechenden Befunde hinterlegt wurden.

### 3.9. Colitisspezifische Medikation

Wie in der Einleitung ausführlich erläutert wurde, stellt die konservativ medikamentöse Therapie eine wesentliche Säule in der Therapie der CED dar. Des Weiteren beeinflusst die Art der Medikation das Auftreten von postoperativen Komplikationen. In Abbildung 3.11 und in Abbildung 3.12 werden daher alle Medikamente aufgeführt, die zum Zeitpunkt der OP bis maximal drei Tage vorher genommen worden sind.

Von den 123 Patienten haben 83 (67,5%) eine colitisspezifische Medikation erhalten. 40 Patienten (32,5%) hatten zum Zeitpunkt der Erfassung keine entsprechende Medikation, vgl. Abbildung 3.11.

Medikamente	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
		[n]	[%]
mit Medikation		83	67,5
ohne Medikation		40	32,5

**Abbildung 3.11: Gegenüberstellung der Patienten mit und ohne colitisspezifischer Medikation**

Eine detaillierte Übersicht der colitisspezifischen Medikation zum Zeitpunkt der Operation vermittelt Abbildung 3.12. So nahmen insgesamt 34 Patienten (27,6%) Kortison als einfache Medikation ein. Eine einfache Immunsuppression erhielten 13 Patienten (10,5%). 22 Patienten (17,9%) sind mit einer „Double-Therapie“ und drei Patienten (2,4%) mit einer „Triple-Therapie“ behandelt worden. Eine dokumentierte Einnahme von Biologicals im definierten Zeitraum fand sich bei keinem Patienten.

Medikamente	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
		[n]	[%]
Aminosalicylate oral/topisch		11	8,9
Steroide ≤ 20 mg		18	14,6
Steroide ≥ 20 mg		16	13,0
<b>einfache Immunsuppression</b>			
Azathioprin		11	8,9
Tacrolimus		2	1,6
6-Mercaptopurin		0	0,0
Methotrexat		0	0,0
<b>Biologicals</b>			
Infliximab		0	0,0
Adalimumab		0	0,0
<b>Double-Therapie</b>			
Steroide + 1 Immunsuppressivum		22	17,9
Steroide + IFX/ADA		0	0,0
Immunsuppression + IFX/ADA		0	0,0
<b>Triple-Therapie</b>			
Steroide + 2 Immunsuppressiva		3	2,4
Steroide + 1 Immunsuppressivum + IFX/ADA		0	0,0

**Abbildung 3.12: Colitisspezifische Medikation zum Zeitpunkt der Kolektomie**

### 3.10. Operation

Im folgenden Abschnitt werden alle erfassten Daten bezüglich der Häufigkeiten der am UKSH durchgeführten Kolektomien, der OP-Indikationen, OP-Technik und Komplikationen dargestellt und erläutert.

#### 3.10.1. Anzahl der Kolektomien pro Jahr

In Abbildung 3.13 ist die Anzahl der Kolektomien für jedes Jahr im erfassten Zeitraum dargestellt. Zwischen Januar 2000 und Juli 2011 sind 123 Patienten mit einer Colitis im Uniklinikum Lübeck kolektomiert worden.

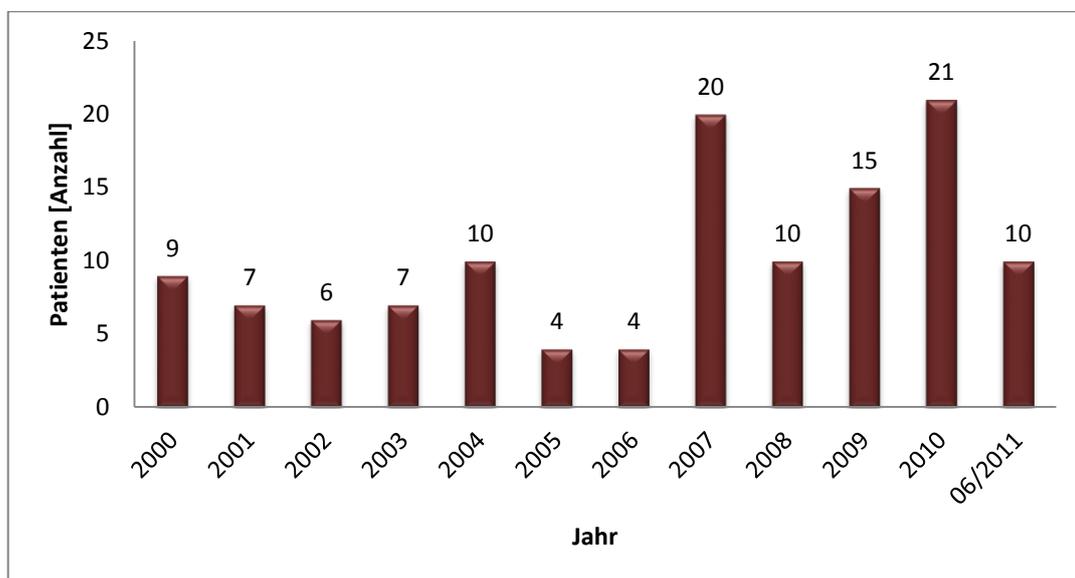


Abbildung 3.13: Anzahl der Kolektomien pro Jahr

#### 3.10.2. Indikationen

In Abbildung 3.14 wird die Zusammensetzung des Kollektivs bezüglich der präoperativen OP-Indikationen dargestellt. Dabei werden alle Indikationen separat entsprechend ihres Auftretens erfasst. Ausgehend von der Gesamtanzahl aller Patienten wurden zunächst die Gruppen „Therapierefraktär“ und „Neoplasien“ gebildet. In der ersten Gruppe sind alle Patienten subsummiert, die mit der Indikation eines therapierefraktären Krankheitsverlaufs kolektomiert worden sind. Die Einteilung erfolgte entsprechend der im Kapitel 2.5 genannten Definition.

In dem Kollektiv sind 68 Patienten (55,3%) wegen einer therapierefraktären Situation operiert worden. 14 Patienten (11,4%) mussten wegen entzündungsbedingten Komplikationen (Toxisches Megakolon, Blutung, Perforation) kolektomiert werden.

Die zweite Gruppe besteht aus den Patienten, bei denen die OP-Indikation aufgrund der präoperativen Detektion von Neoplasien gestellt wurde. Die Werte beziehen sich immer auf die Anzahl der Patienten und nicht auf die Anzahl der Neoplasien. Die Neoplasien sind entsprechend ihrer maximalen Ausprägung erfasst worden. Das heißt, die 17 Patienten mit einer hochgradigen IEN können durchaus eine oder mehrere low grade IEN oder eine simultane high grade IEN aufweisen. Ebenso ist ein gleichzeitiges Bestehen von high grade IEN bzw. eines weiteren Karzinoms bei den 16 Karzinompatienten möglich. Des Weiteren sind in dieser Gruppe alle Patienten erfasst worden, die zusätzlich zum IEN-Befund einen therapierefraktären Verlauf aufwiesen.

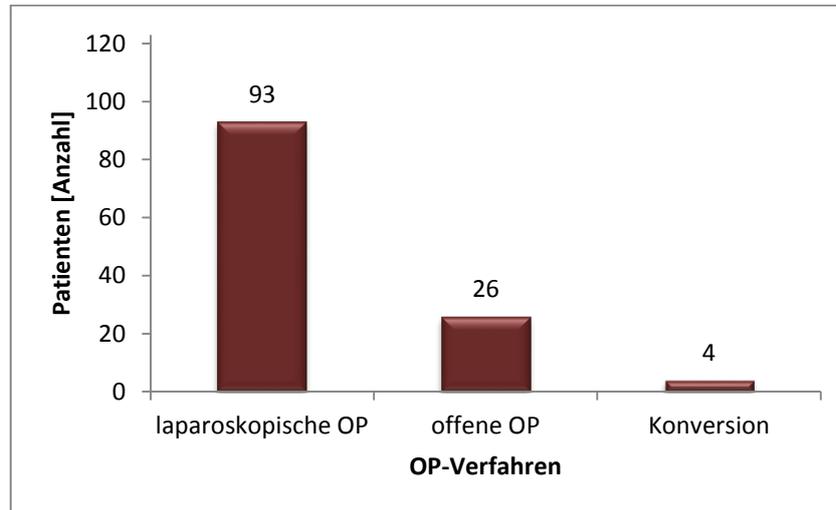
Insgesamt mussten 39 Patienten (31,7%) wegen eines Neoplasiebefunds kolektomiert werden. Darunter befanden sich 16 Patienten (13%) mit einem Karzinombefund.

OP-Indikation präoperativ	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
		[n]	[%]
<b>Therapierefraktär</b>			
<i>Gesamt</i>		84	68,3
solo		68	55,3
toxisches Megakolon		9	7,3
Blutung		3	2,4
Perforation		2	1,6
Sonstige		2	1,6
→ Sigmastenose			
→ gedeckt perforierte Sigmadivertikulitis			
<b>Neoplasien</b>			
<i>Gesamt</i>		39	31,7
low grade IEN		6	4,9
high grade IEN		17	13,8
Karzinom		16	13,0

Abbildung 3.14: Häufigkeiten der einzelnen OP-Indikationen

### 3.10.3. OP-Technik

In Abbildung 3.15 wird das Gesamtkollektiv entsprechend der verwendeten OP-Verfahren dargestellt. Von den 123 Patienten sind 93 (75,6%) laparoskopisch und 26 (21,1%) primär offen operiert worden. Bei vier Patienten (3,2%) erfolgte die Konversion von einem minimalinvasiven Eingriff hin zu einer offenen OP.



**Abbildung 3.15: Häufigkeiten der verwendeten OP-Techniken**

### 3.10.4. Einfluss der OP-Indikation auf die Wahl des OP-Verfahrens

Abbildung 3.16 zeigt für die einzelnen Indikationen das jeweils zur Anwendung gekommene OP-Verfahren. In der Gruppe der Patienten, die aufgrund eines Karzinombefundes kolektomiert wurden, sind mit zehn von 16 Patienten (62,5%) im Verhältnis die meisten Patienten offen (inkl. Konversion) operiert worden. Auch bei den Patienten, die wegen Komplikationen (Toxisches Megakolon, Blutung und Perforation) kolektomiert werden mussten, sind fünf von neun Patienten (35,7%) offen versorgt worden. Ob die offen operierten Patienten grundsätzlich kränker waren, wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht.

OP-Indikation \ OP-Verfahren	therapieref. n=70		Kompl. n=14		low grade IEN n=6		high grade IEN n=17		Karzinom n=16	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Laparoskopische OP	60	85,7	9	64,3	5	83,3	13	76,5	6	37,5
Offene OP	9	12,9	5	35,7	1	16,7	2	11,8	9	56,3
Konversion	1	1,4	0	0,0	0	0,0	2	11,8	1	6,3

**Abbildung 3.16: OP-Indikation und Wahl des OP-Verfahrens**

### 3.10.5. Einfluss des OP-Verfahrens auf die Pouch- und Stomaanlage

In diesem Abschnitt wird ein möglicher Zusammenhang zwischen OP-Verfahren und der Entscheidung für oder gegen eine Pouch und oder Stomaanlage untersucht, vgl. Abbildung 3.17.

„Pouch ohne Stoma“ entspricht einem einzeitigen Vorgehen, bei dem nach erfolgter Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch auf die Anlage eines Stomas zum Schutz der Anastomose verzichtet wurde. Neun Patienten (7,3%) sind auf diese Weise operiert worden. Die OP erfolgte in all diesen Fällen laparoskopisch. Die Anlage eines „Pouch(es) mit Stoma“ in einer OP-Sitzung erfordert, bei komplikationslosem Einheilen des Reservoirs, eine zweite OP zur Rückverlegung des Stomas und stellt somit ein zweizeitiges Vorgehen dar. Dieses Vorgehen ist im untersuchten Kollektiv das am häufigsten zur Anwendung kommende Verfahren und wurde bei 83 Patienten (67,5%) angewendet. In der Gruppe der laparoskopisch operierten Patienten beträgt dieser Anteil 68 von 93 Patienten (73,1%). Bei den offen Operierten und denen, die zunächst laparoskopisch und im Verlauf offen kolektomiert worden, waren es die Hälfte der Patienten.

„Kein Pouch mit Stoma“ entspricht einem dreizeitigen Vorgehen, bei dem das entzündungstragende Kolon subtotal entfernt, der Rektumstumpf belassen und blind verschlossen wird, vgl. Kapitel 1.8.2. Eine primäre Pouchanlage erfolgte nicht, sondern erst im Verlauf. Mit 28 Patienten (22,8%) bildet diese Gruppe die zweitgrößte Fraktion.

Das Vorgehen „Kein Pouch kein Stoma“ entspricht einer Ileorektostomie und ist ebenfalls ein einzeitiges Vorgehen. Dieses Verfahren ist bei CU-Patienten kontraindiziert und kommt zur Anwendung, wenn ein MC präoperativ sicher ausgeschlossen wurde. Es wurde bei drei Patienten (2,4%) durchgeführt.

Insgesamt sind 77 (82,8%) der laparoskopisch und 15 (50%) der offen operierten Patienten mit einem Pouch versorgt worden (p-Wert 0,000). Mit einem Stoma wurden 81 (87,1%) der laparoskopisch und 30 (100%) der offen operierten Patienten versorgt (p-Wert 0,086).

OP-Verfahren \ Pouch/Stoma	Gesamtkollektiv n=123		Lap. OP n=93		Offene OP n=26		Konversion n=4	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Pouch ohne Stoma	9	7,3	9	9,7	0	0,0	0	0,0
Pouch mit Stoma	83	67,5	68	73,1	13	50,0	2	50,0
kein Pouch mit Stoma	28	22,8	13	14,0	13	50,0	2	50,0
kein Pouch kein Stoma	3	2,4	3	3,2	0	0,0	0	0,0

**Abbildung 3.17: Häufigkeiten der Pouch- und Stomaanlage im Bezug zum OP-Verfahren**

### 3.10.6. Einfluss der OP-Indikation auf die Pouch- und Stomaanlage

Die Unterschiede zwischen den einzelnen Indikationsgruppen bezüglich der Pouch- und Stomaanlage werden in Abbildung 3.18 gezeigt. Im Verhältnis zu den anderen Indikationen sind mit sechs von 16 (37,5%) Karzinompatienten und mit fünf von 14 (35,7%) Patienten mit Komplikationen hier die meisten Patienten ohne einen Pouch versorgt worden. Über die Gründe erfolgte keine Erhebung, so dass nur spekuliert werden kann. So könnte vor dem Hintergrund onkologischer Radikalität bei den Karzinompatienten auf die Pouchanlage verzichtet worden sein. Ein sehr schlechter Allgemeinzustand bei den Patienten mit Komplikationen als OP-Indikation kann hier zu einer entsprechenden Entscheidung geführt haben.

OP-Indikation \ OP-Technik	therapieref. n=70		Kompl. n=14		low grade IEN n=6		high grade IEN n=17		Karzinom n=16	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Pouch ohne Stoma	6	8,6	0	0,0	1	16,7	2	11,8	0	0,0
Pouch mit Stoma	49	70,0	9	64,3	4	66,7	11	64,7	10	62,5
kein Pouch mit Stoma	13	18,6	4	28,6	1	16,7	4	17,6	6	37,5
kein Pouch kein Stoma	2	2,9	1	7,1	0	0,0	0	5,9	0	0,0

**Abbildung 3.18: OP-Indikation und Pouch- bzw. Stomaanlage**

### 3.10.7. Einfluss der Medikation auf die Wahl des OP-Verfahrens

Im folgenden Abschnitt wurde untersucht, welches OP-Verfahren in den einzelnen Medikamentengruppen zur Anwendung gekommen ist. Die Abbildung 3.19 zeigt, dass der Anteil der Patienten, die laparoskopisch operiert worden sind in allen Kategorien deutlich überwiegt. Eine separate Gegenüberstellung erfolgte für die Patienten mit präoperativer Steroidtherapie. 14 (77,8%) der 18 Patienten mit einer Dosis kleiner als 20 mg und 15 (93,8%) der 16 Patienten mit einer Dosis größer gleich 20 mg sind laparoskopisch operiert

worden. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen sind nicht statistisch signifikant.

Medikation \ OP-Technik	ohne IS n=51		einfache IS n=13		Steroide < 20 mg n=18		Steroide ≥ 20 mg n=16		Double- Therapie n=22		Triple- Therapie n=3	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
laparoskopisch	35	68,6	12	92,3	14	77,8	15	93,8	17	77,3	3	100
offen (inkl. Konversion)	16	31,4	1	7,7	4	22,2	1	6,3	5	22,7	0	0,0

**Abbildung 3.19: Anzahl der Patienten mit und ohne immunsuppressiver Therapie im Bezug zur OP-Technik**

Darüber hinaus wurde geprüft, wie sich die präoperative Medikamenteneinnahme auf die Pouch- und Stomaanlage ausgewirkt hat, vgl. Abbildung 3.20.

Von den 18 Patienten mit einer Dosis kleiner als 20 mg erhielten elf (61,1%) und von den 16 Patienten mit einer Dosis größer gleich 20 mg erhielten 14 (87,5%) einen Pouch. Eine Stomaanlage konnte bei 17 von 18 (94,4%) in Gruppe eins sowie bei allen (100%) Patienten der Gruppe zwei ermittelt werden. Bei dieser Auswertung konnte ebenfalls keine statistische Signifikanz erreicht werden.

Medikation \ OP-Technik	ohne IS n=51		einfache IS n=13		Steroide < 20 mg n=18		Steroide ≥ 20 mg n=16		Double- Therapie n=22		Triple- Therapie n=3	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Pouch ohne Stoma	4	7,8	2	15,4	1	5,6	0	0,0	2	9,1	0	0,0
Pouch mit Stoma	34	66,7	9	69,2	10	55,6	14	87,5	14	63,6	2	66,7
kein Pouch mit Stoma	12	23,5	1	7,7	7	38,9	2	12,5	5	22,7	1	33,3
kein Pouch kein Stoma	1	2,0	1	7,7	0	0,0	0	0,0	1	4,5	0	0,0

**Abbildung 3.20: Anzahl der Patienten mit und ohne immunsuppressiver Therapie und Anlage eines Pouches bzw. Stomas**

### 3.10.8. Einfluss des Body-Maß-Index auf die Wahl des OP-Verfahrens

Wie aus der Abbildung 3.21 ersichtlich wird, sind die meisten Patienten mit einem BMI von kleiner als 30 laparoskopisch operiert worden. Trotzdem lässt sich feststellen, dass der Anteil der Patienten, die offen operiert wurden, mit steigendem BMI zu nimmt.

Insgesamt wurden 89 (78,8%) der 113 Patienten mit einem BMI kleiner gleich 29,9 und vier (40%) der zehn Patienten mit einem BMI größer als 30 laparoskopisch kolektomiert (p-Wert 0,019 \*).

OP-Verfahren	BMI	Untergewicht BMI <18,5 n=19		Normalgewicht BMI 18,5–24,9 n=60		Übergewicht BMI 25,0-29,9 n=34		Adipositas BMI >30 n=10	
		[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
laparoskopisch		17	89,5	47	78,3	25	73,5	4	40,0
offen (inkl. Konversion)		2	10,5	13	21,7	9	26,5	6	60,0

**Abbildung 3.21: Anzahl der Patienten in den einzelnen Gewichtsklassen und der Art des OP-Verfahrens**

Um zu klären, inwieweit der Body-Maß-Index einen Einfluss auf die Pouch- bzw. Stomaanlage hatte, erfolgte eine genauere Betrachtung. Die Resultate sind in der Abbildung 3.22 aufgeführt und zeigen eine Abnahme der Patientenzahl mit Pouchanlage unter Stomaschutz mit zunehmendem Gewicht. Kein Pouch aber eine Stomaanlage im Sinne einer subtotalen Kolektomie und Hartmann-Situation (vgl. Kapitel 1.8.2) nimmt hingegen mit steigendem BMI zu.

Insgesamt wurden 91 (80,5%) der Patienten mit einem BMI kleiner gleich 29,9 und vier (40%) der Patienten mit einem BMI größer als 30 mit einem Pouch versorgt (p-Wert 0,011\*). Mit einem Stoma sind 102 (90,3%) der Patienten mit einem BMI kleiner als 29,9 und neun (90%) der Patienten mit einem BMI größer als 30 versorgt worden.

Technik	BMI	Untergewicht BMI <18,5 n=19		Normalgewicht BMI 18,5–24,9 n=60		Übergewicht BMI 25,0-29,9 n=34		Adipositas BMI >30 n=10	
		[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Pouch ohne Stoma		0	0,0	6	10,0	3	8,8	0	0,0
Pouch mit Stoma		18	94,7	43	71,7	21	61,8	4	40,0
kein Pouch mit Stoma		1	5,3	10	16,7	9	26,5	5	50,0
kein Pouch kein Stoma		0	0,0	1	1,7	1	2,9	1	10,0

**Abbildung 3.22: Anzahl der Patienten in den einzelnen Gewichtsklassen und der Anlage eines Pouches bzw. eines Stomas**

### 3.11. Komplikationen

Zur Klärung der Frage, wie hoch die Morbidität und Mortalität der Kolektomie im untersuchten Kollektiv ist, erfolgte zunächst die allgemeine Erfassung der Häufigkeiten der Patienten mit und ohne Komplikationen. Die Komplikationen konnten im Rahmen der Kolektomie, sowie während der Zeit des postoperativen stationären Aufenthaltes aufgetreten sein. Ebenfalls aufgeführt sind die Patienten mit einem komplikationslosen Verlauf. Patienten die im Rahmen dieses Aufenthaltes ihren Komplikationen erlagen, sind ebenso erfasst worden. Aus Abbildung 3.23 geht hervor, dass einschließlich der Verstorbenen, 47 Patienten (38,2%) Komplikationen entwickelten. Die drei dokumentierten Todesfälle entfallen alle auf das offene Verfahren ( $p$ -Wert 0,013\*). Die Todesursache war bei allen drei Verstorbenen ein Multiorganversagen. Zwei starben im Rahmen einer schweren Sepsis, davon wurde ein Patient aufgrund eines toxischen Megakolons und ein Patient aufgrund eines Karzinoms operiert. Der dritte Patient verstarb bei kardiogenem Schock. Hier war die OP-Indikation ebenfalls ein toxisches Megakolon.

Komplikationen	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
		[n]	[%]
ohne Komplikationen		76	61,8
mit Komplikationen		44	35,8
Tod		3	2,4

**Abbildung 3.23: Häufigkeiten von Komplikationen und Todesfällen im Kollektiv**

#### 3.11.1. Tabellarische Übersicht aller Komplikationen

In Abbildung 3.24 erfolgte die Nennung aller erfassten relevanten intra- und postoperativen Komplikationen entsprechend ihrer Häufigkeiten. Eine Einteilung wurde in septische, nicht septische Komplikationen und Tod vorgenommen.

Zu den am häufigsten dokumentierten Komplikationen gehört die Nahtinsuffizienz, die bei zwölf Patienten (9,8%) auftrat. Dies betrifft sowohl Insuffizienzen der pouchanal Anastomosen als auch die Hartmannstumpfindisuffizienzen. Der postoperative Ileus (paralytisch und mechanisch) ist mit neun Patienten (7,3%) am zweithäufigsten beobachtet worden. Mit einer Häufigkeit von fünf Patienten (4,1%) gefolgt von der Pneumonie.

Komplikationen	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
		[n]	[%]
<b>Septische Komplikationen</b>			
Nahtinsuffizienz	12	9,8	
Pneumonie	5	4,1	
Urosepsis	1	0,8	
Dünndarmnekrosen mit Peritonitis	1	0,8	
Pouchitis	1	0,8	
<b>Nicht septische Komplikationen</b>			
Ileus	9	7,3	
Harnverhalt	3	2,4	
iatrogene Komplikation	3	2,4	
→Verletzung der Gallenblase			
→Verletzung der Urether			
→Lymphfistel			
Wundheilungsstörung	2	1,6	
Verwachsungsbauch	2	1,6	
Plexusläsion und Peroneusläsion	1	0,8	
Hypokaliämie + Thrombozytopenie	1	0,8	
Hypokaliämie + Lactatazidose	1	0,8	
ZVK- bedingte Thrombose	1	0,8	
Kompartmentsyndrom	1	0,8	
<b>Tod</b>			
Tod durch Multiorganversagen bei schwerer Sepsis	2	1,6	
Tod durch Multiorganversagen bei kardiogenem Schock	1	0,8	

**Abbildung 3.24: Auflistung aller relevanten intra- und postoperativen Komplikationen**

### 3.11.2. Einfluss des OP-Verfahrens auf die Komplikationsrate

Im folgenden Abschnitt werden die Unterschiede zwischen den jeweiligen OP-Verfahren bezüglich der Anzahl der Patienten mit und ohne Komplikationen (einschließlich Tod) dargestellt, vgl. Abbildung 3.25. Im Gesamtkollektiv erlitten 47 (38,2%) Patienten peri- und/oder postoperative Komplikationen. Von den laparoskopisch operierten haben 33 (35,5%) und von den offen (inkl. Konversion) operierten Patienten 14 (46,7%) Patienten Komplikationen erlitten (p-Wert 0,273 ns).

OP-Verfahren \ Komplikationen	Gesamtkollektiv n=123		Laparoskopische OP n=93		Offene OP n=26		Konversion n=4	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Komplikationen	47	38,2	33	35,5	12	46,2	2	50,0
keine Komplikationen	76	61,8	60	64,5	14	53,8	2	50,0

**Abbildung 3.25: Anzahl der Patienten mit und ohne Komplikationen im Bezug zur OP-Technik**

In Abbildung 3.26 wird die Anzahl der Patienten mit septischen Komplikationen dargestellt. Von den laparoskopisch Operierten haben 16 (17,2%) und von den offen (inkl. Konversion) Operierten sechs (23,1%) Patienten septische Komplikationen erlitten ( $p$ -Wert 0,724 ns).

OP-Verfahren \ Komplikationen	Gesamtkollektiv n=123		Laparoskopische OP n=93		Offene OP n=26		Konversion n=4	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
septisch	22	17,9	16	17,2	6	23,1	0	0,0
nicht septisch	25	20,3	17	18,3	6	23,1	2	50,0

**Abbildung 3.26: Anzahl der Patienten mit septische und nicht septischen Komplikationen**

### 3.11.3. Einfluss der OP-Indikation auf die Komplikationsrate

Die Abbildung 3.27 stellt die Unterschiede zwischen den einzelnen Indikationsgruppen bezüglich der aufgetretenen postoperativen Komplikationen dar. In der Summe wurden bei den Patienten, die wegen Komplikationen kolektomiert wurden, mit sieben von 14 Patienten (50%) die meisten septischen und nicht septischen Komplikationen detektiert.

OP-Indikation \ Komplikationen	therapieref. n=70		Kompl. n=14		low grade IEN n=6		high grade IEN n=17		Karzinom n=16	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
septisch	10	14,3	3	21,4	2	33,3	5	29,4	2	12,5
nicht septisch	15	21,4	4	28,6	1	16,7	2	11,8	3	18,8
keine Komplikationen	45	64,3	7	50,0	3	50,0	10	58,8	11	68,8

**Abbildung 3.27: Komplikationsrate bei unterschiedlichen OP-Indikationen im Vergleich**

### 3.11.4. Einfluss der Medikation auf die Komplikationsrate

Ob und welche colitisspezifischen Medikamente einen Einfluss auf die Komplikationsrate gehabt haben, zeigen die Ergebnisse in Abbildung 3.28. Die Kategorien sind entsprechend der im Methodenteil zu findenden Erläuterungen festgelegt worden. Aufgrund der geringen Fallzahlen, insbesondere in der Gruppe der Patienten mit einer Triple-Therapie (n=3), erfolgte eine rein deskriptive Beschreibung.

Es wird deutlich, dass die Patienten mit einer einfachen Immunsuppression mit einem (7,7%) von 13 Patienten im Verhältnis die niedrigste Anzahl der Patienten mit Komplikationen aufweist. Mit neun (50%) von 18 Patienten findet sich in der Gruppe der Patienten mit einer einfachen Steroidtherapie in einer Dosis von kleiner als 20 mg die größte Anzahl. Bei 24 (47,1%) der 51 Patienten ohne immunsuppressive Therapie fanden sich Komplikationen. Eine separate Gegenüberstellung erfolgte für die Patienten mit präoperativer Steroidtherapie. Komplikationen sind bei neun (50,0%) der 18 Patienten mit einer Dosis kleiner als 20 mg und bei fünf (31,3%) der 16 Patienten mit einer Dosis größer gleich 20 mg dokumentiert gewesen.

Medikation \ Komplikationen	ohne IS n=51		einfache IS n=13		Steroide < 20 mg n=18		Steroide ≥ 20 mg n=16		Double- Therapie n=22		Triple- Therapie n=3	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
keine Komplikationen	27	52,9	12	92,3	9	50,0	11	68,8	15	68,2	2	66,7
Komplikationen	24	47,1	1	7,7	9	50,0	5	31,3	7	31,8	1	33,3

**Abbildung 3.28: Anzahl der Patienten mit und ohne Komplikationen in Bezug zur Einnahme immunsuppressiver Medikamente**

Den Einfluss der Medikation zum Zeitpunkt der OP auf die Art der Komplikation wurde in Abbildung 3.29 untersucht und dargestellt. Die Einteilung der Komplikationen erfolgte in „septisch“ und „nicht septisch“. Septische Komplikationen entwickelten 13 von 51 (25,5%) Patienten ohne Immunsuppression, sowie vier der 22 Patienten (18,2%) mit einer Double-Therapie.

Eine separate Gegenüberstellung erfolgte für die Patienten mit präoperativer Steroidtherapie. Septische Komplikationen sind bei vier (22,2%) der 18 Patienten mit

einer Dosis kleiner als 20 mg und bei einem (6,3%) der 16 Patienten mit einer Dosis größer gleich 20 mg dokumentiert gewesen.

Medikation \ Komplikationen	ohne IS n=51		einfache IS n=13		Steroide < 20 mg n=18		Steroide ≥ 20 mg n=16		Double- Therapie n=22		Triple- Therapie n=3	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
septisch	13	25,5	0	0,0	4	22,2	1	6,3	4	18,2	0	0,0
nicht septisch	11	21,6	1	7,7	5	27,8	4	25,0	3	13,6	1	33,3

**Abbildung 3.29: Anzahl der Patienten mit und ohne septische Komplikationen in Bezug zur Einnahme einer immunsuppressiver Therapie**

### 3.11.5. Einfluss des Body-Maß-Index auf die Komplikationsrate

Übergewicht stellt für die meisten operativen Eingriffe einen Risikofaktor für das Auftreten intra- und postoperativer Komplikationen dar. Dementsprechend wurde unser Kollektiv diesbezüglich untersucht und die Resultate in Abbildung 3.30 dargestellt. Auffällig ist die Zunahme der Komplikationsrate mit zunehmendem Gewicht.

Insgesamt wurden bei 42 (37,2%) der Patienten mit einem BMI kleiner gleich 29,9 und bei fünf (50%) der Patienten mit einem BMI größer als 30 Komplikationen erfasst (p-Wert 0,645 ns).

BMI \ Komplikationen	Untergewicht BMI <18,5 n=19		Normalgewicht BMI 18,5–24,9 n=60		Übergewicht BMI 25,0-29,9 n=34		Adipositas BMI >30 n=10	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
keine Komplikationen	15	78,9	37	61,7	19	55,9	5	50,0
Komplikationen	4	21,1	23	38,3	15	44,1	5	50,0

**Abbildung 3.30: Anzahl der Patienten mit und ohne Komplikationen in Bezug zur Gewichtsklasse**

Des Weiteren sind die Patienten mit Komplikationen entsprechend ihrer Gewichtsklasse und der Art der Komplikationen weiter differenziert worden, vgl. Abbildung 3.31.

Von den 88 laparoskopisch operierten Patienten mit einem BMI kleiner gleich 29,9 wurden 14 (15,9%) mit septischen Komplikationen erfasst. Von den vier Patienten mit einem BMI größer als 30 erlitt ein Patient (10%) septische Komplikationen.

BMI	Untergewicht BMI <18,5 n=17		Normalgewicht BMI 18,5–24,9 n=47		Übergewicht BMI 25,0-29,9 n=24		Adipositas BMI >30 n=4	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
<b>laparoskopische OP</b>								
septische Komplikationen	1	5,9	8	17,0	5	20,8	1	25,0
nicht septische Komplikationen	2	11,8	10	21,3	5	20,8	1	25,0

**Abbildung 3.31: Anzahl der laparoskopisch operierten Patienten mit septischen Komplikationen in den einzelnen Gewichtsklassen**

Von den 25 offen (inkl. Konversion) operierten Patienten mit einem BMI kleiner gleich 29,9 wurden sechs (24%) mit septischen Komplikationen erfasst. Von den sechs Patienten mit einem BMI größer als 30 erlitt ein Patient (16,7%) septische Komplikationen, vgl. Abbildung 3.32.

BMI	Untergewicht BMI <18,5 n=2		Normalgewicht BMI 18,5–24,9 n=13		Übergewicht BMI 25,0-29,9 n=10		Adipositas BMI >30 n=6	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
<b>offene OP (inkl. Konv.)</b>								
septische Komplikationen	1	50,0	3	23,1	2	20,0	1	16,7
nicht septische Komplikationen	0	0,0	2	15,4	3	30,0	2	33,3

**Abbildung 3.32: Anzahl der offen (inkl. Konversion) operierten Patienten mit septischen Komplikationen in den einzelnen Gewichtsklassen**

### **3.12. Neoplasien**

Im folgenden Abschnitt werden die Ergebnisse der Auswertung der Daten von Patienten mit Neoplasien dargestellt und erläutert. Es wird ein Überblick über die Häufigkeiten und die Verteilung der Patienten im prä- und postoperativen Vergleich gegeben werden. Des Weiteren wird das Auftreten einer Neoplasie in Bezug zur Entzündungsausdehnung, zum Alter und zur Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Kolektomie sowie zum BMI gesetzt. Abschließend erfolgt die Betrachtung der Ergebnisse der Patienten mit PSC.

#### **3.12.1. Präoperative Neoplasieverteilung**

Um einen Überblick der genauen Zusammensetzung der präoperativ diagnostizierten Neoplasien zu geben, erfolgte eine genauere Betrachtung. Grundlage bildeten die Befunde der letzten Koloskopie vor der OP. In der Abbildung 3.33 sind die Patienten aufgeführt, bei denen die Indikation zur Kolektomie aufgrund der Diagnose einer Neoplasie gestellt wurde. Entsprechend ihrem Auftreten konnten drei Gruppen gebildet werden (low grade IEN, high grade IEN, Karzinom). Eine Zuordnung zu den jeweiligen Gruppen ist durch die maximale Ausprägung der Neoplasie bestimmt worden. Diese Patienten konnten mehr als eine IEN im Sinne einer multifokalen Lokalisation aufweisen, so dass eine weitere Differenzierung erfolgte. „Solo“ entspricht dabei dem Befund einer gleichartigen IEN ohne begleitende höhergradige IEN und beinhaltet sowohl die Patienten mit einer einzelnen beschriebenen IEN als auch diejenigen, die mehrere gleichartige IEN aufwiesen. Wurde die Neoplasie von einer höhergradigen IEN oder einem therapierefraktären Krankheitsgeschehen begleitet, so wurde dies entsprechend aufgeführt.

In der Summe ließen sich zum präoperativen Zeitpunkt sechs Patienten (4,9%) mit einer low grade IEN, 17 Patienten (13,8%) mit einer high grade IEN und 16 Patienten (13%) mit einem Karzinombefund detektieren.

	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
		[n]	[%]
<b>Neoplasien präoperativ</b>			
<b>low grade IEN</b>			
<i>Gesamt</i>		6	4,9
solo		4	3,3
+ therapierefraktär		2	1,6
<b>high grade IEN</b>			
<i>Gesamt</i>		17	13,8
solo		11	8,9
+ low grade IEN		5	4,1
+ low grade IEN + therapierefraktär		1	0,8
<b>Karzinom</b>			
<i>Gesamt</i>		16	13,0
solo		13	10,6
+ low grade + high grade IEN		2	1,6
+ high grade IEN		1	0,8

Abbildung 3.33: Präoperativen Neoplasieverteilung

### 3.12.2. Postoperative Neoplasieverteilung

Im diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der Patienten dargestellt und erläutert, die nach der Auswertung der histopathologischen Befunde des Kolektomiepräparats eine gesicherte Neoplasie aufwiesen. Diese sind wieder entsprechend ihrer Zusammensetzung und maximalen Ausprägung aufgeführt und in Abbildung 3.34 dargestellt. Dabei bedeutet „solo“ eine low grade IEN ohne begleitende höhergradige Neoplasie unabhängig davon, ob diese uni- oder multifokal lokalisiert worden ist.

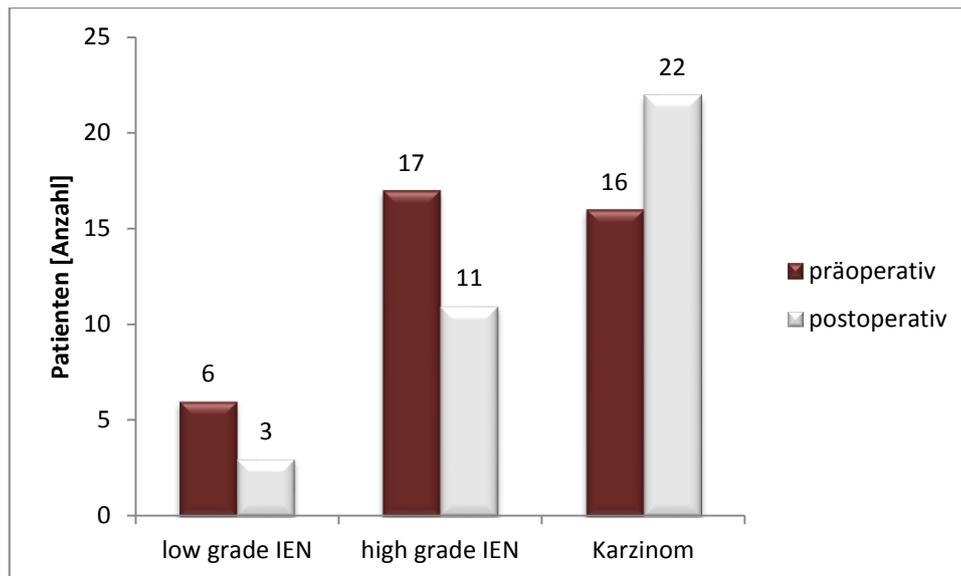
So fand sich bei den 123 Patienten im OP-Präparat bei drei Patienten (2,4%) ein low grade IEN Befund. Bei zwei (1,6%) von diesen wurde diese IEN neu detektiert, d.h. in den zu Grunde liegenden Quellen wurde diese nicht vorbeschrieben. Elf Patienten (8,9%) wiesen eine high grade IEN auf, von denen vier (3,3%) nicht vorbeschrieben wurden. Bei 22 Patienten (17,9%) fand sich ein Karzinombefund als maximale Ausprägung. Bei sechs (4,9%) von diesen Patienten handelte es sich um die erstmalige Beschreibung. Das bedeutet, dass in dem untersuchten Kollektiv 9,8% der Patienten in der postoperativen Begutachtung einen neu detektierten höhergradigen Neoplasiebefund aufwiesen.

Neoplasien postoperativ	Anzahl	Gesamtkollektiv n=123	
		[n]	[%]
<b>low grade IEN</b>			
<i>Gesamt</i>		3	2,4
solo		1	0,8
<b>neu</b>		<b>2</b>	<b>1,6</b>
<b>high grade IEN</b>			
<i>Gesamt</i>		11	8,9
solo		5	4,1
+ low grade IEN		2	1,6
<b>neu</b>		<b>4</b>	<b>3,3</b>
<b>Karzinom</b>			
<i>Gesamt</i>		22	17,9
solo		9	7,3
+ low grade IEN		5	4,1
+ high grade IEN		1	0,8
+ low grade IEN + high grade EIN		1	0,8
<b>neu</b>		<b>6</b>	<b>4,9</b>

Abbildung 3.34: Patienten mit postoperativ gesicherter Neoplasie

### 3.12.3. Vergleich der prä- und postoperativen Neoplasiebefunde

Ob und in welchem Ausmaß sich die prä- von der postoperativen Neoplasiediagnose im untersuchten Kollektiv unterscheidet soll im Folgenden gezeigt werden. In Abbildung 3.35 erfolgt die grafische Darstellung der Häufigkeiten der Patienten mit einer Neoplasiediagnose im prä- und postoperativen Vergleich. Die Angaben beziehen sich erneut auf die maximale Ausprägung der jeweiligen Neoplasie. Es zeigte sich, dass in der abschließenden Begutachtung weniger Patienten einen low grade und einen high grade IEN-Befund als vor der Kolektomie aufwiesen. Die Häufigkeiten bei den Karzinompatienten stieg hingegen an. Die Unterschiede in den einzelnen Verteilungen ergeben sich aus den „Upgrades“ und den „Downgrades“ sowie den neu detektierten IEN.



**Abbildung 3.35: Prä- und postoperativer Vergleich der Patienten mit Neoplasiebefund**

#### 3.12.4. Upgrades und Downgrades des Neoplasiebefunds

Um die Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Häufigkeiten zu veranschaulichen, wurden die einzelnen Veränderungen in Abbildung 3.36 dargestellt. „Upgrade“ meint in diesem Zusammenhang eine Änderung der präoperativen diagnostizierten IEN hin zu einer höhergradigen Neoplasie bzw. bis hin zu einem Karzinom. „Downgrades“ sind dementsprechend die Herabstufungen hin zu einem niedrigen Malignitätsgrad. So zeigte sich, dass zwei der vier Patienten (50%) mit einem neu beschriebenen high grade IEN-Befund bereits eine low grade IEN vorbestehend hatten. Von den sechs Patienten mit neu detektiertem Karzinom wiesen fünf (83,3%) eine vorbestehende niedriggradigere Neoplasie auf. Im untersuchten Kollektiv sind demnach zwei Patienten (5,6%) mit einer de novo high grade IEN und ein Patient mit einem de novo Karzinom (2,8%) detektiert worden. Ob die neu beschriebenen high grade IEN und Karzinombefunde sich aus den vorbestehenden IEN entwickelt haben, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht eruiert werden. Des Weiteren war es nicht möglich zu prüfen, ob die neu beschriebenen Neoplasien an der gleichen oder einer anderen Lokalisation detektiert wurden. Bei den „Downgrades“ konnte bei insgesamt acht Patienten (22,3%) kein maligner Befund am Präparat reproduziert werden.

Wechsel des NPL-Befundes	Anzahl	Patienten mit NPL n=36	
		[n]	[%]
<b>"Upgrades"</b>			
low grade IEN → high grade IEN		2	5,6
low grade IEN → Karzinom		1	2,8
high grade IEN → Karzinom		4	11,1
<b>"Downgrades"</b>			
low grade IEN → kein maligner Befund		2	5,6
high grade IEN → kein maligner Befund		6	16,7
Karzinom → kein maligner Befund		0	0,0
<b>„De novo“-Befund</b>			
high grade IEN		2	5,6
Karzinom		1	2,8

Abbildung 3.36: Wechsel der Neoplasien

### 3.12.5. Neoplasiebefunde bei E1/E2/E3

Eine ausgedehnte Entzündung erhöht das Risiko für die Entwicklung einer intraepithelialen Neoplasie, vgl. Kapitel 1.5. Um eine Aussage für das analysierte Kollektiv zu treffen, ist die Gruppe der Patienten, bei denen postoperativ eine Neoplasie diagnostiziert worden ist, entsprechend ihres Auftretens bei unterschiedlichen Entzündungsausbreitungen, ausgewertet worden, vgl. Abbildung 3.37.

In den drei Gruppen ist der Anteil der Patienten, die eine E3-Ausdehnung im Sinne einer Pancolitis aufwiesen am größten. So finden sich über 80% der postoperativ gesicherten Neoplasien bei einer Pancolitis. Darüber hinaus sind alle beschriebenen Neoplasien in entzündetem Gewebe lokalisiert worden.

Neoplasie Ausdehnung	Neoplasie gesamt n=36		Low grade IEN n=3		High grade IEN n=11		Karzinom n=22	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
E1	2	5,6	0	0,0	1	9,1	1	4,5
E2	5	13,9	1	33,3	1	9,1	3	13,6
E3	29	<b>80,6</b>	2	<b>66,7</b>	9	<b>81,8</b>	18	<b>81,8</b>

Abbildung 3.37: Häufigkeiten der Patienten mit Neoplasien bei unterschiedlichen Entzündungsausdehnungen

In Abbildung 3.38 erfolgt der tabellarische Vergleich der Neoplasiebefunde der E3-Patienten mit und ohne Begleitileitis. Die Auswertung erfolgte, da Patienten mit einer Backwashileitis ein höheres KRK-Risiko aufweisen.

Im eigenen Kollektiv konnten bei Patienten mit Begleitileitis im Vergleich weniger Karzinome nachgewiesen werden, als Patienten ohne entsprechenden Befund (p-Wert 0,768 ns).

E3 Patienten Neoplasiebefund	mit Begleitileitis n=20		ohne Begleitileitis n=90	
	[n]	[%]	[n]	[%]
ohne NPL	15	75,0	66	73,3
low grade IEN	1	5,0	1	1,1
high grade IEN	2	10,0	7	7,8
Karzinom	2	10,0	16	17,8

**Abbildung 3.38: Vergleich der Neoplasiebefunde bei E3 Patienten mit und ohne Begleitileitis**

### 3.12.6. Unifokale oder multifokale Lokalisation der Neoplasien

Es hat sich gezeigt, dass Neoplasien bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen häufig an mehr als einer Stelle im Darm lokalisiert sein können. In Abbildung 3.39 wird daher die Gruppe der Patienten, bei denen im OP-Präparat ein Neoplasiebefund festgestellt worden ist, entsprechend ihrer Lokalisation, dargestellt. Von den 36 identifizierten Patienten wiesen 24 (66,7%) einen multifokalen Befund auf.

Lokalisation	Anzahl		Gesamtkollektiv n=36	
	[n]	[%]	[n]	[%]
unifokal	12	33,3		
multifokal	24	66,7		

**Abbildung 3.39: Häufigkeiten der Patienten mit multifokaler Neoplasielokalisation**

In Abbildung 3.40 wird die detaillierte Zusammensetzung der einzelnen Neoplasiekonstellationen dargestellt. Von den 24 Patienten mit einem multifokalem Verteilungsmuster hatten zwei Patienten (5,6%) einen low grade IEN-Befund. Acht Patienten (22,2%) wiesen einen high grade IEN Befund auf. Bei drei Patienten (8,3%) wurden multifokale Karzinome beschrieben.

multifokale NPL	Anzahl	Gesamtkollektiv n=36	
		[n]	[%]
low grade IEN + low grade IEN		2	5,6
high grade IEN + low grade IEN		3	8,3
high grade IEN + high grade IEN		5	13,9
Karzinom + low grade IEN		7	19,4
Karzinom + high grade IEN		2	5,6
Karzinom + low grade IEN + high grade IEN		2	5,6
Karzinom + Karzinom		3	8,3

**Abbildung 3.40: Patienten mit multifokalem Neoplasiebefund im Detail**

### 3.12.7. Letzte Koloskopie vor Kolektomie

Eine Koloskopie mit Inspektion des Zökums im Sinne einer vollständigen Untersuchung sollte bei jeder Überwachungsuntersuchung angestrebt werden. Geplante oder ungeplante Abbrüche, die zu einer unvollständigen Untersuchung führen sind aber auch zu beobachten. Die Abbildung 3.41. soll einen Überblick der Häufigkeiten der jeweiligen Untersuchungsart bei den Patienten mit postoperativ bestätigtem Neoplasiebefund geben.

Von den 36 IEN-Patienten ist bei 21 Patienten (58,3%) eine vollständige letzte Koloskopie innerhalb eines Jahres vor der Operation dokumentiert gewesen. 13 Patienten (36,1%) wurden unvollständig endoskopisch untersucht. Bei zwei Patienten (5,6%) ließ sich kein Befund zu einer präoperativen endoskopischen Diagnostik finden. Diese Patienten sind in der Kategorie „keine Angaben“ erfasst, vgl. Abbildung 3.41.

NPL in der Pathologie	Gesamt n=36			NPL vorbestehend n=24			„Upgrades“+ „De novo“- NPL n=12			
	Koloskopie	[n]	[%]	Tage (Median)	[n]	[%]	Tage (Median)	[n]	[%]	Tage (Median)
vollständig		21	58,3	38	11	45,8	32	7	58,3	42
unvollständig		13	36,1	18	12	50,0	14	4	33,3	18
keine Angaben		2	5,6	0	1	4,2	0	1	8,3	0

**Abbildung 3.41: Häufigkeiten der Patienten mit Neoplasiebefund mit vollständig bzw. unvollständiger letzter Koloskopie vor der Operation**

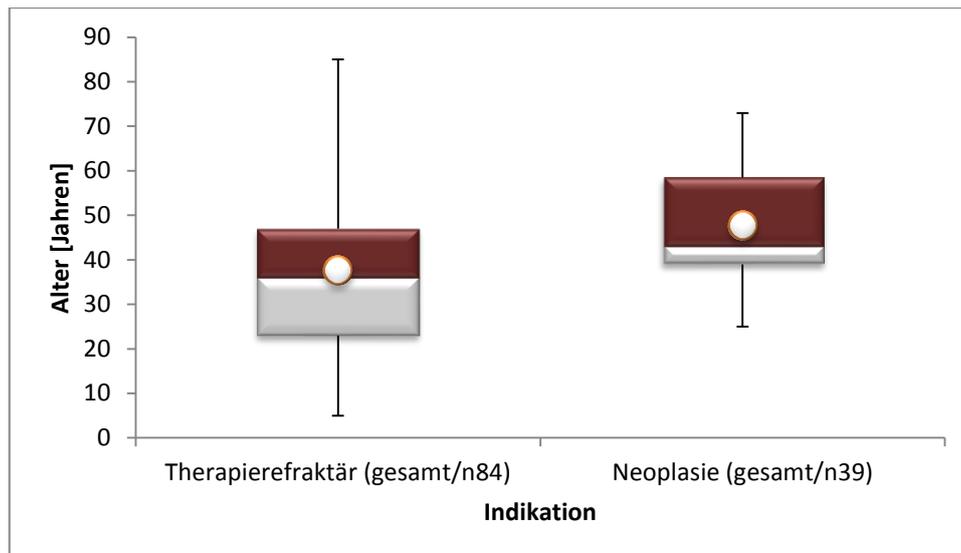
In Abbildung 3.42 werden die Patienten mit einem Upgrade und einem de novo NPL-Befund bezüglich ihrer letzten Koloskopie detaillierter dargestellt. Es zeigte sich, dass sowohl bei den Patienten mit einem low grade IEN-Befund als auch bei den Karzinompatienten die Hälfte eine vollständige Koloskopie in der präoperativen Diagnostik erhalten hatten. In der Gruppe der Patienten mit einem high grade IEN Befund waren es 75%. Von den zwei Patienten mit einem de novo high grade IEN-Befund hatte ein Patient eine letzte Koloskopie vor der OP. Diese wurde drei Tage vorher vollständig in einer therapierefraktären Situation durchgeführt, bei der sich außerdem multiple Polypen fanden. Der Patient mit einem de novo Karzinom wurde ebenfalls drei Tage vorher koloskopiert. Hier wurde eine unvollständige Untersuchung bei einem toxischen Megakolon durchgeführt.

NPL neu Koloskopie	low grade IEN n=2			high grade IEN n=4			Karzinom n=6		
	[n]	[%]	Tage (Median)	[n]	[%]	Tage (Median)	[n]	[%]	Tage (Median)
vollständig	1	50,0	140	3	75,0	29	3	50,0	42
unvollständig	1	50,0	18	0	0,0	0	3	50,0	69
keine Angaben	0	0,0	0	1	25,0	0	0	0,0	0

**Abbildung 3.42: Häufigkeiten der vollständigen bzw. unvollständigen Koloskopien bei Patienten mit neu detektierter Neoplasie**

### 3.12.8. Patientenalter in Abhängigkeit zur Indikation

Ebenso wie das Ausmaß der Entzündung kann auch das Patientenalter die Entstehung von intraepithelialen Neoplasien begünstigen. Im folgenden Abschnitt werden daher die Patienten bezüglich ihres Alters zum Zeitpunkt der Kolektomie, entsprechend ihrer OP-Indikation und des postoperativen Pathologiebefundes miteinander verglichen. Zunächst erfolgt die Gegenüberstellung der Patienten mit der Indikation „Neoplasie“ und der Indikation „Therapierefraktär“. Die Darstellung der Resultate erfolgt in Abbildung 3.43 in Form eines Box-Plot-Diagramms, vgl. Kapitel 2.6.2.



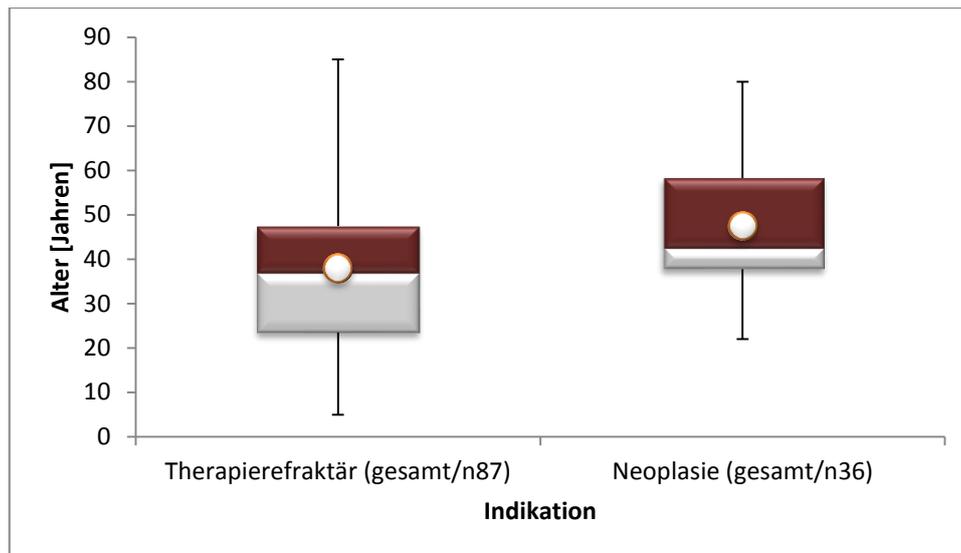
**Abbildung 3.43: Patientenalter zum Zeitpunkt der Kolektomie in Relation zur OP-Indikation**

In Abbildung 3.44 werden die exakten Werte des Box-Plot-Diagramms aus Abbildung 3.43 aufgeführt. Im Mittel sind die Patienten mit der OP-Indikation „Neoplasie“ zum Zeitpunkt der Kolektomie zehn Jahre älter als die Patienten mit der Indikation „Therapierefraktär“.

OP-Indikationen	Therapierefraktär n=84	Neoplasie n=39
<b>Werte</b>		
Minimum	5,0	25,0
Unteres Quartil (Q <sub>25</sub> )	23,0	39,0
Median (Q <sub>50</sub> )	36,0	43,0
Oberes Quartil (Q <sub>75</sub> )	47,0	58,5
Maximum	85,0	73,0
Mittelwert	<b>37,5</b>	<b>47,7</b>

**Abbildung 3.44: Werte des Box-Plot-Diagramms**

Das Box-Plot-Diagramm in Abbildung 3.45 vergleicht das Patientenalter der Patienten mit histologisch gesichertem Neoplasiebefund am Kolektomiepräparat mit den Patienten ohne entsprechenden Befund. Diese Patienten wurden dann der Gruppe „Therapierefraktär“ zugeordnet.



**Abbildung 3.45: Patientenalter zum Zeitpunkt der Kolektomie in Relation zur postoperativ gesicherten Diagnose**

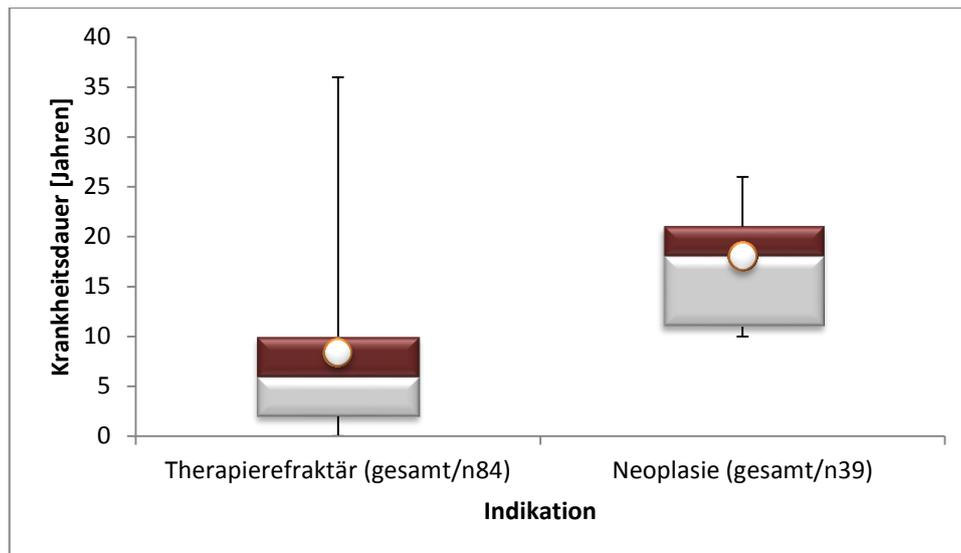
In Abbildung 3.46 werden die exakten Werte des Box-Plot-Diagramms aus Abbildung 3.45 aufgeführt. Im Mittel sind die Patienten mit einem postoperativ histologisch gesicherten Neoplasiebefund zum Zeitpunkt der Kolektomie ebenfalls 10 Jahre älter als die Patienten ohne entsprechenden Befund.

OP-Indikationen	Therapierefraktär n=87	Neoplasie n=36
<b>Werte</b>		
Minimum	5,0	22,0
Unteres Quartil (Q <sub>25</sub> )	23,5	37,8
Median (Q <sub>50</sub> )	37,0	42,5
Oberes Quartil (Q <sub>75</sub> )	47,5	58,3
Maximum	85,0	80,0
Mittelwert	<b>38,0</b>	<b>47,5</b>

**Abbildung 3.46: Werte des Box-Plot-Diagramms**

### 3.12.9. Krankheitsdauer in Abhängigkeit zur Indikation

Da die Krankheitsdauer einen wesentlichen Einfluss auf die Entstehung einer intraepithelialen Neoplasie nimmt, erfolgte diesbezüglich eine Analyse. Die Krankheitsdauer ergab sich aus der Differenz zwischen dem Datum der Erstdiagnose und dem Datum der Kolektomie. Die Gruppen wurden analog zum vorherigen Kapitel gewählt und gegenübergestellt.



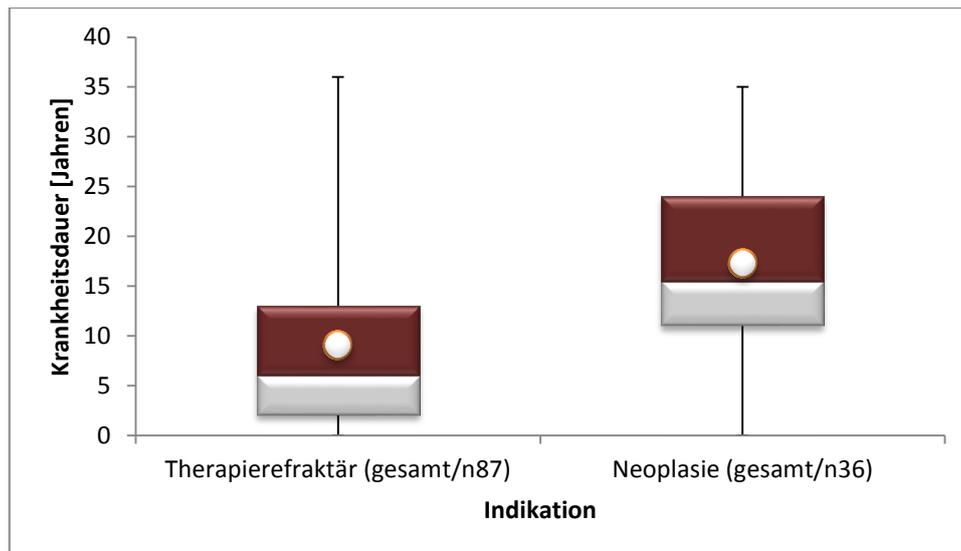
**Abbildung 3.47: Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Kolektomie in Relation zur OP-Indikation**

In Abbildung 3.48 erfolgt die Darstellung der exakten Werte der Box-Plot-Diagramme aus Abbildung 3.47. Es zeigte sich, dass im Mittel die Patienten mit der OP-Indikation „Neoplasie“ zum Zeitpunkt der Kolektomie zehn Jahre länger erkrankt waren als die Patienten mit der Indikation „Therapierefraktär“.

OP-Indikationen	Therapierefraktär n=84	Neoplasie n=39
<b>Werte</b>		
Minimum	0,0	10,0
Unteres Quartil (Q <sub>25</sub> )	2,0	11,0
Median (Q <sub>50</sub> )	6,0	18,0
Oberes Quartil (Q <sub>75</sub> )	10,0	21,0
Maximum	36,0	26,0
Mittelwert	<b>8,4</b>	<b>18,0</b>

**Abbildung 3.48: Werte des Box-Plot-Diagramms**

Das Box-Plot-Diagramm in Abbildung 3.49 vergleicht die Krankheitsdauer der Patienten mit histologisch gesichertem Neoplasiebefund am Kolektomiepräparat mit den Patienten ohne entsprechenden Befund. Diese Patienten wurden daher der Gruppe „Therapierefraktär“ zugeordnet.



**Abbildung 3.49: Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Kolektomie in Relation zur OP-Indikation**

In Abbildung 3.50 werden die exakten Werte des Box-Plot-Diagramms aus Abbildung 3.49 aufgeführt. Im Mittel sind die Patienten mit einem postoperativ histologisch gesicherten Neoplasiebefund zum Zeitpunkt der Kolektomie zehn Jahre länger erkrankt waren, als die Patienten ohne entsprechenden Befund.

OP-Indikationen	Therapierefraktär n=87	Neoplasie n=36
<b>Werte</b>		
Minimum	0,0	0,0
Unteres Quartil (Q <sub>25</sub> )	2,0	11,0
Median (Q <sub>50</sub> )	6,0	15,5
Oberes Quartil (Q <sub>75</sub> )	13,0	24,0
Maximum	36,0	35,0
Mittelwert	<b>9,0</b>	<b>17,3</b>

**Abbildung 3.50: Werte des Box-Plot-Diagramms**

### 3.12.10. Einfluss des Body-Maß-Index auf den Neoplasiebefund

Übergewicht und Adipositas stellen zunehmend epidemiologische Probleme in den Industrienationen dar und betreffen zunehmend auch Patienten mit CED. Da hohes Gewicht und CED das Risiko für Karzinome erhöhen, wurden im folgenden Kapitel die NPL-Häufigkeiten innerhalb der einzelnen Gewichtsklassen erfasst. Eine Einteilung der Patienten mit einem gesicherten Neoplasiebefund im OP-Präparat erfolgte entsprechend ihrem Körpergewicht zum Zeitpunkt der Kolektomie.

Wie aus der Abbildung 3.51 ersichtlich wird, steigt die Zahl der Patienten mit einem IEN-Befund mit dem Gewicht. Von den 113 Patienten mit einem BMI von kleiner gleich 29,9 wiesen 30 (26,5%) eine IEN auf. Von den zehn Patienten mit einem BMI größer als 30 waren es sechs (60%) Patienten mit einem entsprechenden Befund.

BMI \ NPL in Pathologie	Untergewicht BMI <18,5 n=19		Normalgewicht BMI 18,5–24,9 n=60		Übergewicht BMI 25,0-29,9 n=34		Adipositas BMI >30 n=10	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
ohne NPL	18	94,7	45	75,0	20	58,8	4	40,0
mit NPL	1	5,3	15	25,0	14	41,2	6	60,0

**Abbildung 3.51: Häufigkeiten der Patienten mit postoperativ gesichertem Neoplasiebefund innerhalb der jeweiligen Gewichtsklasse.**

Ob das Gewicht auch einen Einfluss auf den Malignitätsgrad der Neoplasie nimmt, sollte ebenfalls untersucht werden. Aus der Abbildung 3.52 geht hervor, dass in den jeweiligen Gewichtsklassen die Patienten mit einem Karzinombefund am häufigsten vorgekommen sind. Von den 113 Patienten mit einem BMI von kleiner gleich 29,9 wiesen 19 (16,8%) einen Karzinombefund auf. Von den zehn Patienten mit einem BMI größer als 30 waren es drei (30%) Patienten.

BMI \ NPL in Pathologie	Untergewicht BMI <18,5 n=19		Normalgewicht BMI 18,5–24,9 n=60		Übergewicht BMI 25,0-29,9 n=34		Adipositas BMI >30 n=10	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Low grade IEN	0	0,0	3	5,0	0	0,0	0	0,0
High grade IEN	0	0,0	3	5,0	5	14,7	3	30,0
Karzinom	1	5,3	9	15,0	9	26,5	3	30,0

**Abbildung 3.52: Patientenhäufigkeiten innerhalb der jeweiligen Gewichtsklasse entsprechend des Neoplasiebefunds**

### 3.12.11. Einfluss einer PSC auf den Neoplasiebefund

Eine begleitende PSC geht bei CED-Patienten häufig mit der Entwicklung einer IEN einher, vgl. Kapitel 1.5.1. Dieser Aspekt sollte daher untersucht werden.

Aus der Abbildung 3.53 geht hervor, dass von den elf Patienten mit einer begleitenden PSC fünf Patienten (45,5%) und damit fast die Hälfte einen positiven Neoplasiebefund in

der histopathologischen Begutachtung aufwiesen. Von den 112 Patienten ohne eine PSC fand sich bei 31 (27,7%) ein positiver IEN-Befund.

Anzahl	Patienten mit PSC n=11		Patienten ohne PSC n=112	
	[n]	[%]	[n]	[%]
NPL in Pathologie				
ohne NPL	6	54,5	81	72,3
mit NPL	5	45,5	31	27,7

**Abbildung 3.53: Häufigkeiten der PSC-Patienten mit einem postoperativ gesicherten Neoplasiebefund**

In Abbildung 3.54 erfolgt die Darstellung der Patientenhäufigkeiten entsprechend ihrer jeweiligen maximalen Ausprägung des Neoplasiebefunds. In beiden Gruppen bilden die Patienten mit einem positiven Karzinombefund den größten Anteil. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant (p-Wert 0,661 ns).

Anzahl	Patienten mit PSC n=11		Patienten ohne PSC n=112	
	[n]	[%]	[n]	[%]
NPL in Pathologie				
Low grade IEN	0	0,0	3	2,7
High grade IEN	2	18,2	9	8,0
Karzinom	3	27,3	19	17,0

**Abbildung 3.54: Grad der Malignität bei Patienten mit und ohne PSC.**

## 4. Diskussion

### 4.1. Demographische Daten

#### 4.1.1. Beurteilung des Patientenkollektivs

Die CU und der MC sind trotz vielfältiger therapeutischer Optionen auch heute noch Krankheitsbilder mit oft schwerwiegendem Verlauf. Zu den medikamentös-konservativen Ansätzen gehörte bis zum Ende der 90er Jahre überwiegend der Einsatz von Steroiden. In den letzten Jahren haben sich zunehmend Immunsuppressiva und Biologicals in der CED-Therapie etabliert. Ist trotz intensivierter medikamentöser Therapie keine langfristige Beschwerdebesserung oder ausreichende Lebensqualität zu erzielen, steht bei der CU v.a. die Proktokolektomie als Ultima Ratio zur Verfügung. Der Einfluss einer präoperativen Steroidgabe auf das postoperative Outcome nach Kolektomie ist gut untersucht. Einer der umfangreichsten Arbeiten zu diesem Thema wurde von der Gruppe um Heuschen von der Universität Heidelberg veröffentlicht. Sie berichten über ein Kollektiv mit einer Größe von über 600 CU-Patienten, die zwischen 1982 und 1998 kolektomiert worden sind [56]. Der Einfluss moderner Immunsuppression spielt bei dieser Arbeit aufgrund des Alters der Veröffentlichung noch keine Rolle. Zur Therapie der schweren Colitis standen hier nur Steroide zur Verfügung. Aktuellere Daten, die der Rolle colitisspezifischer Medikamente eine größere Bedeutung beigemessen haben sind von Lim et al. veröffentlicht worden [85]. Sie berichten von 335 Patienten, die zwischen 1985 und 2005 kolektomiert und mit einem Pouch versorgt worden sind. Grundsätzlich ist die Datenlage hinsichtlich der Auswirkungen von Immunsuppression nicht sehr groß.

Durch die Analyse eines aktuellen Kollektivs von Colitispatienten, die in der Ära moderner Immunsuppressiva und Biologicals kolektomiert worden sind, sollten daher im Rahmen dieser Arbeit additive Daten generiert werden. Es wird von 123 Patienten berichtet, die zwischen Januar 2000 und Juni 2011 aufgrund einer Colitis am UK-SH Campus Lübeck kolektomiert worden sind. Die vorliegende retrospektive Analyse bezieht sich auf Patienten eines tertiären Single-Centers. Neben den methodischen Schwächen aufgrund des Studiendesigns, beziehen sich die getroffenen Aussagen auf Analysen von selektionierten und schwerkranken Patienten. Die Allgemeingültigkeit ist daher eingeschränkt.

### 4.1.2. Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer

In unserem Kollektiv fanden sich 39% (48/123) Frauen und 61% (75/123) Männer. Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Erstdiagnose betrug 25 Jahre (Range: 3-82). Die Latenzzeit zwischen Erstdiagnose und Operationszeitpunkt betrug in unserem Kollektiv im Median zehn Jahre (Range: 0-36). Ferrante et al. konnten im Verhältnis die gleiche Verteilung nachweisen [32]. In ihrem belgischen Kollektiv waren ebenfalls 39% (67/173) Frauen und 61% (106/173) Männer. Mit einem Altersmedian von 31,1 Jahren (Range: 23,8-39,0) waren diese Patienten bei der Erstdiagnose sechs Jahre älter. Mit einer medianen Erkrankungsdauer von 5,1 Jahren (Range: 2,2-9,8) waren diese Patienten zum Operationszeitpunkt aber nur etwa halb so lange erkrankt. Menningen et al. wiesen in ihrer Studie 36,1% (44/122) Frauen und 63,9% (78/122) Männer nach [102]. Hier wurden allerdings keine Angaben zum Altersmedian bei Erstdiagnose gemacht. Die Erkrankungsdauer betrug im Median sieben Jahre (Range: 0-32). Die Geschlechterverteilung bei Heuschen et al. ergab eine Anzahl von 42,5% (251/590) Frauen und 57,5% (339/590) Männern [56]. Der Altersmedian bei Erstdiagnose der Colitis betrug in ihrem Kollektiv 27 Jahre mit einer medianen Erkrankungsdauer von 6,9 Jahren (2,1-13,4).

Der Literaturvergleich ergab eine nahezu gleiche Geschlechterverteilung mit mehr operierten Männern als Frauen. Dies könnte daran liegen, dass Männer etwas häufiger von einer Colitis Ulcerosa betroffen sind und dementsprechend auch häufiger operiert werden. Der Altersmedian der ausgewählten Literatur schwankt dabei zwischen 25 und 31 Jahren und macht deutlich, dass eher junge Patienten kolektomiert werden. Eine mediane Erkrankungsdauer zwischen fünf und zehn Jahren unterstreicht den chronischen Charakter der Erkrankung.

### 4.1.3. Entität der Colitis im prä- und postoperativen Vergleich

Die richtige Zuordnung der Colitis zu einer der beiden Entitäten CU oder MC ist auch für erfahrene Ärzte und Pathologen nicht einfach. So kommt es oftmals zu einer unterschiedlichen Bewertung der erhobenen Befunde. Eine exakte Diagnose ist aber von entscheidender Bedeutung für die Auswahl des therapeutischen Regimes, insbesondere bei der Festlegung des OP-Verfahrens. So sollte vor einer geplanten Pouchanlage ein MC sicher ausgeschlossen werden, da hier meist komplizierte Verläufe zu beobachten sind.

Der Vergleich der, postoperativ am Präparat endgültig festgelegten, Diagnosen mit den präoperativ dokumentierten Befunden zeigt diese Diskrepanz für das eigene Kollektiv auf. Aus den 114 Patienten mit der präoperativen Diagnose CU sind nach der postoperativen Evaluation 111 Patienten geworden. Drei von diesen Patienten sind abschließend als MC klassifiziert worden. Bei den CI-Patienten wurden aus fünf Patienten letztlich neun Patienten und von den vier Patienten mit einer Colitis Crohn blieben drei übrig.

In der Arbeit von Ferrante et al. erbrachte der Vergleich eine identische Anzahl von 163 prä- und postoperativ diagnostizierten CU-Patienten und eine Abnahme der CI-Patienten von elf auf zwei [32]. Mit einer Colitis Crohn ist in ihrem Kollektiv ist kein Patient, weder prä- noch postoperativ, detektiert worden. Die Gruppe um Swan et al. reevaluierten die Kolektomiepräparate von 67 Patienten, die aufgrund einer fulminanten Colitis operiert wurden [140]. Dabei erfolgte in einem ersten Schritt eine Review der mikroskopischen und makroskopischen Befunde. Zur Festlegung der endgültigen Diagnose erfolgte in einem zweiten Schritt die Korrelation mit klinischen Daten, erhoben nach einem medianen Follow-Up von 43 Monaten postoperativ. Von den 40 Patienten mit präoperativ festgelegter Diagnose CU sind nach der Reevaluation und dem Follow-Up 45 Patienten abschließend als CU klassifiziert worden. Die Anzahl der elf CI-Patienten erhöhte sich zunächst auf 13 und dann auf 16 Patienten. Die Anzahl der MC-Patienten verringerte sich zunächst von 16 auf neun und nach der Korrelation mit den klinischen Daten auf sechs Patienten.

Swan et al. kommen zu dem Schluss, dass die alleinige pathologische Evaluation in der Diagnostik einer CED bei fulminanter Colitis limitiert ist [140]. Bestimmte Features wie eine transmurale Entzündung sowie lineare Ulzerationen und Fissuren seien nicht spezifisch für einen MC bei einer fulminanten Colitis [140]. Als weiteren Aspekt nennen sie die „Interobserver-Variation“ [140], einem Phänomen das auftritt, wenn mehrere Untersucher bei der Analyse des selben Materials zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen [140].

Dieses Problem der Differenzierung beschreiben Guindi et al. in ihrer Übersichtsarbeit von 2004 und nennen fünf mögliche Ursachen [40]. Nach ihrer Auffassung ist eine exakte Zuordnung v.a. in der Phase der akuten Entzündung schwierig, weil spezifische histologische Merkmale (Granulome und transmurale lymphoide Hyperplasie/Aggregate),

mikroskopische (Ausparung des Rektums, intermittierende Ulzerationen in nicht betroffener Schleimhaut) und makroskopische Features (lineare Ulzerationen und Fissuren) bei beiden Entitäten auftreten können. Auch die chronisch inaktive CED kann Probleme bei der Differenzierung machen, da meist nur geringe histologische Veränderungen zu finden sind. Als weiteren kritischen Punkt nennen die Autoren den Zeitpunkt der entnommenen Biopsien, da eine Probenentnahme in einem akuten Setting andere Ergebnisse liefern kann als die vollständige Untersuchung des Kolektomiepräparats. Des Weiteren kann es zu Beginn als auch im Verlauf der Erkrankung zu Variationen im Ausmaß der Entzündung kommen. Ein ungewöhnliches Verteilungsmuster kann nach Ansicht von Guindi und Kollegen ebenfalls zu einer falschen Einschätzung führen. So können Patienten mit einer subtotalen und/oder Linksseitencolitis eine entzündliche Beteiligung des Zökums und/oder des Kolon Ascendens aufweisen, die von der distalen Erkrankung durch einen Bereich mit gesunder Schleimhaut getrennt ist (sogenannte Skip-Läsion). Als letzten Punkt weisen die Autoren auf den Effekt einer medikamentösen Therapie hin. So sind Azathioprin und Infliximab in der Lage bei MC-Patienten eine Mukosaheilung zu induzieren. Geboes et al. kommen in ihrer Übersichtsarbeit, die sich mit dem Konzept der CI beschäftigt hat, zu einem ähnlichen Ergebnis [36]. Auch sie machen auf unterschiedliche mikroskopische Features aufmerksam, die je nach Schwere, Verlauf und Dauer der Erkrankung zu beobachten sind. Als zusätzlichen Aspekt nennen sie das Problem der vielen unterschiedlichen CI-Definitionen. So basieren einige auf der Analyse des Kolektomiepräparats und einige auf Biopsien.

#### 4.1.4. Evaluation der Entzündungsausdehnung

Wie oben ausführlich erläutert, können sich die mikro- und makroskopischen Befunde im Krankheitsverlauf aufgrund vielfältiger Faktoren verändern. Neben der Entzündungsentität spielt auch die richtige Einschätzung der Entzündungsausdehnung eine wesentliche Rolle bei der Therapieentscheidung und der Abschätzung der Prognose. Die Evaluation der Entzündungsausdehnung erfolgte anhand der Auswertung der Befunde des Operationspräparats.

Im eigenen Kollektiv konnten am Präparat letztlich 2,4% (3/123) der Patienten mit einer Proktitis mikro- und makroskopisch identifiziert werden. Bei 8,1% (10/123) Patienten

wurde eine Linksseitencolitis festgestellt. Mit 89,4% (110/123) stellt die Gruppe der Patienten, die mit einer Pancolitis operiert wurde erwartungsgemäß den größten Anteil dar. Aberg et al. veröffentlichten 2007 eine Arbeit über das Outcome von CU-Patienten nach restaurativer Proktokolektomie [1]. Sie berichten über 5% (9/188) mit einer distalen Beteiligung. 16% (31/188) ihres Kollektivs wiesen eine E2-Ausdehnung auf und 79% (148/188) wurden mit einer Pancolitis operiert. Haskel und Kollegen veröffentlichten 2005 eine Studie über die pathologischen Features und die klinische Bedeutung einer Backwashileitis bei Patienten mit einer CU [45]. Dafür evaluierten sie die Kolektomiepräparate von 200 CU-Patienten und korrelierten die Ergebnisse mit klinischen und Follow-Up-Daten. Sie berichten in ihrer Studie über 4% (8/200) Proktitispatienten, 17,5% (35/200) Patienten mit einer Proktosigmoiditis und 21% (42/200) Patienten mit einer subtotalen Ausdehnung. Von einer Pancolitis waren 57,5% (115/200) der Patienten betroffen.

Entsprechend den Angaben in der Literatur bestätigen unsere Auswertungen, dass ein Großteil der Colitispatienten mit einer ausgedehnten Entzündung kolektomiert wurde.

Während die Pancolitis und mit Einschränkungen auch die Linksseitencolitis überwiegend systemisch therapiert werden, ist bei der Proktitis eher die topische Therapie das Vorgehen der Wahl. Eine operative Sanierung steht für den therapierefraktären und komplizierten Verlauf v.a. bei einer E3- und E2-Ausdehnung zur Verfügung, da hier das Risiko für die Entwicklung von IEN und Karzinomen am höchsten ist. Des Weiteren können ausgeprägte Entzündungen zu einem toxischen Megakolon, einer therapierefraktären Blutung oder einer Perforation führen, wobei v.a. die Perforation mit hohen Mortalitätsraten einhergeht. Für die Proktitis sind ebenfalls therapierefraktäre Verläufe wie auch die Entwicklung von Karzinomen belegt, so dass auch hier die Kolektomie durchaus eine Indikation darstellen kann. Dieses Vorgehen wird aber zum Teil kontrovers diskutiert.

#### 4.1.5. Colitisspezifische Medikation

Die Erfassung der präoperativen colitisspezifischen Medikation diente der Analyse der Neoplasiehäufigkeiten, der Indikationen und der postoperativen Komplikationen. Aussagen zur Dosierung wurden nur zu den Steroiden gemacht, da hier eine Dosisabhängigkeit im Bezug zum postoperativen Outcome gut belegt ist [57; 85].

In unserem Kollektiv gab es 14,6% (18/123) Patienten mit einer präoperativen Steroiddosis von weniger als 20 mg und 13% (16/123) Patienten mit einer Dosis von mehr als 20 mg. Thiopurine erhielten 8,9% (11/123) und Tacrolimus erhielten 1,6% (2/123) unserer Patienten. Eine präoperative Infliximab, Adalimumab oder Methotrexat-Therapie konnte bei keinem Patienten ermittelt werden. Menningen et al. berichten in ihrem vergleichbar großen Kohorte von 30,3% (37/122) mit einer Steroiddosis von mehr als 20 mg und 43% (53/122) mit einer Dosis von mehr als 20 mg [102]. Bei Ferrante et al. waren es 38% (64/169) mit einer Thiopurin-Therapie, 1,8% (3/169) mit einer Infliximab-Therapie und 28,4% (48/169) mit einer Cyclosporin-Therapie [32]. Während Ferrante und Kollegen bei 1,8% (3/169) eine präoperative Therapie mit Methotrexat ermitteln konnten. Lim et al. berichten von 27,7% (93/335) ihres CU-Kollektivs mit einer Thiopurin-Therapie und 1% (3/335) mit einer Cyclosporin-Therapie [85].

Auffällig beim Literaturvergleich sind die unterschiedlichen Daten bezüglich der Immunsuppressiva Tacrolimus, Cyclosporin und Infliximab. Die Calcineurininhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin sowie der Antikörper Infliximab werden eher zentrumspezifisch gegeben. An unserem Zentrum wird tendenziell eher Tacrolimus als Infliximab oder Cyclosporin gegeben. Ein weiterer Aspekt für die Differenzen könnten auch die unterschiedlich definierten Erfassungszeiträume präoperativ sein. Während die Gruppen um Menningen und Ferrante keine Aussagen über die präoperative Einnahmedauer machen, definieren Lim et al. einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen. Die Einnahmedauer konnte für die eigenen Patienten nur für drei Tage präoperativ sauber dokumentiert werden. Die Erfassung der gesamten Therapiedauer wäre v.a. bei den Steroiden interessant gewesen, weil diese einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen darstellt. Die Immunsuppressiva sind bei elektiver Kolektomie möglicherweise bereits abgesetzt und deshalb nicht dokumentiert worden. Zudem wird Infliximab als Reservemedikament als Infusion nur alle zwei bis acht Wochen verabreicht. Methotrexat ist ebenfalls ein Medikament, das nicht täglich verabreicht, sondern nur einmal pro Woche intramuskulär injiziert wird. Auch hier könnte der definierte präoperative Zeitraum zu kurz gewesen sein. Darüber hinaus spielt Methotrexat in der Therapie der schweren CU eher eine untergeordnete Rolle [21].

### 4.1.6. Komorbiditäten

Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankung können von einer Vielzahl begleitenden Erkrankungen betroffen sein. Nach der Definition von San Roman et al. sind diese sogenannten Komorbiditäten u.a. definiert als sekundäres Gesundheitsproblem, dass weder physiopathologisch mit der Haupterkrankung verbunden, noch als Nebeneffekt der Therapie aufgetreten ist [127]. Die Bedeutung dieser Begleiterkrankungen liegt nach den Autoren u.a. darin, dass sie das klinische Erscheinungsbild, sowie die Krankheitsaktivität und die Prognose beeinflussen können. Zu den Komorbiditäten, die in dieser Arbeit näher betrachtet wurden gehören Übergewicht und PSC. Die sogenannte Backwashileitis wird, obwohl sie keine Komorbidität im oben definierten Sinne ist, aufgrund ihrer klinischen Relevanz ebenfalls kritisch betrachtet.

Übergewicht und Adipositas sind wachsende epidemiologische Probleme in westlichen Industrienationen. Mehr als ein Drittel der Erwachsenen gelten als adipös [14; 93]. Eine Vielzahl von Faktoren, wie sitzender Lebensstil, falsche Ernährung, sozioökonomische Faktoren beeinflussen die Rate [14]. Die Prävalenz steigt dabei nicht nur in der Normalbevölkerung. In der Literatur ist eine steigende Prävalenz von Adipositas auch bei Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankung dokumentiert. So berichten Steed et al. in ihrer retrospektiven Studie einer schottischen CED-Population von 38% Übergewichtigen und 18% Adipösen [137]. Innerhalb der Patienten mit einer CU sind es 43,8% (85/194) Übergewichtige und 17,5% (34/194) Adipöse. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen auch Long und Kollegen in ihrer Multicenter-Studie über die Prävalenz und Epidemiologie von Übergewicht und Adipositas bei Kindern mit CED [88]. Von 1598 Kindern im Alter zwischen vier und 16 Jahren wiesen 30,1% (172/571) Übergewicht oder Adipositas auf. In unserem Kollektiv waren 27,6% (34/123) Patienten übergewichtig und 8,1% (10/123) Patienten adipös.

Es gibt keine Evidenz dafür, dass Adipositas den Verlauf der Erkrankung beeinflusst [127]. Allerdings ist Adipositas mit einem erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, thrombembolische Erkrankungen und einem schlechteren chirurgischen Outcome [127] sowie einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome assoziiert [39]. Auf die Komplikationsraten und die Karzinomraten in unserem Kollektiv wird in den Kapiteln 4.3.5 und 4.5.4 gesondert eingegangen.

Die primär sklerosierende Cholangitis ist bei bis zu 12% der CU-Patienten zu finden, wobei mehr als 75% der PSC-Patienten simultan an einer CU erkrankt sind [9]. In unserer Kohorte wiesen 8,9% (11/123) der Patienten eine begleitende PSC auf. Diese Erkrankung führt in den meisten Fällen zu einer Leberzirrhose und schließlich zum Leberversagen [92]. Bei komplikativem Verlauf ist langfristig die Lebertransplantation indiziert, obwohl die PSC bei bis zu 25% innerhalb von 10 Jahren rezidivieren kann [18].

Auf das erhöhte Karzinomrisiko bei CU-Patienten mit PSC wird im Kapitel 4.3.5 näher eingegangen.

Im Gegensatz zum MC ist bei der CU typischerweise nur der Dickdarm betroffen. Allerdings kann es unter bestimmten Voraussetzungen zu einer entzündlichen Mitbeteiligung des terminalen Ileums im Sinne einer Backwashileitis kommen. Der Pathomechanismus hinter diesem Begleitbefund ist nicht genau geklärt. Es wird eine primäre Beteiligung des Ileums durch die mukosale Entzündung diskutiert [56]. Die Häufigkeit einer BWI bei CU-Patienten mit einer Pancolitis liegt zwischen 10 und 20% [56]. In unserem Kollektiv fanden wir bei 18,2% (20/110) der E3-Patienten eine Begleitileitis. Menningen et al. berichten in ihrer Kohorte von 11,5% (14/122) [102], während Heuschen et al. von 18,1% (107/590) [56] berichten. Haskel und Kollegen, die sich in ihrer Studie mit der retrospektiven Analyse pathologischer Daten von 200 kolektomierten UC-Patienten beschäftigen, fanden bei 16% (32/200) Pancolitisfällen mit BWI [45].

Die Daten zeigen, dass ein relevanter Teil der CU-Patienten mit ausgedehntem Befall einen solchen Befund aufweisen. Die klinische Bedeutung liegt v.a. in der schwierigen Abgrenzung einer BWI bei CU und einer Ileitis terminales bei MC, mit den entsprechenden Konsequenzen für die Therapie [45]. Das Problem ist, dass es keine genauen diagnostischen Kriterien gibt, die eine BWI definieren [40; 45].

Die Daten bezüglich des Outcomes nach restaurativer Proktokolektomie mit IPAA sind uneinheitlich. So gibt es Berichte, die keinen Effekt auf die Prävalenz von Pouchkomplikationen proklamieren [45] und solche, die eine erhöhte Pouchitisrate angeben [21]. Bezüglich eines erhöhten Risikos für die Entwicklung eines CRC wird auf das Kapitel 4.3.5 verwiesen.

## 4.2. Indikationen

### 4.2.1. OP-Indikation

Die Kolektomie als definitive Therapie von Colitispatienten ist seit Jahrzehnten als therapeutische Option verfügbar. Die klassischen Indikationen sind ein therapierefraktärer Verlauf, Komplikationen oder ein positiver Neoplasiebefund. Wir möchten mit unseren Daten zeigen, inwieweit sich die Indikationen unter dem Einfluss einer modernen immunsuppressiven Therapie möglicherweise verändert haben.

Im eigenen Kollektiv mussten wegen eines therapierefraktären Krankheitsverlaufs 55,3% (68/123) und wegen schwerer Komplikationen (Toxisches Megakolon, Blutung und Perforation) 11,4% (14/123) kolektomiert werden. Wegen einer Neoplasie wurden 18,7% (23/123) der Patienten operiert. Mit einem Karzinombefund unterzogen sich 13% (16/123) der Patienten einer Kolektomie. Im Heuschenkollektiv fanden sich 69% (407/590) therapierefraktäre und 9,3% (55/590) Patienten mit Komplikationen. Aufgrund einer IEN mussten 1,7% (3/173) und wegen eines Karzinoms 9,8% (58/590) der Patienten operiert werden [56]. Fazio et al. von der Cleveland Clinic berichten in ihrer retrospektiven Arbeit von 1995 über das chirurgische Outcome von 1005 Patienten, die proktokolektomiert und mit einem Pouch versorgt worden sind [31]. Von den 812 CU-Patienten dieses Kollektivs waren 46,3% (376/812) zum Zeitpunkt der OP therapierefraktär. Sie berichten außerdem von 4,1% (33/812) der Patienten mit Komplikationen und 11,6% (94/812) mit einem IEN-Befund, sowie 1,6% (13/812) mit Karzinombefund. Aktuellere Zahlen, wie die von Ferrante und Kollegen berichten von 85% (147/173) therapierefraktären Patienten [32]. 11% (19/173) der Patienten wiesen schwere Komplikationen auf. Wegen IEN wurden in diesem Kollektiv 1,7% (3/173) und wegen eines positiven Karzinombefundes 2,3% (4/173) der Patienten kolektomiert.

Unsere Zahlen decken sich weitestgehend mit den Angaben ausgewählter Arbeiten. Sie bestätigen, dass auch in Zeiten potenter Immunsuppressiva ein Großteil der CU-Patienten aufgrund eines therapierefraktären Verlaufes kolektomiert werden musste. Auch hier soll wieder auf die Aktualität unserer Erhebung hingewiesen werden. Ähnlich dem Kollektiv von Ferrante und Kollegen, für das ein hoher Prozentsatz der kolektomierten Patienten mit Immunsuppressiva dokumentiert ist, ist auch für unser eigenes Patientengut anzunehmen, dass ein Großteil entsprechend therapiert worden ist. Auffällig ist die

Diskrepanz zwischen dem Kollektiv von Ferrante et al. und unserer Kohorte bezüglich der Häufigkeiten der Patienten, die mit einem positiven IEN- oder Karzinombefund operiert wurden. So sind in unserem Kollektiv wesentlich mehr Patienten mit einer solchen Indikation kolektomiert worden. Eine längere Therapiedauer mit dementsprechend längerem Krankheitsverlauf könnte eine mögliche Ursache sein. Mit einer medianen Erkrankungsdauer von zehn Jahren sind unsere Patienten im Vergleich zum Ferrantekollektiv mit einer medianen Erkrankungsdauer von fünf Jahren doppelt so lange erkrankt gewesen. Interessant ist auch der Vergleich mit den Veröffentlichungen von Fazio et al. und Heuschen et al.. Beide Autoren berichten über Kollektive aus Zeiten in denen grundsätzlich nur Steroide zur Therapie der schweren CU zur Verfügung standen.

### 4.2.2. Patientenalter in Abhängigkeit zur OP-Indikation

Patientenalter und Krankheitsdauer sind neben dem Ausmaß der Entzündung, zwei relevante Faktoren, die die Auftretenswahrscheinlichkeit eines kolorektalen Karzinoms sowie das chirurgische Outcome bei Colitispatienten beeinflussen können. Da sowohl die Analyse der Frühkomplikationen als auch die Karzinombefunde im prä- und postoperativen Vergleich wesentliche Elemente der vorliegenden Arbeit sind, erfolgt im folgenden Abschnitt diesbezüglich eine genauere Betrachtung. Dabei war für uns vor allem die Frage von Bedeutung, in wieweit sich Unterschiede bezüglich des Alters und der Krankheitsdauer zwischen den Patienten, die aufgrund einer therapierefraktären Situation oder eines Karzinombefundes kolektomiert worden sind, finden lassen.

Im eigenen Kollektiv fand sich ein Altersmedian zum OP-Zeitpunkt von 37 Jahren (Range 5-85) bei den therapierefraktären Patienten und ein Altersmedian von 42,5 Jahre (Range 22-80) bei den Neoplasiepatienten. Damit waren diese Patienten deutlich älter. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Herfarth und Kollegen [47]. Mit einem Altersmedian von 36,2 Jahre (Range 6-74) in der Gruppe der therapierefraktären Patienten und einem Altersmedian von 40,9 Jahre (Range 19-72) bei den Karzinompatienten differieren deren Werte nur unwesentlich von unseren. Im Gegensatz zu Gorfine et al., die in der ersten Gruppe ein medianes Alter zum OP-Zeitpunkt von 33,8 Jahre (Range 4-74) und in der zweiten Gruppe ein medianes Alter von 47,8 Jahre (Range 22-65) einen signifikanten Altersunterschied ermittelten [38].

Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass die zitierten Arbeiten ausschließlich über Karzinom-Patienten und das Alter zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose berichten. In unserem Kollektiv erfolgte die Altersanalyse für alle Patienten mit Neoplasiebefund, also auch die mit low grade IEN und/oder high grade IEN zum OP-Zeitpunkt. Auch wenn die Ergebnisse nur bedingt miteinander vergleichbar sind, so unterstreichen unsere Daten, dass Neoplasiepatienten zum Zeitpunkt der Kolektomie älter sind als CED-Patienten ohne entsprechenden Befund. Eaden et al. berichten in ihrer Metaanalyse über das Karzinomrisiko bei CU von einem Altersmedian von 43,2 Jahren zum Zeitpunkt der Karzinomdiagnose [27]. Im Gegensatz zum sporadisch auftretenden CRC können Patienten mit einem colitisassoziierten kolorektalen Karzinom bis zu 30 Jahren jünger sein [130].

### 4.2.3. Erkrankungsdauer in Abhängigkeit zur OP-Indikation

Die chronische Entzündung führt im zeitlichen Verlauf über die Colitis-Dysplasie-Karzinom-Sequenz zu einem erhöhten KRK-Risiko. Die Risikoeinschätzung im zeitlichen Verlauf ist sowohl für die Indikationsstellung einer Kolektomie als auch für das Timing endoskopischer Vorsorgeuntersuchungen von klinischer Relevanz [25]. So konnten Lutgens et al. in einer Studie nachweisen, dass von den untersuchten CU-Patienten mit Karzinombefund bis zu 28% diesen bereits einige Jahre vor dem Beginn der Überwachungsmaßnahmen entwickelten [90].

In unserem Kollektiv konnten wir eine mediane Latenzzeit bei Colitispatienten ohne Neoplasiebefund von sechs Jahren (Range kleiner als 1-36) ermitteln. Mit einer medianen Latenzzeit von 15,5 Jahre (Range kleiner als 1-35) waren Colitispatienten mit Neoplasiebefund deutlich länger erkrankt. Herfarth und Kollegen kommen mit vergleichbaren Angaben zu dem gleichen Ergebnis [47]. Sie berichten aus dem Heidelberger-Kollektiv von einer medianen Latenzzeit bei CU-Patienten ohne Karzinom von 8,3 Jahre (Range 0-30) im Vergleich zu 15,4 Jahre (Range 1-30) bei den Karzinompatienten. Von einer signifikant längeren Erkrankungsdauer berichten auch Gorfine et al. [38]. Für die Colitispatienten ohne und mit Karzinom werden in ihrer Arbeit mediane Latenzzeiten von 6,8 Jahren (Range 0,16-35) und 19,7 bis 23 Jahren (Range 0,25-41) angegeben.

Analog zu den Einschränkungen im vorherigen Kapitel, muss auch an dieser Stelle auf die Heterogenität unserer Neoplasiegruppe und die damit einhergehende begrenzte Vergleichbarkeit hingewiesen werden. Des Weiteren kann die Latenzzeit die tatsächliche Erkrankungsdauer nur bedingt abbilden. Die Colitis kann in einigen Fällen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bereits aktiv gewesen sein, ohne als solche erkannt worden zu sein. Unser retrospektives Studiendesign ist bezüglich dieser Fragestellung naturgemäß limitiert. Trotzdem konnten wir bestehende Erkenntnisse zur Erkrankungsdauer grundsätzlich bestätigen. Darüber hinaus zeigt der Vergleich mit der Arbeit von Herfarth und Kollegen, dass sich die Erkrankungsdauer unter dem Einfluss einer modernen Immunsuppression nicht wesentlich verändert hat.

### **4.3. Neoplasien**

#### **4.3.1. Colitis als KRK-Risikoerkrankung**

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen wie der Morbus Crohn und die Colitis Ulcerosa stellen Risikoerkrankungen für die Entwicklung kolorektaler Karzinome dar. Die 2001 von Eaden et al. veröffentlichte Metaanalyse war der erste Versuch die Höhe des Risiko zu evaluieren. Die Analyse von insgesamt 116 Studien ergab, dass das kumulative KRK-Risiko bei CU-Patienten 2% nach zehn Jahren, 8% nach 20 Jahren und 18% nach 30 Jahren beträgt [27]. Eine methodische Schwäche dieser Arbeit ist die Heterogenität der eingeschlossenen Studien. So wurden populationsbasierte Kohorten-Studien ebenso berücksichtigt, wie Daten aus tertiären Zentren mit naturgemäß schweren Verläufen oder Daten aus nationalen Krebs-Registern [27]. Eine 2012 von Jess und Kollegen veröffentlichte Metaanalyse berücksichtigte ausschließlich populationsbasierte-Kohorten-Studien [67]. Daten u.a. von tertiären Referenzzentren wurde explizit ausgeschlossen. Das kumulative Risiko beträgt hier weniger als 1% nach zehn Jahren, 0,4%-2% nach 15 Jahren und 1,1%-5.3% nach 20 Jahren. Ziel dieser Metaanalyse war der Versuch eine verlässliche Abschätzung des KRK-Risikos bei CU-Patienten zu ermöglichen, frei von systematischen Fehlern [67].

Ob das KRK-Risiko bei Colitispatienten nun über oder unterschätzt wird, ist in der Fachwelt weiterhin Gegenstand einer kontroversen Diskussion. Dabei stehen sich aktuell vor allem zwei Veröffentlichungen aus dem Jahr 2012 gegenüber. In ihrer

populationsbasierten Kohortenstudie berichteten Jess und Kollegen von über 47374 Patienten, die in Dänemark zwischen 1979 und 2008 wegen einer CED behandelt wurden [68]. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass die Diagnosen einer CU bzw. eines MC außer in bestimmten Subgruppen das KRK-Risiko nicht erhöhen. Darüber hinaus wird ein sinkendes relatives Risiko im Vergleich zu nicht CED-Patienten im zeitlichen Verlauf angegeben. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse der Gruppe um Herrington, die über CED-Patienten berichten, die im Rahmen eines Gesundheitsführsorgeprogramms der Firma Kaiser Permanente in Kalifornien (USA) zwischen 1998 und 2010 erfasst wurden [50]. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Inzidenz kolorektaler Karzinome bei CED-Patienten 60% höher ist als in der Gesamtpopulation. Die Inzidenzrate sei darüber hinaus im zeitlichen Verlauf grundsätzlich stabil.

Neben dem Aspekt, dass beide Studien völlig gegensätzliche Aussagen bezüglich des KRK-Risikos bei CED-Patienten machen, sind sie aufgrund möglicher Selektionsbias im Rahmen ihrer jeweiligen Studiendesigns nur eingeschränkt repräsentativ.

### 4.3.1. Anzahl der „neu“ detektierten Neoplasien

Die Detektion nicht vorbeschriebener Neoplasien bei Patienten, die im Rahmen einer Colitis kolektomiert werden mussten, ist einer der zentralen Aspekte dieser Arbeit. Die im vorherigen Kapitel gemachten Aussagen zum KRK-Risiko sollen die Bedeutung weiterer additiver Daten vor Augen halten, da Aussagen bezüglich des KRK-Risikos unmittelbare Auswirkungen auf die therapeutischen Regime und die Konzeptionierung sinnvoller Überwachungsstrategien haben.

Wir konnten im eigenen Kollektiv bei 1,6% (2/123) eine nicht vorbeschriebene low grade IEN und bei 3,3% (4/123) der Patienten eine nicht vorbeschriebene high grade IEN nachweisen. Bei 4,9% (6/123) wurde ein nicht vorbeschriebener Karzinombefund detektiert. Auch Herfarth und Kollegen berichten über neu diagnostizierte Karzinome in ihrem Kollektiv [47]. So fanden sich dort bei 1,9% (12/643) der kolektomierten Patienten ein entsprechender Befund. Lepistö et al. berichten von 0,7% (3/441) der Patienten mit erstbeschriebenem Karzinombefund [84]. Mit einer Differenz von nur 0,2% (1/441) berichten Lepistö und Kollegen von beinahe identischen Neoplasiebefunden. 13,4% (59/441) präoperativ detektierte IEN und 13,6% (60/441) postoperativ diagnostizierten IEN wurden beschrieben. Kim et al. konnten für ihr südkoreanisches Kollektiv eine

identische Rate prä- und postoperativer Karzinome von 4,7% (4/85) nachweisen [73]. Bezüglich der Neoplasien wurden aber auch hier Differenzen ermittelt. Zwischen einer präoperativen Patientenzahl von 4,7% (4/85) mit Neoplasien und einer Anzahl von insgesamt 15,3% (13/85) postoperativ am Präparat diagnostizierten Patienten mit neuem Neoplasiebefund, ergab sich ein Unterschied von 10,6%. Gorfine und Kollegen analysierten in ihrer Arbeit die histopathologischen Befunde von 590 CU-Patienten, die zwischen 1987 und 1999 am Mount Sinai Medical Center in New York kolektomiert wurden [38]. Innerhalb ihres Kollektives erfolgte eine separate Evaluation von 160 CU-Patienten, die maximal innerhalb eines Jahres vor der OP zuletzt koloskopiert worden sind. Sie berichten von 20% (32/160) am Präparat neu detektierten Karzinomen. Des Weiteren fanden sich 11,9% (19/160) der Patienten mit nicht vorbeschriebenen Dysplasien. Bei insgesamt 58,3% (7/12) der Patienten im eigenen Kollektiv mit neuem Neoplasiebefund fand sich eine vorbeschriebene niedriggradigere Neoplasie. Von den Patienten mit einem neuen high grade IEN-Befund hatten 50% (2/4) einen vorbeschriebenen low grade IEN-Befund. Bei den Patienten mit neuem Karzinombefund sind es 83,3% (5/6) der Patienten, die eine niedriggradigere Neoplasie vorbeschrieben hatten. Eine de novo Detektion ohne vorbestehende Neoplasien erfolgte demnach bei 16,7% (2/12) der Patienten mit einem high grade IEN-Befund und bei 8,3% (1/12) der Patienten mit einem Karzinom. Auch Gorfine et al. berichten von vorbestehenden Neoplasiebefunden [38]. So wiesen 21,9% (7/32) der Patienten mit neuem Karzinom präoperativ einen low grade IEN-Befund auf. Eine letzte Koloskopie (vollständig und unvollständig) innerhalb eines Jahres vor der Operation konnten wir bei 89,4% (110/123) der eigenen Patienten nachweisen. 5,5% (6/110) von diesen Patienten wiesen in der postoperativen Evaluation einen nicht vorbeschriebenen Karzinombefund auf. In der Studie von Gorfine et al. fanden sich bei den Patienten, die innerhalb eines Jahres vor der OP zuletzt koloskopiert worden bei 20% (32/160) ein neuer Karzinombefund [38].

Die Daten machen deutlich, dass auch heute noch ein relevanter Teil colitisassoziierter Karzinome übersehen werden und wie kritisch die derzeitigen Überwachungsstrategien mittels konventioneller Endoskopie und multipler Probenentnahme zu beurteilen sind. Ein ergänzendes Verfahren, das die Detektion und Differenzierung von IEN vereinfachen kann ist die Chromoendoskopie [72]. Bei dieser Technik werden über das Endoskop verschiedene Farbstoffe wie Indigokarmin oder Methylenblau auf die intestinale

Schleimhaut appliziert. Dadurch werden suspektere Areale angefärbt und eine gezielte Biopsieentnahme ermöglicht. In Verbindung mit hochauflösenden Endoskopen erhöht diese Methode u.a. die Differenzierung sporadischer Adenome von DALMs und sie ermöglicht die Detektion flacher Läsionen, die meist nur schwer von entzündlicher Umgebungsschleimhaut zu unterscheiden sind [72].

Grundsätzlich muss konstatiert werden, dass es bezüglich der Frage, wie häufig Neoplasien und insbesondere Karzinome am Präparat neu detektiert wurden, nur sehr wenige Aussagen in der Literatur gibt. Auch die oben genannten Arbeiten bis auf die Veröffentlichung von Herfarth et al. und Gorfine et al. verfolgten primär andere Fragestellungen. Ob die neu detektierten Neoplasien im eigenen Kollektiv im Sinne eines Upgrades aus einer vorbestehenden Neoplasie oder im Rahmen einer multifokalen Genese entstanden sind, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht beurteilt werden. Die Daten machen aber deutlich, wie hoch auch heute noch die Rate inzidenteller kolorektaler Karzinome bei Colitispatienten ist.

### 4.3.2. „Downgrades“ vorbestehender Neoplasien

Im folgenden Kapitel werden die Patienten unseres Kollektivs näher betrachtet, deren präoperativ diagnostizierter high grade IEN Befund am Präparat nicht mehr nachweisbar war.

Insgesamt sind im eigenen Kollektiv 4,9% (6/123) Patienten detektiert worden, die nach der Evaluation der Pathologiebefunde keine positiven high grade IEN mehr aufwiesen. Davon wurde bei einem Patienten der high grade IEN Befund bei einer präoperativen Routinekoloskopie nur bei einer Biopsie beschrieben. Am Präparat war diese nicht mehr nachweisbar. Eine mögliche Erklärung könnte die spontane Rückbildung einer neoplastischen Läsion in entzündetem Gewebe sein. Bei einem Patienten ist eine DALM vorbeschrieben und in einer Referenzpathologie bestätigt worden. Auch hier ließ sich der Befund am Präparat nicht mehr nachweisen. Ein vorbeschriebener DALM-Befund im Rektum und ein synchroner high grade IEN-Befund im Kolon Transversum fanden sich bei einem weiteren Patienten. Bei den zwei Patienten mit positiven DALM-Befund ist eine erfolgreiche Polypektomie als Ursache anzunehmen. Durch die endoskopische Abtragung ist eine R0 Resektion durchaus möglich. Bei einem weiteren Patienten gelang der Nachweis eines high grade IEN-Befundes in zwei unabhängigen Untersuchungen

innerhalb eines Monats. In einer dritten Kontrollkoloskopie gelang dies allerdings nicht. Bei zwei Patienten fanden sich keine spezifischeren Angaben über die dokumentierten high grade IEN-Befunde.

Die Durchführung einer prophylaktischen Kolektomie bei Bestätigung einer vorbestehenden high grade IEN/DALM durch einen Referenzpathologen, entspricht dem Prozedere, das in den aktuellen Leitlinien der DGVS empfohlen wird [21]. Grundsätzlich zeigt die Diskrepanz zwischen präoperativem Status und endgültiger Diagnose, auf der Basis des Präparatbefunds, die Grenzen der endoskopischen Überwachung auf. Der von Harpaz et al. 1996 eingeführte Begriff des „Sampling Errors“ beschreibt zum Beispiel die Probleme des Wiederauffindens von vordiagnostizierten Dysplasien [42]. Dabei kann es gerade bei niedriggradigen Dysplasien schwierig sein diese sicher von akut entzündlichen Veränderungen abzugrenzen [47]. Eine sichere Identifikation ist für Patienten mit low grade IEN im Vergleich zu Patienten ohne entsprechenden Befund vor allem im Bezug auf das bis zu zwölfmal erhöhte Risiko für die Entwicklung einer höhergradigen Neoplasie bzw. eines KKR relevant [141]. Ebenso kann es zu unterschiedlichen Zuordnungen zu den jeweiligen Neoplasiegraden im Sinne einer hohen Interobservervariabilität kommen. In der Vergangenheit sind mehrere Arbeiten zu diesem Thema veröffentlicht worden. Melville und Kollegen konnten in ihrer Observer-Studie von 1988 im paarweisen Vergleich von vier Pathologen mit Erfahrung im Umgang mit Kolonbiopsaten sowie einem mit spezieller Erfahrung in der Beurteilung von kolorektalen Dysplasien eine hohe Interobservervariation nachweisen [101]. Bei der Beurteilung von high grade IEN fand sich ein Grad der Übereinstimmung von 33% bis 100%. Bei der Frage, ob grundsätzlich eine Dysplasie oder keine Dysplasie vorlag, betrug der Grad der Übereinstimmung 68% bis 84%. Mit 80% bis 90% Übereinstimmung gelang die Einschätzung von Atypien oder keiner Atypien am besten. Die Gruppe um Melville konnte ein Jahr später diese Ergebnisse in ihrer Observer-Studie bestätigen [100]. Hier ergab der paarweise Vergleich insgesamt einen Grad der Übereinstimmung zwischen 42% und 65%. Die beste Übereinstimmung ergab auch hier die grundsätzliche Einschätzung Dysplasie oder keine. Das auch, auf gastroenterologische Fragestellungen spezialisierte, Pathologen ihre Probleme bei der korrekten Zuordnung zu den jeweiligen Neoplasiegraden haben, zeigten Eaden et al. 2001 [26]. So konnten sie nachweisen, dass im Vergleich zu „normalen“ Pathologen, Spezialisten nicht besser im Einteilen von colitisassoziierten Dysplasien sind. Wobei der

Grad der Übereinstimmung bei der Zuordnung einer high grade IEN noch am höchsten war.

Das die Polypektomie ein suffizienter Therapieansatz bei positivem DALM-Befund sein kann, bestätigten Odze und Kollegen in ihrer Follow-Up-Studie von 2004 [108]. Diese Arbeit hatte das Ziel das Outcome von CU-Patienten, die aufgrund einer DALM polypektomiert worden sind, zu untersuchen. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Polypektomie mit kompletter Exzision und fortgesetzter endoskopischer Überwachung ein adäquates Vorgehen sein kann. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch Rubin et al. in ihrer Follow-Up-Studie [124]. In dieser wurden Patienten mit einer chronischen Colitis (CU und Crohn Colitis) eingeschlossen, die aufgrund von dysplastischen Polypen im entzündeten Areal und ohne Dysplasien in flacher Mukosa polypektomiert wurden. Die Autoren proklamieren für die Polypektomie in dieser Subpopulation ein effektives Prozedere.

Da die richtige Einschätzung des Neoplasiegrads die Prognose sowie die möglichen therapeutische Konsequenzen erheblich beeinflusst, sollte im Zweifel eher frühzeitig operiert werden. Sowohl die Polypektomie als auch die Kolektomie sind bei der momentanen Datenlage zwei durchaus legitime Vorgehensweisen.

### 4.3.3. Unifokale und multifokale Lokalisation der Neoplasien

Die aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS) empfehlen bei vorbestehendem Neoplasiebefund eine zeitnahe Kolektomie, weil 70% dieser Patienten eine Form von Progress und das Vorhandensein einer okkulten Zweitneoplasie zu erwarten haben [21]. Im Gegensatz zum sporadischen kolorektalen Karzinom, bei dem zwischen zwei bis fünf Prozent multifokal lokalisiert sind, können beim colitisassoziierten Karzinom zwischen 20% und 30% multifokaler Befunde detektiert werden [47]. Endoskopisch diagnostizierte Dysplasien können in diesem Zusammenhang mit einer Sensitivität von 81% und einer Spezifität von 79% Marker für das Vorhandensein eines synchronen Karzinoms sein [38].

Im eigenen Kollektiv konnten wir bei 86% (19/22) der Karzinompatienten eine unifokale Lokalisation nachweisen. Einen multifokalen Karzinombefund fand sich bei 13,6% (3/22) der Patienten. Ein synchroner Neoplasiebefund, begleitend zum Karzinom, fand sich bei 50% (11/22) der Patienten. Bezüglich der Patienten mit Neoplasien konnte bei 71,4%

(10/14) eine Multifokalität ermittelt werden. Nahezu identische Werte finden sich auch bei Gorfine et al., die von 86,8% (33/38) unifokalen und 13,2% (5/38) multifokalen Karzinombefunden berichten [38]. Multifokale Dysplasien wurden bei 56,8% (25/44) detektiert. Karzinompatienten mit synchronem Neoplasiebefund fanden sich mit einer Häufigkeit von 86,8% (33/38). Herfarth et al. hingegen wiesen für ihr Kollektiv 64% (34/53) Patienten mit unifokal lokalisierten Karzinomen nach [47]. Multifokale Karzinome fanden sich bei 36% (19/53). Mit 89% (47/53) hatte die Mehrheit der Karzinompatienten einen begleitenden Neoplasiebefund.

Wir konnten mit unseren Daten bestehende Erkenntnisse bezüglich der Multifokalität colitisassozierten Karzinome und Neoplasien grundsätzlich bestätigen. Für ein aktuelles Kollektiv wurde darüber hinaus gezeigt, dass Zweitkarzinome und synchrone Neoplasien, trotz moderner Immunsuppression, im relevanten Ausmaß auftreten können.

#### 4.3.4. Karzinombefund in Abhängigkeit zur Entzündungsausdehnung

Die chronische Entzündung ist der Katalysator, der bei Colitispatienten zu einem erhöhten KRK-Risiko führt. Diesbezüglich herrscht ein Konsens in der Fachwelt und daher verwundert es auch nicht, dass wir im eigenen Kollektiv alle Karzinombefunde ausnahmslos in entzündeter Schleimhaut fanden.

Neben dem entzündlichen Reiz per se spielt auch das Ausmaß des betroffenen Areals eine entscheidende Rolle bei der KRK-Entwicklung [67]. So fanden sich in unserer Kohorte mit 81,8% (18/22) die Mehrheit der positiven Karzinombefunde bei Patienten mit einer Pancolitis. 13,6% (3/22) der Karzinompatienten hatten eine Linksseitencolitis. Eine Proktitis wurde bei 4,5% (1/22) der Karzinompatienten festgestellt. Mehrere populationsbasierte Kohortenstudien konnten in den letzten Jahren ähnliche Werte nachweisen. So berichten Jess et al. von insgesamt 692 CED-Patienten, davon 378 mit einer CU, die zwischen 1940 und 2001 erfasst wurden [66]. Von den CU-Patienten mit einem KRK, wiesen 66,7% (4/6) einen E3-Befall und 33,3% (2/6) einen E2-Befall auf. Kein Patient hatte eine E1-Ausdehnung. Söderlund und Kollegen berichten von einer Kohorte mit insgesamt 7607 CED-Patienten, davon 4125 mit einer CU, die zwischen 1954 und 1989 erfasst wurden [133]. Hier konnte bei den Karzinompatienten mit einer E3-Ausdehnung eine Häufigkeit von 48,9% (66/135) festgestellt werden. Einen E2-Befall wiesen 23% (31/135) dieser Patienten auf. Eine Proktitis fand sich bei 25,9% (35/135) der Patienten.

Ekblom et al. wiesen in ihrer Kohorte von 3117 CU-Patienten, die zwischen 1954-1989 erfasst wurden, bei insgesamt 91 der Patienten ein KRK nach [28]. Einen E3-Befall wiesen hier 71,4% (65/91) der Patienten auf. Bei 18,7% (17/91) konnte eine E2-Ausdehnung nachgewiesen werden. Eine Proktitis fand sich bei 9,9% (9/91) der KRK-Patienten.

Die Daten bestätigen, dass Patienten mit einer ausgeprägten Entzündung sehr viel häufiger einen positiven Karzinombefund aufweisen als Patienten mit geringerem Entzündungsausmaß. Allerdings zeigte sich auch, dass Patienten mit einer Proktitis durchaus colitisassoziierte Karzinome entwickeln können. Die Frage stellt sich daher welche Konsequenz sich daraus für die Empfehlung einer Kolektomie bei Proktitispatienten ergibt. Wir glauben, dass bei Versagen einer konsequenten konservativen Therapie die komplette Proktokolektomie durchaus indiziert ist. Vor dem Hintergrund, dass die Entzündung auch die verbliebenen Darmabschnitte befallen kann, sollte auf eine Teilresektion verzichtet werden. Auch aufgrund der hohen Inzidenz okkulten Zweitkarzinome sollte eine vollständige Proktokolektomie erfolgen [47].

#### 4.3.5. Neoplasiebefunde bei Patienten mit Komorbiditäten

Wie eingangs schon angedeutet wurde, können bestimmte begleitende Faktoren wie die PSC, die Begleitileitis und die Adipositas das Risiko für die Entwicklung eines KRK beeinflussen. Insbesondere die PSC ist als unabhängiger Risikofaktor akzeptiert. Der genaue Pathomechanismus, der zu einer erhöhten Inzidenz führt, ist bis heute ungeklärt.

Von den Patienten mit einer PSC im eigenen Kollektiv haben 27,3% (3/11) einen Karzinombefund. Bei den Patienten ohne begleitenden PSC waren es hingegen 17% (19/112). Herfarth und Kollegen beziffern die Inzidenz kolorektaler Karzinome in ihrem Kollektiv mit 43% bei Patienten mit einer PSC gegenüber 8,3% im Gesamtkollektiv [47]. Lepistö et al. konnten in ihrer finnischen Kohorte Karzinomraten von 9,6% (5/52) und 3,9% (15/389) bei CU-Patienten mit und ohne PSC ermitteln [84].

Die oben genannten Arbeiten sind Studien aus tertiäre Single-Centern, die primär andere Fragestellungen als das Karzinomrisiko zwischen CU-Patienten mit und ohne PSC beantwortet haben. Trotzdem wird deutlich, dass CU-Patienten mit PSC im Vergleich häufiger einen positiven Neoplasiebefund aufweisen als Patienten ohne PSC. Dieses Erkenntnis deckt sich auch mit den Ergebnissen anderer Arbeiten. Die Metaanalyse von Soetikno et al. befasste sich explizit mit der Einschätzung des KRK-Risikos in dieser CU-

Subpopulation [134]. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass das Risiko im Vergleich zu CU-Patienten ohne PSC bis zu fünffach erhöht sein kann. Jess et al. berichten in ihrer populationsbasierten Kohortenstudie von einem neunfach erhöhten relativen KRK-Risiko im Vergleich zu Colitispatienten ohne PSC [68]. Die DGVS-Leitlinien empfehlen daher eine jährliche koloskopische Überwachung ab dem Zeitpunkt der Diagnose der PSC [21].

Über die problematische Zuordnung einer entzündlichen Mitbeteiligung des terminalen Ileums zu einer der beiden Entitäten CU oder CD ist eingangs diskutiert worden. Ein weiterer klinisch relevanter Aspekt ist die mögliche Beeinflussung des KRK-Risikos bei Colitispatienten. Inwieweit die BWI die Entstehung begünstigt, ist zur Zeit noch nicht abschließend und eindeutig geklärt.

Am Präparat konnten bei den eigenen E3-Patienten mit einer BWI bei 5% (1/20) ein low grade IEN-Befund und bei 10% (2/20) ein high grade IEN-Befund nachgewiesen werden. Ein positiver Karzinombefund fand sich ebenfalls bei 10% (2/20) in dieser Subgruppe. Im Vergleich dazu wiesen die E3-Patienten ohne BWI einen low grade IEN-Befund bei 1,1% (1/90) und einen high grade IEN-Befund bei 7,8% (7/90) auf. Karzinome wurden bei 17,8% (16/90) detektiert. Für unser Kollektiv konnten wir demnach keine erhöhte Rate von Neoplasiebefunden nachweisen. Auch die Gruppe unter der Leitung von Haskel berichten in ihrer Studie über die pathologischen Features und die klinische Bedeutung einer Backwashileitis bei CU-Patienten von einem fehlenden Einfluss auf die Prävalenz einer Neoplasie bzw. eines KRK [45]. Sie fanden bei den Patienten mit einer BWI keine Dysplasien und nur bei 3,1% (1/32) Karzinome. Im Gegensatz dazu fanden sich bei den Patienten ohne BWI bei 13,3% (11/83) Dysplasien und bei 4,8% (4/83) Karzinome. Die Ergebnisse einer Studie von Heuschen und Kollegen stehen dazu im Gegensatz [56]. In dieser Studie über den Zusammenhang zwischen Backwashileitis und kolorektalem Karzinom bei CU-Patienten wurden die Daten von 590 Patienten ausgewertet, die man zwischen 1982 und 1998 kolektomierte. Bei den CU-Patienten mit einer Pancolitis und einer BWI konnten Karzinome in 29% (31/107) der Fälle nachgewiesen werden. Nur bei 8,9% (33/369) der E3-Patienten ohne BWI konnte ein KRK diagnostiziert werden. Aufgrund dieser Zahlen proklamieren die Autoren eine starke Assoziation zwischen einer BWI und einem KRK. Für Aussagen mit einer größeren Reichweite sind unsere Fallzahlen zu klein, trotzdem ist die Darstellung der Neoplasiehäufigkeit bei E3-Patienten ein interessanter Aspekt zur Demonstration.

Übergewicht und Adipositas sind nicht nur generelle epidemiologische Probleme, sondern betreffen zunehmend auch Patienten mit CED. Aktuelle Studien belegen das Adipositas grundsätzlich ein Risikofaktor für die Entwicklung kolorektaler Karzinome darstellt [2; 39]. Übergewicht ist in der Lage durch die Produktion proinflammatorischer Zytokine, wie TNF-alpha und IL-6, eine chronische Entzündung zu unterhalten und das sowohl systemisch als auch lokal in der kolorektalen Schleimhaut [2]. Im Kontext einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung führt Adipositas möglicherweise zu einer Aggravierung des KRK-Risikos. Entsprechende Daten bezüglich dieser Fragestellung existieren zum jetzigen Zeitpunkt jedoch nicht.

Von den Patienten im eigenen Kollektiv mit postoperativ gesichertem Karzinombefund waren 4,5% (1/22) untergewichtig und 40,9% (9/22) normalgewichtig. Übergewichtig waren ebenfalls 40,9% (9/22) dieser Patienten. Adipositas konnte bei 13,6% (3/22) der Patienten festgestellt werden. Eine andere Verteilung findet sich bei den Patienten ohne Karzinombefund im Präparat. Hier fanden sich untergewichtige Patienten mit einer Häufigkeit von 17,8% (18/101). Normalgewichtig waren 50,5% (51/101) der Patienten. Übergewichtige und adipöse Patienten ohne KRK wurden mit jeweils 24,8% (25/101) und 6,9% (7/101) im Verhältnis deutlich weniger detektiert. Im Vergleich fanden sich also deutlich mehr Adipöse in der Patientengruppe mit einem KRK als ohne entsprechenden Befund.

Unsere Ergebnisse können aufgrund der geringen Fallzahlen nur Tendenzen bezüglich der Karzinomhäufigkeit bei Colitispatienten mit PSC, Begleitileitis und Adipositas liefern. Um diese Fragestellungen besser beantworten zu können wäre ein prospektiver Ansatz sinnvoll, der die Karzinomhäufigkeit bei Colitispatienten mit und ohne entsprechende Komorbiditäten miteinander vergleicht.

#### **4.4. OP-Technik**

##### **4.4.1. Häufigkeiten der OP-Verfahren**

Die operative Sanierung bei Colitispatienten ist oftmals die letzte therapeutische Option bei therapierefraktären oder komplizierten Verläufen. Dabei stellt die restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage die chirurgische Therapie der Wahl dar. In den letzten Jahren wird dieses komplexe Verfahren zunehmend laparoskopisch

durchgeführt. 1992 erfolgte die Erstbeschreibung durch Peters et al. [150]. Seit dieser Zeit etabliert sich dieses minimalinvasive Verfahren zunehmend als Alternative zu konventionell offenem Vorgehen. Laut einer aktuellen Übersichtsarbeit von Causey et al. über das postoperative Outcome in Abhängigkeit zum OP-Verfahren von 2012 wird in Amerika derzeit fast jeder dritte CU-Patient laparoskopisch kolektomiert [19]. Am UKSH Lübeck wird dieses Verfahren seit über zwölf Jahren durchgeführt. Im folgenden Kapitel sollen daher bestimmte Aspekte der Operationstechnik diskutiert werden. Die Erhebung der Häufigkeiten erfolgte sowohl deskriptiv als auch zur Bestimmung der Morbidität und Mortalitätsraten.

In unserem Kollektiv wurden 75,6% (93/123) laparoskopisch und 24,4% (30/123) Patienten offen (inkl. Konversionen) kolektomiert. In einer Metaanalyse von Wu et al. aus dem Jahr 2010 über das chirurgische Outcome von laparoskopischer und offener OP-Technik, wurden die Ergebnisse von 16 kontrollierten Studien analysiert [150]. Die einzelnen Fallzahlen variieren zwischen zehn und 300 Patienten operierten CU-Patienten. Die eingeschlossenen Studien umfassten einen Zeitraum von 1992 bis 2008. Aktuellere Arbeiten, wie die 2010 von Fajardo et al. [29] oder die 2012 von Holder und Murray [62] publizierten Ergebnisse, weisen ebenfalls Kollektive in dieser Größenordnung auf. Bezüglich der Konversionsrate finden sich in der Literatur Werte zwischen 0% und 13% [46]. Wir berichten von 4/93 (4,3%) zunächst laparoskopisch und dann offen operierten Patienten. Wobei die Konversionsraten bei adipösen Patienten im Vergleich zu nicht adipösen Patienten signifikant höher ist [93].

Aufgrund der Heterogenität der angegebenen Studien bezüglich der untersuchten OP-Techniken sind die Angaben zu den Häufigkeiten und den Konversionsraten nur eingeschränkt vergleichbar.

### 4.4.2. Zeitigkeit des operativen Prozedere

Die Erfassung dient der Auswertung des chirurgischen Outcomes in Relation zum operativen Vorgehen. Die Proktokolektomie mit ileoanalem Pouch als häufigstes zur Anwendung kommende elektive Verfahren wird v.a. als ein zweizeitiges Verfahren durchgeführt. Zwischen der Proktokolektomie mit Pouch- und Stomaanlage und der Stomarückverlagerung hat der Patient ausreichend Zeit adäquat zu genesen. Diese OP als einzeitiges Verfahren ohne Stomaanlage ist v.a. im nicht akuten elektiven Setting

indiziert. Ein dreizeitiges Vorgehen ist v.a. bei Patienten mit schwerer Komorbidität und schwerwiegendem Verlauf sinnvoll, um die Rate der intra- und postoperativen Komplikationen zu verringern. Die subtotale Kolektomie mit ileorektaler Anastomose ist ebenfalls ein einzeitiges Verfahren. Während diese OP-Technik ein gängiges Verfahren in der chirurgischen Therapie des MC darstellt, ist es bei der CU kontraindiziert.

Bezüglich des zeitlichen Vorgehens ergaben sich für unser Kollektiv folgende Häufigkeiten. So erfolgte bei 7,3% (9/123) Patienten eine Proktokolektomie und Pouchanlage einzeitig. Von diesen Patienten ist keiner aufgrund von Komplikationen operiert worden. Zweizeitig wurden 67,5% (83/123) der Patienten operiert. 22,8% (28/123) Patienten wurden dreizeitig kolektomiert. Aufgrund von Notfallindikationen, wie dem toxischen Megakolon, der schweren Blutung und der Perforation sind davon vier Patienten kolektomiert worden. Sechs Patienten wiesen einen präoperativen Karzinombefund auf. Die übrigen Patienten wiesen v.a. schwere therapierefraktäre Verläufe auf. Bei 2,4% (3/123) unserer Colitispatienten erfolgte eine subtotale Kolektomie mit anschließender Ileorektostomie. Heuschen et al. berichten in ihrer retrospektiven Studie über die Risikofaktoren für pouchassoziierte septische Komplikationen bei CU und FAP von 2002 über 7,9% (39/494) Patienten mit primärer Pouchanlage ohne Ileostoma [57]. Zweizeitig wurden 62,4% (308/494) des Kollektivs versorgt. Eine Hartmannprozedur mit Stoma als dreizeitiges Verfahren wurde bei 28,5% (141/494) der Patienten durchgeführt. Ferrante et al. berichten von 15% (26/173) einzeitig und 67% (115/173) zweizeitig durchgeführten Operationen [32]. Dreizeitig wurden bei ihnen 18% (32/173) operiert. Warum die Patienten in den zitierten Arbeiten von Heuschen und Ferrante ein-, zwei- oder dreizeitig kolektomiert wurden, konnte nicht eruiert werden.

Der Literaturvergleich zeigt nahezu identische Werte für die Häufigkeit des zweizeitigen Verfahrens. Somit unterstreichen unsere Daten, dass die zweizeitige OP das am häufigsten zur Anwendung kommende Verfahren bei der chirurgischen Sanierung von CU-Patienten ist. Eine Ileorektostomie wurde in keiner der oben genannten Arbeiten durchgeführt, da MC-Patienten präoperativ ausgeschlossen oder gar nicht detektiert wurden. Von den drei Patienten unseres Kollektivs ist einer aufgrund einer isolierten Entzündung des Rechtskolons, einer Sigmastenose sowie erheblicher Komorbiditäten mit einer Ileorektostomie versorgt worden. Ein weiterer Patient wurde mit der präoperativen Diagnose einer CI mit einer ileorektalen Anastomose versorgt. Während der dritte Patient

bei vorbestehender Colitis Crohn so operiert worden ist. Bezüglich der Vergleichbarkeit sind einige Einschränkungen zu machen. So wies das Heuschenkollektiv keine laparoskopisch operierten Patienten auf (4). Ferrante und Kollegen hingegen berichten immerhin von 45% (77/173) minimalinvasiv operierter Patienten [32]. Eine weitere Einschränkung muss bezüglich unterschiedlicher Definitionen der Zeitigkeit gemacht werden. Bei Ferrante sind in der Gruppe der zweizeitig operierten Patienten auch 14 Patienten mit sekundärer Pouchanlage enthalten [32]. Unsere Definition von „zweizeitig“ beinhaltet die primäre Pouchanlage. Auch der Vergleich der Zahlen bzgl. des dreizeitigen Vorgehens ist nur eingeschränkt möglich. Während bei Ferrante eine dreizeitige OP die Pouchanlage mit einschließt [32], erfolgte bei unserer Definition einer dreizeitigen OP (kein Pouch mit Stoma) keine Datenerhebung darüber, ob bei diesen Patienten im weiteren Verlauf ein Pouch angelegt worden ist oder das Stoma als definitive Versorgung bestehen blieb.

### 4.4.3. Body-Maß-Index und Art des OP-Verfahren

Adipositas bei CED-Patienten stellte bis vor kurzem noch eine relative Kontraindikation für die restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage dar [16]. Aufgrund steigender Zahlen von krankhaft fettleibigen CED-Patienten gewinnt dieses Prozedere in dieser Subpopulation immer mehr an Bedeutung.

In unserem Kollektiv sind von den Untergewichtigen 89,5% (17/19) und 78,3% (47/60) von den Normalgewichtigen laparoskopisch kolektomiert worden. Von den Übergewichtigen sind 73,5% (25/34) und von den Adipösen 40% (4/10) laparoskopisch kolektomiert worden. Mit steigendem BMI sinkt die Anzahl der Patienten, die laparoskopisch kolektomiert worden sind. Im Hinblick auf die technischen Besonderheiten eines minimalinvasiven Vorgehens bei adipösen Patienten ist es hervorzuheben, dass die Lübecker Chirurgen bei knapp der Hälfte dieses Klientels eine laparoskopische Operation durchgeführt haben.

Adipositas stellt die Chirurgen dabei insbesondere bei der Konstruktion eines Pouches vor besondere Herausforderungen. So kann beispielsweise ein fettreicheres und verkürztes Mesenterium die Mobilisation des terminalen Ileums und somit die spannungsfreie Anastomose des Pouches auf dem Beckenboden erschweren [16]. Des Weiteren kann die Anlage eines protektiven Ileostomas bei diesen Patienten aufgrund des massiven

abdominellen Fettes erschwert sein und selbst bei erfolgreicher Anlage zu einer erhöhten Rate postoperativer Komplikationen führen [16]. In unserem Kollektiv sind von den Übergewichtigen 67,6% (23/34) und 40% (4/10) von den adipösen Colitispatienten primär oder im Verlauf mit einem Pouch versorgt worden.

### **4.5. Komplikationen**

#### **4.5.1. Komplikationsraten von laparoskopischer und offener Kolektomie**

Die Kolektomie bei Colitis ist eine komplexe Operation. Sie stellt hohe Anforderungen an die Erfahrung und die technischen Fertigkeiten der Chirurgen, insbesondere als minimalinvasiver Eingriff. Die folgenden Analysen bezüglich der Komplikationsraten beziehen sich nur auf den Zeitraum des postoperativen stationären Aufenthaltes. Aussagen über das längerfristige Outcome sind daher nicht möglich.

Wir erfassten bei insgesamt 38,2% (47/123) der Patienten intra- und postoperative Frühkomplikationen (inkl. 3 Todesfälle). Von den laparoskopisch operierten Patienten entwickelten dabei 35,5% (33/93) im Verlauf Komplikationen. Bei den offen (inkl. Konversion) kolektomierten Patienten waren es 46,7% (14/30). Die Hälfte dieser Patienten (7/14) wurden aufgrund eines Toxisches Megakolon, einer Blutung oder einer Perforation kolektomiert. Weitere 35,7% (5/12) sind mit einem positiven Karzinombefund offen operiert worden. Arbeiten mit größeren Patientenkollektiven, die das Outcome von laparoskopischem und offenem Verfahren miteinander vergleichen, zeigen relevante Komplikationsraten. Causey et al. berichten in ihrer Datenbankanalyse von einer Komplikationsrate von insgesamt 30% (322/1077) [19]. Wobei die Autoren mit 21% zu 32% einen geringeren Wert für die laparoskopischen Verfahren angeben. Sie kommen zu dem Schluss, dass laparoskopische Verfahren mit einer bis zu 1,6fach geringeren postoperativen Morbidität assoziiert sind. Insbesondere die Pneumonie, eine prolongierte Beatmung, postoperativer Transfusionsbedarf und schwere Sepsis traten deutlich seltener auf. Eine definitive Überlegenheit des minimalinvasiven Verfahrens konnten sie allerdings nicht nachweisen. Bezüglich des Studiendesigns machen die Autoren auf mögliche Selektionsbias, sowie fehlende Informationen bezüglich OP-Indikationen und präoperativer Immunsuppression aufmerksam. Die Arbeitsgruppe um Wu analysierte in ihrer Metanalyse von 2010 die Ergebnisse von 16 kontrollierten Studien, die zwischen

Januar 1992 und Mai 2008 veröffentlicht wurden [150]. In die Analysen wurden insgesamt 923 Patienten eingeschlossen. Die Autoren geben für die laparoskopischen Verfahren eine Komplikationsrate von insgesamt 39,3% und für das offene Procedere 54,8% an. Für das minimalinvasive Vorgehen berichten sie darüber hinaus von einem schnelleren postoperativen Nahrungsaufbau sowie einer kürzeren Krankenhausverweildauer. Bezüglich der Häufigkeit spezifischer Komplikationen, wie der Anastomoseninsuffizienz oder dem Peritonealabszess sowie intestinaler Obstruktion oder einem erhöhten intraoperativem Blutverlust, konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden. Im eigenen Patientengut konnte wir bezüglich septischer Frühkomplikationen eine Rate von 17,2% (16/93) in der Laparoskopiegruppe gegenüber 20% (6/30 inkl. Konversion) in der offenen Gruppe feststellen. Bezüglich der Mortalitätsrate fanden sich in der Analyse von Wu et al. keine Unterschiede [150]. Es werden von insgesamt 0,4% (4/923) Todesfällen berichtet, jeweils zwei pro Gruppe, die in keinem Bezug zur jeweiligen OP-Technik standen. Im Gegensatz dazu berichten Causey und Kollegen von einer wesentlich geringeren Mortalitätsrate in der minimalinvasiv operierten Gruppe von 0,2% gegenüber 1,7% in der offen operierten Gruppe [19]. Im eigenen Kollektiv betrug die Mortalität 2,4% (3/123), wobei hier alle offen kolektomiert wurden. Zwei dieser Patienten sind wegen eines toxischen Megakolons und ein Patient ist mit einem Sigmakarzinom operiert worden. Sie starben im Verlauf des postoperativen stationären Aufenthaltes, so dass auch hier ein Bezug zum OP-Verfahren unwahrscheinlich ist. Ebenfalls nur offen kolektomiert wurden die Patienten in der Studie von Fazio, in der eine Mortalitätsrate von insgesamt 1% (10/1005) angegeben wird [31]. Für die Rate innerhalb der ersten 30 Tage berichten die Autoren einen Wert von 0,4% (4/1005). Neben den bereits angesprochenen Vorteilen sind es vor allem die kosmetischen Vorteile [24; 83], die für ein laparoskopisches Vorgehen sprechen. Demgegenüber stehen signifikant längere Operationszeiten, die selbst in spezialisierten Zentren bis zu 1,5 Stunden länger betragen können [29; 95]. Obwohl sie ein etabliertes Verfahren darstellt, weist die Kolektomie bei Colitis insbesondere bei einem fulminanten Verlauf mit Perforation eine nicht unerhebliche Mortalitätsrate auf.

### 4.5.2. Art der Komplikationen

Häufige Komplikationen nach einer Kolektomie sind die Anastomoseninsuffizienz, der Ileus und die Pneumonie. Einen Ileus (paralytisch und mechanisch) entwickelten 7,3% (9/123) und eine Pneumonie entwickelten 4,1% (5/123) der Patienten im eigenen Kollektiv. Die Rate der postoperativen Ileus schwankt je nach Autor zwischen 2,2% [19] und 4,7% [82]. Für die Pneumoniehäufigkeit finden sich in der Literatur Angaben zwischen 10,5% [29] und 21,2% [111]. Der Ileus und die Pneumonie sind dabei relativ unspezifische Komplikationen, die aufgrund der erhöhten postoperativen Immobilität nicht nur bei abdominal-chirurgischen Eingriffen zu beobachten sind. Besonders gefürchtet ist die Anastomoseninsuffizienz, die zur Entwicklung einer pouchassozierten Sepsis führen kann. Diese Komplikation kann mit einer Häufigkeit von mehr als 10% auftreten [146]. Ein Unterschied bezüglich der Auftretenshäufigkeit zwischen laparoskopischer und offener OP besteht dabei nicht [150].

Für das eigene Kollektiv konnten wir bei 9,8% (12/123) der Patienten Nahtinsuffizienzen (pouchanale Anastomose und Hartmannstumpf) feststellen. In ihrer Metaanalyse über das funktionelle Outcome von Patienten mit und ohne protektivem Stoma nach restaurativer Proktokolektomie, beobachten die Autoren um Weston-Petrides eine Anastomoseninsuffizienzrate von 7,1% (72/1017) (5). Wobei die Inzidenz in der Gruppe der Patienten ohne protektives Stoma signifikant höher ist. Ausgewertet wurden insgesamt 17 Studien, die zwischen 1990 und 2005 veröffentlicht wurden. Die Ergebnisse der Studie sind den Autoren zu Folge durch die heterogenen Studiendesigns der zugrundeliegenden Arbeiten in ihren Aussagen limitiert. Fazio und Kollegen veröffentlichten 1995 eine Studie über das Outcome nach restaurativer Proktokolektomie und ileoanaler Pouchanlage [31]. Die Autoren konnten bei 2% (20/1005) eine Anastomoseninsuffizienz in den ersten 30 Tagen feststellen. Ausgewertet wurden die Daten von 1005 Patienten, die zwischen 1983 und 1993 in der Mayo-Clinic in Cleveland (Ohio, US) einem tertiären Referenzcenter operiert wurden. Die Stärke dieser Arbeit liegt in der Größe des untersuchten Kollektivs. Allerdings beinhaltet das retrospektive Studiendesign methodische Schwächen (Selektionsbias). Ein weiterer Aspekt ist das Alter der Daten, in der v.a. der Einfluss einer präoperativen immunsuppressiven Therapie keine Rolle spielt. Auch wenn unsere Daten aufgrund der wesentlich geringeren Fallzahlen und

des gleichfalls retrospektiven Studiendesigns allenfalls Tendenzen aufzeigen, so liegt unsere Stärke in der Aktualität, sowie der Option den Einfluss modernen Immunmodulatoren auf das chirurgische Outcome abzuschätzen.

### 4.5.3. Komplikationsraten bei Patienten mit colitisspezifischer Medikation

Bis zum Zeitpunkt der elektiven Kolektomie wird ein Großteil der CU-Patienten mit Steroiden und Immunsuppressiva therapiert. Steroide sind dabei v.a. für die akute schwere Colitis indiziert. Seit der Einführung durch Truelove und Witts im Jahr 1955 konnte die Mortalitätsrate auf 7% gesenkt werden [43]. Des Weiteren sprechen etwa ein Drittel der Patienten nicht adäquat auf eine Steroidtherapie an [145]. Für steroidrefraktäre und steroidintolerable Patienten stehen seit Beginn des neuen Jahrtausend Immunsuppressiva zu Verfügung. In der Therapie schwerer CU-Verläufe konnten diese die Kolektomieraten von 30 bis 70% auf zehn bis 20% reduzieren [20]. Allerdings ist die Anwendung dieser Medikamente nicht unproblematisch. Aufgrund einer eingeschränkten Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse und der daraus resultierenden insuffizienten Stressreaktion erhöhen Steroide in der Langzeittherapie das Risiko postoperativer Komplikationen [153]. Unter dem Einfluss von Immunmodulatoren kann es zu einer gestörten Wundheilung kommen [85]. Darüber hinaus sind Immunsuppressiva grundsätzlich in der Lage unabhängig vom OP-Verfahren das Risiko opportunistischer Infektionen zu erhöhen. Dies gilt insbesondere für zwei- oder dreifach Kombinationen [17]. Ob unter dem Einfluss einer immunsuppressiven Kombinationstherapie das Risiko für peri- und postoperative Frühkomplikationen erhöht ist, darüber existieren nur wenige Daten.

Im eigenen Kollektiv fanden wir bei insgesamt 41,2% (14/34) der Patienten mit präoperativer Steroideinnahme Frühkomplikationen, davon 50% (9/18) mit einer Dosis von weniger als 20 mg und 31,3% (5/16) mit einer Dosis von mehr als 20 mg. Von den Patienten mit einer Steroiddosis von weniger als 20 mg hatten 22,2% (4/18) septische Komplikationen. Von den Patienten mit einer Dosis von mehr als 20 mg hatten 6,3% (1/16) septische Komplikationen. Wir konnten keine erhöhte Rate von septischen Frühkomplikationen bei Patienten mit einer Steroiddosis von mehr als 20 mg pro Tag nachweisen. Ziv et al. postulierten in ihrer Studie von 1996, dass eine prolongierte präoperative systemische Steroidgabe nicht mit einem erhöhten Risiko von septischer

Komplikationen assoziiert ist [153]. In ihrer retrospektiven Studie untersuchten sie einen möglichen Einfluss einer systemischen Steroidtherapie auf die Inzidenz septischer Frühkomplikationen und sepsisassoziierter Reoperationen bei CU-Patienten mit IPAA. Es erfolgte eine Einteilung in drei Gruppen, Patienten ohne Steroide, Patienten mit Steroiden von weniger als 20 mg pro Tag sowie Patienten mit einer präoperativen Steroideinnahme von mehr als 20 mg pro Tag über einen Zeitraum von mehr als einem Monat. Sie berichten von septischen Frühkomplikationen bei 5,8% (18/310) ohne Steroide und bei 8,3% (14/169) der Patienten mit einer Steroiddosis kleiner als 20 mg pro Tag. Von den Patienten mit einer Steroiddosis von mehr als 20 mg pro Tag waren es 6,3% (12/192). Heuschen und Kollegen kommen zu einem anderen Ergebnis [57]. In einer univariaten und multivariaten Analyse konnten sie nachweisen, dass frühe pouchbezogene entzündliche Komplikationen bei Patienten die Steroide über einen Zeitraum von mindestens 30 Tagen nahmen signifikant häufiger auftraten. Wobei der Einsatz höherer Steroiddosen von mehr als 40 mg pro Tag mit einem signifikant höheren Risiko einher gehen, als Dosen zwischen 1 bis 40 mg bzw. keinen Steroiden. Eine Bestätigung dieser dosis- und dauerassozierten Abhängigkeit zur Rate früher septischer Komplikationen gelang 2007 der Gruppe unter der Leitung von Lim [85]. In der multivariaten Analyse blieb als einziger prognostischer Faktor nur die präoperative Steroidtherapie übrig.

Bezüglich eines möglichen Einflusses einer immunsuppressiven Kombinationstherapie konnten für die eigenen Patienten folgende Ergebnisse ermittelt werden. So wiesen 7,7% (1/13) der Patienten mit einer einfachen Immunsuppression (Azathioprin) einen paralytischen Subileus als Frühkomplikation auf. Patienten mit einer präoperativen Double-Therapie wiesen insgesamt eine Komplikationsrate von 31,8% (7/22) auf. Septische Komplikationen entwickelten davon 18% (4/22). Nicht septische Komplikationen entwickelten 13,6% (3/22). Patienten mit einer Triple-Therapie wiesen eine Komplikationsrate von 33,3% (1/3) auf. Auch dieser Patient entwickelte einen paralytischen Subileus. Lim et al. haben bei Patienten unter Thiopurintherapie in der univariaten Analyse signifikant häufiger frühe pouchassozierte entzündliche Komplikationen nachweisen können [85].

Unsere Daten suggerieren, dass Patienten mit einer Steroiddosis von mehr als 20 mg pro Tag kein erhöhtes Risiko für septische Frühkomplikationen haben. Allerdings konnte die

Einnahmedauer nur bis maximal drei Tage vor der Operation sauber erfasst werden. Trotzdem glauben wir, dass wir valide Angaben bezüglich der Patientenhäufigkeiten machen können, da es sehr unwahrscheinlich ist, dass Steroide präoperativ abrupt abgesetzt wurden. Das Risiko einer möglichen sekundären Nebennierenrindeninsuffizienz in Folge einer Kortisonlangzeittherapie wäre sehr hoch. Diese könnte zu einer lebensbedrohlichen Addisonkrise mit Exsikkose, Pseudoperitonismus, Hypoglykämie und Blutdruckabfall bis hin zum Schock führen [49]. Vor dem Hintergrund, dass Steroide v.a. in der Langzeittherapie Auswirkungen auf das postoperative Outcome haben wären detailliertere Angaben bezüglich der exakten Einnahmedauer interessant gewesen. Bezüglich des Einflusses einer immunsuppressiven Therapie auf das chirurgische Outcome konnten wir zeigen, dass Patienten mit einer präoperativen zwei- und dreifach Immunsuppression grundsätzlich eine höhere Rate postoperativer Frühkomplikationen aufweisen als Patienten mit einer Einfachimmunsuppression. Für die zweifach Kombination konnten wir ebenfalls eine höhere Rate an septischen Komplikationen nachweisen. Mehr als eine Tendenz lässt sich aufgrund der kleinen Fallzahlen nicht aus den Ergebnissen ableiten. Inwieweit die begleitende Steroidgabe bei den Patienten mit Double- und Triple-Therapie zu einer erhöhten Rate an Frühkomplikationen geführt hat lässt sich nicht sagen. Des Weiteren liefern unsere zugrunde liegenden Daten keine Angaben über Dosierungen und über die exakte Dauer der präoperativen Einnahme. Diesbezüglich sind weitere Studien erforderlich. Vorstellbar wäre die Einrichtung eines prospektiven Registers, in dem colitisspezifische Medikamente sowie die peri- und postoperativen Komplikationen erfasst werden, um Dosis-, Dauer- und Medikationsbeziehungen ableiten zu können.

#### 4.5.4. Komplikationsrate im Bezug zum Body-Maß-Index

In den Anfängen der minimalinvasiven Abdominalchirurgie stellten sowohl chronisch entzündliche Darmerkrankungen als auch Adipositas Kontraindikationen für solche Eingriffe dar [16]. Erste Studien aus den 90er Jahren, die die Sicherheit und das Outcome von laparoskopischen Kolektomien für alle Indikationen bei adipösen Patienten untersuchten, berichten dass Adipositas u.a. mit erhöhten postoperativen Komplikationen einhergeht [16]. In Relation zum BMI und dem OP-Verfahren erfolgte für das Lübecker Kollektiv die Erfassung der Frühkomplikationen. Die Analyse erfolgte sowohl

rein deskriptiv als auch zur Demonstration möglicher Zusammenhänge zwischen diesen Variablen an einem aktuellen Kollektiv und einem Zentrum mit viel Erfahrung in der laparoskopischen Abdominalchirurgie.

Für die laparoskopisch operierten Patienten ergaben sich folgende Werte. Von den Untergewichtigen entwickelten 5,9% (1/17) und von den Normalgewichtigen 17% (8/47) septische Frühkomplikationen. Bei den Übergewichtigen waren es bereits 20,8% (5/24) und bei den adipösen Patienten 25% (1/4). Im Vergleich mit den offen operierten Patienten ergaben sich bezüglich der Häufigkeit und der Verteilung einige Unterschiede. So konnte hier eine Abnahme der Rate septischer Frühkomplikation bei steigendem BMI beobachtet werden. Von den Untergewichtigen entwickelten 50% (1/2) und von den Normalgewichtigen 23,1% (3/13) septische Frühkomplikationen. Bei den Übergewichtigen konnten 20% (2/10) und bei den adipösen Patienten 16,7% (1/6) ermittelt werden.

Bezüglich der Machbarkeit und Sicherheit von laparoskopischen kolorektalen Resektionen bei adipösen Patienten veröffentlichten Makino und Kollegen 2012 eine entsprechende Metaanalyse [93]. Die Autoren konnten keine Evidenz über den negativen Einfluss von Adipositas auf die perioperative Mortalität, den intraoperativen Blutverlust und die Reoperationsrate nachweisen. Insgesamt wurden dabei 33 Studien mit insgesamt 9231 Patienten (1766 adipös und 7465 nicht adipös) analysiert, die zwischen 1983 und 2010 veröffentlicht wurden. Ob Adipositas einen Risikofaktor für Wundinfektionen nach einer laparoskopischer Kolektomie darstellt, bleibt den Autoren zu folge weiterhin unklar. Allerdings sei Adipositas mit einer längeren OP-Dauer sowie einer höheren Konversionsrate assoziiert. Trotz der eingeschränkten Aussagekraft, aufgrund der kleinen Fallzahlen, deuten unsere Daten auf ein erhöhtes Risiko für septische Komplikationen bei laparoskopischen Kolektomien bei adipösen Patienten hin.

## 5. Zusammenfassung

### *Hintergrund und Zielsetzung*

Moderne Immunmodulatoren haben sich seit einigen Jahren in der konservativen Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen etabliert. Trotzdem ist es gerade die Kolektomie, die bei schweren Krankheitsverläufen durch die Entfernung des entzündungstragenden Organs zu einer wesentlichen Besserung des Allgemeinzustandes führen kann. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von Immunsuppressiva und Biologicals, insbesondere einer immunsuppressiven Kombinationstherapie, auf die Krankheitsdauer, OP-Indikation, Wahl des OP-Verfahren, Frühkomplikationsrate sowie die Häufigkeit colitisassoziierter Karzinome an einem aktuellen Patientenkollektiv untersucht. Trotz regelmäßiger Kontrollkoloskopien wird ein relevanter Teil colitisassoziierter kolorektaler Karzinome nicht rechtzeitig entdeckt. Vor diesem Hintergrund wurden die Pathologiebefunde des Kolektomiepräparats mit den präoperativ dokumentierten Befunden abgeglichen, um mögliche okkulte Neoplasien, insbesondere nicht vorbeschriebene Karzinome, zu detektieren.

### *Methodik*

Auf der Basis klinischer Daten, die den Patientenakten und den histopathologischen Kolektomiebefunden entnommen wurden, ist eine retrospektive Analyse durchgeführt worden. Es erfolgte die Auswertung eines Kollektivs, das am UKSH, einem tertiären Zentrum, aufgrund einer Colitis kolektomiert worden ist. Es wurden alle operierten Patienten zwischen 2000 und 2011 eingeschlossen. Neben allgemeinen demographischen Angaben erfolgte u.a. die Erhebung der präoperativen Medikation. Des Weiteren wurden alle Informationen bezüglich OP-Indikation, OP-Technik und Komplikationen erfasst. Ebenso sind die Pathologiebefunde aller Kolektomiepräparate entsprechend der Entzündungsentität und Ausdehnung sowie auf Neoplasiebefunde hin untersucht worden.

### *Ergebnisse*

Es wurden die Daten von 123 Patienten ausgewertet. Im Kollektiv befanden sich 48 Frauen (39%) und 75 Männer (61%). Der Altersmedian zum Zeitpunkt der Kolektomie belief sich auf 41 Jahre (Range: 5-85). Für die Erkrankungsdauer konnte ein Median von

zehn Jahren (Range: 0-36 Jahre) ermittelt werden. Wegen eines therapierefraktären Krankheitsverlaufs mussten 68 (55,3%) und wegen schwerer Komplikationen (Toxisches Megakolon, Blutung und Perforation) 14 Patienten (11,4%) kolektomiert werden. Wegen einer Neoplasie wurden 23 (18,7%) der Patienten operiert. Mit einem Karzinombefund unterzogen sich 16 Patienten (13%) einer Kolektomie. Insgesamt wurden 93 Patienten (75,6%) laparoskopisch und 30 Patienten (24,4%) offen (inkl. Konversionen) kolektomiert.

Wir erfassten bei insgesamt 47 Patienten (38,2%) intra- und postoperative Frühkomplikationen (inkl. 3 Todesfälle). Von den laparoskopisch operierten Patienten entwickelten dabei 33 Patienten (35,5%) im Verlauf Komplikationen. Bei den offen (inkl. Konversion) kolektomierten Patienten waren es 14 Patienten (46,7%). Von den Patienten mit einer präoperativen Steroideinnahme entwickelten insgesamt 14 Patienten (41,2%) Frühkomplikationen. Von den Patienten mit einer präoperativen immunsuppressiven Therapie (einfache Immunsuppression, Double-Therapie und Triple-Therapie) entwickelten sieben (35,7%) Frühkomplikationen.

Insgesamt wurden bei 36 Patienten (29,3%) Neoplasien am Präparat beschrieben. Es fanden sich bei drei Patienten (2,4%) low grade IEN und bei elf Patienten (8,9%) high grade IEN. Karzinome sind bei 22 Patienten (17,9%) lokalisiert worden. Bei 19 dieser Karzinompatienten (86%) waren diese unifokal und bei drei Patienten (13,6%) multifokal lokalisiert. Bei zwei Patienten (1,6%) fand sich eine nicht vorbeschriebene low grade IEN und bei vier Patienten (3,3%) eine nicht vorbeschriebene high grade IEN. Bei sechs Patienten (4,9%) wurde ein nicht vorbeschriebener Karzinombefund detektiert. Eine de novo Detektion ohne vorbestehende Neoplasien erfolgte bei zwei der Patienten (16,7%) mit einem high grade IEN-Befund und bei einem Patienten (8,3%) (1/12) mit einem Karzinom. Innerhalb der Patientengruppe mit einem positiven Karzinombefund wiesen 18 Patienten (81,8%) eine Pancolitis auf. Drei der Karzinompatienten (13,6%) hatten eine Linksseitencolitis. Eine Proktitis wurde bei einem Patienten (4,5%) festgestellt. Alle postoperativen Neoplasiebefunde befanden sich ausnahmslos in entzündeter Kolonmukosa.

### *Schlussfolgerung*

Für unser aktuelles Kollektiv konnten keine wesentlichen Änderungen bezüglich der Kolektomiehäufigkeiten und OP-Indikationen nachgewiesen werden. Trotz des Einsatzes

potenter Immunsuppressiva und Biologicals ist es v.a. der chronisch therapierefraktäre Verlauf der eine Kolektomie erforderlich machte. Dabei zeigen unsere Daten, dass die Kolektomie bei Colitis, obwohl sie ein etabliertes Verfahren darstellt, mit einer nicht unerheblichen postoperativen Komplikationsrate behaftet ist.

Die Mehrheit der am Präparat diagnostizierten Neoplasien fanden sich bei einer Pancolitis und alle histologisch am Präparat bestätigten Neoplasiebefunde sind ausnahmslos in entzündeten Arealen lokalisiert worden. Das zeigt, dass die Colitis nicht per se ein Risikofaktor für die Entwicklung eines KRK ist. Abhängig vom Ausmaß der Entzündung, dem Patientenalter und der Erkrankungsdauer ist eine individuelle Risikostratifizierung daher sinnvoll. Die engmaschige koloskopische Überwachung mit Probenentnahme ist in ihrer Wirkung limitiert. Unsere Daten bestätigen, dass sowohl ein relevanter Teil gering- und hochgradiger Neoplasien als auch Karzinome übersehen wird. Darüber hinaus fand sich eine Häufung multifokaler Karzinome in der postoperativen Evaluation. Das macht deutlich, dass auch die beste endoskopische Überwachung nicht sicher vor einem KRK-Befund im Verlauf zu schützen vermag, so dass im Zweifel die Indikation zur prophylaktischen Kolektomie eher frühzeitig gestellt werden sollte.

Aufgrund des Studiendesigns und der geringen Fallzahlen sind die Ergebnisse in ihrer Reichweite limitiert. Grundsätzlich können retrospektive Analysen, wie die vorliegende Arbeit, nur dazu dienen die Hypothesenbildung bezüglich etwaiger Zusammenhänge anzustoßen. Um den Einfluss immunsuppressiver Medikamente auf die postoperativen Komplikationsraten präziser untersuchen zu können, wären weitere prospektive Studien, beispielsweise in Form eines Registers sinnvoll.

## Literaturverzeichnis

- [1] **Aberg H, Pahlmann L, Karlbom U.** Small-bowel obstruction after restorative proctocolectomy in patients with ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2007, 22, S. 637-642.
- [2] **Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T.** Influence of Obesity and Related Metabolic Alterations on Colorectal Cancer Risk. *Curr Nutr Rep.* 2012, 2(1), S. 1-9.
- [3] **Altman DG, Bland JM.** Quartiles, quintiles, centiles and other quantiles. *BMJ.* 1994, 309, S. 996.
- [4] **Askling J, Dickmann PW, Karlen P et al.** Colorectal cancer rates among first degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Lancet.* 2001, 357, S. 262-266.
- [5] **Assenmacher W.** *Deskriptive Statistik.* 3.Aufl. Springer : Berlin Heidelberg New York, 2003. S.65-71.
- [6] **Auer B, Rottmann H.** *Statistik und Ökonometrie für Wirtschaftswissenschaftler.* 2. Aufl. Gabler : Wiesbaden, 2011. S. 31-32.
- [7] **Autschbach F.** Pathologie der CED. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 144-156
- [8] **Bader FG, Roblick UJ, Bruch HP.** Minimal-invasive Chirurgie bei CED. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 356-360
- [9] **Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al.** Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology.* 2003, 125, S. 1364-1369.
- [10] **Baumgart DC, Carding SR.** Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet.* 2007, 369, S. 1627-1640
- [11] **Baumgart DC, Sandborn WJ.** Inflammatory bowel disease. Clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet.* 2007, 369, S. 1641-1657.

- [12] **Baumgart DC.** Diagnostik und Therapie von Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa. *Dtsch Ärztebl Int* . 2009, 106(8), S. 123-133.
- [13] **Bennis M, Turet E.** Surgical management of ulcerative colitis. *Langenbecks Arch Surg* . 2012, 397, S. 11-17.
- [14] **Berghöfer A, Pischon T, Reinhold T et al.** Obesity prevalence from a European perspective: a systematic review. *BMC Public Health*. 2008, 8:200, S. 1-10.
- [15] **Böhm SK, Kruis W.** Probiotika bei CED. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis*. 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 199-202
- [16] **Boutros M, Maron D.** Inflammatory Bowel Disease in the Obese Patient. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011, 24(4), S. 244-252.
- [17] **Büning J, Fellermann K.** Intensivmedizin und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED). *Der Internist*. 2011, 52, S. 833-842.
- [18] **Campsen J, Zimmerman MA, Trotter JF, et al.** Clinically recurrent primary sclerosing cholangitis following liver transplantation: a time course. *Liver Transpl*. 2008, 14, S. 181-185.
- [19] **Causey MW, Stoddard D, Johnson EK et al.** Laparoscopy impacts outcomes favorably following colectomy for ulcerative colitis: a critical analysis of the ACS-NSQIP database. *Surg Endosc*. 2013, 27(2), S. 603-609.
- [20] **Dayan B, Turner D.** Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. *World J Gastroenterol*. 2012, 18(29), S. 3833-3838.
- [21] **Dignass A, Preiß JC, Aust DE et al.** Diagnostik und Therapie der Colitis Ulcerosa 2011 Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol*. 2011, 49(9), S. 1276-1341.
- [22] **Duchmann R.** Klinik der extraintestinalen Manifestationen und assoziierten Erkrankungen (ohne Karzinome). [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis*. 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 94-99

- [23] **Duerr RH et al.** A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006, 341, S. 1461-1463.
- [24] **Dunker MS, Bemelman WA, Slors JF et al.** Functional outcome, quality of life, body image, and cosmesis in patients after laparoscopic-assisted and conventional restorative proctocolectomy: a comparative study. *Dis Colon Rectum*. 2001, 44(12), S. 1800-1807.
- [25] **Dyson JK, Rutter MD.** Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: What is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol*. 2012, 18(29), S. 3839-3848.
- [26] **Eaden J, Abrams K, McKay H et al.** Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*. 2001, 194(2), S. 152-157.
- [27] **Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF.** The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analyse. *Gut*. 2001, 48, S. 526-535.
- [28] **Ekbom A, Helmick C, Zack M et al.** Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 1990, 323, S. 1228-1233.
- [29] **Fajardo AD, Dharmarajan S, George V et al.** Laparoscopic versus open 2-stage ileal pouch: laparoscopic approach allows for faster restoration of intestinal continuity. *J Am Coll Surg*. 2010, 211(3), S. 377-383.
- [30] **Farmer RG, Hawk WA, Turnbull RB Jr.** Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterol*. 1975, 68(4), S. 627-635.
- [31] **Fazio VW, Ziv Y, Church JM et al.** Ileal Pouch-Anal Anastomoses Complications and Function in 1005 Patients. *Ann Surg*. 1995, 222(2), S. 120-127.
- [32] **Ferrante M, Declerck S, Hertogh de G.** Outcome After Proctocolectomy with Ileal pouch-anal Anastomosis for Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008, 14(1), S. 20-28.
- [33] **Foersch S, Waldner MJ, Neurath MF.** Colitis and Colorectal Cancer. *Dig Dis*. 2012, 30, S. 469-476.
- [34] **Frei P, Biedermann L, Nielsen OH et al.** Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013, 19(7), S. 1040-1048.

- [35] **Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, Leon F et al.** Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest.* 113, S. 1490-1497.
- [36] **Geboes K, Colombel JF, Greenstein A et al.** Indeterminate Colitis: a review of the concept-what's in a name? *Inflamm Bowel Dis.* 2008, 14, S. 850-857.
- [37] **Göke MN.** Klinik der Colitis Ulcerosa. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 82-85
- [38] **Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT et al.** Dysplasia Complicating Chronic Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum.* 2000, 43, S. 1575-1581.
- [39] **Gribovskaia-Rupp I, Kosinski L, Ludwig KA.** Obesity and Colorectal Cancer. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011, 24, S. 229-243.
- [40] **Guindi M, Riddell RH.** Indeterminate colitis. *J Clin Pathol.* 2004, 57, S. 1233-1244.
- [41] **Halvarson J, Bodin L, Tysk C et al.** Inflammatory Bowel Disease in a Swedish Twin Cohort: A long-Term Follow-up of Concordance and Clinical Characteristics. *Gastroenterology.* 2003, 124, S. 1767-1773.
- [42] **Harpaz N, Talbot IC.** Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol.* 1996, 13(4), S. 339-357.
- [43] **Hart AL, Ng SC.** Review article: the optimal medical management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010, 32(5), S. 615-627.
- [44] **Hartung J, Heine B, Pflaumer P.** *Statistik für Wirtschafts-und Sozialwissenschaften: Deskriptive Statistik.* 3.Aufl. Oldenbourg : München, 2005. S. 34
- [45] **Haskel H, Andrews CW, Reddy SI et al.** Pathologic Features and Clinical Significance of "Backwash" Ileitis in Ulcerative Colitis. *Am J Surg Pathol.* 2005, 29, S. 1472-1481.
- [46] **Hemandas AK, Jenkins JT.** Laparoscopic pouch surgery in ulcerative colitis. *Ann Gastroenterol.* 2012, 25(4), S. 309-316.

- [47] **Herfarth C, Heuschen G, Heuschen UA.** Die maligne Entartung im Verlauf der Colitis Ulcerosa und ihre chirurgischen Implikationen. *Chirurg.* 1998, 69, S. 1020-1027.
- [48] **Herfarth H.** Bildgebende Verfahren: Computertomographie, Kernspintomographie, Szintigrafie. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S.160-164
- [49] **Herold G.** *Innere Medizin.* [Hrsg.] Herold Gerd. 2010. Köln : Herold Gerd, 2010.
- [50] **Herrinton LJ, Liu L, Levin TR et al.** Incidence and mortality of colorectal adenocarcinoma in persons with inflammatory bowel disease from 1998 to 2010. *Gastroenterology.* 2012, 143, S. 382-389.
- [51] **Heuschen G, Heuschen UA, Klar E.** Notfallindikationen und Operationsverfahren bei toxischer Colitis Ulcerosa. *Chir Gastroenterol.* 2002, 18, S. 238-243.
- [52] **Heuschen G, Heuschen UA.** Operationsindikationen und Verfahrenswahl bei Colitis Ulcerosa. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 325-331
- [53] **Heuschen UA, Heuschen G, Herfarth C.** Der ileoanale Pouch als Rectumersatz. *Chirurg.* 1999, 70, S. 530-542.
- [54] **Heuschen UA, Heuschen G, Rudek B et al.** Lebensqualität im Langzeitverlauf nach kontinenzhaltender Proktokolektomie wegen Colitis Ulcerosa und familiärer adenomatösen Polyposis. *Chirurg.* 1998, 69, S. 1052-1058.
- [55] **Heuschen UA, Heuschen G.** Operationsindikationen und Verfahrenswahl bei Colitis ulcerosa. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 325-331
- [56] **Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al.** Backwash Ileitis Is Strongly Associated With Colorectal Carcinoma in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2001, 120, S. 841-847.

- [57] **Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH et al.** Risk Factors for Ileoanal J Pouch-Related Septic Complications in Ulcerative Colitis and Familial Adenomatous Polyposis. *Ann Surg.* 2002, 235(2), S. 207-216.
- [58] **Hisamatsu T, Inoue N, Yajima T et al.** Psychological aspects of inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol.* 2007, 42, S. 34-40.
- [59] **Hoffmann JC et al.** S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn“ Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz der DGVS und dem Kompetenznetz CED. *Z Gastroenterol.* 2008, 46, S. 1094-1146.
- [60] **Hoffmann JC.** Grundprinzipien der CED-Behandlung. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2.Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 180-182
- [61] **Hoffmann JC.** Medikamentöse Therapie in Orientierung an der Klinik: Morbus Crohn. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2.Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S.219-230
- [62] **Holder-Murray J, MD, Zoccali M, Hurst RD et al.** Totally Laparoscopic Total Proctocolectomy: A Safe Alternative to Open Surgery in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012, 18(5), S. 863-868.
- [63] **Holtmann M, Neurath MF.** Intestinales Immunsystem. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S.32-39
- [64] [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). [Online] [Zitat vom: 25. 03 2013.]
- [65] **Jehle EC.** Strategien zur Beherrschung des Rezidivs bei Morbus Crohn. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 319-323
- [66] **Jess et al.** Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population based study from olmsted county , Minnesota. *Gastroenterology.* 2006, 130, S. 1039-1048.

- [67] **Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L.** Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012, 10(6), S. 639-645.
- [68] **Jess T, Simonson J, Jorgensen KT et al.** Decreasing Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease Over 30 years. *Gastroenterology.* 2012, 143, S. 375-381.
- [69] **Jung SA.** Differential Diagnosis of inflammatory Bowel Disease: What Is the Role of Colonoscopy. *Clin Endosc.* 2012, 45, S. 254-262.
- [70] **Karow T.** *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leitfaden.* [Hrsg.] Karow T. 18.Aufl. 2010.
- [71] **Khare V, Lyakhovich A, Dammann K et al.** Mesalamine modulates intercellular adhesion through inhibition of p-21 activated kinase-1. *Biochemical Pharmacology.* 2013, 85, S. 234-244.
- [72] **Kiesslich R, Neurath MF.** Chromo-and magnifying endoscopy for colorectal lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005, 17, S. 793-801.
- [73] **Kim IK, Park KJ, Kang GH et al.** Risk factors for complications after total colectomy in ulcerative colitis. *Turk J Gastroenterol.* 2011, 23(5), S. 515-522.
- [74] **Klump B.** CED-assozierte kolorektale Karzinome: Prävention und Überwachungsstrategien. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 101-108
- [75] **Köhler W, Schachtel G, Voleske P.** *Biostatistik- Eine Einführung für Biologen und Agrarwissenschaftler.* 4.Aufl. Springer : Berlin Heidelberg New York, 2007. S. 36
- [76] **Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG, Kouroumalis EA.** Role of appendicitis and appendectomy in the pathogenesis of ulcerative colitis: a critical review. *Inflamm Bowel Dis.* 2002, 8(4), S. 277-286.
- [77] **Kucharzik T.** Intestinale Barriere. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffman JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 54-63

- [78] **Kuroki T, Ohta A, Aoki Y et al.** Stress maladjustment in the pathoetiology of ulcerative colitis. *J Gastroenterol* . 2007, 42, S. 522-527.
- [79] **Laharie D, Bourreille A, Branche J et al.** Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012, 380, S. 1909-1915.
- [80] **Lakatos PL, Lakatos L.** Risk for colorectal cancer in ulcerative colitis: Changes, causes and managment strategies. *World J Gastroenterol*. 2008, 14 (25), S. 3937-3947.
- [81] **Lange S, Bender R.** Median oder Mittelwert. *Dtsch Med Wochenschrift*. 2007, 132, S. e1-e2.
- [82] **Larson DW, Cima RR, Dozois EJ et al.** Safety, feasibility, and short-term outcomes of laparoscopic ileal-pouch-anal anastomosis: a single institutional case-matched experience. *Ann Surg*. 2006, 243(5), S. 667-670.
- [83] **Larson DW, Davies MM, Dozois EJ et al.** Sexual function, body image, and quality of life after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2008, 51(4), S. 392-396.
- [84] **Lepistö A, Kärkkäinen P, Järvinen HJ.** Prevalence of primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis patients undergoing proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. *Inflamm Bowel Dis*. 2008, 14(6), S. 775-779.
- [85] **Lim M, Sagar P, Abdulgader A et al.** Der Einfluss präoperativer Immunmodulation auf pouchbezogene septische Komplikationen nach ileopouchanaler Anastomose. *Dis Colon Rectum*. 2007, 50, S. 943-951.
- [86] **Litz HP.** *Statistische Methoden in den Wirtschafts- und Sozialwissenschaften*. 3.Aufl. Oldenbourg : München, 2003. S. 96-97
- [87] **Loftus EV.** Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology*. 2004, 126, S. 1504-1517.
- [88] **Long MD, Crandall WV, Leibowitz IH et al.** The Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011, 17(10), S. 2162-2168.

- [89] **Lovasz BD, Golovics PA, Vegh Z et al.** New trends in inflammatory bowel disease epidemiology and disease course in Eastern Europe. *Digestive and Liver Disease*. 2013, 45, S. 269-276.
- [90] **Lutgens MW, Vleggaar FP, Schipper ME et al.** High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008, 57(9), S. 1246-1251.
- [91] **Maartense S, Dunker MS, Slors JF et al.** Hand-Assisted Laparoscopic Versus Open Restorative Proctocolectomy With Ileal Pouch Anal Anastomosis: A Randomized Trial. *Ann Surg*. 2004, 240, S. 984-992.
- [92] **Maggs JR, Chapman RW.** An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008, 24, S. 377-383.
- [93] **Makino T, Shukla PJ, Rubino F et al.** the impact of Obesity on Perioperative Outcomes After Laparoscopic Colorectal Resection. *Ann Surg*. 2012, 255, S. 228-236.
- [94] **Malaty HM, Fan X, Opekum AR et al.** Rising incidence of inflammatory bowel disease among children: a 12-year study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 50. 2010, 50, S. 27-31.
- [95] **Marcello PW, Milsom JW, Wong SK et al.** Laparoscopic restorative proctocolectomy: case-matched comparative study with open restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum*. 2000, 43(5), S. 604-608.
- [96] **Marth T.** Neue Therapieansätze bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. *Chir Gastroenterol* . 2002, 18, S. 341-348.
- [97] **Martlant GT, Shepherd NA.** Indeterminate Colitis: Definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology*. 2007, 50, S. 83-96.
- [98] **Mattar MC, Denver L, Michael JP et al.** Current Management of Inflammatory Bowel Disease and Colorectal Cancer. *Gastrointest Cancer Res*. 2010, 4, S. 53–61.
- [99] **Mawdsley JE, Rampton DS.** The Role of Psychological Stress in Inflammatory Bowel Disease. *Neuroimmunomodulation* . 2006, 13, S. 327-336.

- [100] **Melville DM, Jass JR, Morson BC et al.** Observer study of the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparison with clinical outcome. *Hum Pathol.* 1989, 20(10), S. 1008-1014.
- [101] **Melville DM, Jass JR, Shepherd NA et al.** Dysplasia and deoxyribonucleic acid aneuploidy in the assessment of precancerous changes in chronic ulcerative colitis. Observer variation and correlations. *Gastroenterology.* 1988, 95(3), S. 668-675.
- [102] **Menningen R, Senninger N, Bruwer M.** Impact of defunctioning loop ileostomy on outcome after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis.* 2011, 26, S. 627-633.
- [103] **Miyoshi J, Yajima T, Shimamura K et al.** 5-Aminosalicylic Acid Mediates Expression of Cyclooxygenase-2 and 15-Hydroxyprostaglandin Dehydrogenase to Suppress Colorectal Tumorigenesis. *Anticancer Research.* 2012, 32, S. 1193-1202.
- [104] **Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM et al.** Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology.* 2012, 14 (2), S. 46-54.
- [105] **Nakajima K, Lee SW, Cocilovo C et al.** Laparoscopic total colectomy: Hand-assisted vs standard technique. *Surg Endosc.* 2004, 18, S. 582-586.
- [106] **Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW.** Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology.* 1998, 115 (5), S. 1079-1083.
- [107] **Ochsenkühn T, Sackmann M, Goke B.** Chronisch entzündliche Darmerkrankungen-Kritische Diskussion von Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und Therapie. *Radiologe.* 2003, 43, S. 1-8.
- [108] **Odze RD, Farraye FA, Hecht JL et al.** Long-term follow-up after polypectomy treatment for adenoma-like dysplastic lesions in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004, 2(7), S. 534-541.
- [109] **Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC et al.** Ulcerative Colitis. *Lancet.* 2012, 380 (9853), S. 1606-1619.

- [110] **Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al.** Familial occurrence of Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 1991, 324, S. 84-88.
- [111] **Pandey S, Luther G, Umanskiy K et al.** Minimally invasive pouch surgery for ulcerative colitis: is there a benefit in staging? *Dis Colon Rectum.* 2011, 54(3), S. 306-310.
- [112] **Pinnekamp HJ, Siegmann F.** *Deskriptive Statistik.* 4.Aufl. Oldenbourg : München, 2001. S. 40
- [113] **Podolsky DK.** Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med .* 2002, 347, S. 417-429.
- [114] **Polle SW, Henegouwen Berge van MI, Slors JFM et al.** Total Laparoscopic Restorative Proctocolectomy: Are There Advantages Compared with the open and Hand-Assisted Approaches? *Dis Colon Rectum.* 2008, 51, S. 541-548.
- [115] **Porro BG, Cassinotti A , Ferrara E et al.** Review article: the management of steroid dependency in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007, 26, S. 779-794.
- [116] **Preiß J, Siegmund B.** Biologika bei CED. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 212-216
- [117] **Price AB.** Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease. *J Clin Pathol.* 1978, 31, S. 567-577.
- [118] **Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M et al.** Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007, 13, S. 1135-1140.
- [119] **Reinshagen M.** Klinik des Morbus Crohn. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 68-76
- [120] **Rhodes JM, Campbell BJ.** Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. *TRENDS in Molecular Medicine.* 2002, 8 (1), S. 10-16.

- [121] **Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF.** Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol.* 1983, 14 (11), S. 931-968.
- [122] **Rogler G.** Klassifikationen, Indizes und Aktivitätsbeurteilung. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2.Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 171-173
- [123] **Rogler G.** Kurzdarstellung der Therapieleitlinien zur Colitis Ulcerosa. *Viszeralmedizin .* 2009, 25, S. 187-192.
- [124] **Rubin PH, Friedman S, Harpaz N et al.** Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology.* 1999, 117, S. 1295-1300.
- [125] **Rudolf M, Kuhlisch W.** *Biostatistik-Eine Einführung für Biowissenschaftler.* 1.Aufl. Pearson Studium : München, 2008. S. 26
- [126] **Sachs L.** *Angewandte Statistik.* 11.Aufl. S.157. Springer : Berlin Heidelberg New York, 2004.
- [127] **San Roman AL, Munoz F.** Comorbidity in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2011, 17(22), S. 2723-2733.
- [128] **Schreiber S.** Genetische Ätiologie der CED. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffman JC. *Chronisch entzündlich Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 25-28
- [129] **Schürmann G, Bode M.** Chirurgische Alternativen zum ileoanalen Pouch bei Colitis Ulcerosa. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* 2.Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 350-356
- [130] **Siegel R, DeSantis C, Virgo K et al.** Cancer Treatment and Survivorship Statistics. *CA Cancer J Clin .* 2012, 62, S. 220-241.
- [131] **Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al.:** Toward an integrated clinical, molecular and serological of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005, 19, S. 5-36.

- [132] **Soderholm JD, Olaison G, Peterson KH et al.** Augmented increase in tight junction permeability by luminal stimuli in the non-inflamed ileum of Crohn's disease. *Gut*. 2002, 50, S. 307-313.
- [133] **Söderlund S, Brandt L, Lapidus A et al.** decreasing Time-trends of Colorectal Cancer in a Large Cohort of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2009, 136(5), S. 1561-1567.
- [134] **Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al.** Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002, 56(1), S. 48-54.
- [135] **Sonoda T, Pandey S, Trencheva K et al.** Longterm Complications of Hand-Assisted Versus Laparoscopic Colectomy. *J Am Coll Surg*. 2009, 208, S. 62-66.
- [136] **Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J et al.** Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in a German Twin Cohort: Results of a Nationwide Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2008, 14, S. 968-976.
- [137] **Steed H, Walsh S, Reynolds N.** A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obes Facts*. 2009, 2(6), S. 370-372.
- [138] **Stichtenoth DO.** Pharmakologie der Substanzgruppen. [Hrsg.] Hoffmann JC, Kroesen AJ Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis*. 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 183-197
- [139] **Stolfi C, Pallone F, Monteleone G.** Colorectal Cancer Chemoprävention by Mesalazine and its Derivates. *J Biomed Biotechnol*. 2012, 2012, S. 1-6.
- [140] **Swan NC, Geoghegan MB, O`Donoghue DP et al.** Fulminant Colitis in Inflammatory Bowel Disease. *Dis Colon Rectum*. 1998, 41, S. 1511-1515.
- [141] **Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ et al.** Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006, 25, S. 657-668.
- [142] **Timmer A.** Epidemiologie der CED. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffman JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis*. 2. Aufl. Thieme : Stuttgart, 2009. S. 8-18

- [143] **Trimborn CP.** Sonografie. [Hrsg.] Kroesen AJ, Klump B Hoffmann JC. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen Handbuch für Klinik und Praxis.* Thieme : Stuttgart, 2009. S.165-170
- [144] **Tsuruta M, Hasegawa H, Yoshiyuki I et al.** Hand-assisted Versus Conventional Laparoscopic Restorative Proctocolectomy for Ulcerative Colitis. *Surgical Laparoscopy, Endoscopy & Percutaneous Techniques.* 2009, 19(1), S. 52-56.
- [145] **Turner D, Walsh CM, Steinhart AH et al.** Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007, 5(1), S. 103-110.
- [146] **Weston-Petrides GK, Lovegrove RE, Tilney HS et al.** Comparison of outcomes after restorative proctocolectomy with or without defunctioning ileostomy. *Arch Surg.* 2008, 143(4), S. 406-412.
- [147] **Willis S, Braun J.** Colitis Ulcerosa. [Hrsg.] Siewert JR, Rothmund M Schumpelick V. *Praxis der Viszeralchirurgie Gastroenterologische Chirurgie.* 2. Aufl. Springer : Berlin Heidelberg, 2006. S. 453-463
- [148] **Winther KV, Jess T, Langholz E et al.** Long-Term-risk of Cancer in Ulcerative Colitis: A Population-based Cohort Study From Copenhagen Country. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 2004, 2, S. 1088-1095.
- [149] **World Health Organization Classification of Tumours.** *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System.* Hamilton SR, Aaltonen LA (Eds.). IARC Press : Lyon, 2000.
- [150] **Wu XJ, He XS, Zhou XY et al.** The role of laparoscopic surgery for ulcerative colitis: systematic review with meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2010, 25, S. 949-957.
- [151] **Ziegler A.** Medizinische Biometrie - Skript zur Vorlesung-SS 2012: Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, 2005.
- [152] **Zisman TL, Rubin DT.** Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008, 14 (17), S. 2662-2669.
- [153] **Ziv Y, Church JM, Fazio VW et al.** Effect of systemic steroids on ileal pouch-anal anastomosis in patients with ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 1996, 39(5), S. 504-508.

## Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Medizinischen Klinik I unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. H. Lehnert am UKSH Campus Lübeck angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich auf vielfältige Weise bei meiner Arbeit unterstützten:

- bei Herrn PD Dr. med. J. Büning für die Überlassung des Themas sowie die sehr gute Betreuung und angenehme Zusammenarbeit bei der Anfertigung der Arbeit,
- bei Herrn Prof. Dr. med. K. Fellermann und Prof. Dr. Dr. med. J. K. Habermann für die hilfreichen Ratschläge und Hinweise bei der Bearbeitung des Themas,
- bei den Mitarbeitern der Archive der Klinik für Chirurgie, der Medizinische Klinik I und der Kinderchirurgie des UK-SH Campus Lübeck für die Unterstützung bei der Aktenrecherche,
- bei Frau C. Killaitis für die Hilfe bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Mein Dank gilt nicht zuletzt meiner Familie, die mich während meiner gesamten Ausbildung unterstützten.

## Lebenslauf

### *Persönliche Daten*

Vorname, Name: Martin Sommer  
Geboren am: 23.10.1982  
Geburtsort: Grevesmühlen



### *Studium*

August 2012 – Juli 2013 Praktisches Jahr in der Medizinischen Klinik in Borstel, im Klinikum Links der Weser in Bremen und im DIAKO in Bremen

seit Oktober 2009 Fortsetzung des Studiums an der Universität zu Lübeck

Oktober 2007 – September 2009 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilian-Universität in München

### *Berufserfahrung*

Mai 2007- Oktober 2007 Tätigkeit als Gesundheits- und Krankenpfleger in der Notaufnahme des Kreiskrankenhauses Schongau

April 2004 – April 2007 Ausbildung zum Gesundheits- und Krankenpfleger an der Berufsfachschule für Krankenpflege in Schongau

### *Wehrdienst*

April 2002 – März 2004 Freiwillig länger Dienender bei der Bundeswehr

### *Schulischer Werdegang*

Juli 2002 Allgemeine Hochschulreife am Max-Planck-Gymnasium in Delmenhorst

Bremen, 09.12.2013