

Aus der Allgemein- und Viszeralchirurgie

Klinikum Krefeld

Direktor: Prof. Dr. med. P.R. Verreet

Postoperatives Rezidiv bei Morbus Crohn

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der
Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich - Heine Universität
Düsseldorf

vorgelegt von

I n g o B r a u n

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
gez.: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. med. Patrick R. Verreet

Korreferent: Prof. Dr. med. Thomas Frieling

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|---------------------|--|-----------|
| Vorwort | | 1 |
| Kapitel I: | Einführung in das Krankheitsbild des Morbus Crohn | 2 |
| I. 1. | Historischer Überblick | 2 |
| I. 2. | Definition | 4 |
| I. 3. | Epidemiologie | 5 |
| I. 4. | Ätiologie und Pathogenese | 5 |
| I. 5. | Pathologie | 7 |
| I. 6. | Klinik | 8 |
| I. 7. | Diagnostik | 9 |
| I. 8. | Differentialdiagnosen | 10 |
| I. 9. | Komplikationen | 11 |
| I.10. | Therapie | 13 |
| I.11. | Verlauf und Prognose | 17 |
| Kapitel II: | Ziele der Arbeit | 20 |
| Kapitel III: | Material und Methoden | 21 |
| III.1. | Patienten | 21 |
| III.2. | Material | 21 |
| III.3. | Methoden der Auswertung | 21 |
| III.3.1. | Stammdaten | 22 |
| III.3.2. | Anamnestiche Daten | 22 |
| III.3.2.1. | Krankheitsverlauf | 22 |
| III.3.2.2. | Begleiterkrankungen | 22 |
| III.3.2.3. | Ernährungszustand | 23 |
| III.3.2.4. | Nikotinabusus | 23 |
| III.3.2.5. | Medikamentöse Vorbehandlung | 23 |
| III.3.3. | Befunde | 23 |
| III.3.3.1. | Lokalisation des Morbus Crohn | 23 |
| III.3.3.2. | Präoperative Komplikationen des Morbus Crohn | 24 |
| III.3.3.3. | Labordaten | 24 |
| III.3.4. | Krankenhausliegedauer | 24 |
| III.3.5. | Daten zur operativen Phase | 24 |
| III.3.5.1. | Operationsindikationen | 24 |
| III.3.5.2. | Perforierender versus stenosierender Morbus Crohn | 25 |
| III.3.5.3. | Operationsverfahren | 25 |
| III.3.5.4. | Darmresezierende Eingriffe | 25 |

| | | |
|--------------------|---|-----------|
| III.3.6. | Histologische Bestätigung | 26 |
| III.3.6.1. | Epitheloidzellige Granulome | 26 |
| III.3.6.2. | Resektionsränder | 27 |
| III.3.7. | Postoperativer Krankheitsverlauf | 27 |
| III.3.7.1. | Postoperative Komplikationen | 27 |
| III.3.7.2. | Medikamentöse Nachbehandlung | 27 |
| III.3.7.3. | Exitus | 27 |
| III.3.8. | Mögliche Einflussfaktoren auf das postoperative Rezidiv | 28 |
| Kapitel IV: | Ergebnisse | 29 |
| IV.1. | Patienten | 29 |
| IV.2. | Stammdaten | 29 |
| IV.2.1. | Altersstruktur | 29 |
| IV.2.2. | Geschlechtsverteilung | 30 |
| IV.3. | Anamnestiche Daten | 30 |
| IV.3.1. | Krankheitsverlauf | 30 |
| IV.3.2. | Begleiterkrankungen | 33 |
| IV.3.3. | Ernährungszustand | 34 |
| IV.3.4. | Nikotinabusus | 37 |
| IV.3.5. | Medikamentöse Vorbehandlung | 38 |
| IV.4. | Befunde | 41 |
| IV.4.1. | Lokalisation des Morbus Crohn | 41 |
| IV.4.2. | Präoperative Komplikationen des Morbus Crohn | 42 |
| IV.4.3. | Labordaten | 43 |
| IV.5. | Krankenhausliegedauer | 44 |
| IV.6. | Daten zur operativen Phase | 44 |
| IV.6.1. | Operationsindikation | 44 |
| IV.6.1.1. | Operationsindikationen | 44 |
| IV.6.1.2. | Perforierender versus stenosierender Morbus Crohn | 46 |
| IV.6.2. | Operationsverfahren | 48 |
| IV.6.3. | Darmresezierende Eingriffe | 50 |
| IV.7. | Histologische Bestätigung | 58 |
| IV.7.1. | Epitheloidzellige Granulome | 58 |
| IV.7.2. | Resektionsränder | 59 |
| IV.8. | Postoperativer Krankheitsverlauf | 60 |
| IV.8.1. | Postoperative Komplikationen | 60 |
| IV.8.2. | Medikamentöse Nachbehandlung | 61 |
| IV.8.3. | Exitus | 63 |
| IV.9. | Mögliche Einflussfaktoren auf das postoperative Rezidiv | 64 |
| IV.9.1. | Präsenz epitheloidzelliger Granulome | 64 |
| IV.9.2. | Mikroskopischer Morbus-Crohn-Befall der Resektionsränder | 64 |
| IV.9.3. | Geschlecht der Morbus-Crohn-Patienten | 65 |
| IV.9.4. | Alter bei Erkrankungsbeginn | 65 |
| IV.9.5. | Länge des Intervalls zwischen Diagnose und erster Operation | 66 |
| IV.9.6. | Zigarettenrauchen | 66 |
| IV.9.7. | Präoperative Kortikosteroideinnahme | 67 |
| IV.9.8. | Präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten | 67 |
| IV.9.9. | Körpergewicht (ausgedrückt durch den Body-Mass-Index) | 69 |

| | | |
|----------------------|----------------------|----------------------|
| Kapitel V: | Diskussion | 72 |
| Kapitel VI: | Zusammenfassung | 107 |
| Kapitel VII: | Literaturverzeichnis | 108 |
| Kapitel VIII: | Anhang | 126 |
| | VIII.1. | Patientenanschreiben |
| | VIII.2. | Patientenfragebogen |
| | VIII.3. | Lebenslauf |
| | VIII.4. | Danksagungen |
| | VIII.5. | Abstract |

Vorwort

„All das, was zur Zeit in der Medizin bekannt ist, ist fast nichts im Vergleich zu dem, welches zu entdecken noch verbleibt.“

R. Descartes (1596 – 1650)

Chronische entzündliche Darmerkrankungen werden seit Jahrhunderten immer wieder in der medizinischen Literatur beschrieben. Auch wenn man davon ausgehen kann, dass der Morbus Crohn als Krankheitsbild schon sehr viel früher als in den 30er Jahren des 20. Jahrhunderts existierte, schenkte man ihm doch erst nach Erscheinen des Meilensteinartikels „Regional Ileitis - A pathologic and clinical entity“ 1932 die gebührende Beachtung. Das Interesse an dieser enigmatischen Krankheit hat in den letzten Jahrzehnten, nicht zuletzt aufgrund der stetig ansteigenden Inzidenzraten, kontinuierlich zugenommen.

In vielen Bereichen wurde und wird weiterhin sehr viel Arbeit geleistet; doch so wesentliche Erkenntnisse über die Erkrankung wie die Ätiologie oder Pathogenese verbleiben letztendlich noch immer ungeklärt.

In Ermangelung einer kausalen Therapie muss man somit auf eine symptomatische Medikamententherapie, und bei Auftreten schwerwiegender Komplikationen oder therapie-refraktärer Verläufe, auf chirurgische Massnahmen zurückgreifen.

Ein sehr grosser Prozentsatz der Morbus-Crohn-Patienten muss sich im Laufe der Erkrankung, nach 15 Jahren bis zu 94 % (195), mindestens einmal einer operativen Therapie, meist sogar einem darmresezierenden chirurgischen Eingriff unterziehen.

Bringt ein radikales operatives Vorgehen mit vollständiger Entfernung des Dickdarmes bei der Colitis ulcerosa die Heilung, so ist das beim Morbus Crohn schon aufgrund des panenterischen Befallsmusters in der Regel nicht zu erwarten.

Demgegenüber stehen vielmehr sehr hohe postoperative Rezidivraten. Diesbezüglich sind eine Reihe von Faktoren untersucht worden, die in unterschiedlicher Weise einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf haben sollen; doch auch hier liegen weitestgehend noch keine befriedigenden Ergebnisse vor.

Somit ist, wie in so vielen anderen Bereichen der Medizin auch, beim Morbus Crohn durch jahrzehntelange Forschung einiges bekannt geworden, doch es bleibt noch immer vieles, teilweise entscheidendes, zu entdecken.

Kapitel I

Einführung in das Krankheitsbild des Morbus Crohn

I. 1. Historischer Überblick

Es besteht heutzutage wenig Zweifel, dass der Morbus Crohn schon vor seiner ausführlichen Beschreibung 1932 existierte. Aber war es wirklich eine neue Erkrankung? Auf der einen Seite kann man kaum glauben, dass die Pathologen im 19. Jahrhundert dieses bemerkenswerte pathologische Erscheinungsbild übersahen oder mit der ihnen wohlbekannten Tuberkulose verwechselten. Auf der anderen Seite stehen Fallbeschreibungen, die teilweise sehr weit zurückführen, uns jedoch an das Erscheinungsbild des Morbus Crohn aus heutiger Sicht zumindest stark erinnern (13, 15, 52, 97).

Die exakte Erstbeschreibung des Krankheitsbildes, welches uns heute als Morbus Crohn geläufig ist, wird sich wahrscheinlich nie mit Sicherheit feststellen lassen. Eine Mitbeteiligung des terminalen Ileums im Rahmen anderer Erkrankungen, wie der Tuberkulose, einer durch Yersinien hervorgerufenen Enterokolitis oder eines Lymphoms, wäre möglich gewesen, und die üblichen Symptome eines Morbus Crohn wie Durchfälle, Bauchschmerzen und Gewichtsverlust sind ebenfalls bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen, vor allem infektiöse Enteritiden zu finden. Diese Erkrankungen sind erst durch moderne diagnostische Hilfsmittel zu unterscheiden und auszuschließen (15, 141).

Erste Beschreibungen von Krankheitsbildern, welche aus heutiger Sicht gut mit einem Morbus Crohn in Einklang zu bringen wären, sind viele Jahrhunderte zurückdatiert. Derartige Fälle werden bereits durch Hippokrates (um 460 bis 380/370 v.Chr.) und Soranos von Ephesos (98 bis 138 n.Chr.) überliefert. Auch Aretaios von Kappadokien (um 150 n.Chr.) erkannte eine Anzahl verschiedener, nicht ansteckender Durchfallerkrankungen mit Entzündungen des Dickdarmes (15, 97, 141).

Der Leibarzt von Louis dem XIII. beschrieb eine nicht-spezifische Enteritis, und Morgagni schildert 1769 einen Fall, bei dem ein Morbus Crohn ein hervorragender differentialdiagnostischer Kandidat gewesen wäre (15, 52, 97).

In den letzten beiden Jahrhunderten tauchten eine Vielzahl sehr wahrscheinlicher Crohn-Fälle unter den verschiedensten Synonymen in der medizinischen Literatur auf. Beschreibungen stammen von Combe und Saunders 1813, Abercrombie 1828, Wilks und Moxon 1859, Moore 1882, Lesniowski 1903, Wilmanns 1905, Moynihan 1907, Robson 1908, Braun 1909, Schmidt 1911 oder Goto 1911, um nur einige zu nennen (15, 52, 63, 97, 141, 200).

Bei den Fallbeschreibungen von Sir Kennedy Dalziel 1913 handelte es sich mit größter Sicherheit um 9 Patienten, die an einem Morbus Crohn litten. Die Merkmale des Syndroms werden, auch aus heutiger Sicht, sehr zutreffend geschildert. Schon Dalziel war darauf bedacht, einen tuberkulösen Befall des Darmes sorgfältig auszuschließen. Sein Patientengut enthielt sogar verschiedene Befallsmuster des gesamten Dünn- und Dickdarmes. Dalziel sprach von einer schlechten Prognose der Erkrankung, wobei nur die Operation bei limitiertem Befall eine Besserung bringen konnte, und empfahl hierfür die radikale Resektion der betroffenen Darmabschnitte (13, 15, 37, 52, 63, 97, 116, 141, 200).

In den folgenden Jahren tauchten eine Vielzahl von Veröffentlichungen zu Crohn-ähnlichen Veränderungen auf - in den USA und Europa wurden entzündliche Darmtumoren, welche Malignität nachahmten, beschrieben, wobei alle gut auf eine Resektion ansprachen. Diese Veränderungen wurden an den verschiedensten Lokalisationen des Magen-Darm-Traktes gefunden. Stellvertretend sind Lawen 1914, Tietze 1920, Frohlick 1922, Horsley 1925, Cabot

1926, Markiewitz, Razzaboni 1927, Fischer 1931 oder Nuboer 1932 als Autoren zu nennen (15, 97, 141).

Im Mount Sinai Hospital wurden seit Öffnung der Pforten im Jahre 1855 immer wieder Fälle beschrieben, bei denen nachträglich die Diagnose Morbus Crohn infrage käme (13).

Moschowitz und Wilensky vom Mount Sinai Hospital vermittelten bereits 1923 eine umfassende Übersicht über nicht-spezifische Granulome des Darmes (15, 36, 52, 97, 116, 141, 196, 200).

Auch Burrill B. Crohn, Leon Ginzburg und Gordon D. Oppenheimer, die Verfasser des Meilenstein-Artikels „Regional Ileitis – A pathologic and clinical entity“ (36), arbeiteten alle im Mount Sinai Hospital in New York (15, 63, 181).

Leon Ginzburgs Interesse an entzündlichen granulomatösen Darmerkrankungen begann im Jahre 1925, als er Assistent der chirurgischen Abteilung wurde. Über die Jahre tauchte eine Vielzahl der verschiedensten Veränderungen auf, die tiefgründigerer Nachforschung bedurften. Seit 1928 arbeitete er deshalb mit Gordon D. Oppenheimer, welcher damals seine Assistenz in der Pathologie absolvierte, zusammen. Mittels einer retrospektiven Studie wurden 12 der 14 später vorgestellten Patienten zusammengetragen und hinsichtlich ihrer Pathologie und ihrem klinischen Erscheinungsbild studiert. Burrill B. Crohn stellte 1930 zwei ähnliche Fälle vor, welche ebenfalls operiert werden mußten. Man vereinte sich daraufhin – die uns wohlbekannte Forschungsgruppe war geboren (63, 92, 97, 181).

Im Mai 1932 stellte Crohn einen Vortrag mit dem Titel „Terminal ileitis“ auf dem jährlichen Treffen der American Medical Association in New Orleans vor. Barges berichtete daraufhin von verschiedenen Fällen dieser Art, welche bei ihm in der Mayo Clinic operiert worden waren. Er war jedoch mit der Bezeichnung der Erkrankung nicht einverstanden, da sie noch an anderen Stellen des Verdauungstraktes vorkäme. So wurde das Syndrom in „Regional ileitis“ umbenannt und als wissenschaftliche Abhandlung im Oktober 1932 im JAMA veröffentlicht (13, 36, 52, 63, 139, 141, 181, 200). Obwohl dieser klassische Artikel wohl nicht die Erstbeschreibung des Krankheitsbildes liefert, kennzeichnet er doch den Wendepunkt in der Geschichte des Morbus Crohn, welcher seitdem eine eigenständige klinische Entität darstellt. Die sorgfältigen klinisch-pathologischen Studien läuteten den Beginn eines modernen Krankheitsverständnisses ein: klinische Befunde, Komplikationen, Röntgenbefunde, Differentialdiagnosen und therapeutische Ansätze wurden gewissenhaft dargestellt (15, 36, 92, 163, 171, 181).

Eine medikamentöse Therapie war nur sehr begrenzt möglich und wurde als rein palliativ angesehen. Das Management verblieb in chirurgischer Hand - und sollte dies auch noch recht lange bleiben. Im Allgemeinen wurde von Dr. A. A. Berg, dem leitenden Chirurgen, welcher alle 14 Fälle operiert hatte, zur „Heilung“ eine Resektion der betroffenen Darmabschnitte empfohlen (13, 15, 36, 52, 63, 101).

Auch damals kam es bei einem der Patienten ein Jahr nach der Operation zu einem Rezidiv, welches aber auf eine zu geringe Radikalität der Resektion zurückgeführt wurde – von vielen Chirurgen in den frühen Jahren wurde, teilweise noch bis in die jüngste Vergangenheit, eine aggressive, radikale Resektion mit Einhaltung von Sicherheitsabständen gefordert (36, 68, 156, 226).

Das Auftreten multipler Fistelbildungen im Rahmen des Morbus Crohn wurde von Crohn, Ginzburg und Oppenheimer bereits 1932 beschrieben. Bissel berichtete 1934 erstmals über die Assoziation von perianalen Fisteln mit der Erkrankung (13, 36, 116).

In den folgenden Jahren erschien eine Vielzahl von Fallbeschreibungen - es wurden Mitbeteiligungen des gesamten Dünndarms, des Magens und des Ösophagus geschildert (97, 116).

1939 wurde von Colp, Ginzburg und Sussmann ein abgestuftes zweizeitiges chirurgisches Vorgehen vorgestellt, welches einen Bypass zwischen Ileum und Transversum vor einer Resektion als zweiten Schritt vorsah (Berg oder Mount Sinai Operation). Bis in die 50er Jahre war das chirurgische Vorgehen (Bypass vs. Einzeitige Resektion) jedoch umstritten (52, 68).

Die nächste historische Phase hin zur Entwicklung des kompletten Krankheitsbild war die Anerkennung einer granulomatösen Kolitisform als Teil des Morbus Crohn, welche von der Colitis ulcerosa abgegrenzt werden mußte (15, 116). Fortschritte in dieser Richtung wurden von Rappaport 1951, Wells 1952 sowie Warren und Sommers 1954 gemacht. 1955 machte Brooke 2 Feststellungen, welche die bis dahin geltende Definition der regionalen Enteritis revolutionierten. Er stellte fest, dass die Erkrankung nicht auf den Dünndarm beschränkt war und erkannte, dass ein Dickdarbefall im Rahmen eines Morbus Crohn von einer Colitis ulcerosa getrennt werden müsse. Endgültig wurde dies 1959 von Morson und Lockhart-Mummery herausgestellt – erst im Jahre 1966 erkannte auch Crohn selber die Kolitis als Manifestationsform an (15, 141, 52, 92, 116, 141, 110, 122, 200).

In den 50er Jahren wurde das Bypass-Verfahren wegen zahlreicher Komplikationen als Routineoperation verlassen und durch die Darmresektion als Methode der Wahl für die überwiegende Mehrheit der Patienten abgelöst – so wurde auch Präsident Eisenhower, als dieser 1956 wegen seines Crohn-Leidens operiert werden musste, mittels Resektion und kontinuierliche Ileotransversostomie versorgt (18, 52, 46, 48, 68, 139, 154, 156, 218).

Seit den Anfängen der Crohn-Chirurgie haben Verbesserungen der Anästhesieverfahren und des prä-, peri- und postoperativen Patientenmanagements, vor allem hinsichtlich des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes, suffizienter Ernährungstherapien, effektiver Antibiosen und thrombembolischer Prophylaxen, entscheidend zur Sicherheit der modernen Darmchirurgie respektive postoperativer Komplikationsraten und Mortalität beigetragen (52, 139, 199, 205).

Frühe medikamentöse Therapieansätze beschränkten sich auf verschiedene Sulfonamide, von denen sich Sulfasalazin im Laufe der Zeit am besten bewährte. Auf dieser Grundlage wurden in den 90er Jahren 5-Aminosalizylsäurepräparate verschiedener Galenik entwickelt. Entscheidende Verbesserungen konnten Anfang der 60er Jahre, mit Eingliederung der Kortikosteroide in das medikamentöse Therapieregime, erreicht werden. Ende der 60er wurden dann Azathioprin und 6-Mercaptopurin in die Behandlung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen eingeführt, später folgten Methotrexat und Cyclosporin. 1975 wurde Metronidazol in das Behandlungskonzept des Morbus Crohn eingegliedert (101, 179, 192).

Diese historischen Eckdaten vermitteln auch ein Verständnis, warum über die Benennung der Erkrankung nach Burrill B. Crohn soviel gestritten wurde. So war es zum einen der glückliche Umstand, dass er als erster der 3 in alphabetischer Reihenfolge aufgelisteten Koautoren genannt wurde. Zum anderen wollte Dr. Berg damals nicht auf einer Veröffentlichung erscheinen, die er nicht selbst verfaßt hatte. Die Verwendung der Bezeichnung „Morbus Crohn“ für die Ileitis regionalis ist auf den englischen Chirurgen Brooke zurückzuführen, der damit 1959 das weit ausgedehntere Befallsmuster der Erkrankung unterstreichen wollte (15, 63, 92, 97, 116, 141, 200).

I. 2. Definition

Der Morbus Crohn ist eine chronische, in Schüben verlaufende, segmentär-diskontinuierliche, fissurale, ulzeröse, granulomatöse, fibrosierende, transmurale Entzündung des gesamten Magen-Darm-Kanals mit einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes und Beteiligung der regionären Lymphknoten (23, 97, 218, 223).

I. 3. Epidemiologie

Die Inzidenzraten des Morbus Crohn sind seit seiner Entdeckung weltweit um das 5 bis 10fache angestiegen. Teilweise scheint sich seit den 80er Jahren eine Plateaubildung abzuzeichnen. Die geografische Inzidenzverteilung weist ein deutliches Nord – Süd – Gefälle auf, wobei südliche Länder in den letzten Jahren aufholen. In den wirtschaftlich entwickelten Staaten Nordamerikas und Westeuropas liegen die Inzidenzraten bei 4 bis 11, in Kanada sogar bei bis zu 14,6 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr. In südlicheren Gebieten werden 0,3 bis 3 neue Krankheitsfälle pro 100.000 Einwohner pro Jahr gefunden. In Asien und Südamerika beziehungsweise generell in Entwicklungsländern findet man die niedrigsten Inzidenzen (6, 10, 14, 21-24, 57, 60, 73, 108, 109, 112, 115, 117, 119, 126, 128, 146, 148, 150, 152, 155, 159, 173, 174, 180, 201, 211, 214, 223).

Die Prävalenz des Morbus Crohn ist ebenfalls ansteigend, und wird heutzutage für westliche Industrienationen mit durchschnittlich 55 Morbus-Crohn-Erkrankungen pro 100.000 Einwohner angegeben, wobei in Nordamerika Werte bis zu 199 Krankheitsfälle pro 100.000 Einwohner dokumentiert wurden. Häufigkeitsgipfel sind in den Altersgruppen der 30 bis 49 jährigen zu finden (21, 22, 57, 73, 126, 128, 155, 173, 191, 210, 211, 223).

Der Morbus Crohn zeigt hinsichtlich seines Erkrankungsbeginnes oftmals ein bimodales Verteilungsmuster. Ein deutlicher Gipfel ist in der Altersgruppe der 15 bis 30 jährigen, ein kleinerer teilweise unter 60 bis 80 jährigen Personen zu finden. Ein Anstieg des durchschnittlichen Alters bei Erkrankungsbeginn in den letzten Jahren auf etwa 32 Jahre, ist auf einen prozentualen Anstieg von Patienten über 60 Jahre zurückzuführen (6, 10, 21, 23, 24, 57, 60, 73, 84, 109, 115, 147, 157, 214, 223, 227).

Obwohl der Morbus Crohn am häufigsten bei Erwachsenen gefunden wird, beginnen doch 6 bis 15 % der Erkrankungen im Kindesalter. Hinsichtlich klinischer Präsentation, Krankheitsverlauf und Prognose bestehen keine Differenzen zum Morbus Crohn mit Beginn im Erwachsenenalter (17, 108, 119).

Weltweit wird bezüglich der Geschlechtsverteilung ein Überwiegen der weiblichen Patienten beschrieben, wobei das Frauen-zu-Männer-Verhältnis zwischen 1,1 bis 1,8 zu 1 schwankt (6, 20, 23, 57, 223).

I. 4. Ätiologie und Pathogenese

„Ich kann es nur bedauern, dass die Ätiologie dieser Erkrankung in Dunkelheit verbleibt, jedoch bin ich zuversichtlich, dass weitere Ergründung diese Widerstände schon bald forträumen wird.“

T. K. Dalziel 1913 (37)

Da seit den Untersuchungen von Dalziel nun schon fast 90 Jahre vergangen sind, wäre er sicherlich enttäuscht, wenn er wüsste, dass trotz aller Bemühungen bis heute erst wenig Licht in die Ätiologie des Morbus Crohn gedungen ist (6, 12, 21, 87, 123, 141, 151, 162, 176, 181, 200, 223, 227, 243).

Teilweise wird von einem gemeinsamen Risikofaktor für die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (IBD) Colitis ulcerosa (UC) und Morbus Crohn (CD) ausgegangen. Dabei sei zumindest ein zusätzlicher Risikofaktor für die Ausbildung einer Crohn-Erkrankung nötig (38, 223).

Erhöhte Inzidenzraten in bestimmten ethnischen Gruppen wie den Askenasim-Juden oder gehäuftes familiäres Auftreten der Erkrankung weisen auf eine bedeutende Rolle genetischer

Faktoren in der Ätiologie hin, obwohl der Morbus Crohn keine klassische Erbkrankheit ist. Unterstützt wird dies durch Beobachtungen identischer HLA-Haplotypen oder Erkrankungsmuster unter Verwandten ersten Grades und Funden von Genloci auf den Chromosomen 1, 3, 4, 6, 7, 10, 12 sowie vor allem 16 (IBD1), welche mit einer gewissen Erkrankungsdisposition einhergehen sollen. Das Phänomen, dass Kinder Crohn-erkrankter Eltern oftmals einen wesentlich früheren Erkrankungsbeginn als diese zeigen, lässt auch an biologische Mechanismen wie genetische Antizipation denken. Zur Zeit scheint das Vorhandensein eines Verwandten, vor allem ersten Grades, welcher an einem Morbus Crohn leidet, der höchste unabhängige Risikofaktor (bis zu 35-faches Risiko) dafür zu sein, ebenfalls hieran zu erkranken (6, 21, 41, 58, 60, 66, 71, 83, 93, 97, 112, 132, 152, 155, 172, 200, 223).

Andererseits lassen die oben beschriebenen geografischen Trends, die über die Jahre rapide und kontinuierlich gestiegene Inzidenz des Morbus Crohn oder das gehäufte Auftreten in urbanen Bevölkerungsgruppen und unter Angehörigen höherer sozioökonomischer Klassen auf wichtige, bis jetzt unidentifizierte Umwelteinflüsse schließen (6, 21, 23, 35, 41, 57, 102, 117, 146-148, 152, 155, 172, 223). Als Risikofaktoren, welche mit einem gesteigerten Auftreten eines Morbus Crohn einhergehen, werden, teilweise kontrovers, Zigarettenkonsum, der Gebrauch oraler Kontrazeptiva, fehlende Brustfütterung in der Kindheit, verschiedene Ernährungsgewohnheiten wie Zucker- oder Fettkonsum, ein niedriger häuslicher Hygienestatus, Erkrankungen in frühen Lebensphasen und nicht zuletzt Infektionen mit verschiedenen Mikroorganismen wie Masern oder Mykobakterien bzw. unbekanntem übertragbaren Agenzien diskutiert (6, 17, 23, 24, 35, 40, 41, 60, 73, 83, 88, 93, 97, 102, 112, 114, 127, 128, 146-148, 152, 155, 162, 172, 175, 176, 196, 200, 209, 210, 223, 228).

Über eine Veränderung der Lebensgewohnheiten („modern life-style“) insbesondere einen Wandel der Ernährungsmuster, während des letzten Jahrhunderts „aktiviert“, könnten solche Faktoren beispielsweise eine Veränderung der Darmflora (Anstieg von Bakteroides spp. und Verminderung von Laktobazillus spp. und Bifidusbakterien) oder Beeinträchtigung der Neutrophilen-Funktion bewirkt haben (102, 176).

Eine normale, ausgewogene Abwehrlage im Bereich der Darmmukosa, welche auf diverse Antigenen des Darminhaltes abzielt, ist das Resultat einer aktiven, sehr fein abgestimmten Regulation ganz unterschiedlicher Immunozyten mittels einer Vielzahl von Entzündungsmediatoren. Beim Morbus Crohn ist diese sehr empfindliche Homöostase in Richtung eines unkontrollierten, chronischen Entzündungsgeschehen verschoben, dessen unumkehrbare Kaskade schließlich zur entzündlichen Destruktion führt. Eine herausragende Bedeutung innerhalb der Vielzahl beim Morbus Crohn vorgefundener immunologischer Abnormitäten soll hierbei einer andauernden Überstimulation von CD4+ T-Helferzellen (TH1-Zellen) mit konsekutiver Cytokinproduktion, insbesondere des Tumornekrosefaktors α (TNF- α), zukommen. (42, 46, 73, 83, 93, 94, 102, 106, 152, 187, 196, 223). Eine ursächliche Beteiligung von Histokompatibilitätsgenen (HLA) der Klasse II, welche immunregulatorische Eigenschaften besitzen, wird hierbei vermutet – einige HLA-Allele wurden bereits mit anderen Autoimmunerkrankungen assoziiert (71, 187).

Neuere Studien gehen von einer Schlüsselrolle des Knochenmarks insbesondere der neutrophilen Granulozyten, welche bereits am Anfang der langen Kaskade von Abwehrmechanismen der Mukosa eingreifen, in der Crohn-Genese aus. Sie werden durch Ergebnisse nach Knochenmarks- und Darmtransplantationen, Crohn-assoziierte genetische Syndrome, Untersuchungen der Neutrophilen-Funktion bei Crohn-Patienten und Parallelen zur Parodontitis gestützt (102).

Eine andere Theorie geht von einer primären, angeborenen, segmentalen oder generalisierten hämolymphatischen Störung im Mesenterium aus, bei der entzündliche Veränderungen der Darmwand selbst erst sekundär, durch Umwelteinflüsse (wie etwa „Rauchen“) beeinflusst, aufgrund einer Stase und Superinfektion, zustande kommen (40, 41, 200, 209).

Vielfach wird heute von einer multifaktoriellen, poligenen Erkrankung mit genetischer Heterogenität ausgegangen, bei der unterschiedliche Erkrankungsmuster durch genetische und Umgebungseinflüsse determiniert werden. Exogene Noxen könnten in einem genetisch empfänglichen Organismus mittels dessen veränderter Immunantwort das mannigfaltige Bild der Crohnschen Erkrankung erzeugen (58, 83, 102, 141, 147, 152, 223).

Auch die dem postoperativen Rezidiv zugrunde liegende Pathophysiologie und die Gründe für eine Lokalisation im neoterminalen Ileum bleiben bis heute weitgehend unverstanden. Ähnliche Pathomechanismen, wie sie für die initiale Manifestation vermutet werden, sind jedoch auch für das Anastomosenrezidiv des Morbus Crohn denkbar (1, 16, 149, 226).

Einige Studien lassen bezüglich der Rezidivätiologie und Pathogenese auf eine wichtige Rolle der Darmkontinuität und des ileokolischen Fäkal(rück)flusses schließen. Vor allem der Ileozökalklappe scheint hierbei eine wichtige Rolle als mechanische und physiologische Barriere zuteil zu werden, da sie eine Überwucherung des Dünndarms mit Bakterien der Kolonflora und konsekutive Permeabilitätssteigerung verhindert, und ausserdem regulierend in die Darmmotilität eingreifen soll (1, 14, 25, 27, 28, 44, 45, 93, 106, 170, 187, 189, 217, 218, 235, 237). Die Tatsache, dass die Anastomosenregion die Prädilektionsstelle für das postoperative Rezidiv darstellt, wird auf Beeinträchtigungen der intestinalen Barrierefunktion, Mikrozirkulationsstörungen oder eine relative Anastomosenobstruktion mit konsekutiver Stase zurückgeführt. Weiterhin sind dem (neo)terminalen Ileum einige Besonderheiten wie große Ansammlungen lymphatischen Gewebes, der direkte Kontakt zum Kolon und die damit verbundene Exponierung gegenüber zurückfließendem Dickdarminhalt zueigen (16, 40, 149, 187, 193, 226, 235, 237, 238). Als Auslöser und konstanter Entzündungsstimulus kämen luminale Faktoren wie Bakterien sowie deren Toxine und Abbauprodukte oder Nahrungsbestandteile in Betracht - spezifischen Antigene oder Toxine konnten im Darminhalt jedoch noch nicht gefunden werden. Ein nicht angemessen regulierter akuter inflammatorischer Prozess, beruhend auf einem immunologischen Defekt, könnte daraufhin, durch Entzündungsmediatoren des Arachidonsäuremetabolismus oder Cytokine wie TNF α getriggert, zu einem erneuten endoskopisch sichtbaren Aufflammen des Morbus Crohn (endoskopisches Rezidiv) führen. Eine chronische Progression dieser Läsionen kann dann erneute Beschwerden des Patienten (klinisches Rezidiv) bedingen und gegebenenfalls eine Reoperation (chirurgisches Rezidiv) erfordern (16, 17, 28, 45, 93, 106, 152, 177, 178, 187, 217, 218, 235, 237). Überraschenderweise kam es sogar in Transplantaten einiger dünnarmtransplantierten Patienten zu einem Crohn-Rezidiv (207).

Das postoperative Rezidiv ist letztendlich die makroskopische Remanifestation eines Entzündungsprozesses aufgrund einer fortbestehenden, mit Frühveränderungen einhergehenden Schleimhautschädigung, deren Chronizität durch eine Resektion nicht durchbrochen werden kann (16).

I. 5. Pathologie

Obwohl der Morbus Crohn jede Stelle des Gastrointestinaltraktes vom Mund bis zum Anus befallen kann, kommt er doch am häufigsten in den unteren Abschnitten des Dünndarms, vor allem im terminalen Ileum, und im Dickdarm vor. Die meisten Patienten weisen ein ileokolisches Befallsmuster auf (41 bis 51%), seltener findet man eine ausschließliche Dickdarm- (13 bis 30%) oder eine alleinige Dünndarmbeteiligung (29 bis 36%). Bei bis zu 40 % der Patienten kann eine anorektale Manifestation des Morbus Crohn erwartet werden. Ein gastroduodenaler Befall ist selten und wird mit 0,5 bis 4 % angegeben (6, 16, 48, 51, 53, 54, 68, 81, 96, 106, 110, 121, 135, 137, 152, 163, 164, 169, 171, 201, 215, 216, 221, 223, 243).

Im Unterschied zur Colitis ulcerosa findet man beim Morbus Crohn eine segmentale, diskontinuierliche Entzündung; die erkrankten Darmabschnitte sind häufig räumlich voneinander getrennt und recht scharf begrenzt (sogenannte skip lesions). Zwischen erkrankten und gesunden Darmanteilen findet man eine Übergangszone – sie wird heutzutage für die Festlegung der Resektionsgrenzen verwendet. Die kumulative Wahrscheinlichkeit der Progression einer anfänglich diskontinuierlich betonten Crohn-Kolitis zu einer Pankolitis beträgt nach 15 Jahren jedoch etwa 80 % (36, 43, 46, 53, 68, 73, 97, 162, 186, 223, 243).

Der chronische Entzündungsprozess zeigt einen dynamischen Verlauf. Der Morbus Crohn beginnt mit der Ausbildung kleinerer und größerer Erosionen und Ulzerationen, Kryptenabszesse sowie einer Hyperplasie des lymphatischen Gewebes.

Im weiteren Verlauf alternieren größere, landkartenartige, scharf begrenzte Ulzerationen sowie fissurale Gewebsdefekte mit intakter, ödematös verdickter Schleimhaut. Insgesamt wird so der Eindruck eines „Pflastersteinreliefs“ erweckt.

Die Entzündung greift auf immer tiefere Wandschichten über; es kann zu Abszedierungen, Fistelbildungen und Perforationen kommen.

Späte Stadien sind vor allem durch eine zunehmende Fibrosierung und narbige Schrumpfungen der Darmwand charakterisiert, wodurch die typischen segmentalen Stenosierungen, aber auch langstreckigere „Gartenschlauchdärme“ bedingt sind (9, 36, 37, 43, 46, 53, 60, 97, 135, 162, 184, 186, 223, 243).

In histologischen Präparaten fällt, neben den bereits makroskopisch erkennbaren Veränderungen, die transmurale, disproportionierte Entzündungsausbreitung innerhalb der gesamten Darmwand, unter Mitbeteiligung regionärer Lymphknoten, auf (36, 60, 68, 73, 97, 177, 184, 220, 243). Nicht-verkäsende Epitheloidzellgranulome im Bereich der Darmwand oder in den regionären Lymphknoten sind das einzige sichere Kriterium für die Diagnose eines Morbus Crohn – sie sind jedoch nur in bis zu 70% der Operationspräparate und nur in 20 bis 30 % der Biopsien anzutreffen (36, 37, 121, 135, 162, 177, 184, 207, 223, 226, 227).

Die neu entstandenen Läsionen, welche bei einem postoperativen Rezidiv des Morbus Crohn zu finden sind, entsprechen mehr oder weniger denen im nicht-operierten Verdauungstrakt von Crohn-Patienten. Bei einem großen Teil der resezierten Patienten zeigen sich schon früh, vor allem proximal der Anastomose, Rötungen und kleine aphthöse Ulzerationen. Im weiteren Verlauf kommt es oftmals zu einer kontinuierlichen Progression der Läsionen; es entwickeln sich rigide Stenosierungen der Anastomose und andere Spätfolgen des chronischen Entzündungsprozesses – es findet quasi eine Wiederholung der natürlichen Evolution des Morbus Crohn vom Anfang bis zum Ende statt (85, 138, 177, 178, 187, 207, 217, 218).

I. 6. Klinik

Der Morbus Crohn präsentiert sich zu Erkrankungsbeginn klassischerweise mit subtilen, uncharakteristischen Beschwerden wie dumpfen, krampfartigen Unterbauchschmerzen, schleimigen, teilweise blutigen Diarrhöen, leichtem Fieber und Allgemeinsymptomen wie Abgeschlagenheit, Gewichtsverlust oder leichtgradiger Anämie. Verzögerungen des Körperwachstums und der pubertären Entwicklung können bei Kindern das einzig auffällige Merkmal darstellen (17, 18, 23, 36, 37, 48, 60, 73, 97, 108, 162, 163, 174, 191, 212, 214, 221-223, 243).

Die Symptomatik des Morbus-Crohn-Patienten ist entscheidend von der Lokalisation der Erkrankung abhängig – bei Beteiligung des Magens kann er sich wie ein Ulkus oder eine Gastritis präsentieren; ist der Dünndarm betroffen, überwiegen meist Bauchkrämpfe, Übelkeit, Diarrhö, Malabsorption und Gewichtsverlust; ein Dickdarbefall geht eher mit abdominellen Schmerzen, Änderungen der Stuhlgewohnheiten und blutigen Stühlen einher (73, 135, 221, 223).

Bei bis zu 35 % der Patienten finden sich schon bei Erkrankungsbeginn extraintestinale Manifestationen – teilweise auch als einziger Anhaltspunkt (10, 23, 73, 223).

Laborchemisch können auffällige Entzündungsparameter wie eine Leukozytose, erhöhte Werte für das C-reaktive Protein (CRP) oder eine gesteigerte Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) vorkommen. Bei Vorliegen einer Anämie findet man zusätzlich erniedrigte Hämoglobin- (Hb) und Hämatokrit-Werte (Hkt) (36, 73, 191).

Bei der klinischen Untersuchung, vor allem bei fortgeschrittenen Prozessen, können druckschmerzhaft Resistenzen, perianale Abszesse, diverse Fistelbildungen (Erstsymptome bei 8-16% der Patienten, 20 bis 60 % im Erkrankungsverlauf) oder die Peristaltik sichtbarer, prästenotisch erweiterter Darmschlingen auffallen (9, 36, 37, 51, 73, 191, 212, 222).

Ist ein Darmabschnitt im Verlauf des Morbus Crohn so weit stenotisiert, dass ein Subileus oder gar Ileus resultiert, klagen die Patienten über heftige kolikartige Bauchkrämpfe, Borborygmen, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation (36, 37, 191, 221).

Der fulminante Verlauf einer Kolitis ist durch klinische Symptome wie Abdominalkoliken, Abwehrspannung und blutige Diarrhö, einhergehend mit Dehydratation, Anämie, Fieber und Tachykardie, gekennzeichnet (51).

Aufgrund unterschiedlichen klinischen Verhaltens wird der Morbus Crohn teilweise in 3 Subtypen unterteilt: einen aggressiveren perforierenden Typ, einen indolenteren stenosierenden Typ und einen inflammatorischen Typ (1, 2, 13, 14, 61, 67, 106, 142, 201, 239). Dieser klinischen Heterogenität soll auch die Wiener Klassifikation gerecht werden, welche die Morbus-Crohn-Patienten durch Alterskriterien, unterschiedliche Befallsmuster und Erkrankungsverhalten in 24 Subgruppen unterteilt (61).

Das postoperative Rezidiv macht anfänglich keine Beschwerden. Nach „kurativer“ Resektion treten erneute Symptome meist erst mit langsam zunehmender Intensität, nach mehrjähriger Beschwerdefreiheit durch fibrotische Stenosen eines fortgeschrittenen Ileumrezidivs auf (46, 78, 187, 207).

I. 7. Diagnostik

Für das Management des Morbus Crohn ist es wichtig, die genaue Erkrankungslokalisierung, den Schweregrad und das Vorhandensein von Komplikationen richtig einzuschätzen, da unterschiedliche Konstellationen das weitere therapeutische Vorgehen teilweise entscheidend beeinflussen (73, 191).

Die Erkrankung beginnt oftmals schleichend oder unspezifisch, so dass der Zeitraum bis zur Diagnosestellung eines Morbus Crohn recht lang sein kann. Erschwerend kommt die grosse Variabilität des Erscheinungsbildes hinsichtlich des Befallsmusters und Schweregrades hinzu (6, 73, 135). Die Diagnose eines Morbus Crohn ergibt sich interdisziplinär aus einer Kombination anamnestischer, klinischer, labordiagnostischer, radiologischer sowie endoskopischer Kriterien bei einem Patienten und wird histologisch gesichert - einen diagnostischen „Goldstandard“ gibt es bislang nicht (10, 17, 20, 51, 60, 73, 108, 135, 163, 174, 191, 202).

Für die Diagnose und Bestimmung der Ausdehnung der Erkrankung sind bildgebende Verfahren (Sonographie und Endosonographie, Computertomographie, MRT, radiologische Kontrastmitteluntersuchungen des Dünndarms wie das Enteroklysma nach Sellink oder Barium- bzw. Gastrografinkontrasteinläufe des Kolon) und die Endoskopie (mit und ohne Biopsie) von Bedeutung (30, 43, 46, 51, 60, 73, 82, 119, 121, 135, 163, 191, 201, 202, 220, 223).

Die histologische Sicherung der Diagnose erfolgt mittels tiefer Biopsien oder anhand von Operationspräparaten (60, 121, 135, 161, 163, 174, 223).

Der Aktivitätsgrad des Morbus Crohn kann primär anhand der klinischen Symptomatik und Laborwerte (BSG, CRP, Hb/Hkt, Thrombozyten, Leukozyten) bestimmt werden. Als Instrument eignet sich hierbei der Crohn's Disease Activity Index nach Best, der eine Auswahl klinischer und labordiagnostischer Parameter berücksichtigt. Von einer Remissionsphase spricht man im allgemeinen ab einem CDAI unter 150 Punkten. Zu beachten bleibt, dass die entzündliche Aktivität durch eine antiinflammatorische Therapie verschleiert werden kann. Neuere Instrumente, wie der „Inflammatory Bowel Disease Questionnaire“ (IBDQ), werden in einem bisher wenig beachteten, jedoch umso wichtigeren Teilbereich angewandt: zur Einschätzung der Crohn-bezogenen Lebensqualität aus der Sicht des Patienten (30, 191, 202, 223, 243).

Spezifische serologische Test- oder Nachweisverfahren für das Vorliegen eines Morbus Crohn konnten bisher noch nicht entwickelt werden (73).

Da sich viele Patienten primär aufgrund der Durchfallsymptomatik vorstellen, wird eine Stuhl Diagnostik zum Ausschluss infektiöser Darmerkrankungen durchgeführt. Negative Kulturen bei gleichzeitigem Vorliegen neutrophiler Leukozyten im Stuhl weisen auf eine entzündungsbedingte Diarrhö hin (24, 73).

Für die Diagnose eines postoperativen Rezidivs sind je nach Definition (endoskopisches, klinisches, chirurgisches Rezidiv) die gleichen Kriterien massgebend, welche auch für die primäre Diagnosestellung eines Morbus Crohn angewendet werden (105, 191).

I. 8. Differentialdiagnosen

Schon Crohn stellte 1932 die Colitis ulcerosa als wichtigste Differentialdiagnose der Ileitis regionalis heraus. Wells war 1952 wahrscheinlich der erste, der eine Dickdarmform des Morbus Crohn von der Colitis ulcerosa differenzierte. Unterschiede in der Histopathologie, dem Darmbefallsmuster und dem Krankheitsverlauf kennzeichnen die beiden häufigsten chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. In bis zu 10 bis 15% der Patienten mit ausschliesslichem Kolonbefall soll eine präoperative Differenzierung jedoch misslingen – solche Fälle werden unter dem Begriff der „indeterminanten Kolitis“ zusammengefasst. In bis zu 5 bis 10% muss die Diagnose Colitis ulcerosa postoperativ in Morbus Crohn revidiert werden (11, 15, 24, 25, 36, 38, 51, 60, 95, 97, 109, 112, 116, 119, 122, 131, 161, 174, 191, 211, 222, 223, 243).

Das allgemein bekannte Erscheinungsbild des Morbus Crohn mit Bauchschmerzen, Durchfällen, Gewichtsverlust und unbestimmtem Krankheitsgefühl kann durch eine Reihe von Erkrankungen, insbesondere akute infektiöse Enteritiden hervorgerufen werden. Als Beispiele sind Infektionen durch Bakterien wie Yersinien, Salmonellen, Shigellen oder auch parasitäre Infektionen durch Entamoeba histolytica zu nennen. Eine zunehmende Bedeutung kommt opportunistischen Infektionen zu, welche im Rahmen einer HIV-Infektion bei AIDS-Patienten auftreten (15, 23, 94, 131, 141, 157, 174, 177, 191, 211).

Früher waren intestinale oder mesenteriale Tuberkulosen die wahrscheinlich wichtigsten Differentialdiagnosen zu „granulomatösen“ Darmerkrankungen. Sie haben heutzutage weitestgehend ihre Bedeutung verloren (13, 15, 36, 37, 116, 141, 191).

Weiterhin muss auch die Aktinomykose erwähnt werden – sie ist jedoch in unseren Breiten, vor allem in dieser Lokalisation, sehr selten (15, 36, 116).

Auch medikamentöse Kolitiden wie die antibiotikaassoziierte, pseudomembranöse Kolitis durch *Clostridium difficile* müssen ausgeschlossen werden (24, 131).

An nichtinfektiöse Kolitiden wie etwa die ischämische Kolitis muss, gerade bei älteren Patienten, immer gedacht werden (10, 11, 24, 131, 157, 222).

Ebenso können akut entzündliche Darmerkrankungen wie die akute Appendizitis oder die akute Divertikulitis mit ähnlichen Symptomen wie der Morbus Crohn einhergehen (36, 60, 131, 157, 222).

Ein, wenn auch seltener, gastroduodener Morbus-Crohn-Befall sollte sorgsam von peptischen und Helikobakter-assoziierten Erkrankungen des Magens und Duodenums abgegrenzt werden (135).

Eine langsam zunehmende Stenosesymptomatik, oftmals in Verbindung mit Gewichtsverlusten und einer Anämie, findet man auch bei neoplastischen Erkrankungen wie dem kolorektalen Karzinom oder Lymphomen, Sarkomen und Karzinoiden des Dünn- oder Dickdarms (15, 36, 94, 116, 222).

Auch gynäkologische Erkrankungen müssen ausgeschlossen werden (191).

Bis zu einem Drittel der Bevölkerung hat irgendwann im Laufe des Lebens die Symptome eines Reizdarms. Ein Reizdarmsyndrom muss einerseits ausgeschlossen werden, kann auf der anderen Seite jedoch auch zusätzlich bei einem Morbus Crohn vorliegen (73).

I. 9. Komplikationen

Es ist selbstverständlich, dass bei chronischen Krankheiten mit der Zeit Komplikationen auftreten mögen – dies trifft insbesondere auch für den Morbus Crohn zu (123).

Unter den akuten Komplikationen treten perianale, intraabdominelle und retroperitoneale Abszesse am häufigsten auf (18, 60, 89, 123, 223).

Akute, meist untere gastrointestinale Blutungen sind ein relativ seltenes Ereignis im Rahmen eines Morbus Crohn. Ihre Häufigkeit liegt im Bereich von 1 bis 3 % (2, 10, 18, 19, 27, 50, 67, 73, 75, 84, 89, 96, 122, 130).

Ebenfalls seltene akute Komplikationen sind freie Darmperforationen oder die Ausbildung eines toxischen Megakolon (18, 46, 60, 73, 131, 219).

Sehr häufige Komplikationen, vor allem bei Dünndarmbefall des Morbus Crohn, sind durch akut entzündliche Veränderungen oder durch chronische Fibrose und Strikturen hervorgerufene Darmobstruktionen, welche bis hin zu kompletten Ileuszuständen führen können (18, 46, 51, 60, 73, 89, 106, 123, 134, 212, 223).

Sowohl externe als auch interne Fisteln sind durch das chronische, transmurale Entzündungsgeschehen beim Morbus Crohn eine häufige Komplikation, welche in 20 bis 60 % der Crohn-Patienten auftritt. Die besonders störenden externen Fisteltypen beinhalten enterokutane (8,7 bis 21 %) und perianale Fisteln (15 bis 36 % der Patienten, etwa 80% aller Fisteln, besonders bei Crohn-Kolitis). An inneren Fisteln (bis zu 1/3 aller Morbus-Crohn-Patienten) wird ein interenteritischer Typ und enterourogenitaler Typ beschrieben. Enteroenterale Fisteln können zwischen den verschiedensten Abschnitten des Verdauungstraktes auftreten, werden jedoch am häufigsten zwischen Ileum und Kolon sigmoideum angetroffen. Enterale Fisteln mit Verbindung zum Magen oder Duodenum sind sehr selten und werden nur auf etwa 0,5% geschätzt. 1,9 bis 5,6 % der Morbus-Crohn-

Patienten sollen an enterovesikalen und sogar 3,5 bis 23 % an rektovaginalen Fisteln leiden (9, 60, 80, 123, 135, 137, 184, 190, 220, 223, 229).

Perforierende Ereignisse, wie die beschriebenen Abszesse, Fistelformationen oder freien Darmperforationen, sind ihrerseits sehr häufig von septischen Komplikationen begleitet, welche dann für einen recht großen Teil der Crohn-bezogenen Todesfälle verantwortlich sind (134).

Schwerentzündlich verbackene Konglomerattumore und Kompressionssyndrome anderer Organe sind in der Sequenz der Komplikationsentstehung erst relativ spät zu beobachten (46). Aufgrund des typischen Darmbefallsmusters beziehungsweise als Folge chirurgischer Eingriffe kommt es bei vielen Patienten zu einem Malabsorptionssyndrom (5, 6, 18, 46, 73).

Ein Verlust der distalen Ileumfunktion aufgrund einer Mitbeteiligung im Rahmen des Morbus Crohn oder einer chirurgischen Darmresektion führt, möglicherweise durch einen vermehrten enteralen Gallensäureverlust und konsekutiven chologen Diarrhöen, nach 20 Jahren in bis zu 35 % der Patienten zu einem Gallensteinleiden. Das relative Risiko im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist demnach fast doppelt so hoch (5, 6, 46, 65, 73, 111, 123).

Eine ebenfalls durch Malabsorption ausgelöste gesteigerte Oxalatesorption im Dickdarm führt mittels Hyperoxalurie bei bis zu 15 % der Morbus-Crohn-Patienten zu einem Nierensteinleiden (5, 6, 65).

Des weiteren besteht bei ausgedehntem Dünndarmbefall ein erhöhtes Risiko für eine Vitamin D und B12, Folsäure, Eisen und Kalzium Malabsorption, was zu anämischen Zuständen und Osteoporose führen kann (6, 46, 73, 123).

Die früher gefürchteten, chirurgisch erzeugten Kurzdarmsyndrome sind infolge des heutigen, zurückhaltenderen Operationsregimes und organsparender Operationsmethoden nur noch selten (0,15 bis 1,5% der Morbus Crohn Patienten) zu finden (46, 89, 106, 140, 153, 156, 169, 215, 231).

Nach Kolektomie stehen Wasser-, Elektrolyt- und Spurenelementverluste ganz im Vordergrund (46, 120, 156).

Crohn-Erkrankungen mit Beginn im Kindesalter gehen in bis zu 50 % mit Wachstumsretardierung und Entwicklungsstörungen einher (17, 46, 73).

Eine Vielzahl extraintestinaler Symptome wird im Rahmen eines Morbus Crohn beschrieben. Manifestationen kommen am Auge (Uveitis, Iridozyklitis), der Haut (Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum), orofazial (Gingivitis, Stomatitis aphthosa, anguläre Cheilitis, Lippenschwellung), Gelenken (Polyarthritits, Arthralgien, Spondylitis ankylosans, Sakroiliitis), der Leber (primär sklerosierende Cholangitis, chronisch aktive Hepatitis, Pericholangitis), der Niere (Glomerulonephritis, interstitielle Nephritis), dem Pankreas (Pankreatitis) oder der Lunge (Alveolitis, Lungenfibrose) vor (6, 23, 30, 48, 54, 73, 76, 106, 222, 223, 243).

Nach langjährigem Verlauf, vor allem fistelnder Verlaufsformen, kann es in einigen Fällen zur Ausbildung einer Amyloidose kommen (6, 46, 76, 118).

Als weitere Spätkomplikation eines Morbus Crohn sind Malignome des Gastrointestinaltraktes, vor allem das kolorektale Karzinom, zu nennen (7, 46, 48, 118).

Psychiatrische Komplikationen wie Anorexia nervosa oder Depressionen sind, vor allem unter jungen Patienten, wohlbekannt (17).

Nicht zu vergessen sind postoperative Komplikationen (insgesamt etwa 19%, 5,8% bis 50%), welche bei Morbus-Crohn-Patienten insgesamt häufiger auftreten sollen, als nach Resektionen aufgrund nichtentzündlicher Erkrankungen. Die postoperative Mortalität wird in neueren Studien um etwa 1% (0 bis 2,8%) angegeben, wobei Notfalleingriffe (bis zu 22%) und ausgedehnte Dickdarmresektionen (um 3,3%) mit den höchsten Mortalitätsraten behaftet sind (4, 18, 27, 31-34, 48, 53, 55, 60, 62, 65, 72, 75, 76, 81, 82, 84, 87, 89, 91, 96, 120-124, 129, 131, 144, 154, 156, 157, 163, 165, 169, 199, 242).

I. 10. Therapie

Eine kausale Therapie des Morbus Crohn ist derzeit nicht möglich, da die verfügbaren Behandlungsansätze die der Erkrankung zugrundeliegenden Pathomechanismen nicht korrigieren (33, 42, 121, 131, 192, 202, 223). Interdisziplinäres therapeutisches Ziel muss es daher sein, eine Remission zu erzielen, diese zu erhalten und ein postoperatives Rezidiv zu vermeiden, um den Patienten eine optimale Lebensqualität zu ermöglichen (94, 160, 167, 208, 213, 220).

Eine symptomatische Therapie erfolgt primär mittels **internistisch-konservativer Behandlungsansätze**, wobei die medikamentöse Therapie, eine totale parenterale Ernährung oder Elementardiäten bis jetzt nur zu begrenzten, vorübergehenden Erfolgen geführt haben (12, 17, 33, 46, 88, 93, 106, 131, 150).

Da viele Morbus-Crohn-Patienten Zeichen einer Mangelernährung (25-80%) aufweisen, ist eine Ernährungstherapie sinnvoll und indiziert. Enterale Elementardiäten sind in der Schubtherapie wirksam, einer medikamentösen Therapie jedoch unterlegen. Nach geglückter Remissionsinduktion werden Rückfälle nach Elementardiät mit 50 bis 90 % binnen 12 Monaten angegeben. Eine spezifische Diät für den Crohn-Patienten ist bislang nicht bekannt. Auch eine totale parenterale Ernährung (TPN) spielt nur eine adjuvante Rolle, vor allem in der Therapie steroidrefraktärer Morbus-Crohn-Patienten, zur Linderung einer Malabsorption bei Kurzdarmsyndrom, im Rahmen der Intensivtherapie oder der Behandlung schwangerer Crohn-Patientinnen (17, 30, 46, 73, 88, 93, 94, 105, 106, 114, 124, 199, 223).

Zur Behandlung eines akut-entzündlichen Crohn-Schubes eignen sich Kortikosteroide am besten. Die Therapie mit topisch wirksamen Präparaten, wie etwa dem Budesonid, ist mit geringeren steroidbezogenen systemischen Nebenwirkungen behaftet. Zur Steroideinsparung oder bei therapierefraktären Fällen kommen Immunsuppressiva wie Azathioprin, dessen metabolisches Produkt 6 – Mercaptopurin oder Methotrexat zum Einsatz. Cyclosporin ist als Reservetherapeutikum bei besonders schweren Schüben anzusehen. Die Antibiotika Metronidazol oder Ciprofloxacin eignen sich vor allem zur Therapie bei Kolonbeteiligung oder perianalem Morbus-Crohn-Befall (30, 50, 73, 79, 94, 100, 101, 114, 160, 179, 223).

Ob Aminosalicylate in der Schubtherapie eine zusätzliche Wirkung haben ist nicht sicher, sie können jedoch bei milden Verlaufsformen initial angewendet werden. Von grösserer Bedeutung ist ihr Einsatz jedoch in der Erhaltungstherapie, bei Patienten in Remissionsstadien. Hier werden 5-Aminosalicylsäure-Präparate angewendet, welche die Rückfallraten bis zu 40% verringern sollen (25, 30, 56, 94, 114, 160, 223). Erste Erfolge wurden auch durch speziell verkapselte Fischölpräparate, welche reich an ω -3 Fettsäuren sind, beschrieben (56, 94, 106, 114, 223).

Trotz allen Bemühungen sollen sich 1 Jahr nach Diagnose eines Morbus Crohn nur etwa die Hälfte aller Patienten in einer Remission befinden (150).

Extraintestinale Manifestationen werden in der Regel durch die Behandlung der Grunderkrankung (mit)therapiert (30).

Der entscheidende Nutzen einer konservativen Therapie besteht aus chirurgischer Sicht derzeit darin, dass bei akuten Zuständen Zeit gewonnen werden kann und notwendige Operationen unter besseren Rahmenbedingungen elektiv durchgeführt werden können (46, 160, 202).

Bei Patienten im **Kindesalter** muss vor allem auf das Wachstum und den Ernährungsstatus Wert gelegt werden. An Therapieoptionen zur Remissionsinduktion und –aufrechterhaltung stehen die medikamentöse Therapie mit Mesalazin, Kortikosteroiden, Antibiotika und Immunsuppressiva zur Verfügung (17, 108, 119). Aufgrund der guten Effektivität und fehlender Nebeneffekte wird die enterale Ernährung mit einer 6 bis 8wöchigen Elementardiät und nachfolgender, stufenweiser Kostgewöhnung, hierbei generell als Initialtherapie,

empfohlen (17, 114). Häufig muss jedoch auf chirurgische Eingriffe wegen lokaler Komplikationen oder Therapieresistenz, aber auch erheblicher Wachstumsstörungen, zurückgegriffen werden (17, 70, 119).

Bis zu 76 % aller Patienten bedürfen nach 15 Jahren einer **chirurgischen Intervention** aufgrund ihrer Erkrankung (6, 8). 20 bis 30 Jahre nach Erkrankungsbeginn mussten sich sogar bis zu 90% der Crohn-Patienten einer Operation unterziehen, wobei ein initial ileokolisches Befallsmuster mit den höchsten Raten einhergehen soll. Obwohl ein chirurgischer Eingriff heutzutage oftmals pharmakologisch hinausgezögert werden kann, bleibt das absolute Risiko einer Darmoperation unverändert hoch (18, 33, 51, 60, 96, 105, 110, 119, 131).

Eine *Operationsindikation* ergibt sich entweder durch die im Erkrankungsverlauf auftretenden klassischen lokalen stenosierenden oder perforierenden Komplikationen oder aber aufgrund einer maximal ausgeschöpften medikamentösen Entzündungstherapie. Maligne Entartungen oder Kontinuitätsrekonstruktion können ebenfalls eine Indikation für einen operativen Eingriff bergen. Vielfach wird heutzutage gefordert, auch die verbesserte postoperative Lebensqualität der Patienten in die Entscheidungsfindung einfließen zu lassen (6, 8, 17, 20, 30, 33, 38, 46, 60, 79, 84, 96, 120, 131, 133, 154, 160, 167, 181, 186, 202, 208, 213).

Der *Operationszeitpunkt* indizierter Eingriffe sollte aber nicht zu weit hinausgezögert werden, da dann gehäuft zu erwartende Komplikationen, vor allem septischer Natur, mit einer wesentlich erhöhten operativen Morbidität und Mortalität einhergehen – gefordert wird heutzutage daher ein Konzept der Frühoperation (46, 60, 68, 81, 84, 96, 120, 123, 131, 154, 156, 191, 208).

In Anbetracht der Tatsache, dass der Morbus Crohn ein panenterisches Befallsmuster aufweist, und eine anfänglich geforderte „kurative“ Resektion mit Entfernung aller mikroskopisch befallener Darmabschnitte den Patienten nicht vor einem Rezidiv schützen konnte, sondern vielmehr mit schwerwiegenden Funktionsstörungen des Darm verbunden war, ist dieser radikale Ansatz heute weitgehend verlassen worden. In den letzten ein bis zwei Jahrzehnten wurde vielmehr der Weg einer zurückhaltenderen, konservativen, minimal-chirurgischen, darmerhaltenden Operationsstrategie eingeschlagen. Ein „kurativer“ Resektionsansatz bezieht sich nach heutiger Meinung vielmehr auf die operative Beseitigung der makroskopisch befallenen Darmabschnitte und aller Komplikationen (2, 4, 16, 18, 20, 38, 40, 46, 51, 52, 60, 68, 72, 81, 103, 104, 105, 110, 120, 160, 169-171, 178, 186, 203, 204, 225, 226, 233, 241).

Patienten mit einem *duodenalen Befallsmuster* eines Morbus Crohn können meist erfolgreich medikamentös therapiert werden. Therapieresistente obstruktive Symptome können chirurgisch in der Regel mittels Gastro- oder Duodenoenterostomie behoben werden. Teilweise kann auch eine Magenresektion, eventuell mit proximaler selektiver Vagotomie, indiziert sein. Eine Alternative kann in ausgesuchten Fällen mit fibrotischer Stenose die Strikturplastik von Antrum und/oder Duodenum sein (52, 135, 229).

Die limitierte chirurgische Resektion des erkrankten Darmsegmentes ist die am häufigsten durchgeführte Operation bei Morbus Crohn des *Dünndarms* oder ileokolischem Befall. Wegen des Hauptbefallsmusters ist die Ileozökalresektion der klassische und zugleich wohl auch häufigste Eingriff (bis zu 83% der Primäreingriffe). In Abhängigkeit des Erkrankungsausmaßes können Dünndarmsegmentresektionen und ileokolische Resektionen verschiedener Länge indiziert sein (18, 51, 81, 96, 133, 137, 149, 151, 160, 164, 165, 197, 199, 202, 239).

Nach Abgrenzung der segmentalen Kolitis von der Colitis ulcerosa und Eingliederung als Dickdarmläsion in das Krankheitsbild des Morbus Crohn, wurden in den 60er Jahren viele der für die Colitis ulcerosa gebräuchlichen Operationen für die *Dickdarmchirurgie* des Morbus Crohn einfach übernommen (52). Je nach Ausdehnung und Lokalisation können Dickdarmsegmentresektionen, Hemikolektomie rechts beziehungsweise links, subtotale Kolektomie und Kolektomie jeweils mit Kontinuitätswiederherstellung durchgeführt werden.

Zum Schutz der Anastomose kann ein temporäres Ileostoma hinzugefügt werden. Ist ein restauratives Vorgehen wegen des Entzündungszustandes des Rektums oder der Funktionsfähigkeit des Afters nicht möglich, muss auf die Proktokolektomie mit definitiver Stomaversorgung (bis zu 40% der Patienten mit kolorektalem Morbus Crohn) zurückgegriffen werden. In ausgesuchten Fällen kann eine alleinige, temporäre Stomaanlage mit Ausschaltung des erkrankten Darmabschnittes zur Vermeidung eines definitiven Anus praeter versucht werden. Die Anwendung von kontinenten ilealen Pouch-Analanastomosen (IPAA) soll bei streng selektierten Patienten, denen ansonsten ein endständiges definitives Ileostoma droht, zu teilweise sehr guten funktionellen Langzeitergebnissen führen (4, 46, 47, 51, 52, 129, 160, 161, 166, 168, 171, 230, 234-236).

Das *Ileostoma* wird von vielen als wichtigste Verfahrensinnovation des Jahrhunderts für das Therapiekonzept der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen angesehen. Diesbezüglich sind besonders Brooke (1952) und Turnbull (1954) zu nennen (52, 166).

Im Falle *enterokutaner Fisteln* wird ein mehrphasiges Vorgehen mit Resektion des fisteltragenden Darmabschnittes empfohlen (9, 51, 105). Treten innere Fisteln auf, muss nicht unbedingt chirurgisch interveniert werden – erst Komplikationen wie Bypass-bedingte Kurzdarmsyndrome, Abszesse, Sepsis oder eine Mitbeteiligung des Urogenitaltraktes ergeben die chirurgische Indikation. Der primär erkrankte Darmabschnitt wird reseziert, während sekundäre Fisteleinschüsse in gesunde Organe nach Möglichkeit nur exzediert und übernäht werden. Grössere Defekte können mit einem Serosa- oder Omentumpatch zusätzlich gesichert werden (9, 30, 46, 51, 135, 160, 184).

Bei *perianaler Mitbeteiligung* schaffen Inzision oder Drainage von Abszessen oder Fisteln oft nur vorübergehende Linderung, denn häufig liegen komplizierte, verzweigt verlaufende Veränderungen vor, welche zudem mit einer hohen Rezidivrate (etwa 23%) belastet sind. Auch Medikamente sind oft nicht erfolgreich. Als nützlich erwiesen sich längerfristige Fadendrainagen, da sie die Symptome lindern und die Kontinenz nicht beeinträchtigen. Bei Patienten mit niedriger Entzündungsaktivität des Rektums und tiefsitzenden Fisteln ist eine konventionelle selektive Fistulotomie oft erfolgreich. Ein radikales Vorgehen wird aufgrund des damit behafteten Inkontinenzrisikos meist abgelehnt. Oftmals kann ein protektives, doppelläufiges Loop-Ileostoma die Entzündungsaktivität lindern und so die perianalen Bedingungen verbessern. Trotz aller Bemühungen muss bei bis zu 18 % der Patienten mit perianalem Befall nach 20 Jahren eine Proktomie erfolgen. Rektovaginale Fisteln, transsphinkteräre oder hochgelegene intersphinkteräre Analfisteln werden heutzutage teilweise mittels Lappenplastiken versorgt (9, 46, 51, 52, 60, 80, 105, 160, 166, 190, 236).

Sehr früh wurde über das Auftreten von skip lesions im Dünndarm berichtet. Spätestens hier, beim Vorhandensein multipler skip lesions, einem sehr ausgedehnten Darmbefall oder nach multiplen Vorresektionen, waren die Grenzen einer radikal-chirurgischen Vorgehensweise erreicht, da man das Auslösen eines Kurzdarmsyndroms befürchten musste. 1982 wurde von Lee und Papaioannou die *Striktur(o)plastik* in die Darm erhaltende Crohn-Chirurgie eingeführt, ein „minimal-chirurgisches“ Verfahren, welches schon erfolgreich bei Tuberkulosepatienten Indiens angewandt wurde. Für kürzere Stenosen wird die Technik nach Heineke-Mikulicz angewendet, längere Strikturen werden mittels der Methode nach Finney operiert. Mit einer neuen Methode, der Seit-zu-Seit isoperistaltischen Strikturenplastik (SSIS), sollen auch multiple kurz aufeinanderfolgende und längere rigide Strikturen angegangen werden können. Fast alle Berichte bezeugen den Nutzen und die Sicherheit dieser Operation, wobei vergleichbare Resultate wie bei Resektionen, vor allem respektive eines Reoperationsbedarfs, erzielt werden sollen. Kontraindikationen stellen eine akute Entzündung, Perforationen, Fisteln, Abszesse oder ein zu langstreckiger Befall dar. Zu beachten bleibt, dass die belassenen erkrankten Darmabschnitte langfristig mit einem erhöhten Malignitätsrisiko behaftet sein können (4, 18, 40, 46, 51, 52, 60, 68, 84, 89, 105, 106, 131, 135, 139, 140, 144, 156, 164, 186, 188, 212, 215, 226, 231-233, 240, 241).

Bei kurzstreckigen, endoskopisch erreichbaren, unkomplizierten narbigen Einzelstenosen, vor allem ileokolischen Anastomosenstenosen, kann auch die *Ballondilatation* eine Alternative zur Operation darstellen, wobei ähnliche Einschränkungen wie bei der StrikTURplastik beachtet werden müssen (18, 30, 51, 131, 135).

Stenosen des Kolon, Verdacht auf Malignität, endoskopisch nicht erreichbare, langstreckige, multiple, kurz hintereinanderliegende oder auch komplizierte Stenosen sowie die Mehrzahl der übrigen Indikationen bleiben jedoch weiterhin die Domäne der resezierenden Darmchirurgie (72, 89, 135, 160).

Der Einzug der *minimal-invasiven Chirurgie*, welche seit Beginn der 90er Jahre zunehmend angewendet wird, machte auch vor dem Morbus Crohn nicht halt. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass eine Vielzahl der Crohn-Operationen an Dün- und Dickdarm laparoskopisch praktikabel sind, und dass auch ausgesuchte Crohn-Patienten mit spezifischen Operationsindikationen von den aus anderen Bereichen der Chirurgie bekannten Vorteilen der laparoskopischen Operation profitieren können. Selbst laparoskopisch-assistierte Resektionen, vor allem Ileozökalresektionen mit extrakorporaler Anastomose sind, eine ausreichende Erfahrung mit den fortgeschrittenen laparoskopischen Techniken vorausgesetzt, möglich und auch sicher. Ausgenommen sind im allgemeinen Notfallindikationen wie die Obstruktion, eine Perforation oder Sepsis, aber auch intraabdominelle Abszesse und komplexe Fistelverbindungen (3, 26, 46, 51, 52, 81, 82, 185).

Bei größeren intraabdominellen oder retroperitonealen Abszessen kann primär eine Sono- oder CT-gesteuerte, *transkutane, interventionelle Drainage* und antibiotische Therapie versucht werden und die Notwendigkeit einer Operation vom weiteren Verlauf abhängig gemacht werden. Erforderliche Eingriffe können dann elektiv durchgeführt werden (30, 46, 51, 81, 131).

Kommt es im postoperativen Verlauf zu einem *Rezidiv* des Morbus Crohn, ist dieses in 70-100% in der Anastomosenregion des vorangegangenen Eingriffs lokalisiert. Zwingt dieses Rezidiv zu einem erneuten chirurgischen Eingreifen, ist hierbei eine Nachresektion im Sinne einer Anastomosenresektion das Standardverfahren. Dies trifft insbesondere für isolierte, kurzstreckige ileokolische Rezidive ohne gleichzeitigen Dünndarmbefall, sehr lange StrikTUREn oder das Vorliegen eines perforierenden Morbus Crohn zu. Für kurzstreckige Rezidive bei Patienten, die wegen multipler Vorresektionen oder eines ausgedehnten Dünndarmbefalls ein hohes Risiko für ein Kurzdarmsyndrom aufweisen, wird neuerdings eine StrikTURplastik empfohlen (12, 16, 46, 156, 177, 193, 197, 232, 240).

Die Prävention eines postoperativen Rezidivs muss eines der Hauptziele des postoperativen Managements sein. Als Grundlage einer prophylaktischen Therapie wäre eine exakte Definition von Hochrisikogruppen für postoperative Rezidive und bessere Kenntnisse der Ätiologie und Pathogenese sehr hilfreich – hiervon ist man leider noch weit entfernt. Eine **postoperative medikamentöse Therapie** scheint das Risiko eines Rezidives teilweise zu reduzieren, wirklich überzeugende Resultate stehen jedoch noch immer aus (1, 79, 85, 114, 170, 183, 192, 218, 220).

5-Aminosalicylsäure-Präparate sollen hierbei einen, wenn auch begrenzten, positiven Effekt aufweisen. Sulfasalazin setzt seinen aktiven Bestandteil, die 5-Aminosalicylsäure (5-ASA), erst nach bakterieller Zersetzung im Dickdarm frei, und soll, wenn überhaupt, einen eher moderaten Einfluss auf das postoperative Rezidiv haben. Präparate, welche Mesalazin enthalten, setzen die 5-ASA bereits auf Dünndarrebene frei und sollten wegen ihrer rezidivsenkenden, zumindest wohl verzögernden Wirkung, als postoperative Prophylaxe in Betracht kommen. Eine frühzeitig begonnene, hochdosierte Therapie soll hierbei am erfolgversprechendsten sein, besonders bei Erkrankung des Ileums. Eine Relevanz unterschiedlicher Freisetzungformen bezüglich der Krankheitslokalisation bleibt abzuwarten (1, 14, 25, 30, 50, 73, 79, 85, 94, 114, 125, 139, 192, 218, 220).

Teilweise gezeigte protektive Effekte des Antibiotikums Metronidazol werden mit einer Reihe von Nebenwirkungen erkauft. Positive Wirkungen des Zytostatikums 6 – Mercaptopurin oder des Immunsuppressivums Azathioprin bedürfen noch weiterer kontrollierter Studien (1, 25, 79, 85, 94, 106, 114, 139, 179, 192, 218, 223). Kortikosteroide, auch neuere topisch wirkende Präparate wie Budesonid, erwiesen sich hinsichtlich der Vorbeugung eines postoperativen Rezidivs bisher als weitgehend ineffektiv (1, 25, 42, 50, 79, 85, 94, 114, 125, 192, 218).

Die derzeitige Beweislage legt, wenn überhaupt, eine 3-monatige postoperative Metronidazol-Therapie mit 3 mal 400mg pro Tag oder, beziehungsweise zusätzlich, eine frühzeitig begonnene, kontinuierliche, hochdosierte postoperative Erhaltungstherapie mit Mesalazin nahe. Generell kann derzeit aber keine medikamentöse Rezidivprophylaxe als gesichert empfohlen werden – die Entscheidung obliegt dem behandelnden Arzt, der auf die Wünsche des Patienten und vorliegende Situation individuell reagieren muss (114, 192, 218, 220).

I. 11. Verlauf und Prognose

Der klinische Verlauf der Crohn-Erkrankung ist chronisch und durch oftmals unberechenbare, sich abwechselnde Krankheitsschübe und Phasen der Remission gekennzeichnet. Bis zu 26% der Erkrankungen sollen primär einen chronischen kontinuierlichen Verlauf zeigen, insbesondere bei fistelndem Morbus Crohn (6, 25, 60, 99, 110, 113, 131, 150, 183, 187, 191, 201, 223, 243).

Obwohl bei akuten Exazerbationen kurzfristige Erfolge zu erzielen sind, scheint der natürliche Krankheitsverlauf des Morbus Crohn auf lange Sicht durch die zur Zeit zur Verfügung stehenden Mittel nur wenig beeinflussbar zu sein und einem fast vorhersehbaren Kurs zu folgen. Im Verlauf des Morbus Crohn besteht die Tendenz fortschreitender Ausbreitung im gesamten Gastrointestinaltrakt (42, 105, 123, 125, 131, 137, 150, 187).

80 bis 90 % der Crohn-Patienten müssen innerhalb von 20 Jahren operiert werden. Sehr häufig führt eine Crohn-Erkrankung in ihrem Verlauf zu einer, oftmals auch mehreren Darmresektionen. Da der Morbus Crohn eine chronische Erkrankung mit diffusem, potentiell panenterischem Befallsmuster ist, können die Patienten durch eine Resektion erkrankter Darmabschnitte, auch bei maximaler Radikalität, nicht endgültig geheilt werden – vielmehr ist eines der wichtigsten und wohl auch frustrierendsten Charakteristika des Morbus Crohn seine unerbittliche Neigung zum Rezidivieren [Aus der bisherigen Schilderung ergibt sich, dass der im allgemeinen Sprachgebrauch verwandte Begriff „Rezidiv“, welcher aus Zeiten stammt, in denen der Morbus Crohn wie eine maligne Erkrankung angegangen wurde, das vorliegende Phänomen semantisch nicht präzise trifft. Vielmehr müsste man eigentlich nach heutigem Kenntnisstand von „Rekrudescenz“, d.h. „Wiederaufflammen“ der Krankheit sprechen.] (16, 28, 46, 53, 60, 87, 96, 105, 106, 114, 120, 123, 131, 134, 138, 149, 151, 159, 163, 166, 170, 177, 186, 187, 202, 204, 207, 212, 217, 225, 227, 233, 241).

Daraus ergibt sich, dass ein postoperatives Rezidiv fast unvermeidlich ist und somit eines der zentralen Probleme bezüglich des chirurgischen Managements des Morbus Crohn darstellt (12, 25, 73, 125, 138, 156, 182, 197, 203, 204, 220, 225, 226).

Das postoperative Rezidiv kann, je nach Definition, in ein endoskopisches Rezidiv, ein klinisches Rezidiv und ein chirurgisches Rezidiv untergliedert werden, wobei die Rezidivhäufigkeit einerseits von der Definition selbst, andererseits aber auch vom Beobachtungszeitraum und der Berechnungsmethode abhängt (1, 16, 38, 43, 53, 70, 85, 86, 87, 93, 105, 149, 169, 170, 177, 178, 181, 182, 197, 203, 204, 207, 217, 218, 220, 222, 224-227, 233).

Neue endoskopisch nachweisbare Läsionen treten sehr früh im postoperativen Verlauf auf und sollen ein Jahr nach „kurativem“ chirurgischen Eingriff in bis zu 93 % der Fälle zu finden sein, nach 3 Jahren in bis zu 100% (1, 14, 20, 106, 138, 177, 187, 194, 217, 220). Ein endoskopisches Rezidiv bedingt aber nicht unbedingt das erneute Auftreten klinischer Symptome nach darmresezierenden Eingriffen oder gar eine Reoperation (16, 38, 75, 125, 133, 138, 177).

Klinische Rezidive, das heißt erneut auftretende Krankheitssymptome, deren Ursache objektiv auf ein Morbus-Crohn-Rezidiv zurückzuführen sind, stellen dennoch ein signifikantes Problem dar und werden mit Raten von 18 bis 60 % nach 5 Jahren und 40 bis 76 % nach 10 Jahren in der Literatur angegeben (1, 2, 14, 18, 20, 38, 43, 70, 87, 181, 194).

Das chirurgische Rezidiv ist durch den Bedarf einer weiteren chirurgischen Resektion nach „kurativer“ Resektion gekennzeichnet. Zwar werden die Rezidivraten durch diese sehr enge Sichtweise teilweise unterbewertet, aber dieser sehr objektive Endpunkt ermöglicht die akkurateste Vorgehensweise und ist am einfachsten zu quantifizieren (11, 31, 86, 169). Nach 10 Jahren werden kumulative Reoperationsraten zwischen 26 und 66 % gefunden, 15 Jahre nach der ersten Resektion Werte zwischen 31 und 82 % (2, 4, 8, 10, 12, 16, 20, 31, 43, 53, 64, 72, 75, 76, 79). Auch nach langen Nachuntersuchungsperioden soll kein Plateau erreicht werden, es werden jährliche Reoperationsraten von bis zu 10 Prozent angegeben (2, 12, 16, 28, 31, 53).

Eine Vielzahl verschiedener Einflussgrößen, welche das Auftreten eines postoperativen Rezidivs oder das Intervall bis dahin beeinflussen sollen, werden diskutiert. Unter den spezifischen Faktoren, welche zu einem postoperativen Rezidiv prädisponieren sollen, konnte nur Rauchen als signifikanter Risikofaktor allgemein bestätigt werden. Den Patienten sollte deshalb ganz entschieden empfohlen werden, mit dem Rauchen aufzuhören. Viele andere fragliche Einflussfaktoren wurden größtenteils nicht bestätigt oder werden kontrovers diskutiert und bedürfen weiterer Klärung (1, 12, 20, 25, 28, 31, 40, 43, 44, 53, 60, 75, 86, 114, 127, 139, 149, 170, 175, 178, 203, 207, 209, 224, 226-228).

Postoperative Beschwerden können jedoch auch durch Folgen der Operation selbst wie Kurzdarmsyndrom, Adhäsionen oder Anastomosenstrikturen auftreten und dürfen nicht mit einem Rezidiv des Morbus Crohn verwechselt werden (2, 207, 225).

Aufgrund seines chronisch-rezidivierenden Verlaufes und seiner Symptomatik ist der Morbus Crohn mit einer hochgradigen Morbidität verbunden und kann das weitere Leben der Patienten hinsichtlich sozialer, zwischenmenschlicher und beruflicher Aktivitäten einschränken. Die Betroffenen beklagen, vor allem während aktiven Erkrankungsphasen, eine oftmals deutlich reduzierte Lebensqualität. Diese Beeinträchtigung ergibt sich vor allem aus dem Stuhlverhalten, einer Verminderung der Erwerbsfähigkeit, einem anorektalen Befall oder extraintestinalen Manifestationen. Um eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQOL) zu erzielen, ist die Einleitung einer erneuten Remission, unabhängig ob durch konservative oder chirurgische Maßnahmen erreicht, besonders wichtig (6, 29, 46, 72, 106, 120, 154, 159, 167, 181, 190, 201, 206, 208, 213, 230, 243).

Der Morbus Crohn birgt in Zeitabhängigkeit über die Dysplasie-Karzinom-Sequenz ein neoplastisches Potential – die Patienten haben ein erhöhtes Risiko für Karzinome sowohl des Dünndarms als auch des Dickdarmes. Obwohl das absolute Risiko für Adenokarzinome des Dünndarms auch bei Crohn-Patienten als äusserst gering eingeschätzt wird, soll im Vergleich zur Normalbevölkerung bei langjährigen Crohn-Verläufen doch ein bis um den Faktor 50 erhöhtes relatives Risiko bestehen. Diese Tumoren sollen meistens (75%) im chronisch entzündeten Ileum entstehen (6, 46, 135, 143, 151, 198).

Vor allem Erkrankungsverläufe mit ausgedehntem und frühzeitigem Dickdarbefall sollen mit einem bis zu 25-fachen relativen Risiko für ein kolorektales Karzinom einhergehen. Das kumulative Risiko nach 22 Jahren soll 8 % betragen, Raten welche auch bei der Colitis ulcerosa gefunden werden. Deshalb sollte jede Kolonstenose der Morbus-Crohn-Patienten histologisch abgeklärt werden und auch in situ belassene Rektumstümpfe nach Kolektomie regelmäßig kontrolliert werden (6, 46, 60, 72, 118, 135, 143, 151, 160, 173, 191, 236). Das Risiko, ein Analkarzinom zu entwickeln, ist auch unter Morbus Crohn Patienten sehr gering, und im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht signifikant erhöht (59).

Insgesamt ist der Morbus Crohn, im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung, mit einer bis zu 6-fach erhöhten Sterblichkeit assoziiert, welche heutzutage in den meisten Fällen malignen Darmtumoren im Erkrankungsverlauf zuzuschreiben ist. Durch moderne medikamentöse und chirurgische Behandlungsansätze kommt es sowohl zu einem Rückgang von Komplikationen wie Sepsis oder Elektrolytentgleisung, als auch der Mortalität des Morbus Crohn in den letzten 20 bis 25 Jahren insgesamt (6-8, 38, 46, 90, 118, 120, 126, 151, 159).

Der Morbus Crohn gilt weiterhin, durch die derzeitig zur Verfügung stehenden Mittel, als unheilbar. Hoffnung versprechen neuere Therapieansätze mit Medikamenten, welche auf die dem Morbus Crohn zugrundeliegenden Entzündungsprozess abzielen und so modifizierend in den Verlauf eingreifen können. Erste Erfolge mit Infliximab, einem monoklonalen Antikörper gegen TNF- α , wurden bereits beschrieben. Versuche mit Antikörpern gegen das Integrin $\alpha 4\beta 7$, den IL-6 Rezeptor oder gegen IL-12 stehen am Anfang ihrer klinischen Testung. Auch mittels rekombinanter antiinflammatorischer Cytokine wie dem Interferon α (IFN- α) oder dem Interleukin 10 (IL-10) könnte eine bessere Balance zwischen T-Helferzell-Subpopulationen (TH1 versus TH2 Cytokine) erreicht werden und somit das Entzündungsgeschehen wieder Richtung „normal“ verschoben werden. Eine neuere Studie berichtet von Erfolgen mit Antisense-DNA gegen das Adhäsionsmolekül ICAM-1. Geht man von einer Dysfunktion neutrophiler Granulozyten oder einem Wandel der Darmflora aus, könnten eine immunstimulierende Behandlung beziehungsweise eine Beeinflussung der Bakterienflora vielversprechende Ansätze bergen (42, 47, 73, 94, 102, 106, 114, 152, 182, 187, 223).

Die adenovirale Gentherapie befindet sich noch in einem sehr frühen tierexperimentellen Stadium (152).

Auch eine Adaptation des Darmes (Dilatation und Elongation des restlichen Darmes, Schleimhauthypertrophie, Veränderung der Krypten- und Zottenarchitektur und Anpassung der zellulären Enzymaktivität) an eine reduzierte Resorptionsfläche scheint mittels trophischer Wirkstoffe wie Glutamin, enterale Hormone und Wachstumsfaktoren in erreichbare Nähe zu rücken (106).

Hoffen lassen auch Fortschritte in der Transplantationsmedizin – vor allem Patienten mit Kurzdarmsyndrom, durch den Morbus Crohn oder operative Eingriffe, könnten von den Möglichkeiten der Darmtransplantation profitieren. Limitierende immunologische Barrieren der Darmtransplantation sollen durch einen neuen Wissenschaftszweig, dem „Gewebe-Engineering“, umgangen werden. Hierbei wird durch Einbinden freier Zellverbände in eine resorbierbare biokompatible polymere Matrix versucht, ein dem Ausgangsorgan respektive Struktur und Funktion ähnlicher Darmanteil aufzubauen (68, 106).

Auf lange Sicht müssen Studien abgewartet werden, welche die Ätiologie und Pathogenese definieren – das Verständnis der zugrunde liegenden Ursache(n) ist der erste Schritt Richtung kausaler und somit möglicherweise auch kurativer Behandlungsansätze (68, 102, 106, 152, 223, 226).

Kapitel II

Ziele der Arbeit

Die vorliegende Arbeit soll zunächst einen Einblick in den bisherigen Krankheitsverlauf von 77 Patienten vermitteln, welche alle im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 im Klinikum Krefeld aufgrund eines Morbus Crohn operiert werden mussten.

Akzente sollen hierbei vor allem hinsichtlich des chirurgischen Managements dieser chronisch entzündlichen Darmerkrankung gesetzt werden. Es soll ein Überblick über die präoperative Morbus-Crohn-Anamnese, die vorgefundenen Lokalbefunde, die operative Phase und den weiteren postoperativen Verlauf erarbeitet werden.

„Bei einem Fall konnten die rezidivierenden Symptome auf eine zirkuläre Stenose ein kurzes Stück proximal der Anastomose zurückgeführt werden. Offensichtlich wurde hier die Resektion oralwärts der Veränderungen nicht suffizient genug durchgeführt, um die Erkrankung gänzlich zu eradizieren.“

B.B. Crohn, L. Ginzburg, G.D. Oppenheimer, 1932

Schon 1932 war den Verfassern des „Meilensteinartikels“ über die „Regional Ileitis“ also ein postoperatives Rezidiv der Erkrankung wohl bekannt. Heute – 70 Jahre später – erscheint das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nicht nur genauso präsent sondern viel mehr denn je eines der zentralen therapeutischen Themen der Crohn-Erkrankung zu sein. Es werden kumulative Rezidivraten, je nach Definition und Beobachtungszeitraum, bis zu 100% angegeben. Das Problem schwebt wie ein Damokles-Schwert gleichwohl über dem Patienten als auch dem Behandler. Die Gewissheit, dass es sich um ein, auch chirurgisch, nicht heilbares Krankheitsgeschehen handelt und die Angst vor erneuten Krankheitsschüben mit all ihren Konsequenzen respektive des Befindens und auch des weiteren therapeutischen Vorgehens bis hin zur erneuten Operation, belastet alle Betroffenen.

Es sind unzählige Veröffentlichungen zu diesem Thema erschienen, doch noch immer sind die meisten Fragen zur Ätiologie und Pathogenese des postoperativen Rezidivs völlig unklar. Eine Vielzahl potentieller Faktoren, welche die Rezidivraten und die Länge des postoperativen rezidivfreien Intervalls beeinflussen sollen, werden diskutiert, doch klare Ergebnisse und einheitliche Meinungen gibt es zu den wenigsten.

In dieser Arbeit soll deshalb das Problem des „postoperativen Rezidivs“ in der untersuchten Patientenkohorte detailliert beleuchtet werden. Es sollen die chirurgischen Rezidivraten der „kurativ“ resezierten Patienten erarbeitet und zur Diskussion gestellt werden. Des Weiteren sollen einige Faktoren daraufhin untersucht werden, inwieweit sie einen prädikativen Einfluss auf das postoperative Rezidiv in der Untersuchungsgruppe ausüben. Die Datenlage zu weiteren in der Literatur behandelten potentiellen Risikofaktoren soll in einer Übersicht zusammengefasst werden.

Aus der Gesamtheit der zusammengetragenen Ergebnisse soll ein dem aktuellen Stand der Diskussion gerecht werdendes abdominal-chirurgisches Therapieschema konzipiert werden.

Richtungsweisende Ergebnisse zur Ätiologie und Pathogenese des postoperativen Rezidivs könnten wertvolle Erkenntnisse sowohl zu den pathophysiologischen Mechanismen einer primären Morbus-Crohn-Manifestation als auch zu daraus ableitbaren neuen, möglicherweise kurativen, Behandlungsansätzen liefern.

Kapitel III

Material und Methoden

III. 1. Patienten

In die vorliegende retrospektive Studie wurden alle Patienten aufgenommen, die im Rahmen ihrer Grunderkrankung, einem Morbus Crohn, im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikums Krefeld operiert wurden.

Erfasst wurden die betreffenden Patienten über die Aufzeichnungen aus den Op – Büchern der allgemein-, viszeralchirurgischen und traumatologischen Operationssäle des Klinikums Krefeld.

III. 2. Material

Als Datengrundlage dienten die Krankenakten der ermittelten Patienten aus dem Archiv des Klinikums Krefeld.

Darauf aufbauend wurde ein fünfseitiger Fragebogen erstellt (siehe Anhang VIII.2.), welcher zusammen mit einem Anschreiben (siehe Anhang VIII.1.) und einem Rückumschlag, den Patienten auf dem Postwege zugesandt wurde.

Aktuelle Adressen verzogener Patienten wurden über das jeweilige Einwohnermeldeamt recherchiert. Diese Patienten und die, welche auf die erste Zuschrift nicht geantwortet hatten, wurden erneut angeschrieben.

III. 3. Methoden der Auswertung

Aus den Krankenakten und den zurückgesandten Fragebögen wurden die Stammdaten und die folgenden, den Crohn-spezifischen Krankheitsverlauf charakterisierenden Patientendaten erhoben und mit Hilfe eines Datenverarbeitungsprogrammes katalogisiert und gespeichert:

- Anamnestische Daten (bisheriger Krankheitsverlauf des Morbus Crohn; Begleiterkrankungen; Ernährungszustand vor der Operation; Nikotinabusus; medikamentöse Vorbehandlung)
- Befunde (Symptome bei Aufnahme, Lokalisation des Morbus Crohn, präoperative Komplikationen im Rahmen des Morbus Crohn, Labordaten)
- Krankenhausliegedauer
- Daten zur operativen Phase (Operationsindikationen, Operationsverfahren)
- Histologische Bestätigung (Epitheloidzellige Granulome, Resektionsränder)
- Postoperativer Krankheitsverlauf (Postoperative Komplikationen, medikamentöse Nachbehandlung, Exitus)

Aus den erarbeiteten Daten wurde eine Anzahl Faktoren, welche als potentielle Einflussgrösse bezüglich des Auftretens eines postoperativen Rezidivs infrage kommen, zusammengestellt und mittels statistischer Methoden auf Signifikanz überprüft.

III. 3. 1. Stammdaten

Erfasst wurden der Patientennamen, der Vorname, das Geburtsdatum, das Geschlecht, die Adresse (Strasse, Hausnummer, Wohnort) und die Telefonnummer.

Aus diesen Daten wurde eine Übersicht über die Altersstruktur und die Geschlechtsverteilung der Untersuchungsgruppe zusammengestellt.

III. 3. 2. Anamnestische Daten

III. 3. 2. 1. Krankheitsverlauf

Das Alter zum Zeitpunkt der Erstdiagnose „Morbus Crohn“ wurde aus den zur Verfügung stehenden Unterlagen ermittelt. Auf dieser Grundlage wurden die Patienten dann in 5-Jahres-Altersklassen eingeteilt und das durchschnittliche Alter bei Diagnosestellung errechnet und in Jahren angegeben.

Das Intervall zwischen Beschwerdebeginn und Datum der Erstdiagnose wurde ermittelt und in Monaten angegeben.

Eventuelle Arbeitsdiagnosen vor endgültiger Stellung der Diagnose eines Morbus Crohn wurden registriert.

Es wurden alle operativen Eingriffe, welche im Klinikum Krefeld durchgeführt worden waren, erfasst, ebenso solche Operationen, die in auswärtigen chirurgischen Abteilungen stattgefunden hatten. Hieraus ergaben sich die bisherigen Operationsfrequenzen der einzelnen Patienten und die absolute sowie die durchschnittliche Anzahl operativer Eingriffe innerhalb der Untersuchungsgruppe.

Aus diesen Daten konnte das Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und der ersten Operation beziehungsweise der Zeitraum zwischen den erfolgten Operationen errechnet und in Monaten angegeben werden.

Die bisherige Erkrankungsdauer wurde aus dem anamnestischen Beschwerdebeginn und dem Ende des Untersuchungsfensters beziehungsweise dem Tod des Patienten errechnet und in Monaten angegeben.

Die Anzahl der bisherigen Morbus-Crohn-Krankheitsschübe wurde dokumentiert.

III. 3. 2. 2. Begleiterkrankungen

Unter diesem Begriff wurden anamnestische Angaben zu Erkrankungen aus dem Herz-Kreislauf-, dem pulmonalen, dem intestinalen, dem hepatobiliären, dem okulären, dem urogenitalen, dem neurologischen, dem gynäkologischen und dem dermalen Bereich, zu Erkrankungen des Bewegungsapparates, Stoffwechselerkrankungen und hämatopoetischen Erkrankungen dokumentiert, welche neben dem Morbus Crohn bei den Patienten bestanden.

III. 3. 2. 3. Ernährungszustand

Das Gewicht des Patienten in Kilogramm (kg) und die Körpergröße in Zentimeter (cm) wurden festgestellt. Über die Formel (Körpergewicht [kg]) / (Körperlänge [m])² wurde der Body-Mass-Index (BMI) errechnet.

Weiterhin wurde die Einschätzung des Ernährungszustandes als adipös, unauffällig, mässig, reduziert und deutlich reduziert vom Untersucher übernommen.

Die präoperative Gewichtsentwicklung wurde über eine Gewichtsänderung, das heisst Gewichtszu- oder -abnahme in kg beziehungsweise Konstanz über die vorangegangenen Wochen dokumentiert.

III. 3. 2. 4. Nikotinabusus

Es wurde ermittelt, ob der Patient zum Erhebungszeitpunkt Nichtraucher oder Raucher war. Die Gruppe der Nichtraucher wurde weiterhin auf ehemalige Raucher, die Gruppe der Raucher auf Patienten, welche erst im Untersuchungszeitraum das Rauchen begonnen hatten, untersucht. Im Falle eines Nikotinabusus wurde die Zahl der pro Tag konsumierten Zigaretten verzeichnet.

III. 3. 2. 5. Medikamentöse Vorbehandlung

Es wurde dokumentiert, ob die Patienten vor der stationären Aufnahme im Zusammenhang mit ihrer Grunderkrankung medikamentös behandelt wurden oder nicht. Im Falle einer Therapie wurden die folgenden Crohn-spezifischen Medikamente erfasst: lokale und systemische Kortikosteroide, Sulfasalazin, Mesalazin / 5 – ASA, Azathioprim, Loperamid und Antibiotika.

III. 3. 3. Befunde

III. 3. 3. 1. Lokalisation des Morbus Crohn

Das intestinale Befallsmuster des Morbus Crohn und extraintestinale Begleitmanifestationen wurden durch Inspektion, histologische Bestätigungen, endoskopische Untersuchungsmethoden (Ösophago-Gastro-Duodenoskopie, Koloskopie, Rektoskopie), radiologische Untersuchungen (Magen-Darm-Passage nach Sellink, Kolon-Kontrast-Einlauf, Computertomographie, Magnetresonanztomographie, Abdomen Übersichtsaufnahmen, Fisteldarstellungen), Sonographie und die intraoperative Befundkonstellation festgestellt und dokumentiert.

Die Festlegung des endgültigen Darmbefallsmusters und der aufgetretenen extraintestinalen Crohn-Manifestationen erfolgte am Ende des Erhebungszeitraums aus der Gesamtheit der erarbeiteten Daten.

III. 3. 3. 2. Präoperative Komplikationen des Morbus Crohn

Es wurde festgestellt, inwieweit folgende auf die Grunderkrankung zurückzuführende Komplikationen bei den untersuchten Patienten auftraten:

- Stenosen der verschiedenen Darmabschnitte, Subileus- und Ileuszustände
- Intestinale Blutung
- Darmperforation
- Toxisches Megakolon
- Abszesse (perianale, intraabdominelle, Bauchdeckenabszesse)
- Fisteln (perianale, enterokutane, interenteritische, andere innere Fisteln, Fistelsysteme)
- Kurzdarmsyndrom, Malabsorption
- Analsphinkterinsuffizienz
- Körpertemperatur über 39°C
- Diarrhö

III. 3. 3. 3. Labordaten

Es wurden jeweils sowohl präoperativ als auch postoperativ folgende Laborwerte erfasst: Hämoglobin (g/dl), Hämatokrit (Vol-%), Leukozyten (Anzahl pro nl), Thrombozyten (Anzahl pro nl), Quick-Wert (%), Kreatinin (mg/dl), Gesamteiweiß (g/dl) und Blutglukose (mg/dl).

III. 3. 4. Krankenhausliegedauer

Es wurde registriert, wie viele Tage sich der Patient vor der Operation in der chirurgischen Klinik befand und wie viele Tage postoperativ bis zur Entlassung benötigt wurden. Daraus konnte die Gesamtliegedauer errechnet werden.

III. 3. 5. Daten zur operativen Phase

III. 3. 5. 1. Operationsindikationen

Unter diesem Begriff wurden die jeweiligen Bedingungen erfasst, welche die nachfolgenden operativen Eingriffe bei dem Patienten angezeigt hatten.

Als Operationsindikationen wurden zum einen Komplikationen, welche im Rahmen des Morbus Crohn aufgetreten waren, wie Stenosen der verschiedensten Darmabschnitte mit Subileus- und Ileuszustände, Darmperforationen, Konglomerattumoren, verschiedenste Abszess- und Fistelbildungen, intestinale Blutungen, urologische Komplikationen oder Analsphinkterinsuffizienzen verzeichnet.

Zum anderen wurden eine therapierefraktäre Aktivität beziehungsweise eine Befundverschlechterung der Erkrankung als Indikationen zur operativen Therapie des Morbus Crohn dokumentiert.

Des Weiteren wurden andere Operationsindikationen wie eine Anus praeter Rückverlagerung, Verdacht auf Appendizitis, Cholezystitis und Sectio caesarea ermittelt.

Die einzelnen Operationsindikationen wurden in elektive und akute / notfallmäßige Indikationen unterteilt.

III. 3. 5. 2. Perforierender versus stenosierender Morbus Crohn

Die Operationsindikationen wurden anhand der unterschiedlichen klinischen Verhaltensmuster des Morbus Crohn in zwei große Gruppen unterteilt:

- Perforierender Subtyp des Morbus Crohn (Fisteln, Abszesse, Darmperforationen, intestinale Blutungen)
- Stenosierender Subtyp des Morbus Crohn (Stenosierungen verschiedener Darmabschnitte, Konglomerattumore)

Es wurde untersucht, inwieweit der bei der ersten Operation vorzufindende Untertyp bei etwaigen nachfolgenden Operationen konstant blieb, oder sich änderte.

III. 3. 5. 3. Operationsverfahren

Erfasst wurden alle Morbus-Crohn-spezifischen operativen Eingriffe, welche entweder im Klinikum Krefeld oder aber in anderen, auswärtigen chirurgischen Abteilungen durchgeführt worden waren.

Folgende Operationsverfahren wurden dokumentiert:

- Adhäsiolyse
- Resektive Verfahren an Dünn- und Dickdarm mit konsekutiver Kontinuitätswiederherstellung beziehungsweise Ileostomaversorgung
- Appendektomie
- Anlage eines protektiven Ileostomas, Anus-praeter-Rückverlagerung
- Verschiedene Formen der Abszeß- und Fistelversorgung
- Analsphinkterotomie, Analsphinkterdehnung
- Biopsie

III. 3. 5. 4. Darmresezierende Eingriffe

Es wurde festgestellt, welche Patienten der Untersuchungskohorte sich im bisherigen Verlauf ihrer Crohn-Erkrankung bereits einer Resektion eines Darmanteils unterziehen mussten und bei welchen bisher kein Darmanteil entfernt werden musste. Für beide Gruppen wurde der jeweilige Beobachtungszeitraum bis zum Ende des Untersuchungszeitraums errechnet.

Innerhalb der Gruppe darmresezierter Patienten wurde nun untersucht, ob es bis jetzt zu nur einem solchen Eingriff gekommen war oder ob schon mehrere - wenn ja, wie viele - Resektionen durchgeführt werden mussten. Aus diesen Angaben wurde die rohe chirurgische Rezidivrate nach der primären Resektion errechnet.

Bei Patienten, die in ihrer Anamnese eine oder mehrere Darmresektionen aufwiesen, wurde das Alter bei der ersten Resektion errechnet und in Jahren angegeben. Des Weiteren wurde bei diesen Patienten erfasst, wie viel Monate das Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und erstem resektiven Eingriff betrug.

Für das Auftreten eines chirurgischen Rezidivs nach der ersten Darmresektion wurde eine auf versicherungsmathematischen Prinzipien beruhende Life-table-Analyse durchgeführt. Aus den mittels Produkt-Limit-Schätzwerten errechneten Kaplan-Meier-Kurven konnten dann die kumulativen chirurgischen Rezidivraten zu jedem postoperativen Zeitpunkt abgeleitet werden.

Bei den mehrfach resezierten Patienten wurde untersucht, wie gross das Intervall zwischen den einzelnen Operationen war, und der Zeitraum in Monaten angegeben.

Die im Klinikum Krefeld entfernten Darmabschnitte wurden in Dünn- und Dickdarmanteile untergliedert und ihre jeweiligen Längen in Zentimeter (cm) aufgeführt.

Im Falle einer Anastomosenresektion wurde erfasst, um welchen Anastomosen-Typ (terminal, latero-lateral, termino-lateral) es sich handelte, und welche Darmanteile bei den vorangegangenen Eingriff verbunden worden waren.

Es wurde untersucht wie bei den Operationen im Klinikum Krefeld nach der Darmresektion weiter vorgegangen worden war:

- Kontinuitätswiederherstellung mittels Anastomose (Anastomosen-Typ, Lokalisation, handgenähte / maschinelle Anlage, Nahtmaterial)
- Anlage eines Ileostoma
- Versorgung der Appendektomiewunde

Es wurde ermittelt, wie die Drainage nach resezierenden Eingriffen erfolgte.

III. 3. 6. Histologische Bestätigung

Erfasst wurden die Ergebnisse aus endoskopischen Biopsien, intraoperativen Schnellschnitten, operativ entfernten Gewebeanteilen wie zum Beispiel Fistelgänge oder Darmresektaten. Bei den Resektionspräparaten waren die Resektionsränder von besonderem Interesse.

Folgende histologische Merkmale wurden erfasst:

Befallener Darmabschnitt, Appendizitis, Entzündungsgrad, transmurale Entzündung, Erosionen, Ulzerationen, Fissuren, Fisteln, Fibrosierung, Vernarbung, Abszedierung, Granulation, Infiltrat, Darmwandödem, Pseudopolypen, Fremdkörperreaktion, epitheloidzelliges Granulom, Lymphknotenbeteiligung oder Mitreaktion, Peritonitis, Erythema nodosum, Mitbeteiligung der Leber und entzündliche Veränderungen mitresezierter Organe.

III. 3. 6. 1. Epitheloidzellige Granulome

Es wurde ermittelt, ob in den Resektaten, entweder im Darmanteil oder in den mitentfernten Lymphknoten, epitheloidzellige Granulome nachweisbar waren.

III. 3. 6. 1. Resektionsränder

An den Rändern des resezierten Darmabschnittes wurde festgestellt, ob oraler und/oder aboraler Resektionsrand frei von Crohn-spezifischen oder entzündlichen Veränderungen waren oder aber in das Krankheitsgeschehen miteinbezogen waren.

III. 3. 7. Postoperativer Krankheitsverlauf

III. 3. 7. 1. Postoperative Komplikationen

Unter diesem Begriff wurden alle krankhaften Zustände erfasst, welche im direkten Zusammenhang mit dem Klinikaufenthalt und dem vorangegangenen operativen Eingriff auftraten.

Folgende systemische Komplikationen wurden festgestellt:

- Das Herz-Kreislaufsystem betreffende (Arrhythmie, Orthostaseprobleme, transfusionswürdiger Hämoglobinabfall)
- Pulmonale (Pneumothorax, Lungenembolie, Pleuraerguß)
- Renale (Hydronephrose)
- Den Magen-Darm-Trakt betreffende (akute Exazerbation des Morbus Crohn, Darmträgheit, Diarrhö)
- Dermale (Erythema nodosum)
- Stoffwechsel (Gichtanfall)
- Thrombosen (Phlebothrombosen)
- Nosokomiale Infektionen (Vulvitis, Kolpitis, Pneumonie, Harnwegsinfekt)

Des Weiteren wurden die folgenden lokalen Komplikationen dokumentiert:

- Wundheilungsstörungen
- Abszesse, Fisteln
- Lagerungsschäden

III. 3. 7. 2. Medikamentöse Nachbehandlung

Dokumentiert wurden alle Medikamente, mit welchen die Patienten aufgrund ihres Morbus Crohn nach dem stationären Aufenthalt weiterbehandelt wurden. Erfasst wurden lokale und systemische Kortikosteroidmedikationen, die Einnahme von Sulfasalazin, Mesalazin / 5 – ASA, Azathioprim, Loperamid und von Antibiotika.

III. 3. 7. 3. Exitus

Es wurde ermittelt, ob es im untersuchten Patientenkollektiv bis zum Ende des Beobachtungszeitraums zu Todesfällen gekommen war.

III. 3. 8. Mögliche Einflussfaktoren auf das postoperative Rezidiv

Die folgenden 9 Faktoren wurden darauf untersucht, ob sie auf das Auftreten eines Rezidivs nach „kurativer“ Resektion, d.h. Entfernung der makroskopisch erkrankten Darmanteile, einen Einfluss hatten:

- Epitheloidzellige Granulome im Resektat
- Crohn-spezifischer Befall der Resektionsränder
- Geschlecht (weiblich, männlich)
- Alter bei Erkrankungsbeginn
- Länge des Intervalls zwischen Erstdiagnose und erster Resektion
- Zigarettenkonsum
- Präoperatives Gewichtsverhalten (BMI)
- Präoperative Kortikosteroidmedikation
- Präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten

Zu jeder potentiellen Einflussgröße wurde nun eine 4-Felder-Tafel erstellt:

Die untersuchten Patienten wurden nun anhand ihrer vorhandenen Merkmale (Faktor vorhanden oder nicht beziehungsweise über-/unterdurchschnittliches Alter bei Erkrankungsbeginn beziehungsweise über-/unterdurchschnittlich langes Intervall zwischen Erstdiagnose und erster Resektion oder männliches/weibliches Geschlecht) und der Anzahl bei ihnen notwendig gewordener Resektionen (eine Resektion oder chirurgisches Rezidiv = mehrere Resektionen) einer der vier möglichen Gruppen zugeteilt.

Die statistische Untersuchung auf Signifikanz erfolgte mittels dem Chi-Quadrat (χ^2) Test. Die 4-Felder-Tafel hat nur einen Freiheitsgrad – ein signifikanter Einfluss liegt also bei $T > 3,841$, $p = 0,05$ (Testniveau 5%, Konfidenzintervall 95 %) bzw. $T > 7,879$, $p = 0,005$ (Testniveau 0,5%, Konfidenzintervall 99,5 %) vor (Tabelle der Quantile der χ^2 -Verteilung).

Im Falle eines signifikanten Untersuchungsergebnisses im Chi-Quadrat-Test wurde für den jeweiligen Risikofaktor eine auf versicherungsmathematischen Prinzipien beruhende Life-table-Analyse durchgeführt. Aus den mittels Produkt-Limit-Schätzwerten getrennt errechneten Kaplan-Meier-Kurven für das Vorhandensein beziehungsweise Fehlen der betreffenden Risikofaktoren konnten dann die kumulativen chirurgischen Rezidivraten zu jedem postoperativen Zeitpunkt entsprechend dem Risikoprofil isoliert abgeleitet werden.

Kapitel IV

Ergebnisse

IV. 1. Patienten

In der Zeit vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 wurden in der Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikum Krefeld 77 Patienten im Rahmen eines Morbus Crohn operiert.

Bei den Patienten wurden während 158 Krankenhausaufenthalten insgesamt 151 Operationen aufgrund des Morbus Crohn durchgeführt.

Auf den zugesandten Fragebogen antworteten 35 der 77 Patienten, was einer Rücklaufquote von 45,5 % entspricht.

IV. 2. Stammdaten

IV. 2. 1. Altersstruktur

39 % der Morbus-Crohn-Patienten befanden sich zum Erhebungszeitpunkt in der Altersgruppe der 31- bis 40-jährigen. 21 % der Patienten waren zwischen 21 und 30 Jahre alt, 19 % waren zwischen 41 und 50 Jahre und 12 % zwischen 51 und 60 Jahre alt. Lediglich 9 % der Patienten waren älter als 60 Jahre.

Das mittlere Alter im Patientengut betrug 40 Jahre bei einer Altersspannweite zwischen 20 und 76 Jahren.

| Altersgruppe (Jahre) | n | % |
|----------------------|--------|----|
| unter 20 | 0 | 0 |
| 21 - 30 | 16 | 21 |
| 31 - 40 | 30 | 39 |
| 41 - 50 | 15 | 19 |
| 51 - 60 | 9 | 12 |
| über 60 | 7 | 9 |
| | n = 77 | |

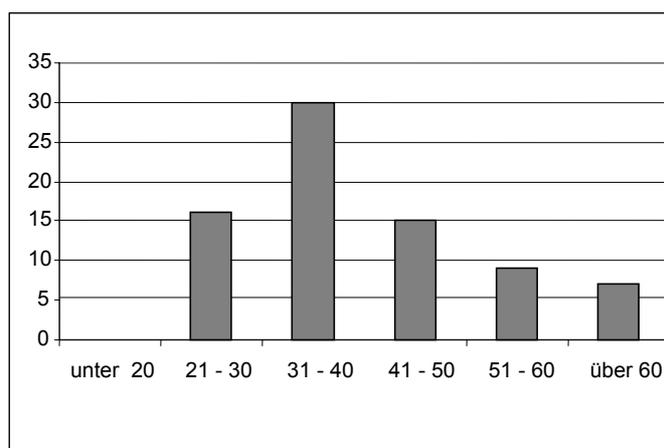


Tabelle 1: Altersstruktur des Patientengutes

Abb. 1: Graphische Darstellung der Altersstruktur

IV. 2. 2. Geschlechtsverteilung

Unter den 77 Morbus-Crohn-Patienten befanden sich 52 Frauen (68%) und 25 Männer (32%), was einem Geschlechtsverhältnis (F:M) von 2,08 : 1 entspricht.

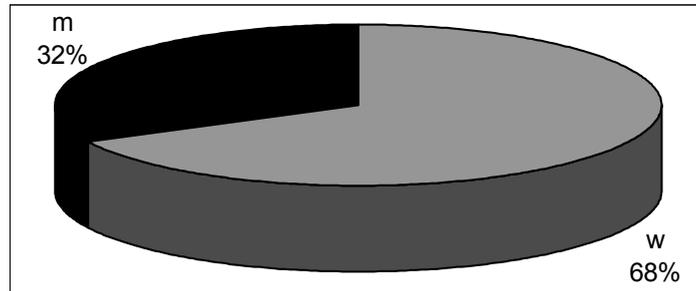


Abb. 2: Geschlechtsverteilung der Morbus-Crohn-Patienten

IV. 3. Anamnestische Daten

IV. 3. 1. Krankheitsverlauf

Das Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose des Morbus Crohn stellt sich wie folgt dar:

| Altersgruppe (Jahre) | n | % |
|----------------------|----|------|
| 0 bis 5 | 0 | 0 |
| 6 bis 10 | 2 | 2,6 |
| 11 bis 15 | 4 | 5,3 |
| 16 bis 20 | 18 | 23,7 |
| 21 bis 25 | 19 | 25,0 |
| 26 bis 30 | 8 | 10,5 |
| 31 bis 35 | 7 | 9,2 |
| 36 bis 40 | 4 | 5,3 |
| 41 bis 45 | 5 | 6,5 |
| 46 bis 50 | 4 | 5,3 |
| 51 bis 55 | 4 | 5,3 |
| 56 bis 60 | 1 | 1,3 |

Tabelle 2: Alter der Patienten zu Erkrankungsbeginn

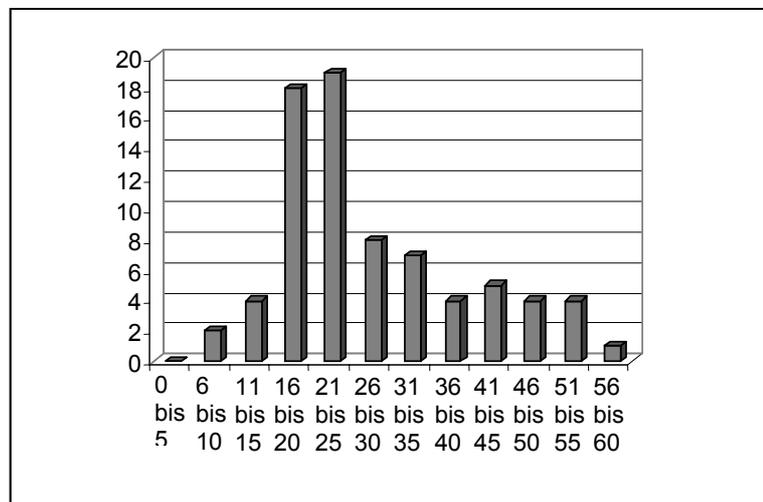


Abb. 3: Graphische Darstellung des Alters der Patienten zu Erkrankungsbeginn

Ein deutlicher Peak ist in der Altersgruppe zwischen 16 und 25 Jahren zu erkennen. In diesem Alter beginnt bei fast 50 % der Patienten die Erkrankung. Das durchschnittliche Erkrankungsalter liegt bei 27,8 Jahren, bei einer Spannweite zwischen 9 und 60 Jahren.

Zwischen subjektivem Beschwerdenbeginn und Zeitpunkt der Erstdiagnose vergingen durchschnittlich 36,8 Monate. Die Spannweite erstreckte sich hierbei von 0 bis 420 Monaten.

Bevor bei den Patienten die endgültige Diagnose eines Morbus Crohn gestellt werden konnte, kam es bei 58,8 % der Patienten zu folgenden vorläufigen Arbeitsdiagnosen:

| | |
|---------------------------|------|
| Colitis ulcerosa | 30 % |
| Gastritis | 25 % |
| Appendizitis | 20 % |
| Psychosomatisches Problem | 15 % |
| Ulkusperforation | 5 % |
| Entzündung der Harnwege | 5 % |

Tabelle 3: Vorläufige Diagnosen vor endgültiger Diagnosestellung eines Morbus Crohn

Die Patienten mussten sich im Verlauf ihrer Grunderkrankung einer unterschiedlichen Anzahl von Operationen unterziehen. Die Operationsfrequenz pro Patient stellt sich wie folgt dar:

| Operationsfrequenz | n | % |
|--------------------|----|------|
| 1 Operation | 30 | 38,9 |
| 2 Operationen | 14 | 18,2 |
| 3 Operationen | 14 | 18,2 |
| 4 Operationen | 7 | 9,1 |
| 5 Operationen | 2 | 2,6 |
| 6 Operationen | 4 | 5,2 |
| 7 Operationen | 1 | 1,3 |
| 8 Operationen | 1 | 1,3 |
| 9 Operationen | 2 | 2,6 |
| 10 Operationen | 1 | 1,3 |
| 11 Operationen | 1 | 1,3 |

Tabelle 4: Anzahl der Operationen, die im Rahmen des Morbus Crohn insgesamt durchgeführt wurden

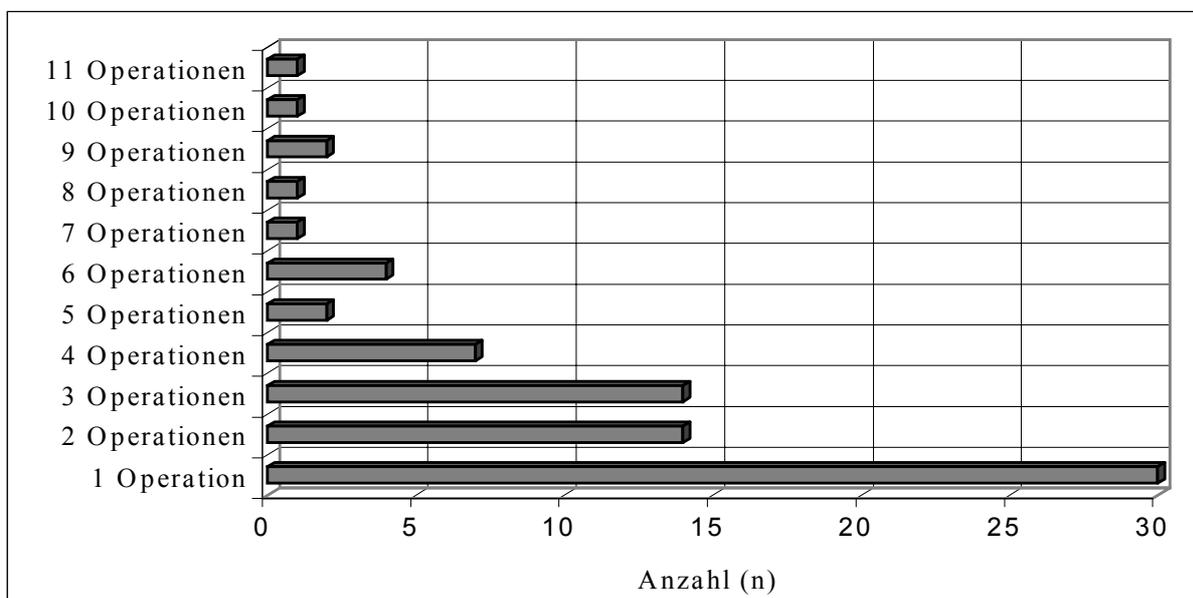


Abb. 4: Graphische Darstellung der Operationsfrequenz der Morbus-Crohn-Patienten

Insgesamt mussten sich die 77 Morbus-Crohn-Patienten 225 Operationen unterziehen. Das heißt, jeder Patient wurde im Durchschnitt 2,92 mal im Rahmen seiner Grunderkrankung operiert.

Die folgende Tabelle und Graphik geben einen Überblick, wie viel Zeit zwischen Erstdiagnose und erster Operation beziehungsweise zwischen den einzelnen Operationen lag.

| Intervalle | Durchschnitt (Monate) ◆ | Minimum (Monate) ■ | Maximum (Monate) ● |
|----------------------------------|-------------------------|--------------------|--------------------|
| A: Erstdiagnose bis 1. Operation | 43,45 | 0 | 276 |
| B: 1. Operation bis 2. Operation | 44,87 | 0 | 282 |
| C: 2. Operation bis 3. Operation | 35,25 | 0 | 180 |
| D: 3. Operation bis 4. Operation | 36,28 | 1 | 168 |
| E: 4. Operation bis 5. Operation | 16,92 | 0 | 116 |

Tabelle 5: Abstand zwischen Erstdiagnose und erster Operation beziehungsweise zwischen den einzelnen Operationen

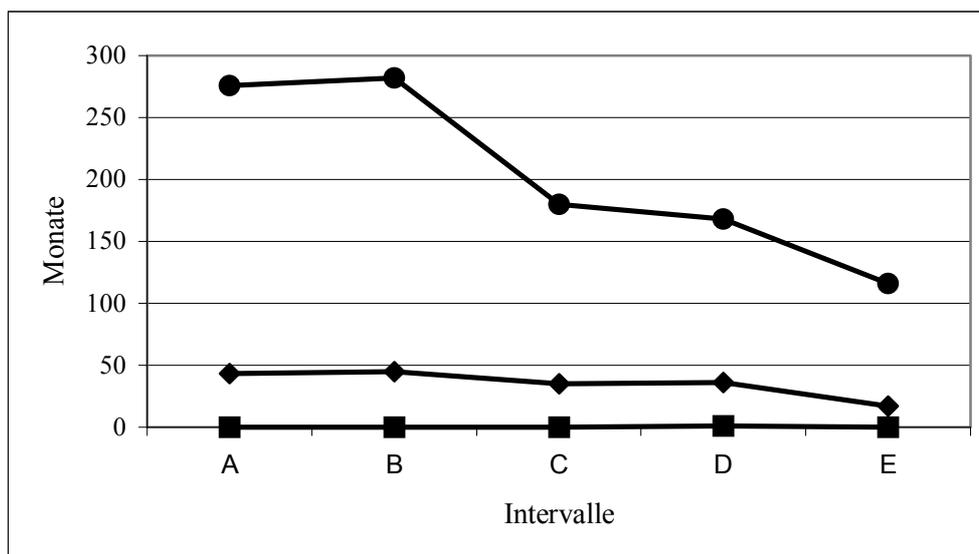


Abb. 5: Graphische Darstellung der Zeitintervalle

Die bisherige Erkrankungsdauer des Morbus Crohn beträgt bei den Patienten durchschnittlich 174,6 Monate, bei einem Minimum von 23 Monaten und einem Maximum von 588 Monaten. Dabei hatten die Patienten seit Beginn ihrer Crohn-Erkrankung im Durchschnitt 5,2 Erkrankungsschübe. Es waren mindestens ein Krankheitsschub und höchstens 20 Exazerbationen zu verzeichnen.

| Schübe | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 bis 15 | 16 bis 20 |
|--------|----|------|------|------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------|-----------|
| % | 10 | 18,6 | 12,9 | 17,1 | 10 | 5,7 | 4,3 | 4,3 | 1,4 | 4,3 | 10 | 1,4 |
| Anzahl | 7 | 13 | 9 | 12 | 7 | 4 | 3 | 3 | 1 | 3 | 7 | 1 |

Tabelle 6: Anzahl der Krankheitsschübe im Verlauf des Morbus Crohn

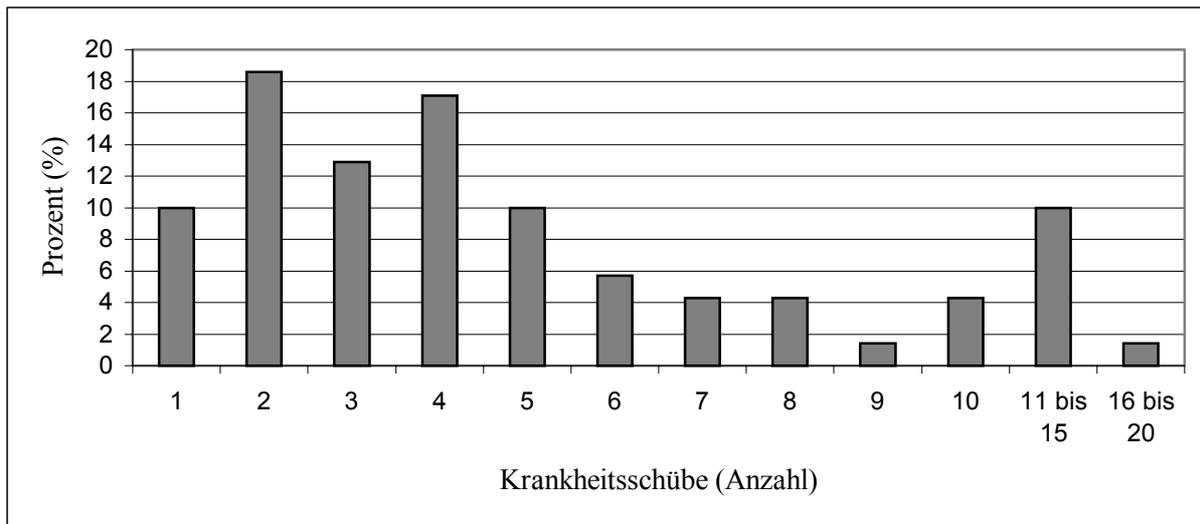


Abb. 6: Graphische Darstellung der prozentualen Verteilung von Erkrankungsschüben im Verlauf des Morbus Crohn

IV. 3. 2. Begleiterkrankungen

| Kategorie | Erkrankung | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|-----------------------------------|------------------------|------------|-------------|
| Herz-Kreislauf-Erkrankungen | Herzrhythmusstörungen | 3 | 3,9 |
| | Koronare Herzkrankheit | 1 | 1,3 |
| | Herzinsuffizienz | 2 | 2,6 |
| | Arterielle Hypotonie | 6 | 7,8 |
| | Arterielle Hypertonie | 7 | 9,1 |
| Pulmonale Erkrankungen | Asthma bronchiale | 1 | 1,3 |
| Intestinale Erkrankungen | Stomatitis aphthosa | 4 | 5,2 |
| | Oesophagitis | 1 | 1,3 |
| | Gastritis | 11 | 14,3 |
| | Duodenitis | 2 | 2,6 |
| | Ulkus ventrikuli | 4 | 5,2 |
| | Ulkus duodeni | 3 | 3,9 |
| | Malabsorption | 2 | 2,6 |
| | Kurzdarmsyndrom | 2 | 2,6 |
| Hepatobiliäre Erkrankungen | Cholezystolithiasis | 4 | 5,2 |
| | Cholezystitis | 1 | 1,3 |
| | Transfusionshepatitis | 1 | 1,3 |
| | Leberzirrhose | 1 | 1,3 |
| Erkrankungen des Pankreas | Pankreatitis | 1 | 1,3 |
| Urogenitale Erkrankungen | Harnwegsinfekte | 7 | 9,1 |
| | Nephrolithiasis | 4 | 5,2 |
| | Niereninsuffizienz | 2 | 2,6 |
| | Harnblasenkarzinom | 1 | 1,3 |

| Kategorie | Erkrankung | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|--|-----------------------------------|------------|-------------|
| Neurologische Erkrankungen | Hörsturz, Tinnitus | 4 | 5,2 |
| | Migräne | 4 | 5,2 |
| | Schwindel, Synkopen | 3 | 3,9 |
| | Depressives Syndrom | 4 | 5,2 |
| | Encephalomyelitis disseminata | 1 | 1,3 |
| | Hirnmetastasen | 1 | 1,3 |
| Dermale Erkrankungen | Erythema nodosum | 6 | 7,8 |
| | Psoriasis | 2 | 2,6 |
| Erkrankungen des Bewegungsapparates | Morbus Bechterew | 1 | 1,3 |
| | Sakroiliitis | 4 | 5,2 |
| | Arthrosen | 4 | 5,2 |
| | Osteoporose | 2 | 2,6 |
| | Osteochondrose | 1 | 1,3 |
| | Arthralgien, Arthritiden | 36 | 46,8 |
| Stoffwechselerkrankungen | Euthyreote Struma | 7 | 9,1 |
| | Hypothyreose | 1 | 1,3 |
| | Hyperthyreose | 1 | 1,3 |
| | Schilddrüsenadenom | 1 | 1,3 |
| | Diabetes mellitus (Typ 1) | 1 | 1,3 |
| | Hyperurikämie | 1 | 1,3 |
| | Hypercholesterinämie | 1 | 1,3 |
| | Sekundärer Hyperparathyreoidismus | 1 | 1,3 |
| Hämatopoetische Erkrankungen | Eisenmangelanämie | 6 | 7,8 |
| | Renale Anämie | 1 | 1,3 |
| Gynäkologische Erkrankungen | Entzündliche Adnexveränderungen | 4 | 5,2 |
| | Uterus myomatosus | 2 | 2,6 |
| | Mammakarzinom | 1 | 1,3 |
| | Regelblutungsstörungen | 3 | 3,9 |

Tabelle 7: Auflistung der Erkrankungen, welche bei den Patienten neben einem Morbus Crohn noch zu eruieren waren

Bei den Patienten waren neben einem Morbus Crohn anamnestisch noch eine Anzahl verschiedener Erkrankungen zu erheben. Die Tabelle 7 gibt einen Überblick über die absolute Anzahl und das prozentuale Vorkommen dieser Begleiterkrankungen bei den 77 Morbus-Crohn-Patienten.

IV. 3. 3. Ernährungszustand

Bei den weiblichen Patienten lag der Body-Mass-Index (BMI) vor 55,1 % der Operationen im Normbereich. Bei 23,1 % lag der BMI präoperativ unter 19, bei 21,8 % über 24.

Das Maximum lag bei 28,4, der niedrigste Wert bei 15.

Unter den männlichen Crohn-Patienten lag der BMI präoperativ bei 46,5 % zwischen 20 und 25. Bei 41,9 % lag der Index unterhalb des Normbereiches, bei 11,6 % lag der BMI über 25.

Der höchste BMI war 31,7, das Minimum betrug 17.

Der Durchschnitts-Body-Mass-Index der Morbus-Crohn-Patienten betrug präoperativ 21,4.

| Frauen | | | Männer | | |
|-----------|------------|-------------|-----------|------------|-------------|
| BMI | Anzahl (n) | Prozent (%) | BMI | Anzahl (n) | Prozent (%) |
| unter 19 | 18 | 23,1 | unter 20 | 18 | 41,9 |
| 19 bis 24 | 43 | 55,1 | 20 bis 25 | 20 | 46,5 |
| über 24 | 17 | 21,8 | über 25 | 5 | 11,6 |

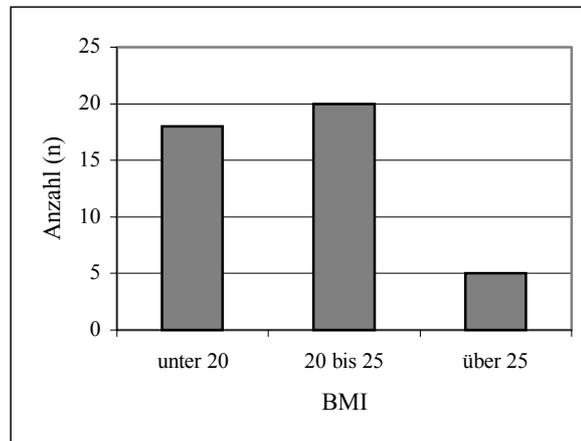
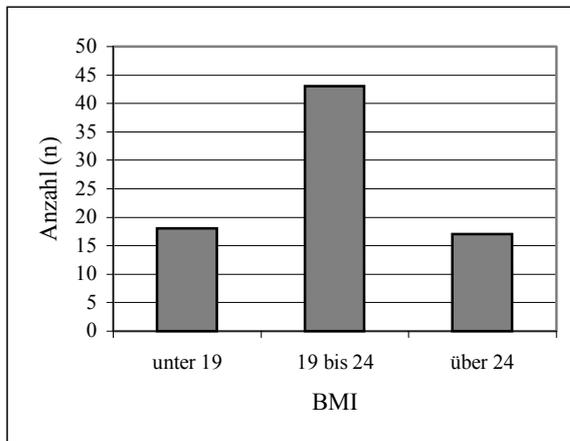


Tabelle 8 und Abb. 7 A und B: Die präoperativen Body-Mass-Indizes der weiblichen (A) bzw. männlichen (B) Morbus-Crohn-Patienten

Der präoperative Ernährungszustand wurde bei 53,7 % der Patienten als unauffällig eingeschätzt. 16,5 % der Patienten waren adipös. Bei jeweils 12,4 % der Patienten war ein mässiger beziehungsweise deutlich reduzierter Ernährungszustand vorzufinden. 5 % wiesen einen reduzierten Ernährungszustand auf.

| Ernährungszustand präoperativ | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|-------------------------------|------------|-------------|
| adipös | 20 | 16,5 |
| unauffällig | 65 | 53,7 |
| mässig | 15 | 12,4 |
| reduziert | 6 | 5,0 |
| deutlich reduziert | 15 | 12,4 |

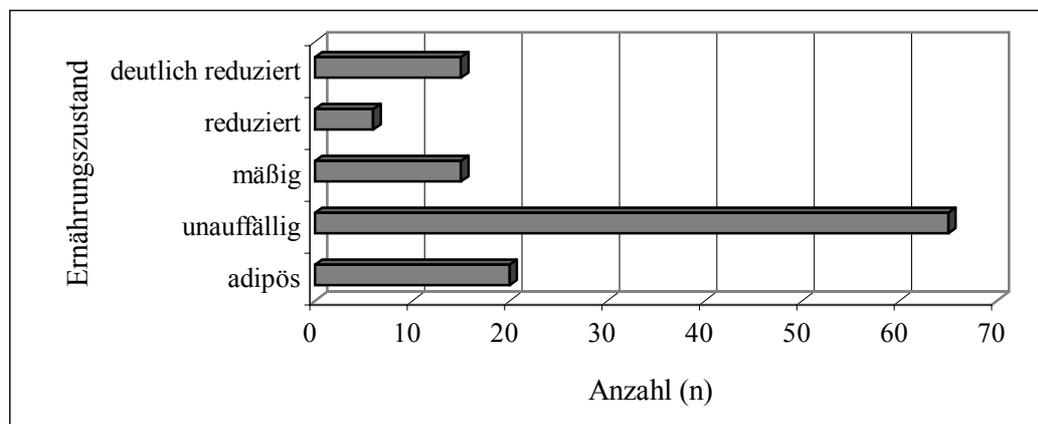


Tabelle 9 und Abb. 8: Charakterisierung des präoperativen Ernährungszustandes der Untersuchungsgruppe

| Körpergewicht | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|---------------|------------|-------------|
| konstant | 19 | 25,0 |
| zugenommen | 18 | 23,7 |
| abgenommen | 39 | 51,3 |

Tabelle 10: Das präoperative Gewichtsverhalten der Patienten

Die untersuchten Patienten wiesen vor 51,3 % der Operationen einen Gewichtsverlust in unterschiedlicher Höhe auf. Bei 25 % blieb das Gewicht präoperativ konstant. Vor 23,7 % der Operationen konnte eine Gewichtszunahme verzeichnet werden.

| zugenommen | Prozent (%) | Anzahl (n) |
|--------------|-------------|------------|
| 1 bis 5 kg | 55,5 | 10 |
| 6 bis 10 kg | 33,3 | 6 |
| 11 bis 15 kg | 5,6 | 1 |
| 16 bis 20 kg | 5,6 | 1 |

| abgenommen | Prozent (%) | Anzahl (n) |
|--------------|-------------|------------|
| 1 bis 5 kg | 48,7 | 19 |
| 6 bis 10 kg | 30,8 | 12 |
| 11 bis 15 kg | 10,2 | 4 |
| 16 bis 20 kg | 7,7 | 3 |
| 21 bis 25 kg | 2,6 | 1 |

Tabelle 11 A und B: Gliederung der präoperativen Gewichts- (A) bzw. Gewichtsabnahme (B) in verschiedene Kategorien

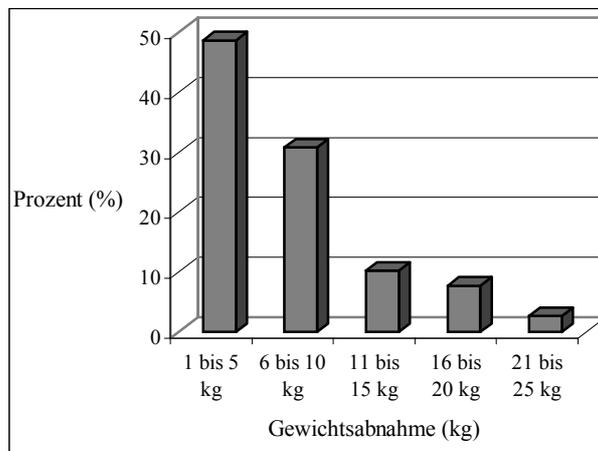
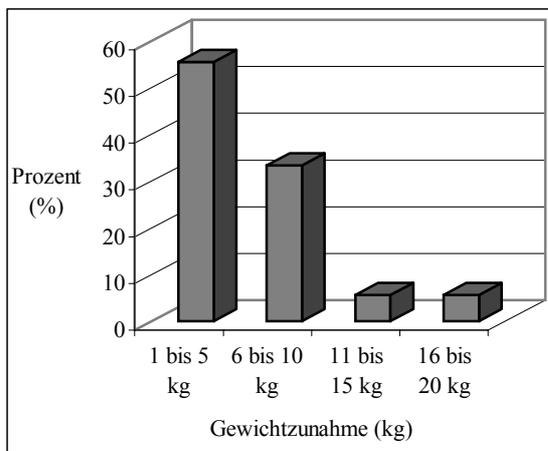


Abb. 9 A und B: Graphische Darstellung des präoperativen Gewichtsverhaltens: Gewichtszunahme (A) beziehungsweise Gewichtsabnahme (B) in verschiedene Kategorien untergliedert

Der maximale Gewichtszuwachs präoperativ betrug 17 kg, der minimale Gewichtszuwachs betrug 2 kg. Der durchschnittliche Gewichtszuwachs vor den Operationen betrug 5,8 kg.

Kam es zu einem präoperativen Gewichtsverlust, so verloren die Patienten maximal 25 kg, minimal 1 kg. Der Durchschnitt betrug dann 7,6 kg.

IV. 3. 4. Nikotinabusus

Die folgenden Tabellen und Abbildungen vermitteln eine Übersicht der unterschiedlichen Rauchgewohnheiten unter den Morbus-Crohn-Patienten.

| | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|--------------|------------|-------------|
| Raucher | 40 | 61,5 |
| Nichtraucher | 25 | 38,5 |

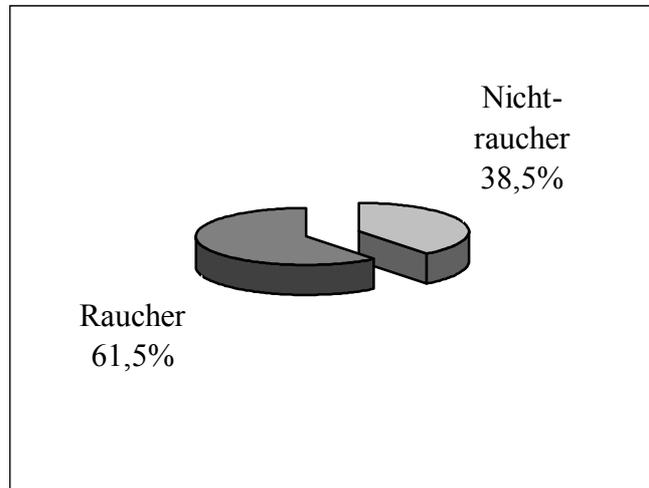


Tabelle 12 und Abb. 10: Verteilung von Rauchern und Nichtrauchern unter den Morbus-Crohn-Patienten

Unter den Patienten befanden sich zum Erhebungszeitpunkt 61,5 % Raucher und 38,5 % Nichtraucher.

In der Gruppe der Nichtraucher befanden sich insgesamt 24% ehemalige Raucher. 16% haben im Untersuchungszeitraum aufgehört zu rauchen, 8% stellten den Nikotinkonsum bereits vorher ein.

Unter den Rauchern haben 5% erst im Untersuchungszeitraum mit dem Nikotinabusus begonnen.

| Nikotinkonsum | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|------------------------------|------------|-------------|
| 1 bis 10 Zigaretten pro Tag | 9 | 23,1 |
| 11 bis 20 Zigaretten pro Tag | 20 | 51,3 |
| 21 bis 30 Zigaretten pro Tag | 6 | 15,4 |
| über 30 Zigaretten pro Tag | 4 | 10,2 |

Tabelle 13: Differenzierung des Nikotinkonsums der rauchenden Morbus-Crohn-Patienten

51,3 % der Raucher konsumierten 11 bis 20 Zigaretten pro Tag, 23,1 % 1 bis 10 Zigaretten pro Tag und 15,4 % 21 bis 30 Zigaretten pro Tag. 10,2 % der Patienten rauchten mehr als 30 Zigaretten am Tag.

Im Durchschnitt konsumierten die rauchenden Crohn-Patienten 19,9 Zigaretten pro Tag.

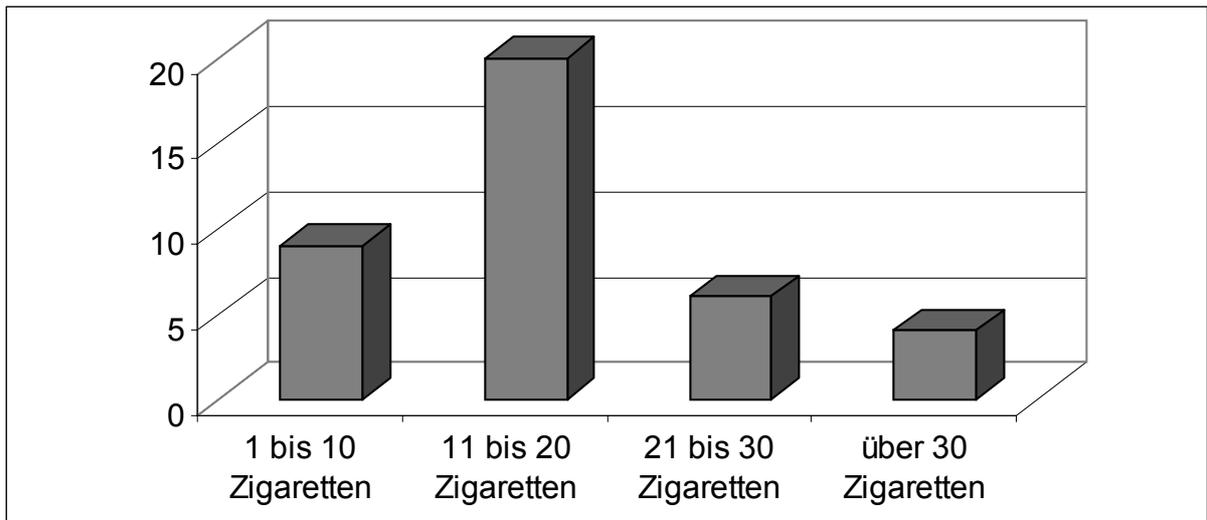


Abb. 11: Graphische Darstellung des Zigarettenkonsums der rauchenden Patienten

IV. 3. 5. Medikamentöse Vorbehandlung

Vor insgesamt 19,7% der operativen Eingriffe erhielten die Patienten keine Crohn-spezifische Medikation. In 80,3% der Fälle wurden die Patienten präoperativ medikamentös vorbehandelt.

| Behandlungsstatus | Prozent der Operationen (%) |
|----------------------------------|-----------------------------|
| Keine präoperativen Medikationen | 19,7 |
| Medikamentöse Vorbehandlung | 80,3 |

Tabelle 14: Präoperative medikamentöse Vorbehandlung der Morbus-Crohn-Patienten

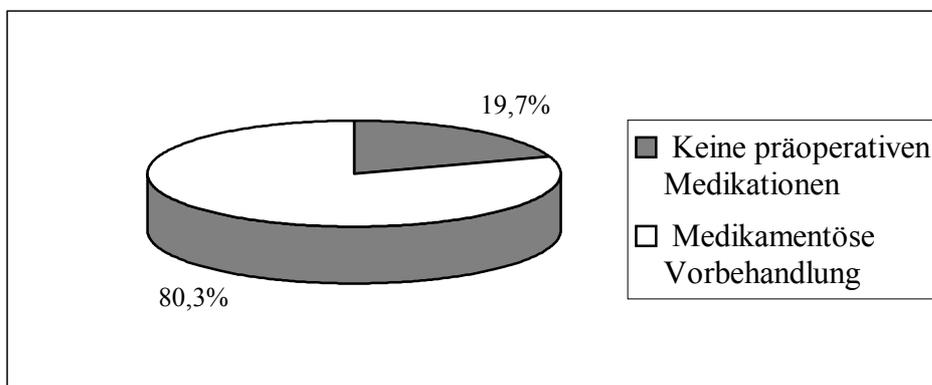


Abb. 12: Verteilung der Crohn-Patienten hinsichtlich einer präoperativen Medikamententherapie

Vor insgesamt 59,1 % der Operationen wurden die Patienten präoperativ mit Kortikosteroiden therapiert. Dabei wurde vor 54,5 % der Operationen eine systemische Behandlung, vor 3,8 % eine topische und vor 0,8 % eine systemische und topische Behandlung durchgeführt. Vor 40,9 % der Operationen wurden keine Kortikosteroide angewendet.

| Kortikosteroidanwendung präoperativ | Prozent der Operationen (%) |
|-------------------------------------|-----------------------------|
| Topisch | 3,8 |
| Topisch und systemisch | 0,8 |
| Systemisch | 54,5 |
| keine | 40,9 |

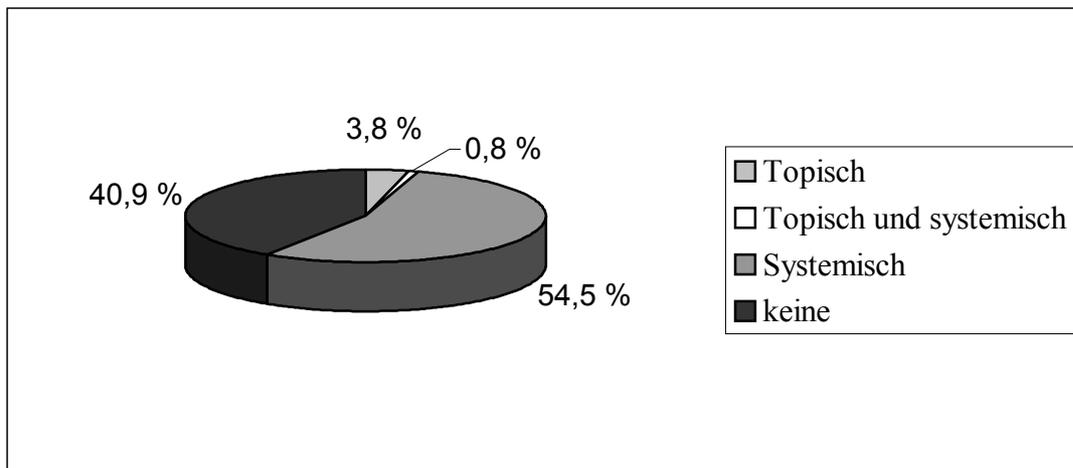


Tabelle 15 und Abb. 13: Präoperative Kortikosteroideinnahme der Morbus-Crohn-Patienten

Vor 57,6 % der Operationen wurden die Morbus-Crohn-Patienten mit 5–Aminosalicylsäurederivaten behandelt. Vor 46,2 % der Operationen wurde das Retardpräparat der 5–ASA Mesalazin verwandt, in 11,4 % der Fälle wurde Sulfasalazin, die mit einem Trägermolekül gekoppelte Aminosalicylsäure, angewendet.

3 der 77 untersuchten Patienten entwickelten eine Allergie gegen eins der Aminosalicylsäurederivate. Das entspricht 3,9 % der Untersuchungsgruppe.

| Medikament präoperativ | Prozent der Operationen (%) | Allergien (n) |
|-------------------------------|-----------------------------|---------------|
| Sulfasalazin | 11,4 | 2 |
| Mesalazin / 5-ASA | 46,2 | 1 |
| ohne Sulfasalazin / Mesalazin | 42,4 | |

Tabelle 16: Präoperative Therapie mit Sulfasalazin und Mesalazin / 5–ASA

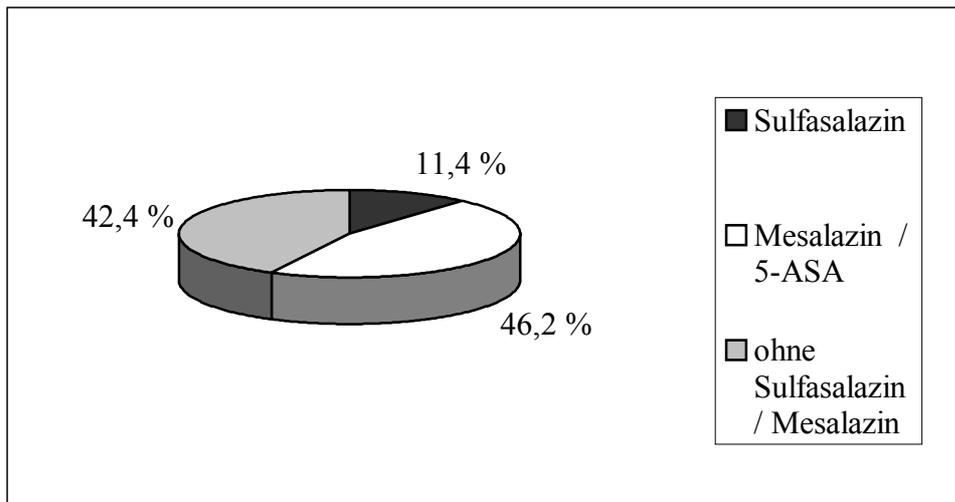


Abb. 14: Präoperative Therapie mit Sulfasalazin und Mesalazin / 5-ASA

Vor 13,6 % der Operationen wurden die Patienten mit Antibiotika vorbehandelt. Dabei wurde in 52,4 % auf Metronidazol zurückgegriffen. In 6,8 % der Fälle wurde präoperativ das Immunsuppressivum Azathioprim eingesetzt. Vor 3,8 % der Operationen wurde eine symptomatische Diarrhötherapie mit Loperamid durchgeführt.

| Medikation präoperativ | Prozent der Operationen (%) |
|------------------------|-----------------------------|
| Azathioprim | 6,8 |
| Loperamid | 3,8 |
| Antibiotika | 13,6 |

Tabelle 17: Präoperative medikamentöse Therapie mit Immunsuppressiva, Antidiarrhoika und Antibiotika

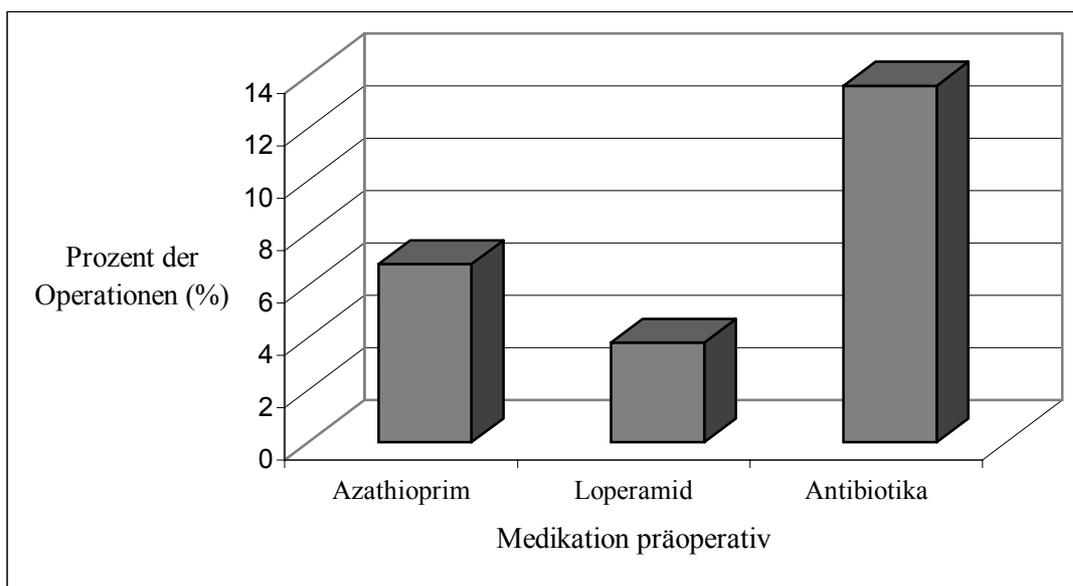


Abb. 15: Graphische Darstellung der Häufigkeiten verschiedener präoperativ eingesetzter Medikamente

IV. 4. Befunde

IV. 4. 1. Lokalisation des Morbus Crohn

Ein alleiniger Morbus-Crohn-Befall des Dünndarms war bei 5,2 % der Patienten zu beobachten. Bei 13 % der Patienten beschränkte sich die Erkrankung ausschliesslich auf den Dickdarm. Bei der Mehrheit der Patienten in der Untersuchungsgruppe war das Krankheitsgeschehen auf den Dün- und Dickdarm ausgeweitet. Eine detaillierte Übersicht über die verschiedenen Darmbefallsmuster der Patienten gibt Tabelle 18.

| Lokalisation des Morbus Crohn | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|-------------------------------|------------|-------------|
| Dünndarm | 4 | 5,2 |
| Jejunum und oberes Ileum | 1 | 1,3 |
| Terminales Ileum | 3 | 3,9 |
| Dünn- und Dickdarm | 63 | 81,8 |
| Ileum und rechtes Kolon | 19 | 24,6 |
| Ileum und linkes Kolon | 12 | 15,6 |
| Ileum und Gesamtkolon | 30 | 39,0 |
| Dünndarm und Kolon | 2 | 2,6 |
| Dickdarm | 10 | 13,0 |
| Rechtes Kolon | 0 | 0,0 |
| Linkes Kolon | 9 | 11,7 |
| Gesamtkolon | 1 | 1,3 |

Tabelle 18: Verteilung der vom Morbus Crohn befallenen Darmabschnitte

9,1 % der Patienten wiesen eine Mitbeteiligung der Mundhöhle im Rahmen des Morbus Crohn im Sinne einer Stomatitis aphtosa auf. Zu einem gleichzeitigen Befall von Magen oder Duodenum kam es in 11,7 % der Fälle.

| Lokalisation des Morbus Crohn | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|---------------------------------------|------------|-------------|
| Magen, Duodenum | 9 | 11,7 |
| Mundhöhle (Stomatitis aphtosa) | 7 | 9,1 |

Tabelle 19: Gastroduodenale und stomatale Manifestationen im Rahmen des Morbus Crohn

Verschiedene systemische Manifestationen des Morbus Crohn waren im untersuchten Krankengut anzutreffen.

Das Vorkommen von Crohn assoziierten Erkrankungen stellen sich wie folgt dar:

Jeweils 5,2 % der Patienten litten an einer Cholezystolithiasis beziehungsweise einer Nephrolithiasis. 7,8 % der Morbus-Crohn-Patienten beklagten eine Beteiligung der Haut im Sinne eines Erythema nodosum und 46,8 % gaben Arthritsbeschwerden oder Arthralgien an.

An genetisch assoziierten Veränderungen war in 5,2 % der Fälle eine Sakroiliitis zu erkennen.

IV. 4. 2. Präoperative Komplikationen des Morbus Crohn

Bei 57,6 % der Eingriffe hatte sich präoperativ eine Fistel ausgebildet. Zu jeweils 38,8 % handelte es sich hierbei um perianale oder interne Fisteln, in 22,4 % der Fälle lag ein komplexes Fistelsystem vor.

Vor 54,3 % der Operationen war es im Bereich des Darmes zu einer Stenosebildung gekommen. 31,7 % der Stenosen gingen dabei mit einer Subileussympptomatik einher, in 7,3 % der Fälle lag ein Ileus vor.

In 32,5 % der Fälle war es präoperativ zu einer Abszedierung gekommen. 51 % davon waren perianale Abszesse, 49 % waren interne Abszesse.

Bei 7,9 % der Operationen war es präoperativ zu einer Darmperforation gekommen, wobei 58,3 % freie und 41,7 % gedeckte Perforationen waren.

In 6,6 % der Fälle lag ein akutes Abdomen vor, in 5,3 % war es präoperativ zu einer intestinalen Blutung gekommen. Ein toxisches Megakolon lag vor keiner der Operationen vor.

Vor 5 Operationen (3,9 %) lag die Körpertemperatur über 39°C.

Bei 3 Patienten war präoperativ eine Analsphinkterinsuffizienz festzustellen.

3 Patienten wiesen vor der Operation eine Malabsorption beziehungsweise ein Kurzdarmsyndrom auf.

Vor 65,6 % der Operationen wurde von den Patienten eine Diarrhö beklagt. Vor den anderen Operationen (34,4 %) war der Stuhlgang unauffällig. Lag eine Diarrhö vor, so setzten die Patienten im Durchschnitt 6,6 durchfällige Stühle pro Tag ab. Die maximale Stuhlgangfrequenz betrug 30 pro Tag, das Minimum lag bei 3 Defäkationen pro Tag.

| Präoperative Komplikationen | Prozent (%) | Anzahl (n) |
|-----------------------------|-------------|------------|
| Darmstenose | 54,3 | 82 |
| davon mit Ileus | 7,3 | 6 |
| davon mit Subileus | 31,7 | 26 |
| Darmperforation | 7,9 | 12 |
| frei | 58,3 | 7 |
| gedeckt | 41,7 | 5 |
| Toxisches Megakolon | 0,0 | 0 |
| Fisteln | 57,6 | 87 |
| perianale Fisteln | 38,8 | 45 |
| Fistelsysteme | 22,4 | 26 |
| interne Fisteln | 38,8 | 45 |
| Abszesse | 32,5 | 49 |
| perianale Abszesse | 51,0 | 25 |
| interne Abszesse | 49,0 | 24 |
| Intestinale Blutung | 5,3 | 8 |
| Akutes Abdomen | 6,6 | 10 |

Tabelle 20: Relative Häufigkeiten präoperativer lokaler Komplikationen bei Morbus Crohn

IV. 4. 3. Labordaten

| | Normwerte | | Durchschnitt | Maximum | Minimum |
|---------------------|---------------------|--------------|--------------|---------|---------|
| Hämoglobin (g/dl) | 12 - 18 g/dl | präoperativ | 13,0 | 18,7 | 8,2 |
| | | postoperativ | 10,9 | 15,5 | 6,2 |
| Hämatokrit (Vol.%) | 37 - 52 Vol.% | präoperativ | 38,7 | 55,2 | 22,8 |
| | | postoperativ | 32,6 | 46,3 | 18,4 |
| Leukozyten (/ml) | 4800 - 10800 /ml | präoperativ | 11655 | 35500 | 2900 |
| | | postoperativ | 11611 | 32400 | 3900 |
| Thrombozyten (/ml) | 130000 - 400000 /ml | präoperativ | 358051 | 966000 | 115000 |
| | | postoperativ | 328567 | 985000 | 149000 |
| Quick (%) | 50 - 100 % | präoperativ | 92 | 100 | 43 |
| | | postoperativ | 75 | 100 | 41 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,5 - 1,1 mg/dl | präoperativ | 0,82 | 4,6 | 0,35 |
| | | postoperativ | 0,78 | 5,6 | 0,35 |
| Gesamteiweiß (g/dl) | 6 - 8,5 g/dl | präoperativ | 6,7 | 9,2 | 4,2 |
| | | postoperativ | 5,5 | 8,7 | 3,7 |
| Blutzucker (mg/dl) | | präoperativ | 97 | 223 | 55 |
| | | postoperativ | 136 | 268 | 80 |

Tabelle 21: Verschiedene prä- und postoperativ erhobene Labordaten der Morbus-Crohn-Patienten

Vor den einzelnen Operationen lagen die durchschnittlichen Werte für das Hämoglobin, den Hämatokrit, die Thrombozyten, den Quick, das Kreatinin, das Gesamteiweiß und den Blutzucker im Normbereich. Für die Leukozyten waren im Schnitt erhöhte Werte zu finden.

Postoperativ waren die Werte für das Hämoglobin, den Hämatokrit und das Gesamteiweiß im Durchschnitt ausserhalb des Normbereiches erniedrigt. Für den Blutzucker und die Leukozyten lagen durchschnittlich über die Norm erhöhte Werte vor. Die restlichen erhobenen Laborwerte lagen im Mittel innerhalb des Normbereichs.

IV. 5. Krankenhausliegedauer

Die 77 Morbus-Crohn-Patienten, deren Daten dieser Untersuchung zugrunde liegen, verbrachten während 158 Krankenhausaufenthalten insgesamt 3174 Tage im Klinikum Krefeld. Das entspricht pro Patient durchschnittlich 41,22 Tage Liegezeit.

Die präoperative Liegedauer betrug bei einem Maximum von 87 Tagen und einem Minimum von 0 Tagen durchschnittlich 6,59 Tage.

Nach der Operation verbrachten die Patienten im Schnitt 13,02 Tage im Klinikum Krefeld. Das Maximum betrug 58 Tage, das Minimum 0 Tage.

Für die gesamte Liegedauer ergab sich ein Mittelwert von 20,22 Tagen. Die maximale Krankenhausliegedauer betrug 111 Tage, wobei sich die Patienten mindestens 2 Tage im Krankenhaus befanden.

| Krankenhausliegedauer | Mittelwert (Tage) | Maximum (Tage) | Minimum (Tage) |
|-----------------------|-------------------|----------------|----------------|
| präoperativ | 6,59 | 87 | 0 |
| postoperativ | 13,02 | 58 | 0 |
| insgesamt | 20,22 | 111 | 2 |

Tabelle 22: Krankenhausliegedauer der Morbus-Crohn-Patienten während 158 Krankenhausaufenthalten beziehungsweise 151 Operationen

IV. 6. Daten zur operativen Phase

IV. 6. 1. Operationsindikation

IV. 6. 1. 1. Operationsindikationen

In 94,04 % der Fälle war eine absolute Operationsindikation gegeben. Dabei handelte es sich bei 18,54 % der Operationen um akute Eingriffe. In jeweils 5,96 % lag der Verdacht auf eine Appendizitis beziehungsweise ein akuter Ileus vor. In jeweils 2,65 % bestand eine Darmperforation beziehungsweise eine intestinale Blutung. Bei einem Fall war die Indikation aufgrund einer Cholezystitis gegeben, bei einem anderen im Rahmen einer Sectio caesarea.

Bei 81,46 % der absoluten Operationsindikationen wurde der Eingriff elektiv durchgeführt. Bei 35,77 % handelte es sich hierbei um perianale Abszesse oder Fisteln. In 17,22 % war die Indikation aufgrund eines Subileus gegeben. 13,91 % der Operationen waren durch interne Abszesse oder Fisteln begründet. In 5,96 % lag ein Konglomerattumor zugrunde, und in 1,32 % handelte es sich um eine Kontinuitätswiederherstellung. Bei jeweils einem Fall lagen eine Analsphinkterstenose beziehungsweise urologische Komplikationen vor.

Bei 5,96 % der Operationen war eine relative Operationsindikation wegen therapieresistenter Beschwerden gegeben. Dabei wiesen alle Patienten Bauchkrämpfe auf, 55,6 % Diarrhö und 33,3 % Erbrechen.

| Operationsindikation | | | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|----------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------------|-------------|
| Absolut: | Akut: 18,54% | V.a. Appendizitis | 9 | 5,96 |
| | | Akuter Ileus | 9 | 5,96 |
| | | Darmperforation | 4 | 2,65 |
| | | Intestinale Blutung | 4 | 2,65 |
| | | Cholezystitis | 1 | 0,66 |
| | | Sectio caesarea | 1 | 0,66 |
| | | Elektiv: 81,46% | Perianale Abszesse und Fisteln | 54 |
| | Subileus | 26 | 17,22 | |
| | Interne Abszesse und Fisteln | 21 | 13,91 | |
| | Konglomerattumor | 9 | 5,96 | |
| | Kontinuitätswiederherstellung | 2 | 1,32 | |
| | Analosphinkterstenose | 1 | 0,66 | |
| | Urologische Komplikationen | 1 | 0,66 | |
| | Relativ: | | Therapieresistenz | 9 |

Tabelle 23: Indikationen der 151 im Klinikum Krefeld durchgeführten Operationen

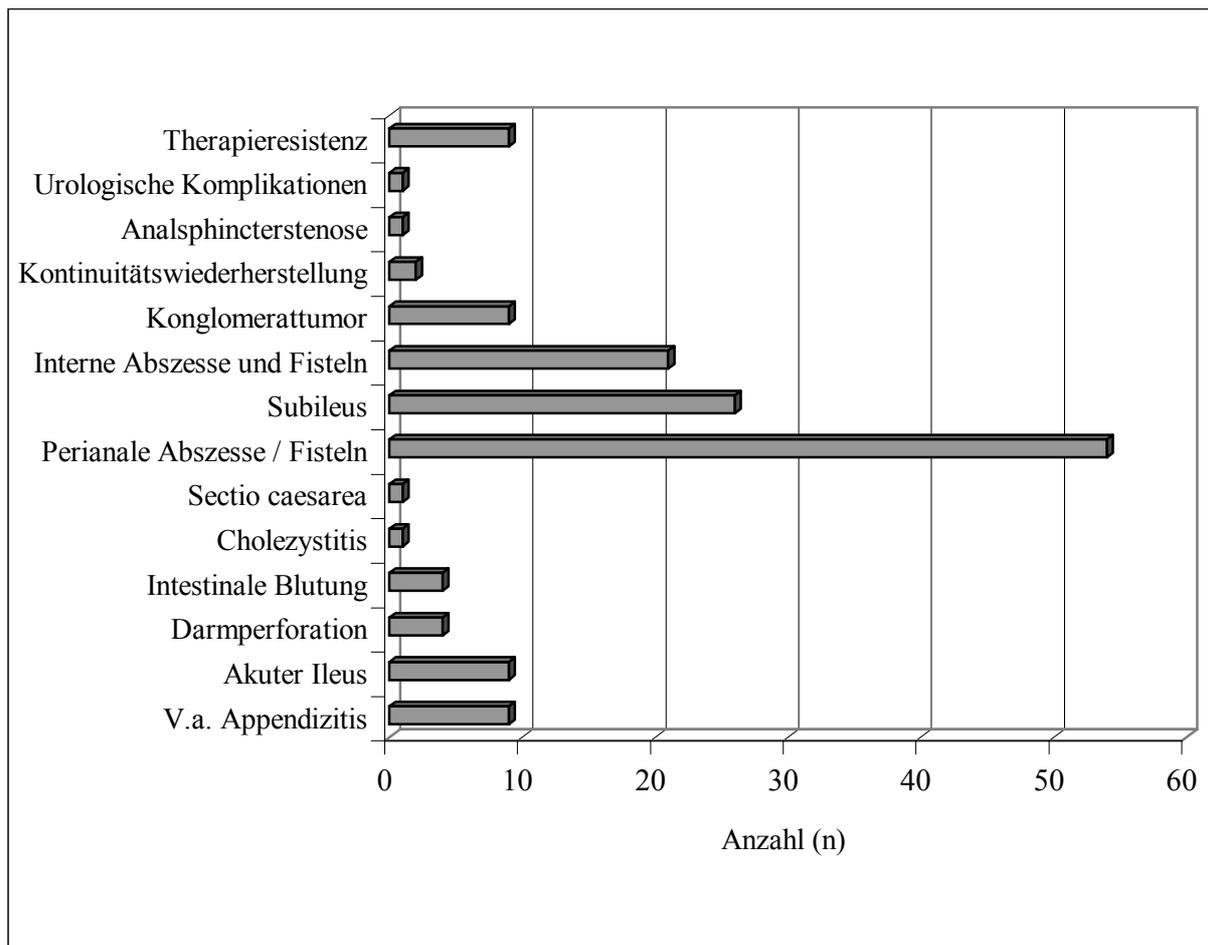


Abb. 16: Verteilung der verschiedenen Operationsindikationen bei 151 Operationen im Rahmen des Morbus Crohn

IV. 6. 1. 2. Perforierender versus stenosierender Morbus Crohn

Die Untergliederung der Operationsindikation in perforierenden versus stenosierenden Morbus-Crohn-Untertypus brachte folgende Ergebnisse:

In 56,34 % der Fälle lag bei der ersten Operation ein perforierender Typ eines Morbus Crohn vor, in den restlichen 43,66 % der Fälle ein stenosierender Typ des Morbus Crohn.

| | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|--|------------|-------------|
| Perforierender Typ eines Morbus Crohn bei erster Operation | 40 | 56,34 |
| Stenosierender Typ eines Morbus Crohn bei erster Operation | 31 | 43,66 |

Tabelle 24: Perforierender versus stenosierender Untertyp eines Morbus Crohn vor der ersten Operation

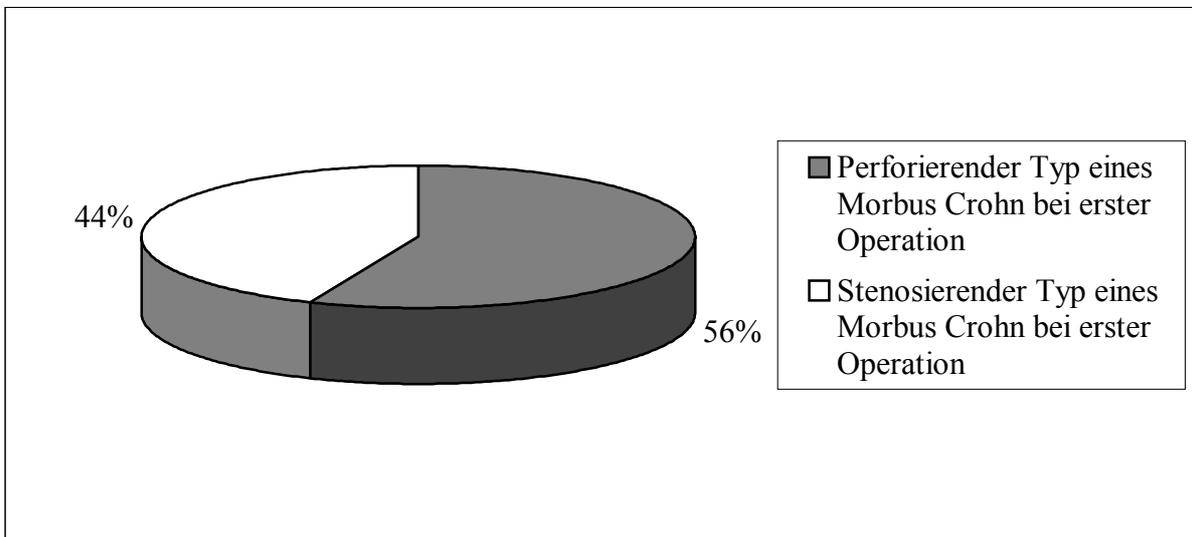


Abb. 17: Graphische Darstellung der Verteilung von perforierendem und stenosierendem Untertyp eines Morbus Crohn vor der ersten Operation

Es wurde nun untersucht, inwieweit der bei der ersten Operation vorzufindende Untertyp bei etwaigen nachfolgenden Operationen konstant blieb oder sich änderte:

So wurde vor 65,71 % der zweiten Operation der gleiche Untertyp wiedergefunden, in 34,29 % der Fälle lag nun der andere Morbus-Crohn-Untertyp vor.

Bei einer dritten Operation fand sich zu 61,11 % der gleiche Typ wie bei der ersten Operation, in 38,89 % der Fälle lag nun der andere Untertyp vor.

Kam es zu weiteren Operationen blieb der Typ im Vergleich zur ersten Operation konstant.

Eine detaillierte Darstellung geben auch Tabelle 25 und Abbildung 18 auf der nächsten Seite.

| | Prozent (%) | Anzahl (n) |
|---------------------------|-------------|------------|
| 2. Operation gleicher Typ | 65,71 | 23 |
| 2. Operation anderer Typ | 34,29 | 12 |
| 3. Operation gleicher Typ | 61,11 | 11 |
| 3. Operation anderer Typ | 38,89 | 7 |
| 4. Operation gleicher Typ | 100 | 8 |
| 5. Operation gleicher Typ | 100 | 2 |
| 6. Operation gleicher Typ | 100 | 2 |
| 7. Operation gleicher Typ | 100 | 1 |

Tabelle 25: Typ des Morbus Crohn bei folgenden Operationen im Vergleich zur ersten Operation

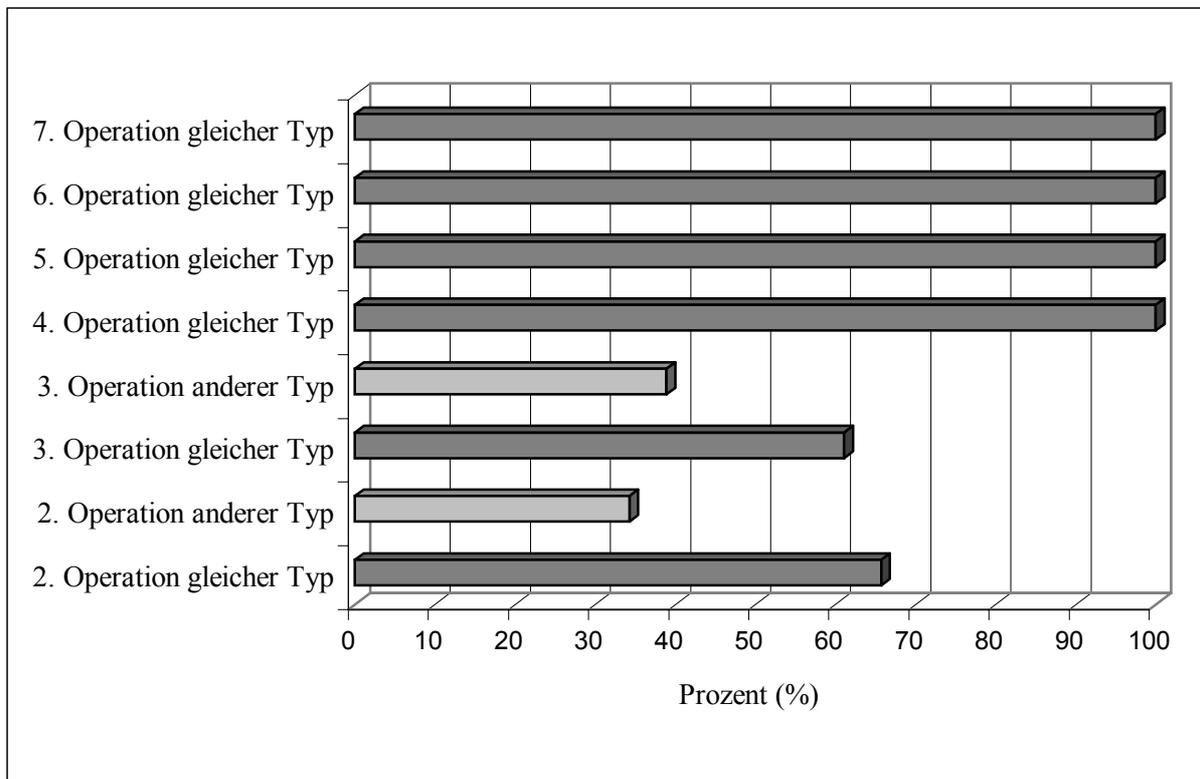


Abb. 18: Verteilung der Morbus-Crohn-Typen bei weiteren Operationen im Vergleich zum Ersteingriff

IV. 6. 2. Operationsverfahren

Bei 84 (55,63 %) der insgesamt 151 im Klinikum Krefeld durchgeführten Operationen wurde ein darmresezierender Eingriff notwendig. In 29 Fällen handelte es sich hierbei um eine Ileozökalresektion, in 14 Fällen um eine Anastomosenresektion. 9 mal wurde eine Appendektomie und 7 mal eine Ileohemikolektomie rechts gemacht. Bei jeweils 5 Eingriffen musste eine Ileozökal- kombiniert mit einer Kolonsegmentresektion beziehungsweise eine Kolonsegmentresektion alleine durchgeführt werden. Bei jeweils 2 Operationsverfahren handelte es sich um eine Dünndarm- und Kolonsegmentresektion, eine rechtsseitige Hemikolektomie, eine linksseitige Hemikolektomie, eine Ileokolektomie, eine Kolektomie oder eine abdominoperineale Rektumextirpation. Jeweils einmal wurde eine Dünndarmsegmentresektion, eine Proktokolektomie und eine kombinierte Anastomosen- und Dünndarmsegmentresektion vollzogen.

Unter den restlichen 67 Eingriffen (44,37 %) befanden sich verschiedene nicht resezierende Operationsverfahren. In 32 Fällen handelte es sich um operative Fistelversorgungen, in 18 Fällen um Versorgungen von Abszessen. 7 mal wurde eine Adhäsiolyse durchgeführt, 4 mal musste ein protektives Ileostoma angelegt werden. In jeweils 2 Fällen wurden Kontinuitätswiederherstellungen beziehungsweise Analsphinkterdehnungen gemacht. Einmal wurde eine Analsphinkterotomie durchgeführt, einmal eine Biopsie entnommen.

| Operation | | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|--|---|------------|-------------|
| Dünndarmsegmentresektion | A | 1 | 0,66 |
| Ileozökalresektion | B | 29 | 19,21 |
| Ileozökalresektion und Kolonsegmentresektion | C | 5 | 3,31 |
| Dünndarm- und Kolonsegmentresektion | D | 2 | 1,33 |
| Ileohemikolektomie rechts | E | 7 | 4,63 |
| Hemikolektomie rechts | F | 2 | 1,33 |
| Appendektomie | G | 9 | 5,96 |
| Kolonsegmentresektion | H | 5 | 3,31 |
| Hemikolektomie links | I | 2 | 1,33 |
| Ileokolektomie | J | 2 | 1,33 |
| Kolektomie | K | 2 | 1,33 |
| Proktokolektomie | L | 1 | 0,66 |
| Abdominoperineale Rektumextirpation | M | 2 | 1,33 |
| Anastomosenresektion | N | 14 | 9,27 |
| Anastomosen- und Dünndarmsegmentresektion | O | 1 | 0,66 |
| Protektives Ileostoma | P | 4 | 2,64 |
| Anus- <i>praeter</i> -Rückverlagerung | Q | 2 | 1,33 |
| Adhäsiolyse | R | 7 | 4,63 |
| Versorgung von Abszessen | S | 18 | 11,92 |
| Versorgung von Fisteln | T | 32 | 21,18 |
| Analsphinkterotomie | U | 1 | 0,66 |
| Analsphinkterdehnung | V | 2 | 1,33 |
| Biopsie | W | 1 | 0,66 |

Tabelle 26: Operationsverfahren bei 151 im Klinikum Krefeld wegen Morbus Crohn durchgeführter Eingriffe

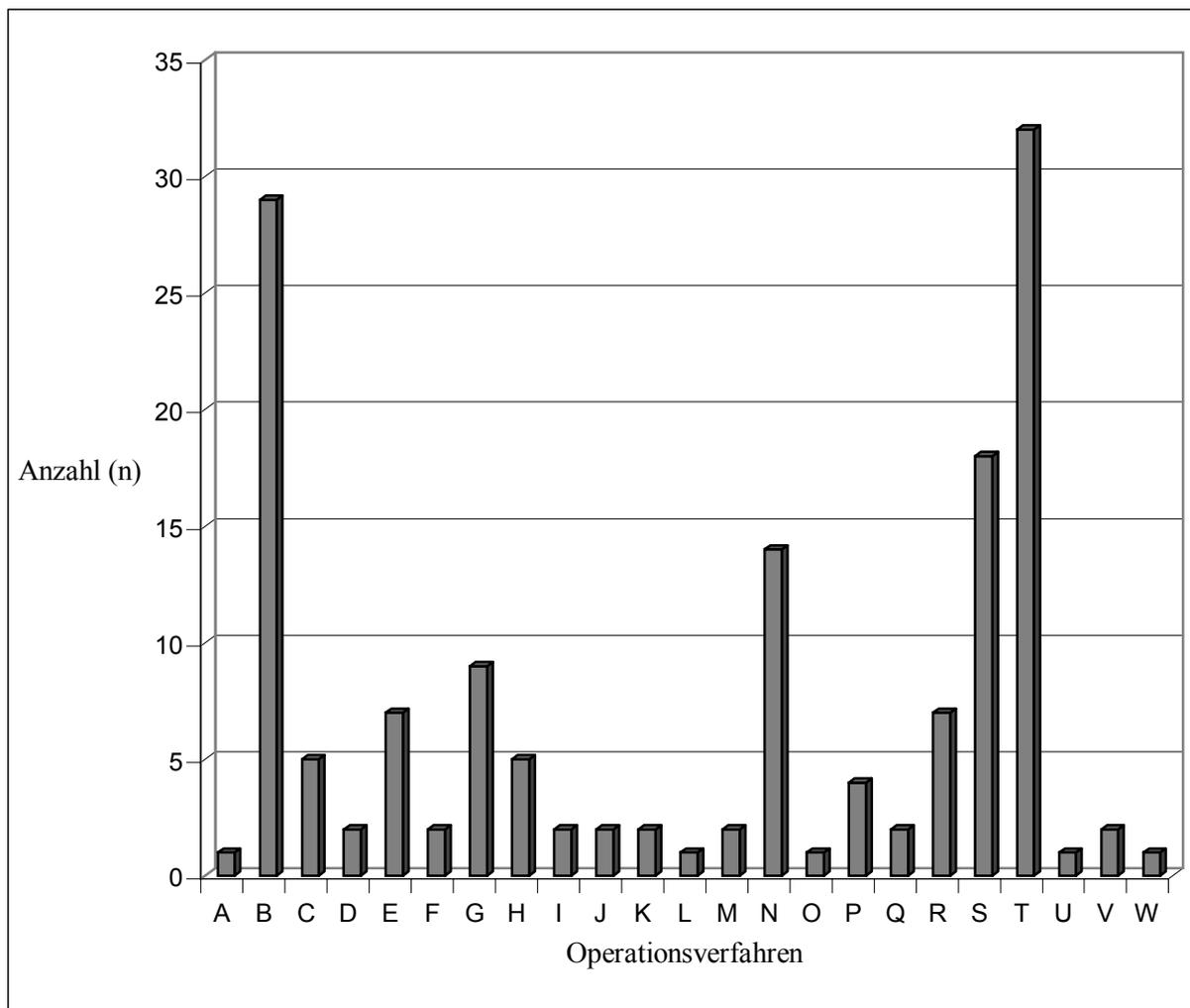


Abb. 19: Graphische Darstellung der Verteilung der verschiedenen im Klinikum Krefeld durchgeführten Operationen

Zusätzlich zu den gerade dargestellten 151 im Klinikum Krefeld durchgeführten Operationen mussten sich die 77 Morbus-Crohn-Patienten der Untersuchungsgruppe noch 74 operativen Eingriffen in auswärtigen Krankenhäusern unterziehen.

Bei 30 dieser Operationen (40,54 %) mussten Anteile des Darmes entfernt werden. In 6 Fällen in Form einer Ileozökalresektion und in 5 Fällen in Form einer Appendektomie. Jeweils 4 mal wurde eine Dünndarmsegmentresektion, eine Kolektomie und eine Anastomosenresektion durchgeführt. In 3 Fällen handelte es sich um eine rechtsseitige und in 2 Fällen um eine linksseitige Hemikolektomie. Jeweils einmal war eine Kolonsegmentresektion beziehungsweise eine Ileokolektomie nötig gewesen.

Unter den 44 nicht darmresezierenden Operationsverfahren (59,46 %) fanden sich 24 Fistelversorgungen und 12 Versorgungen von Abszessen. Bei 4 Operationen handelte es sich um Anus-*praeter*-Rückverlagerungen und 3 mal wurde eine Adhäsiolyse gemacht. Es wurde eine Analsphinkterdehnung durchgeführt.

| Operation | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|--|------------|-------------|
| Dünndarmsegmentresektion | 4 | 5,41 |
| Ileozökalresektion | 6 | 8,10 |
| Ileozökalresektion und Kolonsegmentresektion | 0 | 0,0 |
| Dünndarm- und Kolonsegmentresektion | 0 | 0,0 |
| Ileohemikolektomie rechts | 0 | 0,0 |
| Hemikolektomie rechts | 3 | 4,05 |
| Appendektomie | 5 | 6,76 |
| Kolonsegmentresektion | 1 | 1,35 |
| Hemikolektomie links | 2 | 2,70 |
| Ileokolektomie | 1 | 1,35 |
| Kolektomie | 4 | 5,41 |
| Proktokolektomie | 0 | 0,0 |
| Abdominoperineale Rektumextirpation | 0 | 0,0 |
| Anastomosenresektion | 4 | 5,41 |
| Anastomosen- und Dünndarmsegmentresektion | 0 | 0,0 |
| Protektives Ileostoma | 0 | 0,0 |
| Anus- <i>praeter</i> -Rückverlagerung | 4 | 5,41 |
| Adhäsiolyse | 3 | 4,05 |
| Versorgung von Abszessen | 12 | 16,22 |
| Versorgung von Fisteln | 24 | 32,43 |
| Analosphinkterotomie | 0 | 0,0 |
| Analosphinkterdehnung | 1 | 1,35 |
| Biopsie | 0 | 0,0 |

Tabelle 27: Operationsverfahren bei 74 in auswärtigen Krankenhäusern durchgeführten Eingriffe

Die 151 operativen Eingriffe aus der hiesigen Klinik ergeben somit zusammen mit den 74 auswärtigen operativen Behandlungen die Summe der 225 insgesamt durchgeführten Operationen.

IV. 6. 3. Darmresezierende Eingriffe

8 der 77 Patienten der Untersuchungsgruppe mussten sich im bisherigen Verlauf ihrer Morbus-Crohn-Erkrankung noch keinem darmresezierenden Eingriff unterziehen. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 10,39 %.

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum dieser Gruppe vom Erkrankungsbeginn an beträgt 109,25 Monate, bei einem Maximum von 216 Monaten und einem Minimum von 18 Monaten.

Bei den restlichen 69 Morbus-Crohn-Patienten musste seit Erkrankungsbeginn mindestens eine Darmresektion durchgeführt werden.

| | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|------------------------------------|------------|-------------|
| Darmresezierte Patienten | 69 | 89,61 |
| Operierte Patienten ohne Resektion | 8 | 10,39 |

Tabelle 28: Darmresezierte Patienten versus operierte Patienten ohne Resektion unter den 77 Morbus-Crohn-Patienten der Untersuchungsgruppe

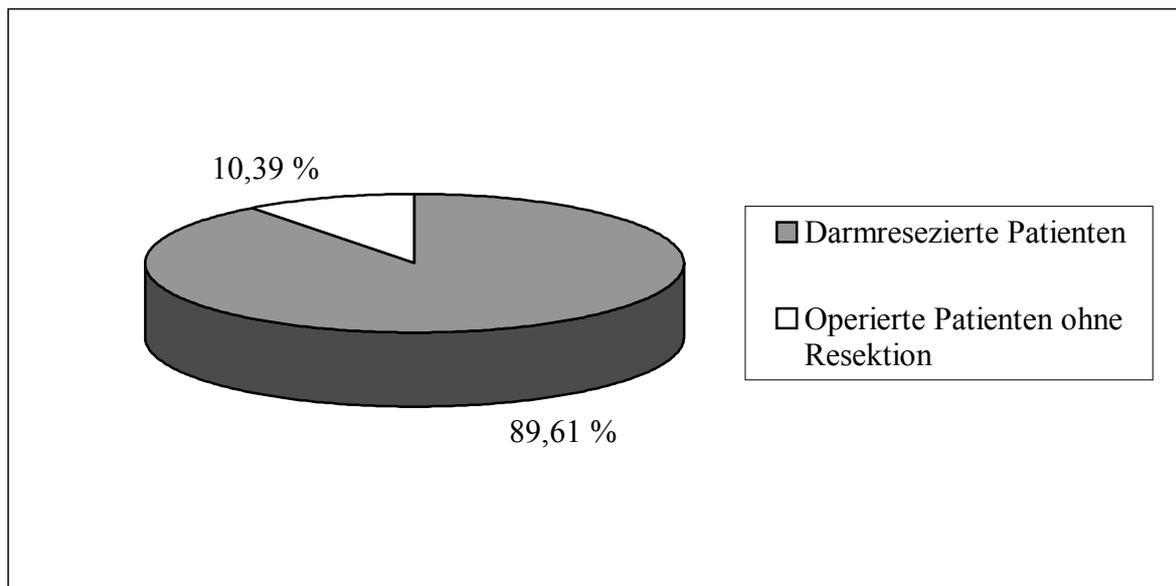


Abb. 20: Anteil darmresezierter und nicht darmresezierter Patienten in der Untersuchungsgruppe der 77 Morbus-Crohn-Patienten

Bei 40 der resezierten Patienten (57,97 %) war nur eine Darmresektion nötig. Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum nach dieser Resektion beträgt 192,85 Monate, bei einem Maximum von 198 Monaten und einem Minimum von 7 Monaten.

In den restlichen 29 Resektionsfällen kam es nach dem Primäreingriff zu einem chirurgischen Rezidiv des Morbus Crohn, und es bedurfte weiterer resezierender Eingriffe. Die rohe postoperative chirurgische Rezidivrate nach der ersten Resektion beträgt also 42,03 %.

Es mussten 18 Patienten zweimal reseziert werden, 8 dreimal und 2 viermal. Ein Patient musste sich 6 Resektionsoperationen unterziehen.

| Anzahl der Eingriffe mit Darmresektion | I | II | III | IV | V | VI |
|--|----|----|-----|----|---|----|
| Anzahl der Patienten | 40 | 18 | 8 | 2 | 0 | 1 |

Tabelle 29: Anzahl der notwendigen Resektionen bei den 69 darmresezierten Crohn-Patienten

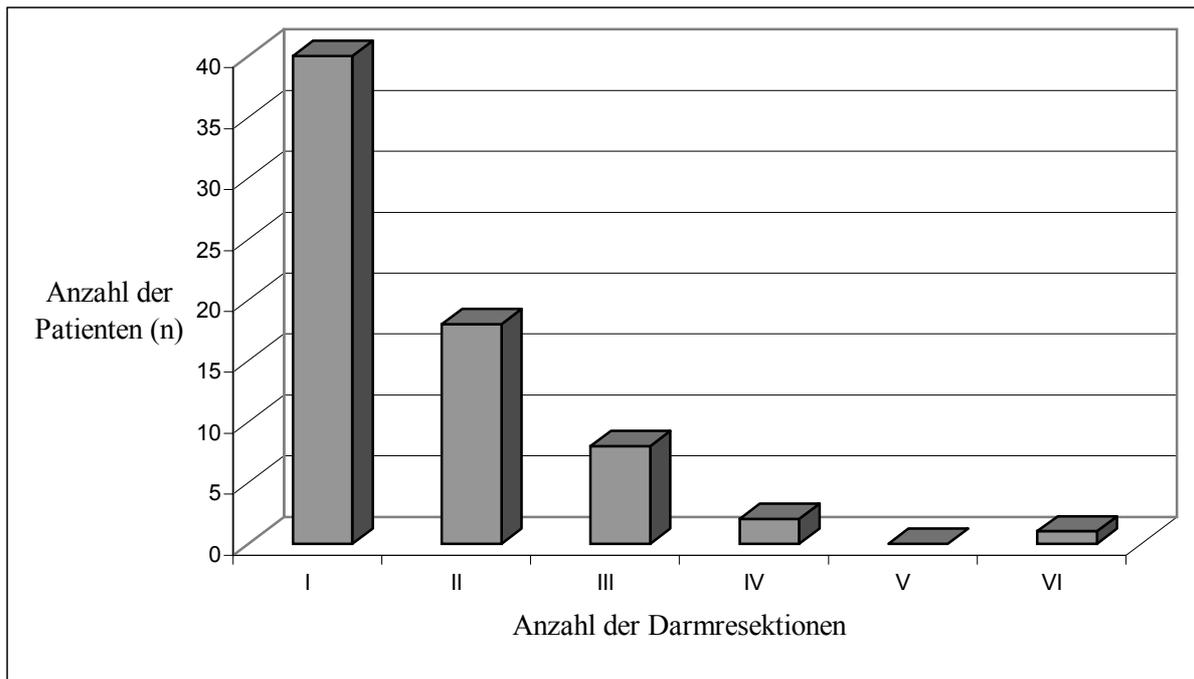


Abb. 21: Darstellung der Verteilung der Resektionsfrequenzen von 69 darmresezierten Patienten

Insgesamt wurden so bei den 69 Patienten der Resektionsgruppe 114 darmresezierende Eingriffe durchgeführt.

Das Alter der 69 Morbus-Crohn-Patienten bei dem ersten darmresezierenden Eingriff lag zwischen 10 Jahren und 61,5 Jahren, im Durchschnitt waren sie 30,4 Jahre alt.

Zwischen Erkrankungsbeginn und erster Darmresektion vergingen durchschnittlich 68,63 Monate. Das Maximum betrug 276 Monate, das Minimum 0 Monate. Eine ausführliche Darstellung geben Tabelle 30 und Abbildung 22.

| Zeitraum (Monate) | bis 12 | 13 bis 24 | 25 bis 36 | 37 bis 48 | 49 bis 60 | 61 bis 72 | 73 bis 84 |
|---------------------------|--------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Anzahl der Patienten (n) | 21 | 4 | 6 | 4 | 9 | 4 | 2 |
| Prozent der Patienten (%) | 30,88 | 5,88 | 8,83 | 5,88 | 13,24 | 5,88 | 2,94 |
| Kumulativ (%) | 30,88 | 36,76 | 45,59 | 51,47 | 64,71 | 70,59 | 73,53 |

| 85 bis 96 | 97 bis 108 | 109 bis 120 | 121 bis 180 | 181 bis 240 | 241 bis 300 |
|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 0 | 1 | 1 | 10 | 4 | 2 |
| 0 | 1,47 | 1,47 | 14,71 | 5,88 | 2,94 |
| 73,53 | 75,00 | 76,47 | 91,18 | 97,06 | 100 |

Tabelle 30: Zeitraum vom Erkrankungsbeginn bis zur ersten Darmresektion

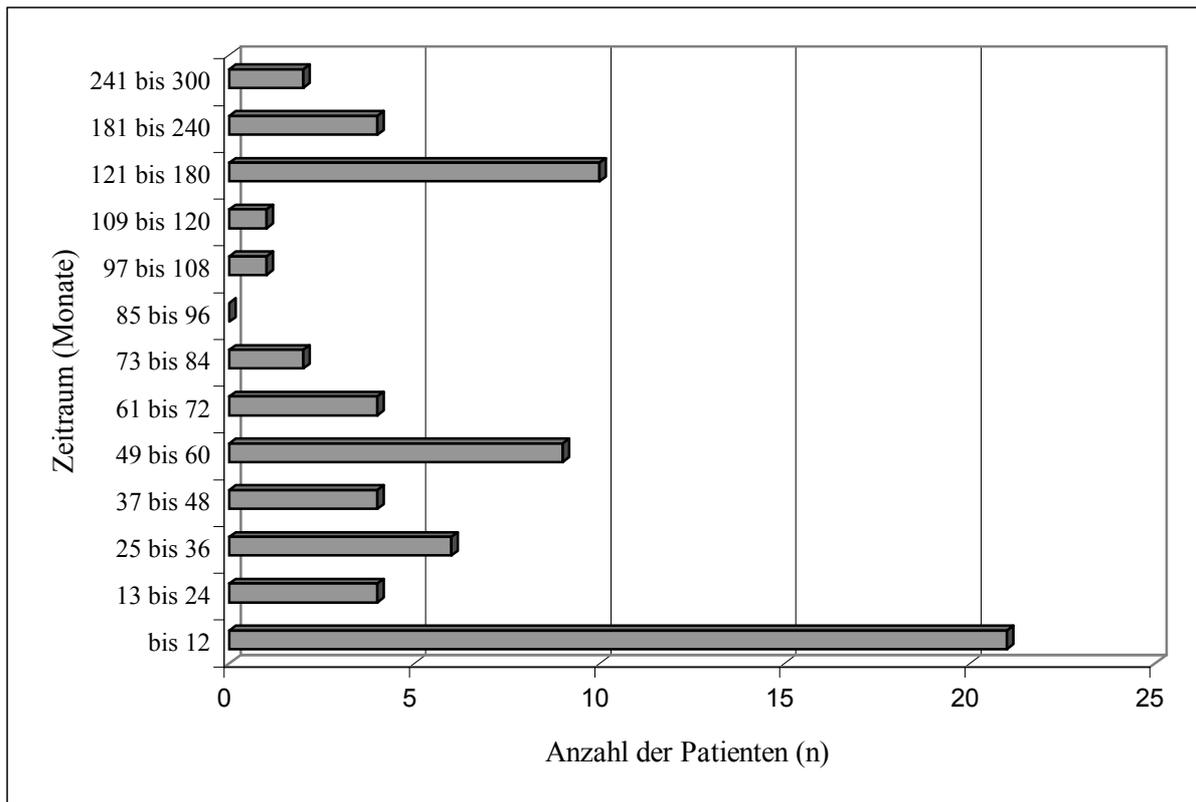


Abb. 22: Darstellung der unterschiedlich langen Dauer von Erkrankungsbeginn bis zur ersten Darmresektion bei den 69 resezierten Patienten

Zwischen erster und zweiter Darmresektion (Re-Resektion) vergingen im Durchschnitt 82,18 Monate, bei einem Maximum von 420 Monaten und einem Minimum von 1 Monat. Eine genaue Übersicht gibt die Abbildung 23:

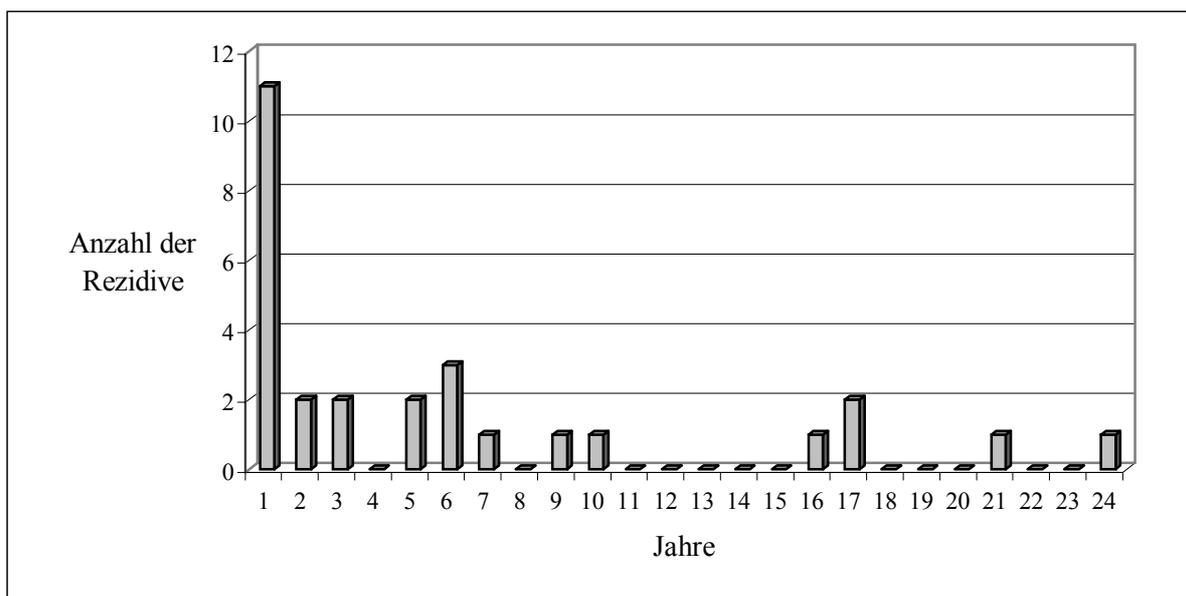


Abb. 23: Auftreten postoperativer chirurgischer Rezidive nach dem Primäreingriff; Darstellung der Häufigkeitsverteilung von Re-Resektionen in den einzelnen Jahren nach der ersten Resektion

Die Tabelle 31 ist eine Life-table-Analyse aller resezierter Patienten. Sie gibt einen Überblick über die kumulativen chirurgischen Rezidivraten (zweite Darmresektion) der Morbus-Crohn-Patienten im postoperativen Verlauf (0 bis 288 Monate) nach dem primären darmresezierenden Eingriff.

| Monate | Patienten am Anfang des Jahres | Tod / Kein Follow up | Patienten "at Risk" | Rezidive | Anteil mit Rezidiv | Anteil mit Rezidiv (kumulativ) |
|---------|--------------------------------|----------------------|---------------------|----------|--------------------|--------------------------------|
| 0-12 | 69 | 20 | 49 | 11 | 0,224 | 0,224 |
| 13-24 | 38 | 0 | 38 | 2 | 0,053 | 0,265 |
| 25-36 | 36 | 4 | 32 | 2 | 0,063 | 0,311 |
| 37-48 | 30 | 1 | 29 | 0 | 0 | 0,311 |
| 49-60 | 29 | 0 | 29 | 2 | 0,069 | 0,359 |
| 61-72 | 27 | 1 | 26 | 3 | 0,115 | 0,433 |
| 73-84 | 23 | 1 | 22 | 1 | 0,045 | 0,459 |
| 85-96 | 21 | 2 | 19 | 0 | 0 | 0,459 |
| 97-108 | 19 | 3 | 16 | 1 | 0,063 | 0,493 |
| 109-120 | 15 | 2 | 13 | 1 | 0,077 | 0,532 |
| 121-132 | 12 | 2 | 10 | 0 | 0 | 0,532 |
| 133-144 | 10 | 3 | 7 | 0 | 0 | 0,532 |
| 145-156 | 7 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0,532 |
| 157-168 | 7 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0,532 |
| 169-180 | 7 | 0 | 7 | 0 | 0 | 0,532 |
| 181-192 | 7 | 0 | 7 | 1 | 0,143 | 0,599 |
| 193-204 | 6 | 1 | 5 | 2 | 0,400 | 0,759 |
| 205-216 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0,759 |
| 217-228 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0,759 |
| 229-240 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0,759 |
| 241-252 | 3 | 0 | 3 | 1 | 0,333 | 0,839 |
| 253-264 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,839 |
| 265-276 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,839 |
| 277-288 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0,500 | 0,920 |

Tabelle 31: Kumulative chirurgische Rezidivrate (Methode nach Kaplan-Meier)

Eine graphische Darstellung der kumulativen chirurgischen Rezidivrate gibt die Abbildung 31 (siehe Diskussion, Seite 85).

Zwischen zweiter und dritter Resektion lagen durchschnittlich 42,09 Monate. Das Maximum betrug 134 Monate, das Minimum 1 Monat.

Der Abstand zwischen einem dritten und einem vierten resezierenden Eingriff betrug im Schnitt 20 Monate, maximal 48, minimal 0 Monate.

Bei dem 6 mal resezierten Patienten lagen zwischen vierter und fünfter Operation 12 Monate, und zwischen fünfter und sechster Darmresektion 87 Monate.

Bei den 84 darmresezierenden Eingriffen, welche im Klinikum Krefeld durchgeführt wurden, mussten insgesamt 66 Dünndarmanteile entfernt werden. 65 mal handelte es sich um Ileumabschnitte, welche alleine oder mit einem Kolonabschnitt reseziert wurden. Dabei wurden im Durchschnitt 24,77 cm Ileum bei einem Maximum von 60 cm und einem Minimum von 2 cm entfernt. Einmal wurde isoliert ein 72 cm langes Jejunumsegment entnommen.

Insgesamt wurde bei 34 Eingriffen eine Ileozökalresektion durchgeführt. Hierbei wurden durchschnittlich 26,74 cm Ileum reseziert. Maximal mussten 60 cm Ileum entfernt werden, mindestens 5 cm.

Während 79 der 84 Darmresektionen musste ein Dickdarmanteil isoliert oder zusammen mit einem Dünndarmsegment entnommen werden. Im Durchschnitt wurden so 11,78 cm Dickdarm bei einem Maximum von 65 cm und einem Minimum von 2 cm entfernt. Eine detaillierte Übersicht über die Verteilung der einzelnen resezierten Dickdarmabschnitte geben Tabelle 32 und Abb. 24.

| Dickdarmanteil | Anzahl Resektionen |
|-------------------|--------------------|
| Coecum | 45 |
| Colon ascendens | 35 |
| Colon transversum | 16 |
| Colon descendens | 8 |
| Colon sigmoideum | 13 |
| Rektum | 4 |

Tabelle 32: Verteilung der resezierten Dickdarmanteile

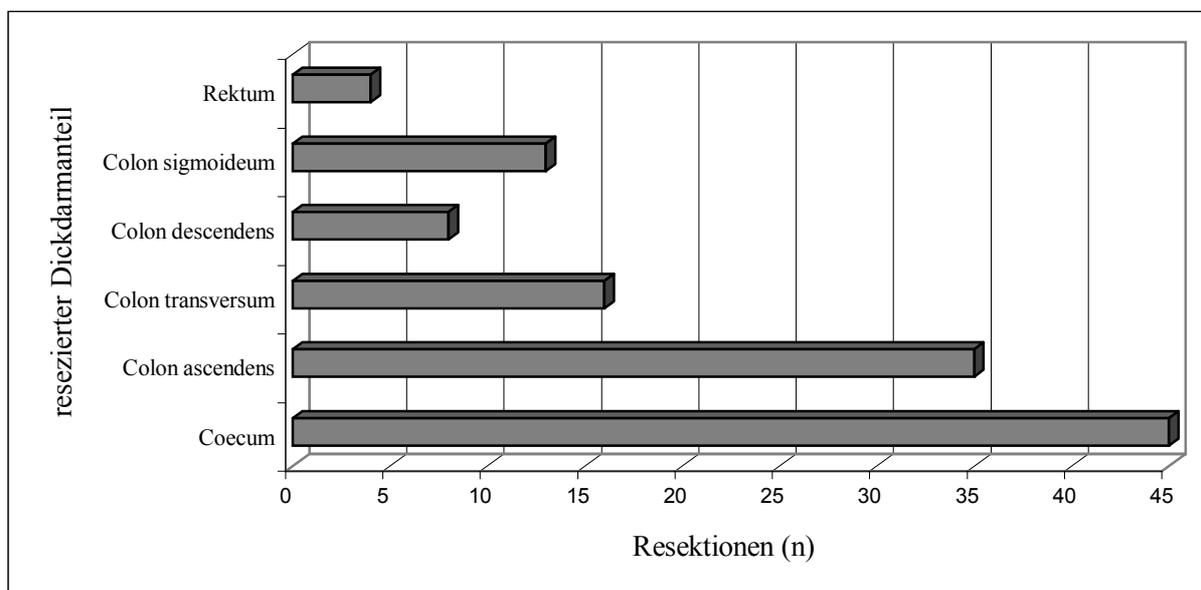


Abb. 24: Graphische Darstellung der Verteilung von 79 Resektaten auf den Dickdarm

Während 15 operativen Eingriffen wurden insgesamt 16 aus vorausgegangenen Operationen stammende Anastomosen wieder entfernt. Dabei handelte es sich 11 mal um einen termino-terminalen, 4 mal um einen latero-lateralen und 1 mal um einen termino-lateralen Anastomosen-Typ. Die resezierten Darmverbindungen befanden sich in 11 Fällen zwischen Ileum und Colon ascendens, in 4 Fällen zwischen Ileum und Colon transversum und einmal zwischen zwei Ileumanteilen.

| Anastomosentyp | Anzahl Resektionen |
|--------------------------|--------------------|
| termino-terminal | 11 |
| latero-lateral | 4 |
| termino-lateral | 1 |
| Anastomosenlokalisierung | |
| Ileoascendostomie | 11 |
| Ileotransversostomie | 4 |
| Ileoileostomie | 1 |

Tabelle 33: Übersicht über die verschiedenen Typen und Lokalisationen der während 15 Eingriffen resezierten Anastomosen

Bei den 84 Operationen mit Darmresektion wurde postresektionem wie folgt vorgegangen: Nach 66 Resektionen konnte eine Kontinuitätswiederherstellung der Darmabschnitte erfolgen. In 2 Fällen wurde eine Anastomose und zusätzlich ein Anus praeter angelegt. 7 mal konnte eine Darmkontinuität nicht wieder herbeigeführt werden, und es musste ein künstlicher Darmausgang geschaffen werden. Die 9 Appendektomiewunden wurden mittels Tabaksbeutel- und Z – Naht versorgt.

Bei den 68 Resektionen, wo eine Kontinuitätswiederherstellung erfolgte, wurden insgesamt 74 Anastomosen angelegt, da bei 6 Eingriffen jeweils 2 Darmverbindungen geschaffen wurden. 66 Anastomosen erfolgten termino-terminal, 6 termino-lateral und jeweils eine latero-terminal beziehungsweise latero-lateral. Eine genaue Übersicht der einzelnen Anastomosenlokalisationen gibt Tabelle 34.

| Anastomosenlokalisierung | Anzahl (n) |
|----------------------------|------------|
| Ileoascendostomie | 39 |
| Ileotransversostomie | 18 |
| Descendorektostomie | 7 |
| Ileoileostomie | 2 |
| Ileorektostomie | 2 |
| Jejunoileostomie | 1 |
| Ascendodendostomie | 1 |
| Transversotransversostomie | 1 |
| Transversorektostomie | 1 |
| Ileosigmoidostomie | 1 |
| Sigmoidosigmoidostomie | 1 |

Tabelle 34: Übersicht über die während 68 Eingriffen angelegten Anastomosenlokalisationen

69 dieser Anastomosen wurden handgenäht, 3 erfolgten maschinell mit zusätzlicher serosierender Naht und 2 Darmverbindungen wurden rein maschinell angelegt.

Bei 89,83 % der Anastomosen wurde Vicryl als Nahtmaterial verwendet, bei den restlichen 10,17 % Dexon.

Bei 78 der Resektionsoperationen wurden insgesamt 129 Drainagen benötigt. 6 Eingriffe wurden ohne abschliessende Drainage durchgeführt. Tabelle 34 vermittelt die genauen Drainagegebiete.

| Drainagenlokalisierung | Anzahl (n) | Drainagenlokalisierung | Anzahl (n) |
|------------------------|------------|------------------------|------------|
| Douglasraum | 66 | Sakralhöhle | 2 |
| Anastomose | 36 | Cöcalpol | 1 |
| retroperitoneal | 9 | paracolisches (links) | 1 |
| subhepatisch | 7 | Nierenloge (rechts) | 1 |
| subphrenisch | 6 | | |

Tabelle 35: Die unterschiedlichen Lokalisationen der während 78 Eingriffen angelegten Anastomosen

IV. 7. Histologische Bestätigung

IV. 7. 1. Epitheloidzellige Granulome

Bei der histologischen Untersuchung der Resektate fanden sich in insgesamt 40,48 % der Fälle epitheloidzellige Granulome. 25 % befanden sich dabei nur im resezierten Darmabschnitt, 11,91 % im Darmresektat und in den Lymphknoten, und 3,57 % der epitheloidzelligen Granulome waren ausschliesslich in den mitresezierten Lymphknoten zu finden.

| Epitheloidzellige Granulome | Anzahl (n) der Resektate | Prozent (%) aller Resektate |
|------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|
| Nur im Darmresektat | 21 | 25,00 |
| Nur im Lymphknoten | 3 | 3,57 |
| Im Darmresektat und im Lymphknoten | 10 | 11,91 |
| Insgesamt | 34 | 40,48 |

Tabelle 36: Epitheloidzellgranulome in den histologischen Präparaten der Darmresektate

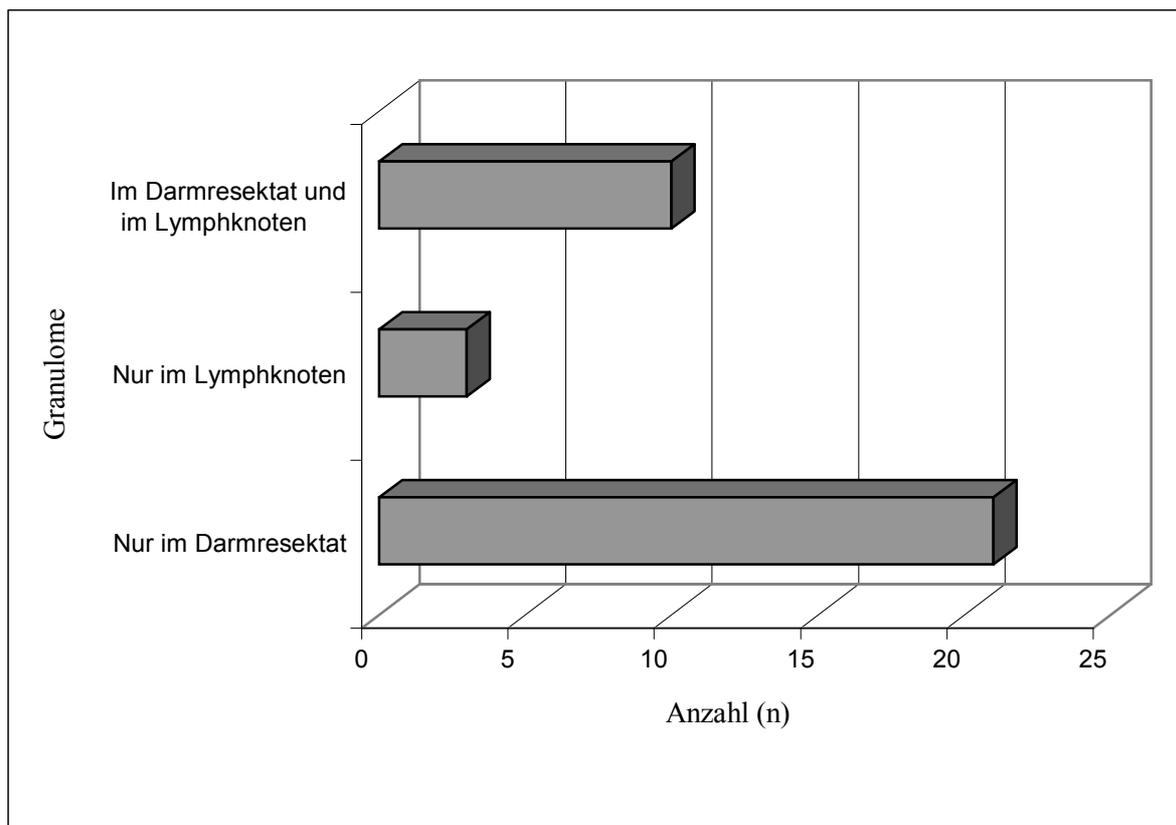


Abb. 25: Histologische Untersuchung der Resektate auf Epitheloidzellgranulome

IV. 7. 2. Resektionsränder

39,29 % der untersuchten Darmresektatränder waren frei von Crohn-spezifischen Veränderungen, wobei in 10,71 % der Fälle entzündliche Begleitveränderungen im Bereich der Resektionsränder zu verzeichnen waren.

Bei 30,95 % der untersuchten Resektionspräparate waren Crohn-spezifische Veränderungen im Bereich der Resektionsränder vorhanden. In 11,9 % der Fälle waren der orale und der aborale Resektionsrand befallen. Bei jeweils 9,52 % der Resektate war nur ein Befall des oralen beziehungsweise aboralen Resektionsrandes zu erkennen.

Zu 29,76 % der Resektionspräparate fehlten die Angaben zu einer Mitbeteiligung der Resektionsränder im Rahmen des Morbus Crohn.

| Ränder des Resektionspräparates | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|---|------------|--------------|
| Frei von Crohn-spezifischen Veränderungen | 33 | 39,29 |
| davon mit entzündliche Begleitveränderungen | 9 | 10,71 |
| Befall im Sinne von Crohn-spezifischen Veränderungen | 26 | 30,95 |
| oraler Rand befallen | 8 | 9,52 |
| aboraler Rand befallen | 8 | 9,52 |
| oraler und aboraler Rand befallen | 10 | 11,90 |
| Unbekannt | 25 | 29,76 |

Tabelle 37: Histologische Untersuchung der Resektionsränder auf einen Befall im Rahmen des Morbus Crohn

Vergleicht man die Anzahl der Resektate mit freien Resektionsrändern mit der Anzahl der Präparate, wo einer oder beide Resektionsränder einen Befall im Rahmen des Morbus Crohn aufweisen, findet man in 56 % der Fälle Resektionsränder, welche frei von Crohn-spezifischen Veränderungen sind und in 44 % der Fälle Präparate mit befallenen Resektionsrändern.

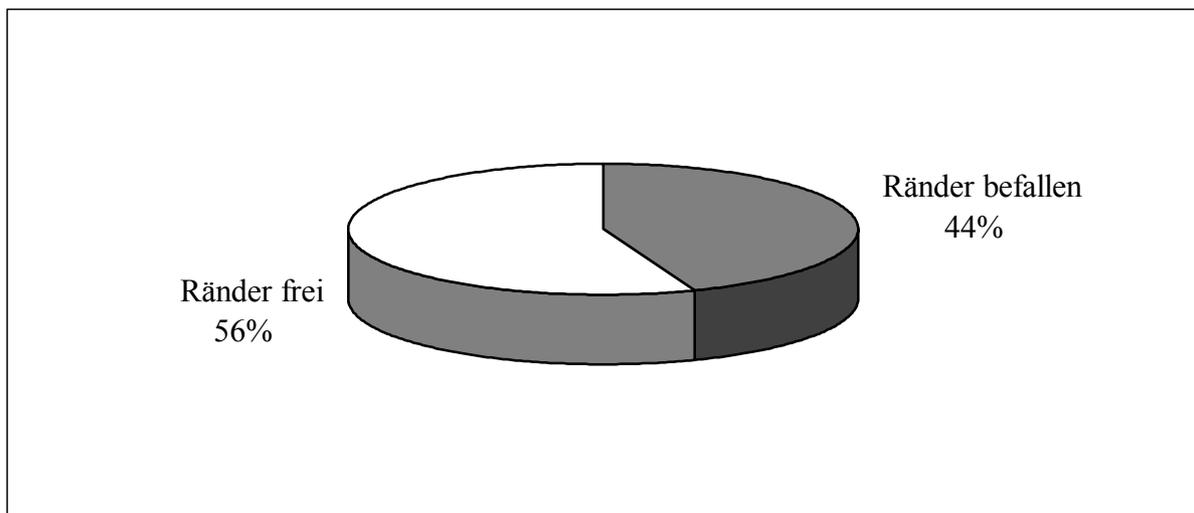


Abb. 26: Prozentuale Verteilung von befallenen und nicht befallenen Resektionsrändern im postoperativen histologischen Resektionspräparat

IV. 8. Postoperativer Krankheitsverlauf

IV. 8. 1. Postoperative Komplikationen

Nach 114 der 151 im Klinikum Krefeld durchgeführten Operationen traten keine postoperativen Komplikationen auf. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 75,50 %. Nach 37 operativen Eingriffen (24,50 %) kam es im postoperativen Verlauf zu einer oder mehreren Komplikationen. In 6,62 % der Fälle kam es postoperativ zu einer Fistelbildung. Nach jeweils 5,3 % der Operationen kam es zu Subileus- oder Ileuszuständen beziehungsweise Wundheilungsstörungen. Zu jeweils 4,64 % waren postoperativ pulmonale Komplikationen oder nosokomiale Infektionen zu verzeichnen. In 2,65 % der Fälle wurde postoperativ über Diarrhö geklagt. Nach jeweils 1,99 % der Operationen kam es zu einer Phlebothrombose beziehungsweise einem transfusionsbedürftigen Hämoglobinabfall. Nach jeweils 0,66 % der Eingriffe fand sich eine akute Crohn-Kolitis, ein Abszeß, kardiale oder renale Komplikationen, ein Lagerungsschaden oder ein akuter hyperurikämischer Schub. Eine detaillierte Übersicht gibt Tabelle 38.

| Postoperative Komplikationen | Anzahl (n) | Prozent (%) |
|-------------------------------------|------------|-------------|
| Akute Crohn - Kolitis | 1 | 0,66 |
| Relaparotomie | 1 | 0,66 |
| (Sub)Ileus | 8 | 5,30 |
| Abszeß (subphrenisch) | 1 | 0,66 |
| Fistel | 10 | 6,62 |
| perianal | 5 | 3,31 |
| enterocutan | 3 | 1,99 |
| interenteritisch | 2 | 1,32 |
| Wundheilungsstörungen | 8 | 5,30 |
| Kardiale Komplikationen | 1 | 0,66 |
| tachykarde Rhythmusstörungen | 1 | 0,66 |
| Pulmonale Komplikationen | 7 | 4,64 |
| Lungenembolie | 1 | 0,66 |
| Pleuraerguß | 3 | 1,99 |
| Pneumothorax | 3 | 1,99 |
| Renale Komplikationen | 1 | 0,66 |
| Hydronephrose | 1 | 0,66 |
| Phlebothrombose | 3 | 1,99 |
| Nosokomiale Infektionen | 7 | 4,64 |
| Vulvitis / Kolpitis | 2 | 1,32 |
| Pneumonie | 1 | 0,66 |
| Harnwegsinfekt | 4 | 2,65 |
| Lagerungsschaden (N. peroneus) | 1 | 0,66 |
| Hyperurikämie (akuter Schub) | 1 | 0,66 |
| Transfusionsbedürftiger Hb - Abfall | 3 | 1,99 |

Tabelle 38: Übersicht über die nach 151 im Klinikum Krefeld durchgeführten Operationen aufgetretenen postoperativen Komplikationen

IV. 8. 2. Medikamentöse Nachbehandlung

Im Anschluss an 43,31 % der operativen Eingriffe wurden die Patienten mit Kortikosteroiden nachbehandelt. Hierbei kam in 39,37 % der Fälle eine systemische Anwendung zum Einsatz. In 2,36 % der Fälle wurde topisch mit Kortikosteroiden behandelt und nach 1,58 % der Operationen wurde eine kombinierte systemische und topische Behandlung angewandt.

Nach 56,69 % der Operationen wurden keine Kortikosteroide appliziert.

| Kortikosteroidanwendung postoperativ | Prozent der Operationen (%) |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| Topisch | 2,36 |
| Topisch und systemisch | 1,58 |
| Systemisch | 39,37 |
| Keine | 56,69 |

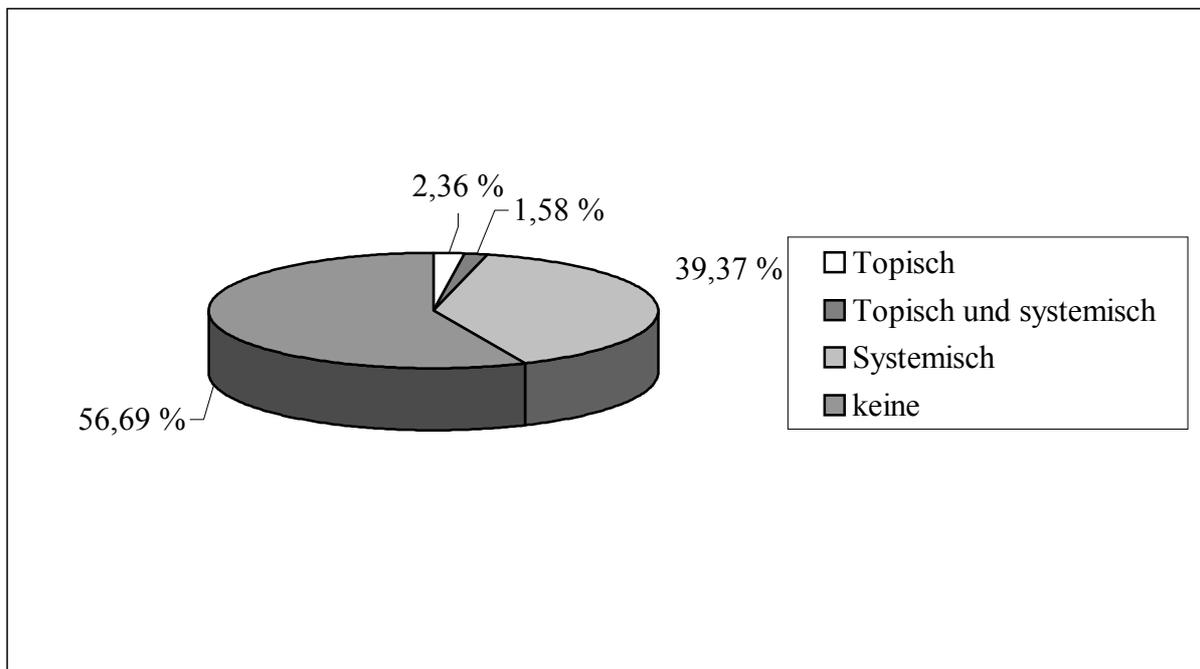


Tabelle 39 und Abb. 27: Postoperative Kortikosteroidtherapie der Morbus-Crohn-Patienten

Nach 44,88 % der Eingriffe erfolgte eine Behandlung mit 5-Aminosalicylsäurederivaten. In 39,37 % wurde postoperativ mit Mesalazin behandelt, nach 5,51 % der Operationen wurde Sulfasalazin angewendet.

55,12 % der operativen Eingriffe erfolgten ohne eine anschließende Behandlung mit einem der beiden 5-Aminosalicylsäurederivate.

| Medikament präoperativ | Prozent der Operationen (%) |
|-------------------------------|-----------------------------|
| Sulfasalazin | 5,51 |
| Mesalazin / 5-ASA | 39,37 |
| ohne Sulfasalazin / Mesalazin | 55,12 |

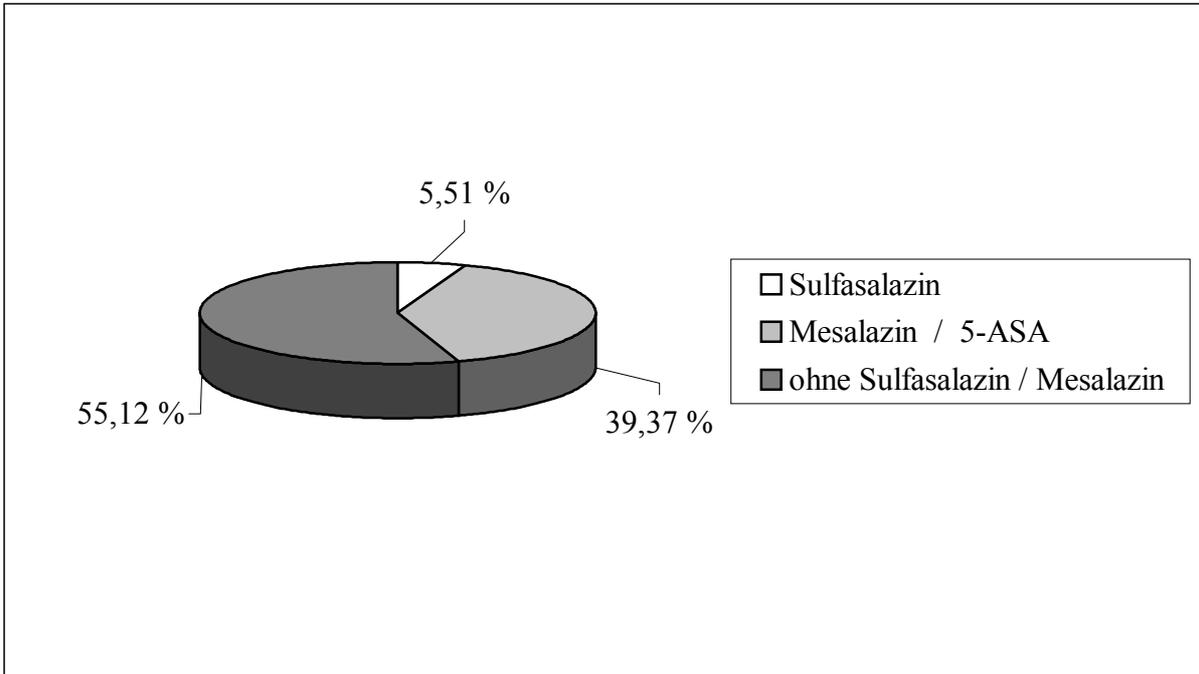


Tabelle 40 und Abb. 28: Postoperative Behandlung mit Sulfasalazin und Mesalazin / 5-ASA

Nach 13,39 % der Operationen im Klinikum Krefeld erhielten die Patienten eine Antibiotikamedikation. Hierbei gelangte Metronidazol zu 47,06 % zum Einsatz. In 4,72 % der Fälle wurde postoperativ Azathioprim angewendet. Nach 2,36% der Operationen erfolgte eine antidiarrhöische Therapie mit Loperamid.

| Medikation präoperativ | Prozent der Operationen (%) |
|------------------------|-----------------------------|
| Azathioprim | 4,72 |
| Loperamid | 2,36 |
| Antibiotika | 13,39 |

Tabelle 41: Postoperative Therapie mit Antibiotika, Immunsuppressiva und Antidiarrhöika

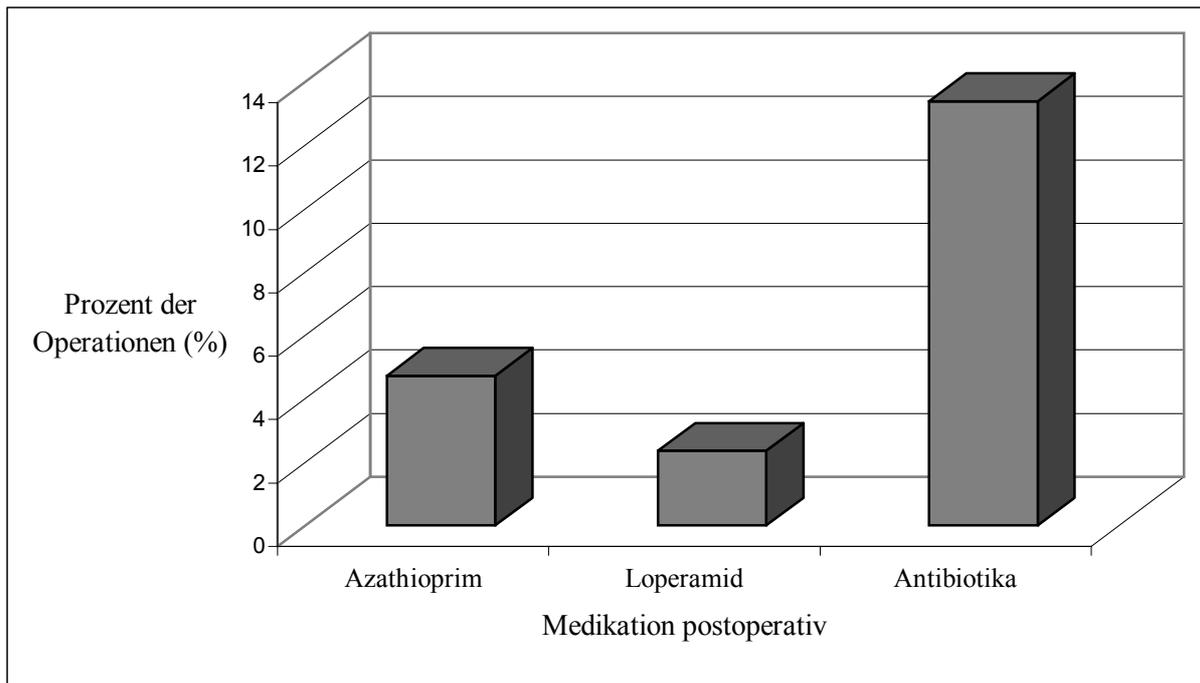


Abb. 29: Postoperativer Einsatz von Immunsuppressiva, Antidiarrhöika und Antibiotika – Prozentuale Verteilung nach 151 operativen Eingriffen im Klinikum Krefeld

IV. 8. 3. Exitus

32 der Morbus-Crohn-Patienten, von denen eine Antwort auf den ihnen zugeschickten Fragebogen erfolgte, lebten zum Erhebungszeitpunkt noch (91,43 %).

Unter den Antworten auf den zugesandten Fragebogen befanden sich 3 Patienten, welche zum Erhebungszeitpunkt bereits verstorben waren. Dies entspricht einem prozentualen Anteil von 8,57 %.

| | ja | nein | unbekannt |
|--------|----|------|-----------|
| Exitus | 3 | 32 | 42 |

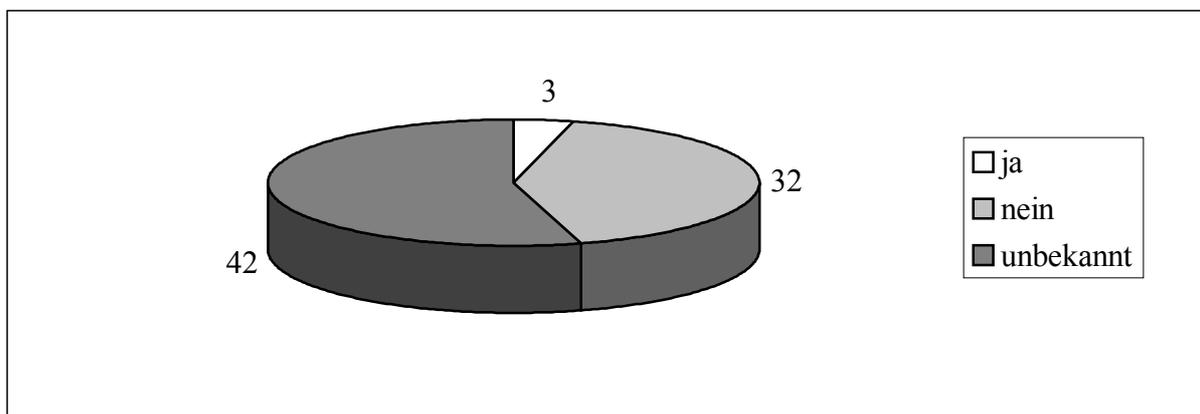


Tabelle 42 und Abb. 30: Lebende versus bereits verstorbene Morbus-Crohn-Patienten am Ende des Untersuchungsfensters

IV. 9. Mögliche Einflussfaktoren auf das postoperative Rezidiv

IV. 9. 1. Präsenz epitheloidzelliger Granulome

| | Granulome | keine Granulome |
|----------------------|-----------|-----------------|
| 1 Resektion | 21 | 20 |
| mehr als 1 Resektion | 11 | 17 |

Tabelle 43: Epitheloidzellgranulome als mögliche Einflussgrösse auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(21 \cdot 17 - 11 \cdot 20)^2 \cdot 69}{32 \cdot 37 \cdot 41 \cdot 28} = \frac{1295061}{1359232} = 0,953 \text{ nicht signifikant}$$

Das Vorliegen von epitheloidzelligen Granulomen oder deren Abwesenheit in histologischen Präparaten hat keinen Einfluss auf das postoperative chirurgische Rezidiv.

IV. 9. 2. Mikroskopischer Morbus-Crohn-Befall der Resektionsränder

| | Rand befallen | Rand frei |
|----------------------|---------------|-----------|
| 1 Resektion | 14 | 14 |
| mehr als 1 Resektion | 6 | 11 |

Tabelle 44: Befall des Resektionsrandes im histologischen Resektionspräparat als mögliche Einflussgrösse auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(14 \cdot 11 - 6 \cdot 14)^2 \cdot 45}{20 \cdot 25 \cdot 28 \cdot 17} = \frac{220500}{238000} = 0,926 \text{ nicht signifikant}$$

Mikroskopische Veränderungen im Bereich der Resektionsränder haben keinen Einfluss auf die postoperative Rezidivrate.

IV. 9. 3. Geschlecht der Morbus-Crohn-Patienten

| | weiblich | männlich |
|----------------------|----------|----------|
| 1 Resektion | 23 | 17 |
| mehr als 1 Resektion | 21 | 8 |

Tabelle 45: Das Geschlecht als mögliche Einflussgrösse auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(23 \cdot 8 - 21 \cdot 17)^2 \cdot 69}{44 \cdot 25 \cdot 40 \cdot 29} = \frac{2065101}{1276000} = 1,618 \text{ nicht signifikant}$$

Das Geschlecht der Patienten hat keine Auswirkungen auf die postoperative chirurgische Rezidivrate.

IV. 9. 4. Alter bei Erkrankungsbeginn

| | Erkrankungsbeginn bis zum 30. Lebensjahr | Erkrankungsbeginn nach dem 30. Lebensjahr |
|----------------------|--|---|
| 1 Resektion | 25 | 15 |
| mehr als 1 Resektion | 19 | 9 |

Tabelle 46: Das Alter zu Erkrankungsbeginn des Morbus Crohn als mögliche Einflussgrösse auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(25 \cdot 9 - 19 \cdot 15)^2 \cdot 68}{44 \cdot 24 \cdot 40 \cdot 28} = \frac{244800}{1182720} = 0,2069 \text{ nicht signifikant}$$

Das Alter zum Zeitpunkt des Ausbruchs des Morbus Crohn hat keinen Einfluss auf das postoperative chirurgische Rezidiv.

IV. 9. 5. Länge des Intervalls zwischen Diagnose und erster Operation

| | Erstdiagnose bis zur 1. Operation weniger als 48 Monate | Erstdiagnose bis zur 1. Operation mehr als 48 Monate |
|----------------------|---|--|
| 1 Resektion | 28 | 12 |
| mehr als 1 Resektion | 20 | 8 |

Tabelle 47: Länge des Intervalls zwischen Erstdiagnose und erster Operation Crohn als mögliche Einflussgröße auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(28 \cdot 8 - 20 \cdot 12)^2 \cdot 68}{48 \cdot 20 \cdot 40 \cdot 28} = \frac{17408}{1075200} = 0,016 \text{ nicht signifikant}$$

Die Länge des Intervalls zwischen Diagnose des Morbus Crohn und dem ersten darmresezierenden Operationseingriff beeinflusst die postoperative chirurgische Rezidivrate nicht.

IV. 9. 6. Zigarettenrauchen

| | Nichtraucher | Raucher |
|----------------------|--------------|---------|
| 1 Resektion | 12 | 19 |
| mehr als 1 Resektion | 6 | 22 |

Tabelle 48: Nikotinabusus als mögliche Einflussgröße auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(12 \cdot 22 - 6 \cdot 19)^2 \cdot 59}{18 \cdot 41 \cdot 31 \cdot 28} = \frac{(150)^2 \cdot 59}{640584} = 2,07 \text{ nicht signifikant}$$

(Trend: signifikant bei p = 0,25)

Rauchen erreicht als Einflussfaktor des postoperativen chirurgischen Rezidivs keine Signifikanz, doch zeichnet sich der Trend ab, dass Nichtraucher seltener ein postoperatives chirurgisches Rezidiv haben.

IV. 9. 7. Präoperative Kortikosteroideinnahme

| | Kortikoide | Keine Kortikoide |
|----------------------|------------|------------------|
| 1 Resektion | 22 | 18 |
| mehr als 1 Resektion | 20 | 9 |

Tabelle 49: Präoperative Kortikosteroidmedikation als mögliche Einflussgrösse auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(22 \cdot 9 - 20 \cdot 18)^2 \cdot 69}{42 \cdot 27 \cdot 40 \cdot 29} = \frac{1810836}{1315440} = 1,376 \text{ nicht signifikant}$$

Die präoperative Einnahme von Kortikosteroiden scheint keine Auswirkungen auf die postoperative Rezidivrate zu haben.

IV. 9. 8. Präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten

| | Aminosalicylsäurepräparat | Kein Aminosalicylsäurepräparat |
|----------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 1 Resektion | 19 | 21 |
| mehr als 1 Resektion | 22 | 7 |

Tabelle 50: Präoperative Aminosalicylsäurebehandlung als mögliche Einflussgrösse auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(19 \cdot 7 - 22 \cdot 21)^2 \cdot 69}{41 \cdot 28 \cdot 40 \cdot 29} = \frac{7468629}{1331680} = 5,608 \text{ signifikant, } p = 0,025$$

Die präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten als Risikofaktor für ein postoperatives chirurgisches Rezidiv erreicht das Signifikanzniveau bei einer Konfidenzwahrscheinlichkeit von 97,5%. Somit scheint die präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten mit einem gehäuften Auftreten von postoperativen chirurgischen Rezidiven assoziiert zu sein.

Weiter veranschaulicht wird der Zusammenhang zwischen präoperativer Aminosalicylsäureeinnahme und postoperativem chirurgischen Rezidiv, wenn man die mittels Life-table-Analyse berechneten kumulativen Rezidivraten der Patienten, welche präoperativ Aminosalicylsäurepräparate einnahmen, mit den kumulativen Rezidivraten der Patienten, bei denen präoperativ keine Aminosalicylsäurepräparate angewandt wurden, vergleicht. Eine Übersicht hierzu geben die Tabellen 51 und 52.

| Monate | Patienten am Anfang des Jahres | Tod / kein Follow up | Patienten "at Risk" | Rezidive | Anteil mit Rezidiv | Anteil mit Rezidiv (kumulativ) |
|---------|--------------------------------|----------------------|---------------------|----------|--------------------|--------------------------------|
| 0-12 | 41 | 7 | 34 | 9 | 0,265 | 0,265 |
| 13-24 | 25 | 0 | 25 | 2 | 0,080 | 0,324 |
| 25-36 | 23 | 2 | 21 | 1 | 0,048 | 0,356 |
| 37-48 | 20 | 0 | 20 | 0 | 0 | 0,356 |
| 49-60 | 20 | 0 | 20 | 2 | 0,100 | 0,420 |
| 61-72 | 18 | 0 | 18 | 1 | 0,056 | 0,452 |
| 73-84 | 17 | 1 | 16 | 1 | 0,063 | 0,487 |
| 85-96 | 15 | 1 | 14 | 0 | 0 | 0,487 |
| 97-108 | 14 | 1 | 13 | 1 | 0,077 | 0,527 |
| 109-120 | 12 | 2 | 10 | 1 | 0,100 | 0,574 |
| 121-132 | 9 | 2 | 7 | 0 | 0 | 0,574 |
| 133-144 | 7 | 2 | 5 | 0 | 0 | 0,574 |
| 145-156 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0,574 |
| 157-168 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0,574 |
| 169-180 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0,574 |
| 181-192 | 5 | 0 | 5 | 1 | 0,200 | 0,659 |
| 193-204 | 4 | 1 | 3 | 1 | 0,333 | 0,773 |
| 205-216 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,773 |
| 217-228 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,773 |
| 229-240 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,773 |
| 241-252 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0,500 | 0,887 |

Tabelle 51: Kumulative chirurgische Rezidivrate von Patienten, welche präoperativ Aminosalicylsäurepräparate erhielten (Methode nach Kaplan-Meier)

Eine graphische Darstellung der kumulativen chirurgischen Rezidivraten, welche aus den Tabellen 51 und 52 hervorgehen, gibt die Abbildung 32 (Siehe Diskussion, Seite 99).

| Monate | Patienten am Anfang des Jahres | Tod / kein Follow up | Patienten "at Risk" | Rezidive | Anteil mit Rezidiv | Anteil mit Rezidiv (kumulativ) |
|---------|--------------------------------|----------------------|---------------------|----------|--------------------|--------------------------------|
| 0-12 | 28 | 13 | 15 | 2 | 0,133 | 0,133 |
| 13-24 | 13 | 0 | 13 | 0 | 0 | 0,133 |
| 25-36 | 13 | 2 | 11 | 1 | 0,091 | 0,212 |
| 37-48 | 10 | 1 | 9 | 0 | 0 | 0,212 |
| 49-60 | 9 | 0 | 9 | 0 | 0 | 0,212 |
| 61-72 | 9 | 1 | 8 | 2 | 0,250 | 0,409 |
| 73-84 | 6 | 0 | 6 | 0 | 0 | 0,409 |
| 85-96 | 6 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0,409 |
| 97-108 | 5 | 2 | 3 | 0 | 0 | 0,409 |
| 109-120 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0,409 |
| 121-132 | 3 | 0 | 3 | 0 | 0 | 0,409 |
| 133-144 | 3 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0,409 |
| 145-156 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,409 |
| 157-168 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,409 |
| 169-180 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,409 |
| 181-192 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,409 |
| 193-204 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0,500 | 0,705 |
| 205-216 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,705 |
| 217-228 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,705 |
| 229-240 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,705 |
| 241-252 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,705 |
| 253-264 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,705 |
| 265-276 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,705 |
| 277-288 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Tabelle 52: Kumulative chirurgische Rezidivrate von Patienten, welche präoperativ keine Aminosalicylsäurepräparate erhielten (Methode nach Kaplan-Meier)

IV. 9. 9. Körpergewicht (ausgedrückt durch den Body-Mass-Index)

| | BMI im Normbereich | BMI unterhalb der Norm |
|----------------------|--------------------|------------------------|
| 1 Resektion | 24 | 5 |
| mehr als 1 Resektion | 10 | 14 |

Tabelle 53: Präoperatives Gewichtsverhalten als mögliche Einflussgröße auf das postoperative Morbus-Crohn-Rezidiv nach darmresezierendem Eingriff

Chi-Quadrat-Test:

$$\frac{(24 \cdot 14 - 10 \cdot 5)^2 \cdot 53}{29 \cdot 24 \cdot 34 \cdot 19} = \frac{(286)^2 \cdot 53}{449616} = 9,642 \text{ signifikant, } p = 0,005$$

Das Körpergewicht als Einflussgrösse auf das Auftreten eines postoperativen chirurgischen Rezidivs erreicht das Signifikanzniveau mit der unter allen untersuchten Faktoren grössten Konfidenzwahrscheinlichkeit (99,5%). Patienten, welche präoperativ ein erniedrigtes Körpergewicht – ausgedrückt durch den Body-Mass-Index – aufweisen, scheinen also öfter ein postoperatives chirurgischen Rezidiv zu entwickeln.

Weiter veranschaulicht wird der Zusammenhang zwischen Body-Mass-Index und postoperativem chirurgischen Rezidiv, wenn man die mittels versicherungsmathematischem Ansatz berechneten kumulativen Rezidivraten der Patienten, welche einen Body-Mass-Index unterhalb des Normbereichs aufweisen, mit den kumulativen Rezidivraten der Patienten, bei denen der BMI innerhalb des Normbereichs liegt, vergleicht. Eine Übersicht hierzu geben die Tabellen 54 und 55.

| Monate | Patienten am Anfang des Jahres | Tod / kein Follow up | Patienten "at Risk" | Rezidive | Anteil mit Rezidiv | Anteil mit Rezidiv (kumulativ) |
|--------|--------------------------------|----------------------|---------------------|----------|--------------------|--------------------------------|
| 0-12 | 19 | 4 | 15 | 7 | 0,467 | 0,467 |
| 13-24 | 8 | 0 | 8 | 2 | 0,250 | 0,600 |
| 25-36 | 6 | 1 | 5 | 1 | 0,200 | 0,680 |
| 37-48 | 4 | 0 | 4 | 0 | 0 | 0,680 |
| 49-60 | 4 | 0 | 4 | 1 | 0,250 | 0,760 |
| 61-72 | 3 | 0 | 3 | 2 | 0,667 | 0,920 |
| 73-84 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,920 |
| 85-96 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,920 |
| 97-108 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Tabelle 54: Kumulative chirurgische Rezidivrate von Patienten, deren Body-Mass-Index präoperativ unterhalb des Normbereichs lag (Methode nach Kaplan-Meier)

Eine graphische Darstellung der kumulativen chirurgischen Rezidivraten, welche aus den Tabellen 54 und 55 hervorgehen, gibt die Abbildung 33 (Siehe Diskussion, Seite 100).

| Monate | Patienten am Anfang des Jahres | Tod / kein Follow up | Patienten “at Risk” | Rezidive | Anteil mit Rezidiv | Anteil mit Rezidiv (kumulativ) |
|---------|--------------------------------------|-------------------------|------------------------|----------|-----------------------|-----------------------------------|
| 0-12 | 34 | 11 | 23 | 4 | 0,174 | 0,174 |
| 13-24 | 19 | 0 | 19 | 0 | 0 | 0,174 |
| 25-36 | 19 | 3 | 16 | 0 | 0 | 0,174 |
| 37-48 | 16 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0,174 |
| 49-60 | 16 | 0 | 16 | 0 | 0 | 0,174 |
| 61-72 | 16 | 1 | 15 | 0 | 0 | 0,174 |
| 73-84 | 15 | 1 | 14 | 1 | 0,071 | 0,233 |
| 85-96 | 13 | 1 | 12 | 0 | 0 | 0,233 |
| 97-108 | 12 | 2 | 10 | 0 | 0 | 0,233 |
| 109-120 | 10 | 2 | 8 | 1 | 0,125 | 0,329 |
| 121-132 | 7 | 1 | 6 | 0 | 0 | 0,329 |
| 133-144 | 6 | 1 | 5 | 0 | 0 | 0,329 |
| 145-156 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0,329 |
| 157-168 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0,329 |
| 169-180 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0,329 |
| 181-192 | 5 | 0 | 5 | 0 | 0 | 0,329 |
| 193-204 | 5 | 1 | 4 | 2 | 0,500 | 0,665 |
| 205-216 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,665 |
| 217-228 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,665 |
| 229-240 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0,665 |
| 241-252 | 2 | 0 | 2 | 1 | 0,500 | 0,833 |
| 253-264 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,833 |
| 265-276 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0,833 |
| 277-288 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |

Tabelle 55: Kumulative chirurgische Rezidivrate von Patienten, deren Body-Mass-Index präoperativ im Normbereich lag (Methode nach Kaplan-Meier)

Kapitel V

Diskussion

Ein postoperatives chirurgisches Rezidiv tritt sehr häufig im weiteren Krankheitsverlauf von Morbus-Crohn-Patienten auf, welche sich im Rahmen ihrer Grunderkrankung einem „kurativen“ darmresezierenden Eingriff unterziehen mussten. In der Literatur werden rohe postoperative chirurgische Rezidivraten zwischen 20 und 90 % (31, 60, 64, 67, 81, 89, 96, 121, 159, 163, 240) angegeben. Schon den Erstbeschreibern Crohn, Ginzburg und Oppenheimer war die Rezidivneigung der Krankheit nach chirurgischer Therapie wohl bekannt (36). Da diese Problematik auch heute noch sehr aktuell ist, belegen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen von 77 Morbus-Crohn-Patienten, welche alle im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 im Klinikum Krefeld operiert wurden. 29 von 69 Crohn-Patienten, welchen im Verlauf der Krankheit ein Darmanteil reseziert werden musste, bedurften weiterer resektiver Eingriffe – dies entspricht einer rohen postoperativen chirurgischen Rezidivrate von 42,03 %. Klare Aussagen zu Faktoren, welche das Risiko eines postoperativen Rezidivs erhöhen, liegen jedoch noch nicht vor. Da derartige Risikofaktoren eine prognostische Bedeutung für den weiteren Morbus-Crohn-Verlauf haben, ist eine Klärung, vor allem auch hinsichtlich des chirurgischen Therapiekonzeptes, jedoch unabdingbar.

Die im Klinikum Krefeld vorgefundenen Fallzahlen, 151 Operationen bei 77 Morbus-Crohn-Patienten im Laufe von 11 Jahren, hält dem internationalen Vergleich mit ähnlich dimensionierten Kliniken durchaus stand (157, 173, 202).

Auch die Altersstruktur der Untersuchungsgruppe ist bei einer Altersspannweite zwischen 20 und 76 Jahren und einem mittleren Alter von 40 Jahren zum Erhebungszeitpunkt gut mit den Populationen anderer Untersucher vergleichbar (9, 47, 76, 82, 88).

Der Morbus Crohn betrifft im Allgemeinen das weibliche Geschlecht bevorzugt. In der Literatur ist meist ein leicht erhöhter Anteil an weiblichen Morbus-Crohn-Patientinnen zwischen 52 und 60 % zu finden (20, 23, 27, 32, 41, 47, 50, 69, 72, 77, 86, 89, 96, 99, 109, 121-124, 129, 133, 134, 137, 150, 165, 167, 169, 174-176,, 180, 201, 216, 221, 241). In dieser Untersuchung betrug der Frauen-Anteil 68%. Ein ähnlich starkes Überwiegen des weiblichen Geschlechtes ist jedoch auch in einigen anderen Studien vorzufinden (4, 64, 67, 120, 138, 171, 194, 232, 235, 236, 239). Teilweise findet sich in der Literatur auch ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechtes (31, 38, 76, 87, 103, 140, 144, 163); höhere prozentuale Männeranteile werden selten dokumentiert. Derartige Untersuchungen stammen oftmals aus Japan (90, 91, 107, 159, 199, 202).

Das durchschnittliche Lebensalter bei der Manifestation eines Morbus Crohn beträgt nach Angaben in der Literatur 22 bis 32 Jahre (2, 6, 48, 67, 77, 78, 90, 103, 149, 167, 169, 176, 214, 216, 221). Insgesamt soll das mittlere Erkrankungsalter zunehmend ansteigen (6, 214, 222). Der „Erkrankungsbeginn“ als Parameter ist jedoch oftmals schwierig zu dokumentieren und bei retrospektivem Studiendesign teilweise nur sehr ungenau verfügbar.

Diesen Überlegungen zur Folge stellt das „Alter bei Diagnosestellung“ den vielfach objektiveren Parameter dar. In dieser Untersuchung war der jüngste Patient bei Diagnosestellung 9 Jahre alt, der älteste 60 Jahre alt. Ähnliche Altersspannweiten werden von anderen Untersuchern angegeben (113, 115, 126, 163, 174, 175, 198, 221). Die in der eigenen Untersuchung im Mittel vorgefundenen 27,8 Jahre unterstreichen die in anderen Studien

vorgefundenen Ergebnisse (4, 24, 58, 64, 84, 90, 109, 112, 115, 126, 137, 159, 174-176, 186, 221, 233). Ein deutlicher Erkrankungsgipfel findet sich im Alter zwischen 16 und 25 Jahren. Dieser Peak im jungen Erwachsenenalter wird auch in vielen anderen Studien dokumentiert (109, 112, 115, 163). Insgesamt stellt sich die Altersverteilung bei Diagnosestellung ähnlich anderer Arbeiten dar. Wie in den meisten Untersuchungen ist auch in der vorliegenden kein zweiter Erkrankungsgipfel bei älteren Patienten zu erkennen (61, 109, 163, 174).

Der Parameter „Alter bei Diagnosestellung“ ist jedoch gerade bei Morbus-Crohn-Patienten mit einer teilweise erheblichen Variabilität behaftet, da die korrekte Diagnosestellung „Morbus Crohn“ durch die oftmals sehr subtile Symptomatik, gerade zu Erkrankungsbeginn, vielfach erst sehr verzögert gestellt wird. In der Literatur werden zur mittleren Zeitspanne zwischen Beschwerdebeginn und dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Morbus Crohn sehr unterschiedliche Angaben zwischen 3 Monaten und 4 Jahren gemacht (8, 23, 24, 25, 48, 73, 109, 112, 123, 126, 137, 150, 157, 163, 174, 221). Auch in der eigenen Untersuchung war die Diagnose zwischen 0 und 420 Monaten verzögert. Im Mittel vergingen 36,8 Monate zwischen subjektivem Erkrankungsbeginn und korrekter Diagnosestellung. In den Untersuchungen von Ellis et al. (48) und Wagtmans et al. (221) werden vergleichbare Angaben gemacht.

Bei 58,8% der in dieser Studie untersuchten Patienten wurde vor korrekter Diagnosestellung eines Morbus Crohn eine falsche Arbeitsdiagnose gestellt. Bei Norris et al. (157) kam es in 33% der Fälle zu einer fehlerhaften vorläufigen Diagnose. Wagtmans et al. (222) konnten zeigen, dass vor allem bei älteren Patienten (51%) fehlerhafte Arbeitsdiagnosen gestellt werden. Bei jüngeren Patienten war dies „nur“ in 39 % der Fall. Wie auch in der vorliegenden Studie war jeweils die häufigste vorläufige Diagnose eine Colitis ulcerosa. Die Verdachtsdiagnosen Appendizitis, Divertikulitis oder malignes Geschehen wurden weitaus seltener gestellt.

Morbus-Crohn-Patienten haben ein sehr hohes Risiko, mindestens einmal im Verlauf der Krankheit eine chirurgische Intervention zu benötigen.

Dieses Risiko ist zum einen sehr stark vom Faktor Zeit abhängig. Aufgrund der hohen initialen Morbidität sollen bereits ein Jahr nach Diagnose eines Morbus Crohn bis zu 44 % der Patienten einer Operation bedürfen (20). Im Verlaufe der Zeit steigt dieses Risiko kontinuierlich an. In der Literatur findet man zum Anteil operationspflichtiger Morbus-Crohn-Patienten 5 Jahre nach Diagnose der Krankheit Angaben zwischen 20 und 61 % (20, 55, 64, 90, 118, 151, 159). 10 Jahre nach Diagnosestellung eines Morbus Crohn sollen sogar 47 bis 80 % der Patienten mindestens einmal operiert worden sein (20, 64, 90, 134, 159, 211). Nach 15 Jahren soll der Anteil operierter Patienten Sedgwick et al. zufolge bis zu 94 % betragen (195). Studien, welche die Patienten über einen Zeitraum von 20 Jahren nach der Diagnosestellung verfolgten, belegten Operationsraten zwischen 82 und 90 % (60, 151).

Andererseits stellten einige Untersuchungen einen Zusammenhang zwischen Lokalisation des Morbus Crohn und dem Operationsbedarf fest. Ein erhöhter Operationsbedarf wurde in einigen Untersuchungen im Zusammenhang mit einem Dünndarm-Befallsmuster und einer ileokolischen Morbus-Crohn-Verteilung gesehen. Ein reiner Dickdarmbefall soll hingegen mit einem verminderten Operationsbedarf einhergehen (55, 62, 64, 118, 151). Andere Untersucher wie Okada et al. (159) fanden keine Beeinflussung der Operationsrate durch die anatomische Lokalisation des Morbus Crohn.

Weiterhin hängen die Operationsraten von der Behandlungsstrategie und der Aggressivität der Krankheit ab. Da eine Vielzahl der Daten aus spezialisierten Fachabteilungen stammt, welche in der Regel schwerere Fälle überwiesen bekommen, kann hierdurch ein Bias entstehen (64).

Da die vorliegenden Daten von einer Patientenkohorte erhoben wurden, welche alle in der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikum Krefelds behandelt wurden, weist jeder der

Patienten mindestens einen operativen Eingriff auf. Die Mehrzahl der Patienten (84,4 %) benötigte bis zum Untersuchungsende eine bis vier Operationen, im Durchschnitt musste sich jeder Patient 2,92 Operationen unterziehen. Auch die von Yamamoto und seinen Mitarbeitern untersuchten Patienten wurden im Durchschnitt im Laufe des Lebens vier- bis fünfmal reseziert (231). Der in der Literatur allgemein belegte chirurgische Handlungsbedarf im Laufe der Crohn-Erkrankung (25, 44, 166, 197, 222, 225) wird auch durch die vorliegenden Ergebnisse unterstrichen: denn obwohl es sich um eine chirurgisch vorselektierte Gruppe handelt, mussten doch 15,6 % der Patienten mehr als viermal operiert werden, ein Patient sogar elfmal. Insgesamt musste der Morbus Crohn der 77 Patienten in 225 Eingriffen chirurgisch angegangen werden.

Das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Erstdiagnose eines Morbus Crohn und dem ersten operativen Eingriff beträgt nach Angaben der Literatur durchschnittlich zwischen 1 Jahr und 7,1 Jahren (2, 4, 8, 32, 84, 98, 113, 123, 137, 149, 156, 186, 221). Das in dieser Studie vorgefundene durchschnittliche Intervall von 43,45 Monaten (entspricht 3,6 Jahren) korreliert sehr gut mit diesen Daten. In einer Studie von Lautenbach et al. (113) wurden fast identische Werte (3,8 Jahre, 0 bis 25 Jahre) wie in der vorliegenden Arbeit (3,6 Jahre, 0 bis 23 Jahre) notiert. Goldberg et al. (64) und Lindhagen et al. (123) stellten weiterhin heraus, dass dieses Intervall bei Patienten mit Dünndarmbefall kürzer sei, als bei Patienten mit Crohn-Kolitis. Lindemann et al. (120) sahen die Begründung dafür, dass je ausgeprägter der Dickdarmbefall ist, das Intervall umso länger wird, eher in einer eindeutigeren Symptomatik und einer damit einhergehenden frühzeitigeren Diagnose, als in einem tardierteren Verlauf selbst. Studien von Hofer et al. (84) und Lorenz et al. (131) zufolge ist das Intervall zwischen Erstdiagnose und erster Operation bei heutigem Therapieregime, wahrscheinlich aufgrund suffizienterer medikamentöser Behandlungsoptionen, im Vergleich zu den 80er Jahren um durchschnittlich 1,4 Jahre länger.

Während des bisherigen Krankheitsverlaufs von durchschnittlich 174,6 Monaten beklagten die 77 Morbus-Crohn-Patienten zwischen 1 bis 20 Krankheitsschübe. Die durchschnittliche Anzahl von 5,2 Schüben pro Patient unterstreicht den seit jeher bekannten chronischen, sich durch unberechenbare Phasen der Exazerbation und Remission auszeichnenden Charakter des Morbus Crohn (6, 25, 60, 99, 110, 113, 131, 150, 183, 187, 191, 201, 223, 243). Die Daten von Bernell et al. (20) bekräftigen dies weiter – bei nur etwa 12 % der Patienten sollte die Krankheit über 10 Jahre einen rückfallfreien Verlauf nehmen.

Es ist selbstverständlich, dass bei chronischen Erkrankungen wie dem Morbus Crohn im Laufe der Zeit Komplikationen auftreten. So sind in den Anamnesen unserer Patientengruppe auch einige der typischen Begleiterkrankungen des Morbus Crohn zu finden. In der Literatur wird immer wieder auf das gehäufte Auftreten von Gallensteinen im Rahmen des Morbus Crohn verwiesen (5, 6, 46, 65, 73, 111, 123). Einige Untersuchungen beziffern die Häufigkeit einer Cholezystolithiasis bei Crohn-Patienten zwischen 3,85 % und 6,39 % (2, 10, 65). In diesem Rahmen bewegt sich mit 5,2 % auch die unserer Studie zugrunde liegende Kohorte. Andere Autoren wie Andersson et al. (5), Andres et al. (6) oder Lapidus et al. (111) gehen von weitaus höheren Häufigkeiten, bis zu 35 %, aus. Auch muss bei Morbus-Crohn-Patienten verstärkt mit Nierensteinen, vor allem Oxalatsteinen, gerechnet werden (5, 6, 65). In der Regel wird ein Nierensteinleiden in 3 % bis 10 % der Fälle angetroffen. Die in der vorliegenden Patientenkohorte ermittelten 5,2 % stimmen somit gut mit den Ergebnissen anderer Untersucher überein. Andersson et al. (5) fanden in ihrer Gruppe mit 28 % eine weitaus höhere Anzahl von Patienten mit einem Nierensteinleiden. Allgemein wird davon ausgegangen, dass infolge des heutigen zurückhaltenden Operationsregimes und organsparender Operationsmethoden das früher gefürchtete Kurzdarmsyndrom selten

geworden ist (46, 89, 106, 140, 153, 156, 169, 215, 231). Die in dieser Studie vorgefundenen 2,6 % sind weiterer Beleg dafür. Einige extraintestinale Erscheinungen, welche in der Literatur beschrieben werden (6, 23, 30, 48, 54, 73, 76, 106, 121-123, 222, 223, 243) wie etwa die Stomatitis aphtosa, das Erythema nodosum oder die Sakroileitis sind auch in unserer Patientengruppe zu finden. Auffällig erscheint der in dieser Untersuchung mit 46,8 % sehr hohe Anteil an Patienten, welche Arthritiden oder Arthralgien beklagen. Anseline et al. (10) fanden in ihrem Patientengut nur 4,6 % Crohn-Kranke, welche an einer Arthritis litten. Andere Autoren geben den Anteil von Morbus-Crohn-Patienten mit Arthritiden mit 8 bis 15 % an (122, 123, 222). Denkbar wäre, dass der Anteil von Crohn-Patienten mit vorübergehenden Gelenkbeschwerden irgendwann einmal oder mehrfach im Laufe der Erkrankung weitaus grösser als angenommen ist. Allerdings muss im Rahmen einer retrospektiven Studie auch immer mit einem Bias in der Datenanalyse bei gegebenenfalls weit zurückliegenden Ereignissen und offener Fragestellung gerechnet werden. Psychische Komplikationen im Rahmen des Morbus Crohn sind bekannt (17). In diesem Zusammenhang werden die 5,2% der Patienten zu sehen sein, welche an einem depressiven Syndrom leiden. Die restlichen Begleiterkrankungen, welche in der Untersuchungsgruppe anzutreffen sind, weisen keine Besonderheiten auf und sind als Erkrankungen aufzufassen, welche auch in einem nicht Crohn-spezifischen Patientenklientel in diesem Umfang vorgefunden werden.

Bislang liegen nur wenige Studien vor, welche auf den Ernährungszustand der Morbus-Crohn-Patienten abheben. In einigen Untersuchungen wird das präoperative Gewichtsverhalten zur Abschätzung des Risikos postoperativer Komplikationen verwandt. Lindor et al. (124) und Simi et al. (199) stellten fest, dass ein präoperativ reduzierter Ernährungszustand mit einem erhöhten Risiko für postoperative Komplikationen korreliert sei. Untersuchungen von Post et al. (165) konnten dies allerdings nicht bestätigen. Einer Meta-Analyse von Tichansky et al. (212) zufolge sollen Gewichtsverlust und Malnutrition unter Morbus-Crohn-Patienten, welche einer Strikturplastik zugeführt werden, weit verbreitet sein. Nach Untersuchungen von Simi et al. (199) finden sich bei 25 % der Morbus-Crohn-Patienten präoperativ Ernährungsdefizite. Die eigenen Untersuchungen können diese Datenlage nur unterstützen. Entsprechend einer subjektiven Einschätzung des Untersuchers hatten nur 53,7 % der Patienten präoperativ einen unauffälligen Ernährungszustand. 29,8 % wiesen hingegen einen mässigen bis deutlich reduzierten Ernährungszustand auf. Der bei den Patienten präoperativ erhobene Body-Mass-Index, welcher als Instrument zur Objektivierung des Ernährungszustandes eingesetzt wurde, liefert die gleichen Ergebnisse: bei 23,1 % der weiblichen Patienten und sogar bei 41,9 % der männlichen Patienten lag der BMI unterhalb des Normbereichs. Yamamoto et al. beziffern den Anteil an Patienten, welche vor einer Strikturplastik einen Gewichtsverlust hatten sogar mit 39 bis 64 % (232, 233, 241). Seine Patienten beklagten durchschnittlich einen präoperativen Gewichtsverlust von 7 kg (1 bis 18 kg). Der in dieser Untersuchung ermittelte durchschnittliche Gewichtsverlust von 7,6 kg (1 bis 25 kg) bei 51,3 % der Patienten vor der jeweiligen Operation stimmt gut mit diesen Ergebnissen überein. Postoperativ soll es im Allgemeinen zu einem Gewichtszuwachs kommen. Dieser soll eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes, eine Abnahme der Schmerzsymptomatik und die Fähigkeit, wieder essen zu können, widerspiegeln (212, 231).

Laut Frauengesundheitsbericht der Bundesregierung rauchten 1995 in der BRD rund ein Drittel der Männer und ein Fünftel der Frauen. Gemäss Angaben der deutschen Hauptstelle gegen Suchtgefahr sollen etwa 28% der über 15-jährigen rauchen – das ergibt etwa 17 Millionen Raucher in der BRD.

Rauchen soll einen der signifikantesten Umweltfaktoren darstellen, welche bei inflammatorischen Darmerkrankungen (IBD) gefunden werden. Unter den Morbus-Crohn-

Patienten scheinen Raucher über-, unter Colitis-ulcerosa-Patienten unterrepräsentiert zu sein (228). Die meisten Studien belegen, dass Raucher ein bis zu 5-fach erhöhtes Risiko haben, einen Morbus Crohn zu entwickeln (6, 25, 35, 40, 114, 170, 207, 209). Reif et al. (172) konnte für eine jüdische Population in Israel jedoch keine Korrelation zwischen Rauchgewohnheiten und dem Auftreten eines Morbus Crohn feststellen. Unter ehemaligen Rauchern soll sich ein mit der Zeit abnehmendes Risiko finden (35, 209). Timmer et al. (214) fanden heraus, dass Raucher auch ein signifikant ausgedehnteres Erkrankungsmuster aufweisen sollen. Ergebnisse von Russel et al. (175) scheinen einen gewissen Schutzeffekt des Rauchens für das Kolon, welcher bereits von der Colitis ulcerosa bekannt ist, zu belegen. Nach Andres et al. (6) sollen rauchende Morbus-Crohn-Patienten auch zu häufigeren Krankheitsschüben neigen. Dementsprechend schwankt der Anteil rauchender Morbus-Crohn-Patienten in der Literatur zwischen 33 und 54 % (35, 113, 115, 150, 175, 176, 201, 235, 237, 239), der Anteil der Nichtraucher zwischen 27 und 54,5 % (35, 113, 150, 175, 176, 201, 239) und der Anteil ehemaliger Raucher am Untersuchungsgut zwischen 11 und 19 % (35, 113, 150, 175, 176, 201). Janowitz et al. (93) geben an, dass in grossen Kohorten von Morbus-Crohn-Patienten ein Raucher zu Nichtraucher Verhältnis von 2,5 bis 3,9 zu 1 angetroffen wird. Der Anteil an Rauchern unter den Crohn-Patienten war auch in unserer Untersuchungsgruppe sehr hoch. Er lag mit 61,5 % nicht nur weit über dem Bundesdurchschnitt, sondern sogar noch über dem Raucher-Anteil vieler anderer Arbeiten. Der Nichtraucheranteil ist mit 38,5 % dementsprechend niedrig, wobei hier noch ein sehr großer Anteil von 24 % ehemaliger Raucher beinhaltet ist. Diese Ergebnisse untermauern die derzeitige Datenlage, wonach „Rauchen“ ein ernstzunehmender Faktor in der Ätiologie und Pathogenese des Morbus Crohn zu sein scheint. In den Untersuchungen von Corrao et al. (35) war sogar ein dosisabhängiger Effekt des Zigarettenkonsums bezüglich des Risikos an einem Morbus Crohn zu erkranken zu erkennen. In der vorliegenden Arbeit könnten ebenfalls indirekte Hinweise in diese Richtung zu erkennen sein. Mit einem Zigarettenkonsum von rund 20 Zigaretten pro Tag liegen die Raucher unserer Untersuchungsgruppe deutlich über dem Bundesdurchschnitt. Berichten der Ärzte-Zeitung zufolge konsumierte der rauchende Bundesbürger 1999 durchschnittlich „nur“ 15 Zigaretten pro Tag.

Derzeit ist noch immer keine kausale Therapie des Morbus Crohn verfügbar. Da eine symptomatische Therapie primär internistisch-konservativ erfolgt, wird ein sehr großer Teil der Patienten präoperativ medikamentös behandelt (12, 17, 33, 46, 88, 93, 106, 131, 150). In der Literatur liegt der Anteil an Crohn-Patienten, welche präoperativ nicht medikamentös vorbehandelt wurden, lediglich bei 10 bis 11 % (150, 199). Im eigenen Untersuchungsgut lag dieser Anteil mit 19,7 % etwas höher. Hofer et al. (84) beobachtete insgesamt einen Rückgang der Kortikosteroidmedikationen. Der Anteil präoperativ mit Kortikosteroiden behandelter Patienten schwankt in den verschiedenen Studien zwischen 41 und 75 % (84, 125, 150, 165, 199, 201, 235, 241). Der Anteil von insgesamt 59,1 % Patienten der vorliegenden Untersuchungsgruppe, welche präoperativ Kortikosteroide erhielten, liegt ebenfalls in diesem Bereich. Gemäss der zugrunde liegenden Literatur werden bis zu 92 % der Patienten präoperativ mit 5-Aminosalizylsäure-Präparaten behandelt. Bei unseren Patienten lag der Anteil mit 57,6 %, wie auch in den meisten anderen Studien, nicht ganz so hoch (84, 118, 125, 150, 201, 235). Immunsuppressiva, wie das Azathioprim, werden zunehmend eingesetzt (84). Der Anteil an Patienten, welche im eigenen Patientengut Azathioprim präoperativ einnahmen, war mit 6,8 % noch relativ niedrig. In der Literatur sind hierzu Angaben zwischen 6 und 21 % zu finden (84, 125, 201). Auch der Anteil von 13,6 % der Patienten, welche in dieser Untersuchung präoperativ Antibiotika, und hierbei vor allem Metronidazol, einnahmen, stimmt gut mit Angaben aus anderen Studien überein (84, 201). Vor 65,6 % der Operationen wurde von den Patienten der vorliegenden Untersuchungsgruppe eine Diarrhö beklagt, wobei zwischen 3 und 30 Stühle pro Tag abgesetzt wurden. Es erscheint

erstaunlich, dass trotzdem nur 3,8 % der Patienten präoperativ mit Loperamid behandelt wurden. Doch der Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease (201) zufolge wurden auch hier ein nur unwesentlich höherer Anteil der Patienten (5 %) mit Antidiarröika behandelt. Zum einen mag dies an der relativ moderaten Defäkationsfrequenz von 6,6 Stühlen liegen, die unsere Patientenangaben pro Tag abzusetzen. Zum anderen ist die Dunkelziffer einer Selbsttherapie mit frei verkäuflichen Präparaten schwer abzuschätzen.

Unterschiedliche anatomische Erkrankungslokalisationen des Morbus Crohn haben Konsequenzen hinsichtlich der medikamentösen Therapie, einer Operationsindikation und auch des Risikos eines postoperativen Rezidivs (61). Traditionelle Ansätze, welche nur das am aktivsten betroffene Segment berücksichtigen, beschreiben die tatsächliche Natur des Krankheitsgeschehens falsch. Klassischerweise wird das makroskopische Befallsmuster des Morbus Crohn in den meisten Untersuchungen in einen jejunioilealen, ileokolischen oder kolischen Befall unterteilt. Die prozentuale Verteilung der einzelnen Befallsmuster ist dabei in der Literatur grossen Schwankungen unterworfen. Für einen Dünndarmbefall finden sich Häufigkeiten zwischen 3,7 % und 61,7 % (12, 23, 24, 31, 55, 58, 64, 72, 76-78, 80, 84, 86, 90, 91, 112, 113, 115, 121, 125, 131, 134, 138, 151, 156, 157, 159, 163, 165, 169, 174-176, 195, 197, 201, 202, 216, 222, 225), für einen Dickdarmbefall Angaben zwischen 2,5 % und 54,7 % (12, 23, 24, 31, 55, 58, 61, 64, 67, 70, 72, 76-78, 80, 84, 86, 89-91, 110, 112, 113, 115, 121, 125, 126, 131, 133, 134, 138, 151, 155-157, 159, 163, 165, 169, 171, 174-176, 195, 197, 201, 202, 216, 222, 225) und für einen kombinierten Befall von Dün- und Dickdarm Werte zwischen 18 % und 92 % (12, 23, 24, 31, 55, 58, 61, 64, 67, 70, 72, 73, 76-78, 80, 84, 86, 89-91, 112, 113, 115, 125, 126, 131, 133, 134, 138, 151, 155-157, 159, 163, 165, 169, 174-176, 195, 197, 201, 202, 216, 222, 225). In der eigenen Untersuchungsgruppe lag in 5,2 % der Fälle ein reiner Dünndarmbefall vor, 13 % der Patienten wiesen einen reinen Dickdarmbefall auf und bei 81,8 % der Patienten war ein kombinierter Befall des Dün- und Dickdarms festzustellen. Die enorme Spannweite der in der Literatur angetroffenen Angaben ist zum einen auf die Frage zurückzuführen, zu welcher Zeit die Lokalisation festzulegen ist: bei der Diagnose, während des Follow-up, vor oder nach einer Resektion (61)? Oft liegt bei Diagnosestellung noch keine komplette diagnostische Aufbereitung vor, was zu einer Unterschätzung der wirklichen Ausdehnung führen kann. Andererseits liegen Daten vor beziehungsweise nach einer Resektion nur für einen Teil der Patienten vor. Da allgemein von einem panenteralen Befallsmuster und einer diffusen Darmbeteiligung schon zu Erkrankungsbeginn ausgegangen wird, spräche laut Halme et al. (72) auch ein ausgedehnteres Befallsmuster über den Verlauf gesehen dafür. Auch Langholz et al. (108) sehen bei langjährigen Verläufen einen aus einer Progression des Morbus Crohn resultierenden Anstieg ileokolischer Befallsmuster. Nach Makowiec et al. (136, 137) werden bei Diagnose 46 % bis 76 %, nach einem Krankheitsverlauf von 15 Jahren sogar bis zu 92 % der Morbus-Crohn-Patienten eine Mitbeteiligung des Dickdarms aufweisen. Zum anderen wird von vielen Autoren eine zu unscharfe Differenzierung vorgenommen. Vor diesem Hintergrund erscheinen die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten realistisch, da eine Bewertung des definitiven Befallsmusters erst am Ende des Untersuchungsfensters für den gesamten bisherigen Krankheitsverlauf vorgenommen wurde. Die in der Literatur angegebenen Werte für einen Befall des proximalen Gastrointestinaltraktes von 0,5 bis 13 % (10, 73, 89, 106, 115, 133, 134, 151, 169, 199, 201, 202, 221, 229) erscheinen ebenfalls niedriger, als die in der eigenen Untersuchungsgruppe vorgefundenen 22,1 % (Mundhöhle 9,1 %, Magen und Duodenum 11,7 %, Jejunum und oberes Ileum 1,3%). Doch zum einen dürfte auch hier die oben beschriebene Problematik zum Tragen kommen und zum anderen weisen beispielsweise Makowiec et al. (135) darauf hin, dass ein gastroduodenaler Befall häufig unterschätzt wird: bis zur Hälfte der Patienten sollen eine Crohn-spezifische fokale Gastritis aufweisen. Auch in Kontrastmitteluntersuchungen von Wagtmans et al. (221) sollen in 20 bis 40 % der Patienten

proximale Läsionen zu sehen gewesen sein. Die Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease (201) sieht die Begründung für solche Unterbewertungen in einer mangelnden systematischen Untersuchung bei einem Fehlen von Symptomen. Abhilfe in der Problematik der noch immer sehr „individuellen“ Einteilung des Morbus-Crohn-Befallsmusters soll die 1998 erschienene „Wiener Klassifikation“ bringen, welche einen maximalen Befall des terminalen Ileums, des Kolons des oberen Gastrointestinaltraktes oder des Ileokolons zu irgendeinem Zeitpunkt vor der ersten Resektion differenziert (61).

Da sich die Operationsindikation meistens aus den im Erkrankungsverlauf auftretenden klassischen lokalen stenosierenden oder perforierenden Komplikationen ergibt, werden diese gerade im chirurgischen Teilbereich der interdisziplinären Crohn-Betreuung präoperativ verstärkt angetroffen. Die Häufigkeiten mit denen die typischen präoperativen Komplikationen wie Darmstenosen oder –Perforationen, Fisteln, Abszesse, intestinale Blutungen oder ein toxisches Megakolon bei den Crohn-Patienten der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikums Krefeld angetroffen wurden, lagen insgesamt im Rahmen der Angaben anderer Untersuchungen (89, 121, 123, 157, 159, 202).

Angaben zu den prä- und postoperativen Laborwerten der untersuchten Patienten sind in der zugrunde liegenden Literatur insgesamt sehr dünn gesät. Die Werte für das Hämoglobin, den Hämatokrit, die Thrombozyten, den Quick-Wert, das Kreatinin, das Gesamteiweiß und den Blutzucker lagen in der eigenen Untersuchungsgruppe präoperativ durchschnittlich im Normbereich. Die bei den Patienten im Durchschnitt vorgefundene Leukozytose wird auch in anderen Untersuchungen beschrieben (28, 239) und scheint bei einer chronisch „entzündlichen“ Darmerkrankung nicht verwunderlich. Nach Caprilli et al. (28) soll eine Leukozytose mit einem erhöhten Rezidivrisiko innerhalb der ersten 24 Monate nach einer Operation einhergehen. Die unter den eigenen Patienten angetroffenen postoperativ erniedrigten Werte für das Hämoglobin, den Hämatokrit und das Gesamteiweiß wurden in ähnlicher Weise auch durch Makowiec et al. (133) beschrieben. Sie sollen postoperativ rasch wieder ansteigen. Am ehesten wird hierdurch wohl ein perioperativer Blutverlust wiedergespiegelt sein. Die postoperativ durchschnittlich erhöht vorgefundenen Werte für die Leukozyten und den Blutzucker werden bei den vielfach ausgedehnten operativen Eingriffen der Morbus-Crohn-Patienten am ehesten im Rahmen des Entzündungsprozesses und eines Postaggressionssyndroms zu werten sein.

Im heutigen Gesundheitssystem werden Aspekte der Wirtschaftlichkeit immer essentieller. Eine Abrechnung über Fallpauschalen stellt sich besonders bei chronisch schwerkranken Menschen, zu denen Morbus-Crohn-Patienten vielfach gezählt werden müssen, durch häufige und oftmals langdauernde Krankenhausaufenthalte schwierig dar. Fragen nach stationären Liegezeiten werden deshalb, vor allem von der Verwaltungsseite, immer lauter und somit auch für den Stationsalltag des behandelnden Arztes im Rahmen der Patientenversorgung immer immanenter. Veranschaulicht wird die enorme „Belastung“ des Gesundheitswesens durch eine Betrachtung der Krankenhausliegedauer der Krefelder Untersuchungsgruppe. Die 77 Morbus-Crohn-Patienten kamen alleine im Klinikum Krefeld innerhalb des 11-jährigen Beobachtungszeitraumes während 158 Krankenhausaufhalten auf eine Gesamtliegedauer von 3174 Tagen, was pro Patient einer durchschnittlichen Liegezeit von 41,22 Tagen entspricht. Ähnliche Zahlen werden von Aeberhard et al. (2) berichtet, welcher nach 273 Operationen bei 101 Patienten innerhalb von 15 Jahren rund 6000 Krankenhaustage zählte. Insgesamt soll nach Coerper et al. (33) die Anzahl der stationären Behandlungen in den letzten Jahren zu-, die Dauer des stationären Aufenthaltes jedoch abgenommen haben. Nach Angaben von Hofer et al. (84) soll die mittlere Dauer der stationären Behandlung in den letzten 10 Jahren um durchschnittlich 3 Tage auf 18,6 Tage abgenommen haben. Pro

Krankenhausaufenthalt ergab sich für die Krefelder Patientengruppe zwischen 1988 und 1998 insgesamt eine durchschnittliche Liegezeit von 20,22 Tagen, was sehr gut mit Angaben anderer Untersuchungen übereinstimmt (2, 154), wohingegen einige US-amerikanische Autoren wie Hurst et al. (89) oder Voeller et al. (219) mit 11,6 bis 14 Tagen weit unter diesen Werten liegen. Postoperativ wurden in unserer Untersuchungsgruppe insgesamt durchschnittlich 13,02 Tage bis zur Entlassung benötigt. In der Literatur findet man für die durchschnittliche Liegedauer nach einer Resektion Angaben zwischen 7,5 bis 24,5 Tagen (27, 75, 89, 124, 154, 157, 185, 199, 231, 232, 235-237, 239). Längere Aufenthalte sind bei postoperativen komplizierten Verläufen, Kolektomien, „klassischer“ Op-Indikation und älteren Patienten zu verzeichnen, während Patienten nach Ileozökalresektion, Strikturplastiken, unkomplizierten postoperativen Verläufen, Operationen zur „Verbesserung der Lebensqualität“, jüngere Patienten und Patienten nach laparoskopischen Eingriffen durchschnittlich früher entlassen werden können (3, 27, 124, 154, 157, 185, 231, 232, 235-237, 239). Nach Salky et al. (185) entstünden trotz verkürzter Liegezeiten nach laparoskopischen Eingriffen, unter anderem durch die längeren Operationszeiten bedingt, die gleichen Kosten.

Wie bereits weiter oben erörtert, birgt der Morbus Crohn ein sehr grosses Risiko für den Patienten einmal, oftmals auch mehrfach, im Verlauf der Krankheit sich einer Operation unterziehen zu müssen. Die Operationsindikation ergibt sich hierbei meist durch typische lokale stenosierende oder perforierende Komplikationen, oder aber aufgrund einer Resistenz des Morbus Crohn gegenüber konservativer Therapieversuche. Aber auch die Kontinuitäts-wiederherstellung nach vorangegangenen Operationen oder maligne Entartungen können eine Indikation zum operativen Eingreifen bergen (6, 8, 17, 20, 30, 33, 38, 46, 60, 79, 84, 96, 120, 131, 133, 154, 160, 167, 181, 186, 202, 208, 213).

Im eigenen Patientengut stellten innere und äussere Abszesse und Fisteln mit 49,68 % den grössten Anteil der Operationsindikationen. Fast identische Werte wurden von Aeberhard et al. (2) und Hofer et al. (84) für ihre Patienten beschrieben. Die häufigste Indikation in der vorliegenden Untersuchung sind perianale Abszesse und Fisteln. Sie waren für 35,77 % der Eingriffe verantwortlich. In anderen Arbeiten wurden Angaben zwischen 11 und 31 % gefunden (84, 89, 122). Der grosse Anteil von Patienten mit perianalen Operationsindikationen in dieser Studie spiegelt zwar zum einen die grosse Problematik, welche der Morbus Crohn auch in dieser Region spielt, wider, dürfte zum anderen aber zumindest teilweise auf eine leichte Selektion der Patienten zurückzuführen sein, da diesem Gebiet in unserer Abteilung eine besondere Aufmerksamkeit geschenkt wurde und durch vorangegangene Studien eine gewisse Spezialisierung erreicht werden konnte. Der Anteil interner Abszesse und Fisteln beträgt 13,91 % der Operationsindikationen und stimmt gut mit den Angaben anderer Autoren überein, welche den Anteil mit 10,6 bis 20,2 % beziffern (72, 76, 159, 163, 216).

Die Obstruktion eines oder mehrerer Darmanteile stellt in einem Grossteil der zugrunde liegenden Literatur die häufigste Operationsindikation der Morbus-Crohn-Patienten dar. Hierzu werden Angaben zwischen 15 % und 85 % gemacht (2, 10, 12, 16, 18, 20, 27, 38, 48, 50, 60, 67, 72, 75-77, 84, 87, 89, 90, 91, 96, 120, 131, 133, 134, 136, 138, 144, 154, 157, 159, 163, 171, 199, 202, 205, 216). Dies soll vor allem bei einem Morbus Crohn des Dünndarms der Fall sein (10, 18, 20, 46, 48, 67, 120, 144), da nach Nwokolo et al. (157) die chronische Entzündung im Dünndarm gewöhnlich zu fibrösen Strikturen und rezidivierenden obstruktiven Symptomen führt. Die breite Streuung der Häufigkeitsverteilung wird unter anderem dadurch zustande kommen, dass selten nur ein einzelner Faktor die Operation im Rahmen eines Morbus Crohn bedingt und obstruktive Symptome bei sehr vielen Patienten vorkommen. Auch Selektionsprozesse dürften hierbei eine Rolle spielen, da die präsentierten Patientenkohorten oftmals aus spezialisierten Schwerpunktzentren stammen. Weiter

verdeutlicht wird dieser Sachverhalt dadurch, dass die Angaben zu resultierenden Subileus- oder Ileuszuständen „nur“ zwischen 9,6 und 37 % schwankt (84, 131, 133, 216). In diesen Bereich passen auch die in der eigenen Untersuchungsgruppe erhobenen 23,18 % für einen Ileus (5,96 %) oder Subileus (17,22 %) als Operationsindikation.

Ein Konglomerattumor war in 5,96 % der Fälle der Grund der Operation. Andere Autoren machten ähnliche Erfahrungen, es werden Häufigkeiten zwischen 2,3 % und 16 % angegeben (62, 72, 87, 131, 138).

Unter dem Verdacht einer Appendizitis wurden 5,96 % der Operationen angestrebt. Lindhagen et al. (121) berichten von 10,3 % einer Appendizitis als Operationsindikation bei ihren Morbus-Crohn-Patienten, und betonen, dass die Appendizitis eine häufige Verdachtsdiagnose bei bis dato unbekanntem Morbus Crohn darstellt.

Angaben zur Therapieresistenz des Morbus Crohn als Indikation für einen operativen Eingriff gehen weit auseinander. Es werden in der Literatur Häufigkeiten zwischen 3 % und 79,5 % genannt (2, 16, 33, 38, 48, 50, 62, 67, 72, 75, 84, 87, 89, 90, 91, 96, 120, 121, 122, 131, 133, 136, 138, 144, 157, 159, 163, 169, 171, 173, 199, 205, 216). Vor allem soll diese Indikation bei einer Crohn-Kolitis zum Tragen kommen (62, 120, 122, 144, 171, 173), da hier nach Meinung von Ecker et al. (46) meist die terminale Therapieresistenz des Entzündungsgeschehens selbst im Vordergrund stehe. Die grosse Streubreite der in den verschiedenen Arbeiten angegebenen Häufigkeiten liegt in der Problematik des Begriffes „Therapieresistenz“ selbst begründet. Kim et al. (96) sehen hierin die subjektivste Indikation von allen. Einerseits kann sie stark durch die Operationsstrategie selbst beeinflusst sein, sodass es im Rahmen einer Strategie der Frühoperation vor Entstehung von Komplikationen zu hohen Anteilen der „Therapieresistenz“ als Operationsindikation kommen kann. Andererseits gehen die meisten der weiter oben diskutierten Zustände quasi mit einer internistischen „Therapieresistenz“ einher und liefern deshalb die Operationsindikation. So führen Post et al. (169) beispielsweise die „therapierefraktäre symptomatische Stenose“ mit 72 % auf, welche sicherlich auch als Ileus oder Subileus zu klassifizieren gewesen wäre. Man sieht, dass die „Therapieresistenz“ also einen recht relativen Parameter darstellt. Unter Berücksichtigung dieser Aspekte sind auch die „relativ“ geringen 5,96 % „Therapieresistenz“ am Anteil der Operationsindikationen unserer Patienten zu sehen, wobei in Arbeiten von Aeberhard et al. (2), Bartels et al. (16), De-Jong et al. (38), Iida et al. (90), Ikeuchi et al. (91) oder Valiulis et al. (216) absolut vergleichbare Zahlen genannt werden. Lorenz et al. (131) sehen insgesamt einen abnehmenden Anteil therapieresistenter Situationen, welche eine Operation bedingen und begründen dies mit einer wahrscheinlich verbesserten konservativ-medikamentösen Therapie.

Eine intestinale Blutung oder eine freie Darmperforation stellen eher seltene Komplikationen eines Morbus Crohn dar und sind somit auch unter den Operationsindikationen nicht so häufig vertreten. Für die intestinale Blutung werden hierfür in der Literatur Zahlen zwischen 0,7 % und 6 % (2, 10, 12, 27, 50, 67, 75, 84, 89, 90, 96, 122, 130, 131, 157, 159, 171, 199, 216), für die Darmperforation Werte zwischen 0,5 % und 6,5 % (2, 27, 50, 60, 67, 72, 76, 84, 90, 91, 131, 133, 134, 136, 138, 154, 159, 163, 173, 199, 202, 205, 216, 219) genannt. Die Werte in unserer Untersuchungsgruppe liegen mit jeweils 2,65 % sehr gut in diesem Rahmen. Belaiche et al. (19) weisen jedoch darauf hin, dass bei Auftreten einer intestinalen Blutung im Rahmen des Morbus Crohn in bis zu 90 % der Fälle ein operativer Eingriff folgen muss. Hofer et al. (84) haben in den letzten Jahren eine Abnahme der freien Darmperforationen festgestellt. Hierbei werden vor allem neuere Operationskonzepte eine Rolle spielen, da heutzutage vor allem auch die rechtzeitige Operationsindikation gefordert wird, um Notfallsituationen, besonders septischer Art, welche mit erhöhten Komplikations- und Letalitätsraten verbunden sind, zu vermeiden. Derzeit sollen jedoch noch immer drei Viertel der Operationen, im Schnitt um etwa ein Jahr, zu spät, nie jedoch zu früh erfolgen (46, 60, 81, 96). Ecker et al. (46) sehen die häufig angetroffenen Entscheidungskonflikte bezüglich einer

Operationsindikation und des Operationszeitpunktes bei Morbus-Crohn-Patienten teilweise in der generellen Unheilbarkeit des Morbus Crohn, den hohen postoperativen Rezidivraten, Befürchtungen schwerwiegender intestinaler Funktionsstörungen oder den in der Vergangenheit wechselnden chirurgischen Behandlungsstrategien begründet. Hildebrandt et al. (81) versichern, dass die gegen eine Frühoperation vorgebrachten Argumente durch die heutige Reduktion des Operationsausmasses und das richtige postoperative Management weitgehend entkräftet werden können.

Auch urologische Komplikationen finden sich erst relativ spät, bei ausgedehnten Crohn-Prozessen, im Krankheitsverlauf der Patienten. Die Ureterkompression wird in der Literatur als Operationsindikation zwischen 1,2 % und 3,8 % aufgeführt (50, 154, 169, 205). Die in der eigenen Studie vorgefundenen 0,66 % unterstreichen wiederum ein rechtzeitiges Konzept der Frühoperation, vor dem Auftreten schwerwiegender Komplikationen.

Als weitere seltene Operationsindikation für den Morbus Crohn wird in der Literatur das toxische Megakolon mit Angaben zwischen 0,5 % und 2 % geführt (2, 67, 84, 136, 163, 171, 199, 202, 205, 216). Diese Komplikation konnte in der vorliegenden Untersuchungskohorte nicht beobachtet werden.

Der Anteil unter elektiven Bedingungen operierter Morbus-Crohn-Patienten wird in anderen Untersuchungen zwischen 74,5 % und 82% beziffert (84, 88, 131, 163, 202). Laut Lorenz et al. (131) sind Notfalleingriffe durch ein früheres operatives Eingreifen in den letzten Jahren deutlich rückläufig. Dies wird auch durch andere Arbeiten bestätigt (33, 84). Ein Anteil elektiv operierter Patienten von 81,46 % in der vorliegenden Untersuchungsgruppe bewegt sich demnach im oberen Bereich vergleichbarer Studien und liegt folglich ebenfalls im Trend einer heutzutage angestrebten frühzeitigen Operation.

Greenstein et al. (67) der Mount-Sinai-Gruppe waren 1988 die ersten, die den Morbus Crohn aufgrund seiner klinischen Verhaltensweise und der für den weiteren Krankheitsverlauf daraus ableitbaren Konsequenzen in einen aggressiveren perforierenden und einen indolenteren nicht-perforierenden Subtypen unterteilen wollten. In der Wiener Klassifikation von 1998 (61) wird ein perforierender Typus (akute Perforationen, Abszesse, Fisteln), ein stenosierender Typus (Darmstenosen) und ein nicht-perforierender-nicht-stenosierender Typus (Inflammation, Therapieversagen, Blutungen) differenziert, was in ähnlicher Weise bereits von anderen Autoren vorgeschlagen wurde (1, 2, 13, 14, 67, 69, 99, 201, 239). Die Zahlen für einen perforierenden Subtypen des Morbus Crohn unter den Patienten werden in der Literatur mit 14 % bis 60,8 % angegeben (2, 33, 53, 67, 84, 91, 98, 99, 113, 134, 142, 165, 219, 235, 239). Werte für einen stenosierenden Untertypen schwanken zwischen 23,7 % und 61,6 % (2, 33, 53, 84, 91, 134). Die Ergebnisse der eigenen Untersuchungen lagen ebenfalls in diesem Rahmen: bei der ersten Operation fand sich in 56,34 % der Fälle ein perforierender und in 43,66 % der Fälle ein stenosierender Subtyp eines Morbus Crohn. Die grosse Spannweite der angegebenen Werte mag in teilweise variierenden Gruppendifinitionen (61) und methodischen Differenzen oder unterschiedlichen Patientenpopulationen (142) begründet sein. Das Interesse an einer solchen Unterteilung ist deshalb so gross, weil einige Studien berichten, dass das Erkrankungsmuster des ersten und auch des zweiten Rezidivs in hohem Masse mit dem Subtypen übereinstimmen soll, welcher vor der ersten Operation angetroffen wurde, und die einzelnen Untertypen auch mit einem unterschiedlichen Verhalten bezüglich eines postoperativen Rezidivs einhergehen sollen (1, 2, 14, 60, 61, 67, 69, 99, 113, 201, 239). So werden von Greenstein et al. (67), Koveker et al. (99) oder Yamamoto et al. (239) hohe Konkordanzen von 70 % bis 87 % zwischen den Indikationen für die erste und zweite Operation beziehungsweise dritte Operation berichtet. In der eigenen Untersuchungsgruppe hatten die Patienten beim zweiten operativen Eingriff in 65,71 % der Fälle den gleichen Morbus-Crohn-Typ wie bei der ersten Operation, beim dritten Eingriff traf dies in 61,11 % der Fälle zu. Eindrucksvoller noch erscheint die Konkordanz bei

mehrfach operierten Patienten – denn bei der vierten bis siebten Operation stimmen die Indikationen zu jeweils 100 % mit denen des ersten Eingriffs überein. Insgesamt wird das Konzept kontrovers diskutiert, da es durch andere Studien, beispielsweise von Kim et al. (96), Klein et al. (98), McDonald et al. (142), Post et al. (169) oder Speranza et al. (203) nicht unterstützt werden konnte.

Coerper et al. (33) berichten, dass es in den letzten Jahren zu kontinuierlich gestiegenen Operationszahlen gekommen sei. Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung mussten zwischen 1988 und 1998 alleine in Klinikum Krefeld 151 operative Eingriffe durchgeführt werden. Die Anamnese der 77 Patienten ergibt somit zusammen mit den in auswärtigen Häusern durchgeführten Operationen die Summe von 225 operativen Eingriffen. Insgesamt vollzieht sich im Operationskonzept des Morbus Crohn ein Wandel: heutzutage ermöglichen eine bessere Diagnostik und Nachsorge in den meisten Fällen eine rechtzeitig geplante Operation der Morbus-Crohn-Patienten. Gefordert wird allgemein ein Konzept der Frühoperation, da durch die frühzeitige Indikationsstellung zur elektiven Operation der Eingriff begrenzt bleiben kann und es zu weniger notfallmässigen Eingriffen kommt. Hieraus folgen niedrigere Komplikationsraten und konsekutiv kürzere Behandlungszeiten (33, 46, 60, 68, 81, 84, 96, 120, 123, 131, 154, 156, 191, 208).

Entsprechend der Erkenntnisse, dass es sich beim Morbus Crohn um eine panenterische Erkrankung handelt, wird die Krankheit in den letzten ein bis zwei Jahrzehnten zurückhaltender mittels minimal-chirurgischer und darmerhaltender Operationsstrategien angegangen. Heute wird eine Resektion als „kurativ“ betrachtet, wenn sie die makroskopisch befallenen Darmabschnitte und alle Komplikationen erfasst (2, 4, 16, 18, 20, 38, 40, 46, 51, 52, 60, 68, 72, 81, 103-105, 110, 120, 160, 169-171, 178, 186, 203, 204, 225, 226, 233, 241). Insgesamt zwingt das pathologische Erscheinungsbild, mit welchem sich der Morbus Crohn im Allgemeinen präsentiert, den Chirurgen zur Auswahl eines entsprechenden Operationsverfahrens.

Zum einen bedingt der chronische, in Schüben verlaufende, segmentär-diskontinuierliche, fissurale, ulzeröse, granulomatöse, fibrosierende, transmurale Entzündungsprozess, welcher unter anderem zu Abszessen, Fisteln und Darmstenosen führt, die in der Crohn-Chirurgie klassischerweise angewendeten Verfahren wie Darmresektion, Striktureplastik, Stomaanlage oder Abszess- und Fistelversorgung. In der vorliegenden Literatur nehmen resektive Operationsverfahren einen sehr hohen Stellenwert ein (2, 33, 50, 64, 72, 75-77, 89, 91, 120, 121, 123, 131, 133, 136, 138, 140, 144, 151, 157, 163, 169, 197, 199, 202, 205, 216). Auch unter den eigenen Patienten war der Anteil mit 55,63 % hoch. Angaben von 92 %, wie sie beispielsweise von Michelassi et al. (144) gemacht werden, erscheinen jedoch überhöht und mögen auf die Spezialisierung solcher universitärer Schwerpunktzentren zurückzuführen sein. Den restlichen Teil bilden nicht-resektive Verfahren. Mit 33,1 % aller Operationen stellen die Versorgungen von perianalen Abszessen und Fisteln den grössten Anteil nicht-resektiver Eingriffe dar. Der in vergleichbaren Studien mit 18,9 % bis 24,7 % etwas niedriger angegebene Anteil (2, 33, 84, 140, 216) wird in der bereits oben angesprochenen Spezialisierung der eigenen Abteilung begründet sein. Nach operativen Eingriffen im Bauchraum kann es zu Verwachsungen unterschiedlichen Ausmasses kommen. Im eigenen Patientengut stellten 4,63 % der Eingriffe eine reine Adhäsionolyse dar. In anderen Untersuchungen finden sich ähnliche Werte (82, 216). In Fällen eines sehr distal lokalisierten Morbus Crohn, vor allem bei perianaler Mitbeteiligung, kann ein protektives Ileostoma teilweise die Entzündungsaktivität mindern und durch die verbesserten Bedingungen eine permanente Inkontinenz verhindern. Die in der eigenen Untersuchungsgruppe vorgefundenen 2,64 % einer protektiven Ileostomaanlage stimmen gut mit den Angaben zwischen 1 % und 8 % in anderen Arbeiten überein (72, 131, 133, 157, 163, 199, 216). Zu Anus-*praeter*-Rückverlagerungen finden sich in der Literatur Angaben zwischen 2,6 % und 9% (33, 163,

165, 216). In der vorliegenden Untersuchung waren nur 1,33 % der operativen Eingriffe Kontinuitätswiederherstellungen. Seit 1982 findet die von Lee und Papaioannou in die Crohn-Chirurgie eingeführte Strikturenplastik zunehmend Anhänger bei der Therapie verschiedenster Darmstenosen. Viele Berichte bezeugen den Nutzen und die Sicherheit des Verfahrens, die Resultate sollen mit denen einer Resektion vergleichbar sein (4, 18, 40, 46, 51, 52, 60, 68, 84, 89, 105, 106, 131, 135, 139, 140, 144, 156, 164, 186, 188, 212, 215, 226, 231-233, 240, 241). In einigen neueren Veröffentlichungen wird der Anteil der mit Strikturenplastik behandelten Morbus-Crohn-Patienten mit 0,9 % bis 16,3 % beziffert (91, 106, 140, 163, 165, 169, 199). In der Allgemein- und Viszeralchirurgie des Klinikums Krefeld hat die Strikturenplastik noch keinen Einzug in das Behandlungskonzept finden können, denn bis dato ist ungeklärt, ob in situ belassene, erkrankte Darmabschnitte nicht langfristig mit einem erhöhten Malignitätsrisiko behaftet sein könnten.

Zum anderen wird das resektive Ausmass und die genaue Lokalisation der Darmresektion durch das Befallsmuster des Morbus Crohn bestimmt, welcher zwar vor allem im terminalen Ileum und im Dickdarm vorkommt, seine Ausdehnung bei potentiell panenterischem Befall jedoch individuell sehr unterschiedlich ausfallen kann. Dieser individuellen, sich im Krankheitsverlauf modifizierenden Crohn-Ausprägung jedes Patienten muss mit der sorgfältigen Auswahl des konkreten Operationsverfahrens in jeder einzelnen, intra- und interindividuellen Patientensituation Rechnung getragen werden. Aussagen von Ecker et al. (46) zufolge ergeben sich die Standardverfahren aus der Konstanz der Hauptbefallsmuster heraus, es resultieren vor allem Resektionen von Dün- und Dickdarm unterschiedlichen Ausmasses. Die Aussage von Lindhagen et al. (121), dass über 96 % der Patienten mit 4 Standardverfahren operiert werden können, scheint der enormen Individualität des Crohn-Verlaufs beim einzelnen Patienten nicht gerecht zu werden. Denn neben dem Ausmass und der Lokalisation des Morbus Crohn sind die Operationsindikation und nicht zuletzt der Zustand des Rektums und des Anus von entscheidender Bedeutung. In der eigenen Untersuchung wurden alleine 15 verschiedene resektive Operationsverfahren zur Beschreibung dieser Individualität benötigt. Die Patienten mussten sich von verschiedenen Dün- und Dickdarm-Segmentresektionen über ileokolische Resektionen bis hin zu totalen Ileokolektomien und Proktokolektomien unterziehen. Derartige eigene Ergebnisse werden durch die ebenfalls sehr differenzierte Darstellung des breiten Spektrums chirurgischer Alternativen in anderen Untersuchungen widerspiegelt und unterstrichen (18, 31, 33, 62, 64, 72, 82, 89, 91, 131, 133, 136, 140, 163, 165, 169, 171, 173, 189, 199, 202, 216, 230, 236, 242). Gemäss Hildebrandt et al. (81) ist die Ileozökalresektion die klassische und zugleich häufigste Operation beim Morbus Crohn. Diese Aussage wird durch Angaben der Literatur, wonach die Ileozökalresektionen 12,6 % bis 55,1 % der Operationen ausmachten, und auch durch die eigenen Ergebnisse, in denen 19,21 % aller Eingriffe und 34,53 % aller Resektionen Ileozökalresektionen sind, bestätigt. In Untersuchungen von Makowiec et al. (133) machen sie sogar 82,8 % der Primäroperationen bei Morbus Crohn aus. Den zweitgrössten Anteil im eigenen Untersuchungsgut machen Anastomosenresektionen aus. Ihre Notwendigkeit war für 9,93 % aller Operationen und 17,85 % der resektiven Eingriffe verantwortlich. Auch in vergleichbaren Studien lag ihr Anteil zwischen 10 % und 18,5 % (33, 82, 131, 165, 169, 205). Dies ist besonders interessant, da es die Rezidivneigung des Morbus Crohn, vor allem sein typisches Rezidivmuster an oder um die zuvor angelegte Anastomose herum, verdeutlicht. Olaison und Sjö Dahl (160) erklären, dass limitierte Resektionen bei Crohn-Kolitis nicht mit einem erhöhten Reoperationsrisiko behaftet sein sollen. Sie seien heutzutage vielmehr wichtiger Bestandteil einer konservativen, limitierten und Analsphinkter- und Kontinenz-erhaltenden chirurgischen Strategie. Die Rate der Segmentresektionen bei Kolitis habe von 40% der Dickdarreingriffe auf 87% zugenommen. Makowiec et al. (136) bestätigen, dass Patienten nach einer Kolonsegmentresektion nur eine 11-prozentige kumulative Wahrscheinlichkeit nach 10 Jahren für eine totale Kolektomie haben. Eigene Ergebnisse mit

einem Anteil von 82,14 % Dickdarm-Segmentresektionen unterschiedlichen Ausmasses, welche nur einem Anteil von 17,86 % an Kolektomien oder Proktokolektomien gegenüberstehen, zeigen, dass die Operationsstrategie im Klinikum Krefeld voll im Trend eines limitierten resektiven Vorgehens liegt. Bei ausgedehntem Dickdarmbefall sollen Segmentresektionen oder ein Ileostoma jedoch oftmals nur temporäre Erleichterung bringen – vielfach sollen dann grosse Dickdarmanteile reseziert werden müssen. Liegt keine Beteiligung des Rektums vor, sollen teilweise recht gute Erfolge mittels Kolektomie und ileorektaler Anastomose erzielt werden können. Insgesamt gehen die Meinungen über die funktionellen Ergebnisse nach ileorektaler Anastomose auseinander. Viele geben befriedigende Langzeitergebnisse mit 63 bis 92 % an, andere reden nur von 35-38%. Eine gute Alternative soll bei elektiven Eingriffen auch die subtotale Kolektomie mit Ileostoma und Hartmannverschluß des Rektums darstellen – im weiteren Verlauf könne dann immer noch eine (schrittweise) Proktokolektomie folgen, eine ileorektale Anastomosierung erfolgen oder dieser Zustand beibehalten werden. Trotz besserer Rezidivraten und der grossen Effektivität der Proktokolektomie kombiniert mit einem definitiven Ileostoma, bleibt die ileorektale Anastomose aufgrund schwerer Komplikationsmöglichkeiten nach Proktokolektomie wie perianale Wundheilungsstörungen, sexuelle Dysfunktionen oder Störungen der Harnblasenfunktion und nicht zuletzt wegen der Vermeidung, zumindest jedoch Aufschiebung, psychosozialer Probleme aufgrund eines permanenten Stomas, bei geeigneten Patienten ohne (höhergradige) Rektumbeteiligung eine attraktive Behandlungsoption (8, 18, 31, 32, 34, 46, 62, 65, 122, 129, 171, 173, 204, 226, 227, 230, 234-236). Cooper et al. (34) betonen, dass insgesamt so konservativ wie möglich, da keine Heilung durch chirurgisches Vorgehen erreicht werden könne, vorgegangen werden sollte, um eine befriedigende Lebensqualität der Patienten nach den Eingriffen zu erzielen (34).

Berichten von Lorenz et al. (131) entsprechend sind die jährlichen Resektionsraten bei Morbus-Crohn-Patienten zwischen 1972 und 1992 deutlich angestiegen. Unabhängig von der Dünndarmopathie sollen bis zu 90 % der Fälle mittels Resektion und primärer Anastomose behandelt werden – Bypass-Verfahren verlieren seit den 70er-Jahren immer mehr an Bedeutung, da diese Verfahren mit erhöhten Rezidiv- und Langzeitkomplikationsraten einhergingen (10, 18, 48, 76), zumal Darmresektionen heutzutage mit einer sehr geringen postoperativen Mortalität und Morbidität durchgeführt werden können (18). Angaben von Andrews et al. (8) zufolge sollen nach einem mittleren Crohn-Verlauf von 10 Jahren nur 21 % der Patienten keine Resektion benötigt haben. Bernell et al. (20) berichten, dass 73,6 % ihrer Patienten nach einem mittleren Follow-up von 14,9 Jahren darmreseziert waren. 8 der 77 Crohn-Patienten (10,39 %) in der eigenen Untersuchungsgruppe brauchten nach einem mittleren Crohn-Verlauf von 9,1 Jahren noch keinen darmresezierenden Eingriff. Dem stehen 69 Patienten (89,61 %) gegenüber, bei denen im Verlauf der Krankheit mindestens eine Darmresektion durchgeführt werden musste. Diese Ergebnisse liegen etwas über denen von Andrews und Bernell, jedoch stammen die Patientendaten aus der vorliegenden Studie alle aus der allgemein- und viszeralchirurgischen Abteilung des Klinikums Krefeld – es handelt sich also um eine chirurgischerseits stark vorselektierte Kohorte. In Untersuchungen von Farmer et al. (110) hatten Patienten mit einem ileokolischen Morbus Crohn ein erheblich höheres Risiko einer Darmoperation als Patienten mit reinem Dünndarmbefall oder kolorektaler Erkrankung. Auch Moum et al. (150) stellten fest, dass Patienten mit einer Crohn-Lokalisation im Dünndarm ein höheres Risiko für einen chirurgischen Eingriff im Vergleich zu Patienten mit Crohn-Kolitis haben.

40 der resezierten Patienten (57,97 %) benötigten bei einer durchschnittlichen postoperativen Beobachtungszeit von 16,1 Jahren nur einen darmresezierenden Eingriff. Bei den restlichen 29 Patienten kam es nach dem Primäreingriff zu einem chirurgischen Rezidiv, das heisst, diese Patienten benötigten eine oder mehrere Folgeresektionen. Die rohe postoperative

chirurgische Rezidivrate beträgt nach der ersten Resektion demnach in der vorliegenden Studie 42,03 %. Für die rohe Rezidivrate werden in der entsprechenden Literatur Angaben zwischen 16 % und 83 % gemacht (31, 53, 55, 72, 76, 86, 99, 103, 121, 122, 129, 156, 171, 184, 203, 216, 222, 224, 231, 233). Die enorme Streubreite der vorgefundenen Werte ist darauf zurückzuführen, dass die rohe Rezidivrate in erster Linie eine Funktion der Nachbeobachtungszeit ist, welche mit zunehmendem Nachbeobachtungsintervall ansteigt. Kurze Nachbeobachtungszeiträume neigen zu einer Unterbewertung der tatsächlichen Rezidiv-Problematik. Eine diesbezüglich wesentlich akkuratere Möglichkeit der Deskription bieten mittels versicherungs-mathematischer Analysen aufgeschlüsselte kumulative Rezidivraten.

Abbildung 31 veranschaulicht die in der eigenen Untersuchung vorgefundenen kumulativen chirurgischen Rezidivraten nach primärer Darmresektion. Die kumulative chirurgische Rezidivrate beträgt nach 5 Jahren 35,9 %, nach 10 sowie 15 Jahren 53,2 % und nach 20 Jahren Nachbeobachtungszeitraum 75,9 %.

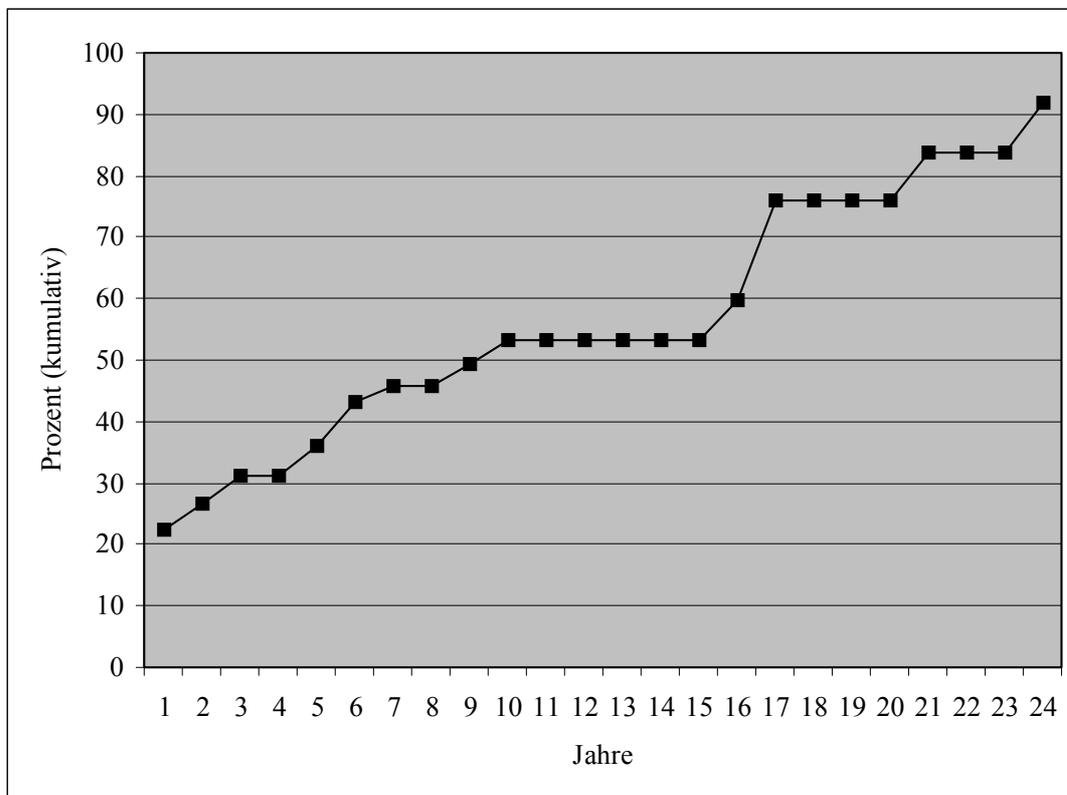


Abb. 31: Kumulative chirurgische Rezidivrate (versicherungsmathematische Life-table Analyse, Produktlimit-Schätzer Methode nach Kaplan-Meier)

Die entsprechenden Werte werden in der Literatur für einen Nachbeobachtungszeitraum von 5 Jahren zwischen 11 % und 58 % (Mittel 27,1 %) (2, 6, 8, 10, 16, 18, 31, 34, 55, 64, 75, 86, 91, 96, 133, 136, 139, 144, 159, 163, 169, 170, 186, 188, 189, 195, 215, 216, 224, 225, 230, 231, 234, 239, 241), nach 10 Jahren zwischen 15 % und 80 % (Mittel 41,1 %) (2, 4, 8, 10, 16, 18, 20, 31, 43, 64, 72, 75, 76, 79, 96, 113, 136, 139, 144, 156, 159, 163, 169, 170, 189, 197, 203, 216, 224, 225, 230, 231, 234, 239, 241), 15 Jahre nach erster Resektion zwischen 25 % und 90 % (Mittel 51,96 %) (2, 6, 10, 12, 31, 53, 96, 113, 139, 156, 163, 170, 197, 203, 224, 225, 230, 234) und nach einem Nachuntersuchungszeitraum von 20 Jahren zwischen 44 % und 93 % (Mittel 61,1 %) (31, 43, 72, 139, 163, 197) angegeben. Die Ergebnisse der vorliegenden

Studie passen also sehr gut in den durch vergleichbare Arbeiten vorgegebenen Rahmen. Die recht grosse Spannweite der angegebenen Werte lässt auf das Vorliegen noch weiterer Einflussfaktoren auf die Rezidivhäufigkeit, zusätzlich zum Faktor Zeit, schliessen, welche im weiteren Verlauf dieser Diskussion noch erörtert werden müssen. Aeberhard et al. (2) stellten fest, dass das jährliche Risiko für weitere Darmeingriffe in den ersten beiden postoperativen Jahren am grössten ist und danach konstant etwa 5 % beträgt. Ähnliche Ergebnisse finden sich auch unter unseren Patienten und werden durch Ergebnisse aus Untersuchungen von Arima et al. (12), Chardavoine et al. (31) und Fazio et al. (53) weiter untermauert. Whelan et al. (225) sahen vor allem in den ersten 3 Jahren einen steilen Anstieg der Kurve, welche dann kontinuierlich, ohne ein Plateau zu erreichen, weiter angestiegen ist. Von anderen Autoren, wie auch durch die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit, wird dieser konstant zuwachsende Kurs mit einer lineare Abhängigkeit zwischen der postoperativen Zeitspanne und der Reoperationsäufigkeit aufgrund allgemeiner und lokaler Rezidive bestätigt (2, 16, 25, 28, 163, 169, 224). Die Aussagen von Bakkevold (14) gehen so weit, dass der Verlauf des Morbus Crohn, bezüglich der Rezidivraten, fast mathematisch vorherbestimmbar, gar unentrinnbar sein soll. Deshalb kann auf die Bedeutung der Länge des Nachbeobachtungszeitraumes für das Auftreten eines Rezidivs nur ausdrücklich hingewiesen werden – denn die sich uns bietende Datenlage macht klar, dass McLeod mit der Aussage, dass es irrational wäre zu glauben, man könne den Morbus Crohn auf chirurgischem Wege heilen, wohl Recht behalten wird.

Von den 29 mehrfach-resezierten Patienten brauchten 11 Patienten (15,9 % der resezierten Patienten) eine dritte, 3 Patienten (4,3 % der resezierten Patienten) eine vierte und 1 Patient (1,4 % der resezierten Patienten) eine sechste Darmresektion. Chardavoine et al. (31) geben für ihre Patienten nach einem mittleren Follow-up von 10,5 Jahren sehr ähnliche Werte (23 %, 5,88 % bzw. 0,53 %) an. In anderen Arbeiten schwanken die Angaben für eine dritte Resektion, je nach Follow-up, zwischen 4,6 % und 50 % (72, 81, 89, 96, 121, 156, 163, 216, 224, 225, 232, 239, 240), für eine vierte Resektion zwischen 2,2 % und 10,9 % (72, 81, 89, 96, 163). Mehr als fünf Resektionen sollen laut Hurst et al. (89) und Nordgren et al. (156) nur 1,5 % der Morbus-Crohn-Patienten benötigen. Insgesamt passen die in der vorliegenden Studie dokumentierten Ergebnisse somit gut zu denen aus vergleichbaren Studien.

Für das Mittlere Alter der Crohn-Patienten bei der ersten Darmresektion finden sich in der Literatur Angaben zwischen 23,6 Jahren und 33,4 Jahren, durchschnittlich 30 Jahre (12, 20, 27, 31, 67, 78, 86, 87, 91, 96, 99, 103, 120, 121-123, 149, 156, 186, 202, 216, 221, 239). Dies wird durch die in der eigenen Untersuchung erhobenen 30,4 Jahre bestätigt.

In anderen Studien werden zum Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und erster Operation, je nach operativem Eingriff, Werte zwischen 1,9 Jahren und 8 Jahren (Mittel 4,3 Jahre) (12, 27, 48, 76, 78, 103, 123, 131, 216, 239) angegeben. Auch bei den Patienten der vorliegenden Arbeit vergingen zwischen Erkrankungsbeginn und erster Resektion durchschnittlich 5,7 Jahre. Für den Zeitraum zwischen erster und zweiter Darmresektion fand sich bei unseren Patienten ein Ergebnis von 6,8 Jahren, zwischen zweiter und dritter Resektion vergingen durchschnittlich 3,5 Jahre und zwischen dem dritten und vierten resektiven Eingriff 1,7 Jahre. Für die entsprechenden Intervalle finden sich in der Literatur Angaben von 4,8 bis 9 Jahren für den Zeitraum zwischen der ersten und zweiten Resektion und Angaben von 4,1 bis 4,5 Jahren für den Zeitraum zwischen zweiter und dritter Resektion, welche die Ergebnisse unserer Studie bestätigen. Einige grössere Studien konnten zeigen, dass das Risiko weiterer Resektionen nach einer zweiten Resektion höher als nach der initialen Resektion war. Auch in der vorliegenden Untersuchung weisen die sich zwischen den folgenden Resektionen stetig verkürzenden Intervalle in diese Richtung. Kim et al. und andere konnten dies nicht bestätigen (96, 181).

Angaben zu den bei Crohn-Operationen durchschnittlich entfernten Dünndarmanteilen schwanken in der Literatur zwischen 17 cm und 38 cm (53, 88, 120). Ergebnissen von Hofer

et al. (84) entsprechend finden sich in den letzten Jahren insgesamt abnehmende Resektionslängen, was gut in das Bild der heutzutage propagierten zurückhaltenden, minimalchirurgischen, darmerhaltenden Operationsstrategie passt und durch die in unserer Untersuchung vorgefundenen relativ niedrigen Resektionslängen von durchschnittlich 24,77 cm Ileum unterstützt wird. Zu Längen der bei einer Ileozökalresektion entfernten Dünndarmabschnitte werden von anderen Autoren Angaben zwischen 20 cm und 42 cm gemacht (27, 38, 194, 237, 239). Die Ergebnisse in der eigenen Untersuchung liegen auch hier mit durchschnittlich 26,74 cm reseziertem Ileumanteil im unteren Bereich. Nightingale und Lennard-Jones berichten, dass nach im Mittel 4 Resektionen durchschnittlich 120 cm Dünndarm reseziert wurden. Lindemann et al. (120) erklären, dass die Nachresektionslängen von Reoperation zu Reoperation abnehmen, der akkumulierte Ileumverlust somit begrenzt bleibt. Auch Ecker et al. (46) zufolge beträgt der Dünndarmverlust selbst nach dem vierten Rezidiv maximal 50 Prozent. Insgesamt können laut Nordgren et al. (156) Argumente wie das Kurzdarmsyndrom gegen ein modernes resektives Vorgehen durch vorliegende Langzeitstudien entkräftet werden. Malabsorptionsphänomene und Kurzdarmsyndrome sollen vielmehr mit einer ursprünglichen kurzen Originaldarmlänge als mit der resezierten zusammenhängen (153, 202). Bei einem Entzündungsschwerpunkt im Kolon sollen insgesamt kürzere Dünndarmanteile reseziert werden müssen (46, 120, 156). Yamamoto et al. (237) geben für die entfernten Dickdarmanteile Werte zwischen 1 cm und 75 cm an. Diese Spannweite spiegelt das individuell sehr unterschiedliche Ausmass einer Crohn-Kolitis wider, welches, wie oben beschrieben, sämtliche Variationen der Dickdarmchirurgie, von minimaler Segmentresektion bis hin zur Proktokolektomie, erfordern kann. Die eigenen Untersuchungen liefern fast identische Werte (2 cm bis 65 cm) und unterstreichen das Gesagte.

Der Morbus Crohn ist eine diffuse Entzündung des gesamten Intestinaltraktes. Selbst makroskopisch unauffällige Darmabschnitte weisen bei genauerer Untersuchung fokale entzündliche Veränderungen auf. Obwohl man also fokale isolierte Läsionen im gesamten Verdauungstrakt finden kann, tritt ein Rezidiv in 70 bis 100 % der Fälle im neoterminalen Ileum beziehungsweise an der oder um die Anastomose herum auf. Dieses typische Rezidivmuster wurde schon von Crohn et al. in ihrem Artikel von 1932 beschrieben, wobei er diese Tatsache noch auf eine zu geringe Operationsradikalität zurückführte. Dieses Befallsmuster soll auch bei einem zweiten und dritten postoperativen Rezidiv zu finden sein und kann dann im Langzeitverlauf wiederholte kurzstreckige Nachresektionen erfordern (8, 12, 14, 16, 25, 26, 28, 36, 38, 44, 46, 53, 75, 77, 85, 103, 131, 156, 169, 177, 193, 194, 197, 207, 218, 226, 230). Strong (207) erklärt, dass dabei das postoperative Rezidiv vor allem proximal der Anastomose und nur selten distal lokalisiert sei. Lindhagen et al. (121) und Lorenz et al. (131) zufolge ist das präanastomotische neoterminale Ileum in über 90 % der Fälle die Rezidivlokalisierung. Platell et al. (163) liefern etwas differenziertere Ergebnisse zu weiteren Lokalisationen. Nach ihren Untersuchungen befinden sich 12,3 % der Rezidive im Kolon, 9,9 % im Dünndarm und jeweils 2,5 % im Rektum beziehungsweise Anus. Respektive dieser Aussagen ist es nicht verwunderlich, dass auch in dieser Studie während 15 Eingriffen 16 aus vorausgegangenen Operationen stammende Anastomosen wieder entfernt werden mussten. Gemäss der Häufigkeit einer Ileozökalresektion im Rahmen des Morbus Crohn und der Gebräuchlichkeit von End-zu-End-Anastomosen bei der Kontinuitätswiederherstellung wurden zumeist Ileoascendostomien und termino-terminale Anastomosen reseziert. Bei Shivananda et al. (197) mussten sogar 52,3 % der zweiten Resektionen aufgrund eines Anastomosenrezidivs durchgeführt werden.

Warum das postoperative Rezidiv vor allem im neoterminalen Ileum lokalisiert ist und welchen Einflussfaktoren es unterliegt, ist bis heute weitgehend unverstanden. Eine Vielzahl von Erklärungen für die dem Phänomen zugrunde liegenden Pathophysiologie, wie die Passage von Agentien aus zurückgelassenen mesenterialen Lymphknoten, die Naht selbst oder eine hierdurch ausgelöste lokale Ischämie, immunologische Veränderungen oder aber ein

Reflux von Dickdarminhalt in das Ileum werden diskutiert (27). Del Gaudio et al. (40) erklären die Rezidivlokalisierung durch die aus vorangegangenen Operationen stammende Störungen der hämolymphatischen Mikrozirkulation. Die Lokalisation sei somit nicht zufällig, sondern als Konsequenz einer Kompression der korrespondierenden Mesenterialregion zu verstehen. Hashemi et al. (75) berichten, dass ischämische Zustände eine Hauptrolle beim Mechanismus des Anastomosenrezidivs spielen sollen. Eine progressive Perfusionsreduktion soll mit dem Rezidiv assoziiert sein und auf eine granulomatöse Vaskulitis innerhalb des submukösen Gefäßplexus zurückzuführen sein. Laut Bartels et al. (16) wären pathophysiologische Veränderungen wie Mikrozirkulationsstörungen oder Entzündungsmediatoren, welche im Rahmen des chirurgischen Traumas oder durch postoperative Stasephänomene induziert werden, denkbar. Als Auslöser kämen dann luminale Faktoren in Betracht. So könnten Dickdarmbakterien, von denen man weiss, dass sie aktive Toxinproduzenten sind, bei Vorhandensein einer grossen Anzahl, wie sie bei postoperativem Reflux vorliegt, zu Schäden einer immunologisch prädisponierten Dünndarmmukosa führen (106). Hierzu passen auch rasterelektronenmikroskopisch nachgewiesene Frühveränderungen des Epithels, da diese zu Defekten der intestinalen Barrierefunktion führen können, welche eine gesteigerte Schleimhautpermeabilität bedingen. In biochemischen Untersuchungen wurde eine, den mikroskopischen Veränderungen vorausgehende, Aktivitätserhöhung der mukosalen Phospholipase A2 proximal der Anastomose gemessen. Danach ist eine Triggerung der inflammatorischen Prozesse mittels Aktivierung des Arachidonsäuremetabolismus mit konsekutiver Generierung von Entzündungsmediatoren vorstellbar (16). In die gleiche Richtung zielen auch Ergebnisse von Cameron et al. (27), welche eine Seit-zu-End-Anastomose mit einem kleinen Blindsack herstellten, welcher zwar auch eine Nahtreihe enthält und Beziehung zu den mesenterialen Lymphknoten hat, aber aus dem direkten Stuhlfluss oder -rückfluss ausgeschaltet ist. Interessant ist, dass hierbei das distale Ileum ausgespart bleiben soll, und der Ort des Rezidivs der direkt dem Kolon benachbarte Ileumanteil sei. D'Haens et al. (45) konnten durch Infusion von Dünndarminhalt in das mittels doppelläufigem protektiven Ileostoma ausgeschaltete neoterminalen Ileum eine mikroskopisch nachweisbare fokale Entzündung induzieren. Das erhärtet den Verdacht, dass Inhaltsstoffe des Darmes das postoperative Rezidiv im neoterminalen Ileum über eine abnorme Immunantwort triggern können. Vantrappen et al. (217) schlossen bei zwei Patienten die Anastomose postoperativ vom Fäkalfluss aus. Das neoterminalen Ileum verhielt sich so lange normal, bis es zu einer Reanastomosierung kam. Bei beiden Patienten erfolgte dann ein endoskopisches Rezidiv binnen 6 Monaten. Die vielfach dokumentierte Regression von Crohn-Läsionen nach Striktureplastiken unterstreicht die Rolle einer fäkalen Stase im Rahmen der Crohn-Pathogenese (164). In diesem Kontext könnten auch die Ergebnisse von Scott et al. (193) zu sehen sein. Sie konnten in einer Studie zeigen, dass alle verwendeten Nahtmaterialien die Funktion von Makrophagen *in vitro* verschlechterten. Diese Funktionsbeeinträchtigung könnte *in vivo* ein Risikofaktor für das Anastomosenrezidiv sein. Durch Klärung der Faktoren, welche die Anastomosenregion als Prädilektionsort für das Rezidiv determinieren, könnten wichtige Einblicke in die allgemeine Pathogenese des Morbus Crohn erlangt werden (16, 27).

Anseline et al. (10) konnten bei 91 % der Morbus-Crohn-Patienten mit Dünndarmerkrankung, bei 25 % mit Dickdarmerkrankung und bei 40 % der Patienten mit ileokolischem Befallsmuster eine primäre Anastomose nach der Resektion anlegen. Insgesamt konnten so 52,3 % der resezierten Patienten mit primärer Darmkontinuität versorgt werden. Heimann et al. (77) waren bei 77 % ihrer Patienten nach einer Resektion in der Lage, die Darmanteile proximal und distal des resezierten Abschnittes mittels einer oder mehrerer Anastomosen miteinander zu verbinden. In der eigenen Untersuchungsgruppe konnte in 78,57 % der Fälle eine komplette primäre Kontinuitätswiederherstellung nach Resektion durch eine oder zwei

Anastomosen erreicht werden. Es gibt eine Vielzahl anatomischer Anastomosentypen: End-zu-End-, End-zu-Seit-, Seit-zu-End- und Seit-zu-Seit-Anastomosen. Sie können entweder maschinell mittels zirkulärem (anatomische End-zu-End-Anastomose) oder linearem (funktionelle End-zu-End-Anastomose) Klammernahtgerät angelegt werden, oder aber per Hand genäht werden (139). Kroesen et al. (105) bevorzugen End-zu-End-Anastomosen, um Blindsäcke zu vermeiden, und resorbierbares Nahtmaterial. Auch bei Post et al. (165) wurden alle Anastomosen End-zu-End mit resorbierbarem Nahtmaterial in einreihiger Nahttechnik durchgeführt. Lorenz et al. (131) verwenden seit 1985 nur noch resorbierbares Nahtmaterial – diese Vorgehensweise soll die Gefahr der Fistelbildung im Anastomosenbereich reduzieren. Auch im Klinikum Krefeld wird die End-zu-End-Anastomose bevorzugt – 66 (89,2 %) der insgesamt 74 Anastomosen wurden auf diese Weise angelegt, und es wurden nur die resorbierbaren Nahtmaterialien Vicryl® (89,83 %) und Dexon® (10,17 %) benutzt. Von De-Jong et al. (38) wird hingegen die Seit-zu-End-Anastomose in 75% der Fälle praktiziert. Teilweise berichtete Ergebnisse, dass Seit-zu-End- oder End-zu-Seit- Anastomosen den End-zu-End-Anastomosen überlegen seien, da sie mit geringerem Reflux einhergingen, konnten durch eine prospektive Studie nicht belegt werden (106). Yamamoto und seine Mitarbeiter erklären, dass maschinell angelegte, funktionelle End-zu-End-Anastomosen (= Seit-zu-Seit-Anastomosen) heutzutage ein populäres Verfahren in der kolorektalen Chirurgie sind. Sie haben gegenüber handgenähten Anastomosen den Vorteil eines weiteren Anastomosenumens, minimalen Kontaminationen und die Möglichkeit der einfachen und schnelleren Anlage, sind jedoch mit höheren Kosten verbunden. In einem retrospektiven Studiendesign traten nach maschineller funktioneller End-zu-End-Anastomose signifikant niedrigere Komplikationsraten und frühe Anastomosenrezidivraten auf als nach handgenähten End-zu-End-Anastomosen. Diese maschinelle Art der Anastomosenkonstruktion sollte deshalb ihrer Meinung nach bei Resektionen im Rahmen eines Morbus Crohn die Methode der Wahl darstellen (237, 238, 240). Bei den Patienten der vorliegenden Untersuchung wurden 93,2 % der Anastomosen handgenäht, nur 6,8 % der Darmverbindungen erfolgten maschinell. In 8,33 % der Fälle konnte bei den Crohn-Patienten der vorliegenden Studie die Darmkontinuität nach einer Resektion nicht wiederhergestellt werden, es musste ein Anus praeter angelegt werden. Heimann et al. (77) geben an, dass sogar 23 % ihrer Patienten nach einer Resektion ein Ileostoma benötigten. Post et al. (166) erklären, dass die führende Indikation zur Stomaanlage ein schweres perianales oder enterogenitales Fistelleiden (60% der Erststomata) sei. 85% der künstlichen Darmausgänge sollen bei gleichzeitiger Resektion angelegt werden. Der überwiegende Teil der Stomata, welche aus Gründen der Anastomosenprotektion oder –vermeidung und bei postoperativen Komplikationen angelegt werden, sollen nach wenigen Monaten zurückverlagert werden. Bei Stomata wegen distaler Fisteln soll die Rate nur 44% nach 3 Jahren betragen. Vor allem ein Dickdarmbefall im Rahmen des Morbus Crohn soll mit einem erhöhten Risiko eines permanenten Stomas für den Patienten behaftet sein. Nordgren et al. (195) bestätigen dies – nach einem mittleren Follow-up von 16,6 Jahren hatten nur 4 % der Patienten mit ileozökalem Crohn-Befall ein permanentes Ileostoma, jedoch 84 % der Patienten mit Crohn-Kolitis. Von den meisten Chirurgen werden Pouch – Operationen wie das kontinente Ileostoma nach Kock oder die ileale Pouch-Analanastomose für Morbus-Crohn-Patienten klar abgelehnt (18, 74, 95).

Laparoskopische Resektionen, welche in einigen Studien ihre Sicherheit und die aus anderen Bereichen der minimal-invasiven Chirurgie bekannten Vorteile auch für den Morbus-Crohn-Patienten unter Beweis stellen konnten (3, 26, 46, 51, 52, 81, 82, 185), fanden bei den Patienten der vorliegenden Untersuchungskohorte keine Anwendung, werden im Klinikum Krefeld aber derzeit in das chirurgische Gesamtherapiekonzept des Morbus Crohn eingeführt.

Nicht-verkäsende Epitheloidzellgranulome sind ein sicheres histologisches Kriterium für die Diagnose eines Morbus Crohn. Das Problem ist, dass sie jedoch bei weitem nicht in jedem histologischen Präparat anzutreffen sind. In der Literatur wird der Anteil der Fälle, in denen Granulome vorhanden waren, zwischen 36 % und 83 % beziffert (10, 11, 23, 31, 48, 70, 121, 177, 217). In diesem Bereich liegen auch die Ergebnisse der eigenen Studie. Unter den histologischen Untersuchungen der Resektate unserer Patienten fanden sich ebenfalls nur in 40,48 % der Präparate epitheloidzellige Granulome. Der höchste Anteil fand sich hierbei, wie auch in der Arbeit von Lindhagen et al. (121), im Darmanteil des eingeschickten Präparates. Gemäss Aussagen von Anseline et al. (11), sollen die Granulome bei Patienten mit Dünndarm- beziehungsweise Dickdarmerkrankungen gleich häufig vorkommen. Stark divergierende Ergebnisse sollen gemäss Williams et al. (226) in besonderem Masse auch durch den jeweilig stark variierenden Untersuchungsaufwand bedingt sein.

Die Diskussion, ob ein Befall der Resektionsränder im Sinne einer unspezifischen oder spezifischen Entzündung beziehungsweise ein teilweise geforderter Sicherheitsabstand einen Einfluss auf die Reoperationsfrequenz habe, wurde kontrovers geführt (16, 18, 25). Der Anteil mikroskopisch nicht befallener Resektionsränder beträgt Angaben anderer Autoren zufolge zwischen 20 % und 74 % (75, 77, 169, 203). Im eigenen Untersuchungsmaterial waren 39,29 % der untersuchten Darmresektionsränder frei von Crohn-spezifischen Veränderungen. Furst et al. (60) erklären, dass heute allgemein, auch vor dem Hintergrund des panenterischen Krankheitscharakters, bei Morbus-Crohn-Patienten - wenn nötig - eine sparsame Resektion durchgeführt werden soll, wobei die Resektionsränder nur in makroskopisch gesunden Darmanteilen zu verlaufen haben. Neue rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von Bartels et al. (16) bestätigen, dass mikroskopische Schleimhautbefunde kein Indikator für die Krankheitsausdehnung sind, da auch in mikroskopisch unauffälliger Schleimhaut in bis zu 73 % bereits elektronenmikroskopische Frühveränderungen nachweisbar sind, sodass eine Resektion in „gesunder“ Schleimhaut also gar nicht möglich ist. Nach heutigem Kenntnisstand wird mehrheitlich davon ausgegangen, dass sowohl der mikroskopische wie auch der makroskopische Befund des Resektionsrandes, wie es im weiteren Verlauf der Diskussion noch genauer zu beleuchten gilt, keinen Einfluss auf das postoperative chirurgische Rezidiv hat (16, 18, 25, 60). Die Irrelevanz der mikroskopischen Morphologie des Resektionsrandes wird auch dadurch verdeutlicht, dass im eigenen Untersuchungsgut der Anteil der Resektate mit freien Resektionsrändern (56 %) und mit einem oder zwei befallenen Rändern (44 %) annähernd identisch ist.

Olaison und Sjødahl (160) erklären, dass Crohn-Operationen mit höheren Komplikationsraten als andere abdominelle Operationen assoziiert sein sollen. Der Anteil solcher Eingriffe, bei denen im postoperativen Verlauf Komplikationen auftraten, wird in der Literatur durchschnittlich mit 5,8 % bis 35 % angegeben (4, 27, 33, 53, 60, 62, 75, 81, 82, 84, 87, 89, 96, 120-124, 129, 131, 144, 157, 163, 165, 169, 171, 173, 186, 199, 202, 205, 212, 216, 231-233, 235-237, 239, 241, 242). In der eigenen Untersuchung scheinen postoperative Komplikationen, welche nach 24,5 % der Operationen zu beobachten waren, auf den ersten Blick relativ häufig aufzutreten. Allerdings wurde sehr genau auf eine komplette Erfassung geachtet, und es fanden neben den Crohn-spezifischen Komplikationen auch solche allgemeiner Natur Berücksichtigung. Vergleicht man nun Arbeiten mit ähnlich differenzierter Aufgliederung postoperativer Komplikationen, findet man entsprechende Werte – Kim et al. (96) berichten von 28,7 %, in einer Studie von Lindhagen et al. (123), welche sich speziell mit Komplikationen im Rahmen eines Morbus Crohn beschäftigt, werden 26 % genannt und Simi et al. (199), die sich speziell mit frühen postoperativen Komplikationen beschäftigt haben, geben hierfür 28,3 % an. Das Risiko postoperativer Komplikationen soll vor allem durch notfallmässige Eingriffe, insbesondere bei septischen Komplikationen, und grosse kolorektale

Operationen signifikant erhöht werden. Hiernach sollen sich Komplikationsraten von bis zu 53 % finden (33, 46, 60, 89, 123, 173, 199, 202, 230, 235, 236). Yamamoto et al. (234) fanden nach Proktokolektomien sogar Komplikationsraten von 88 %.

Postoperativ auftretende Fisteln waren die häufigste aller Komplikationen in der vorliegenden Untersuchung. Sie traten nach 6,62 % der Eingriffe auf. Externe sowie interne Fisteln werden, durch den chronischen, transmuralen Entzündungsprozess bedingt, bei Morbus-Crohn-Patienten im Allgemeinen sehr häufig angetroffen. Demzufolge werden Fisteln im postoperativen Verlauf auch in anderen Arbeiten mit 2,3 % bis 8,1 % entsprechend oft dokumentiert, wobei vor allem auf enterokutane Fisteln verwiesen wird (62, 75, 87, 121, 163, 173, 199, 202, 231, 234, 235, 239, 242). Kroesen et al. (105) empfehlen wegen dem davon ausgehenden erhöhten Risiko enterokutaner Fistelbildungen, auf den Einsatz transabdomineller Drainagen zu verzichten. Post et al. (165) verwenden aus diesem Grund keine Drainagen im Anastomosenbereich und nur selten welche zur Drainage von Abszesshöhlen. Dieses Vorgehen kann durch die Ergebnisse der eigenen Untersuchung nicht unterstützt werden, da trotz insgesamt häufigem Gebrauch von Drainagen (129 Drainagen bei 78 Darmresektionen) und Anwendung bei fast 50 % der angelegten Anastomosen nur sehr moderate 1,99 % enterokutane Fisteln zu verzeichnen waren. Die zweitgrösste Problemgruppe postoperativer Komplikationen in unserer Studie stellten mit jeweils 5,3 % Subileus- und Ileuszustände beziehungsweise Wundheilungsstörungen dar. In der Literatur werden hierfür mit 1,4 % bis 10,5 % (27, 32, 53, 75, 120-123, 129, 144, 165, 171, 199, 202, 231, 234-236, 239, 242) beziehungsweise 1,45 % bis 16,3 % (3, 4, 53, 62, 75, 82, 84, 87, 89, 96, 121-123, 129, 131, 144, 157, 163, 165, 173, 199, 205, 231-232, 237, 239, 242) sehr ähnliche Angaben gemacht. Weiterhin häufig (jeweils 4,64 %) in der vorliegenden Studie traten pulmonale Komplikationen und nosokomiale Infektionen auf. Diesbezügliche Ergebnisse vergleichbarer Arbeiten stimmen sehr gut mit unseren überein (3, 14, 27, 75, 84, 87, 89, 96, 129, 157, 165, 199, 202, 231, 232, 234, 235-237, 239, 242). Zu Nachblutungen soll es gemäss Angaben anderer Autoren nach 0,35 % bis 3 % der operativen Eingriffe kommen (33, 82, 89, 96, 120, 122, 131, 165, 199, 205, 231, 235, 236, 239, 242). Die in der eigenen Patientenkohorte vorgefundenen 1,99 % transfusionsbedürftiger Hb-Abfälle liegen ebenfalls in diesem Bereich. Die Daten zu postoperativ aufgetretenen Phlebothrombosen (0,2 % bis 6,8 %) aus anderen Arbeiten (4, 62, 165, 199, 234-236) sind sehr gut mit unseren Ergebnissen (1,99 %) vergleichbar. Intraabdominelle Abszesse finden sich in der Literatur nach operativen Eingriffen, abhängig von der Art der Operation, zwischen 0,3 % und 17 % (32, 62, 75, 82, 89, 96, 121-123, 131, 144, 163, 165, 171, 173, 199, 202, 232, 234-237, 239, 242). Sie kamen unter den Patienten der vorliegenden Studie selten (0,66 %) vor. Eine Anastomoseninsuffizienz wird von anderen Autoren mit 0 % bis zu immerhin 16 % beschrieben (18, 32-34, 60, 75, 82, 84, 87, 89, 120-123, 129, 131, 144, 157, 163, 165, 171, 173, 199, 202, 205, 230, 233, 235, 237-239, 242). Sie sollen insgesamt gesunken sein und nach maschinell angelegten Anastomosen seltener vorkommen (75, 131, 205, 237, 238). In unserer Patientengruppe wurde keine Anastomoseninsuffizienz beobachtet, obwohl 93,24 % der Anastomosen im Klinikum Krefeld handgenäht waren.

Alles in allem erscheinen vor diesem Hintergrund die in unserer Untersuchungsgruppe angetroffenen Ergebnisse sehr realistisch und keinesfalls unproportional hoch. Lorenz et al. (131) berichten, dass die Rate postoperativer Komplikationen durch ein insgesamt verbessertes Therapiekonzept des Morbus Crohn rückläufig sei. Nach Lindhagen et al. (123) kann eine frühzeitig resezierende Chirurgie die Raten prä- und somit auch postoperativer Komplikationen reduzieren. Ecker et al. (46) bestätigen, dass bei rechtzeitiger Durchführung der Primär- und Folgeeingriffe die operative Morbidität heutzutage sehr niedrig sei.

Dementsprechend sind in den letzten Jahren auch die Raten postoperativer Todesfälle gesunken (7, 89, 131). In der eigenen Untersuchungsgruppe kam es zu keinem Todesfall nach einem operativen Eingriff. In der Literatur werden Todesfälle nach Crohn-Operationen

allgemein zwischen 0 % und 8 % beziffert (10, 18, 34, 27, 31, 32, 48, 53, 55, 60, 62, 65, 75, 76, 81, 84, 87, 89, 91, 96, 120-124, 129, 131, 144, 154, 156, 157, 163, 165, 169, 171, 173, 186, 199, 202, 205, 212, 215, 216, 224, 230-239, 241, 242). Im Rahmen von Notfalleingriffen werden teilweise sehr viel höhere Raten vorgefunden (7, 60, 205), gemäss Berichten von Halme (72) bis zu 22 %. Die rechtzeitige Stellung der Operationsindikation hat nach Meinung von Ecker et al. (46) wesentlich zur Normalisierung der Lebenserwartung von Morbus-Crohn-Patienten beigetragen. Insgesamt habe die moderne Medizin einen entscheidenden Rückgang der Crohn-bezogenen Letalität bewirkt (7, 8). Nordgren et al. (156) geben die 15-Jahre-Überlebensrate von Morbus-Crohn-Patienten mit 87 % an, was sich nicht von der erwarteten Überlebensrate in der Normalbevölkerung unterscheidet. Andres et al. (6) geben hierfür sogar 93,7 % an. Von den 77 Morbus-Crohn-Patienten der vorliegenden Untersuchung sind bis dato nach unserem Wissen ebenfalls nur 3 Patienten verstorben, mindestens 2 davon jedoch aufgrund anderer Erkrankungen. Dies wird auch durch Okada et al. (159) bestätigt, die keinen Unterschied zwischen erwarteten und eingetroffenen Todesfällen in einer Zeitspanne von 25 Jahren nach Beginn eines Morbus Crohn erkennen konnten.

Letztendlich wird das Konzept der Frühoperation, welches auch in unserer Abteilung propagiert wird, durch niedrigere postoperative Komplikations- und Mortalitätsraten untermauert und in seiner heutzutage allgemeinen Gültigkeit bestätigt.

Die Prävention eines postoperativen Morbus-Crohn-Rezidivs muss eines der Hauptziele des interdisziplinären Patienten-Managements sein. Ein solches Rezidiv wurde bereits 1932 von Crohn, Ginzburg und Oppenheimer, welche die „Regional Ileitis“ in die Weltliteratur einführten, beschrieben. Einer ihrer Patienten erlitt kurze Zeit nach der Primäroperation ein Rezidiv kurz proximal der Anastomose (36) – ein uns heute wohl bekanntes, klassisches, bereits weiter oben in dieser Diskussion angesprochenes Anastomosenzidiv. Heutzutage wissen wir, dass die ausgesprochene Rezidivneigung vielmehr eines der wichtigsten Kennzeichen und wohl zugleich frustrierendstes Charakteristikum des Morbus Crohn ist (16, 28, 46, 53, 60, 87, 96, 105, 106, 114, 120, 123, 131, 134, 138, 149, 151, 159, 163, 166, 170, 177, 186, 187, 202, 204, 207, 212, 217, 225, 227, 233, 241). Das Phänomen liegt schon darin begründet, dass der Morbus Crohn a priori einen chronischen, in Schüben exazerbierenden Krankheitsverlauf aufweist und im Laufe der Zeit die Tendenz zur fortschreitenden Ausbreitung im gesamten Gastrointestinaltrakt zeigt (42, 105, 123, 125, 131, 137, 150, 187). Daraus ergibt sich, dass ein postoperatives Rezidiv fast unvermeidbar erscheint. Nicht zuletzt deshalb gilt der Morbus Crohn durch die derzeitig zur Verfügung stehenden Mittel immer noch als unheilbar. Es ist klar, dass das postoperative Rezidiv somit nicht nur ein Problem bezüglich des chirurgischen Managements darstellt, sondern von zentralem Interesse für das Gesamtverständnis des Morbus Crohn und seiner Therapie ist (12, 25, 42, 47, 68, 73, 94, 102, 106, 114, 125, 138, 152, 156, 182, 187, 197, 203, 204, 220, 223, 225, 226).

„Rezidiv“ heisst, dass objektive Krankheitszeichen eines Morbus Crohn bei Patienten wieder auftreten, bei denen vorher eine Resektion des kompletten, makroskopisch befallenen Darms („kurative“ Resektion) stattgefunden hat (85, 218).

Das postoperative Rezidiv kann, je nach Definition, in ein endoskopisches Rezidiv, ein klinisches Rezidiv und ein chirurgisches Rezidiv untergliedert werden.

Die grosse Spannweite der in der Literatur vorgefundenen Angaben zur Rezidivhäufigkeit lässt sich einerseits durch die variablen Kriterien der Definition selbst, andererseits aber auch entscheidend durch die jeweiligen Nachuntersuchungszeiträume und auch die statistischen Kalkulationsmethoden erklären (1, 16, 38, 43, 49, 53, 70, 76, 85-87, 93, 103, 105, 113, 149, 163, 169, 170, 177, 178, 181, 182, 197, 203, 204, 207, 217, 218, 220, 222, 224-227, 233).

Bei den Kalkulationsmethoden von Rezidivraten sollten kumulative Raten, wie bereits weiter oben angesprochen, den rohen Rezidivraten vorgezogen werden (53, 76, 86, 105).

Neue endoskopisch nachweisbare Läsionen sollen sehr häufig und bereits extrem früh im postoperativen Verlauf bei den Morbus-Crohn-Patienten auftreten. Ein endoskopisches Rezidiv soll 3 Monate nach „kurativem“ chirurgischen Eingriff bereits in bis zu 82 % vorliegen, ein Jahr postoperativ soll es in bis zu 93 % der Fälle zu finden sein, nach 3 Jahren sogar in bis zu 100 % der Fälle (1, 6, 12, 14, 16, 20, 28, 38, 43, 50, 53, 70, 73, 79, 85, 87, 98, 106, 133, 138, 177-179, 187, 194, 217, 220). Häufig wird dabei der von Rutgeerts und seinen Kollegen erarbeitete endoskopische Score benutzt, um den Schweregrad der Läsionen zu beschreiben (44, 177, 178). Das endoskopische Rezidiv soll eher zur Überbewertung neigen, da die Endoskopie zwar eine sehr hohe Sensitivität für morphologische Veränderungen hat, jedoch nur sehr begrenzte Aussagen über klinisch relevante Rezidive treffen kann (105). Laut van Hogezaand et al. (85) implizieren die niedrigeren Raten klinischer Rezidive, dass endoskopische Rezidive nicht zwangsläufig zu Symptomen führen müssen. Die Aussagen von Post et al. (170) gehen sogar so weit, dass durch bildgebende Verfahren nachgewiesene Rezidive primär wenig relevant sind, da die grosse Mehrheit der Patienten postoperativ ein, häufig asymptomatisches, Rezidiv entwickelt. Andere Autoren wie Leiper et al. (114) betonen jedoch, dass ein endoskopisches Rezidiv zwar häufig ohne Symptome auftritt, jedoch mit dem Risiko eines später auftretenden klinischen Rezidivs korrelieren soll. Da die meisten endoskopischen Rezidive innerhalb des ersten Jahres entstehen (25, 177) und der Schweregrad im Laufe der Zeit zunehmen soll (177), soll dies nach Dafürhalten von Borley et al. (25) den Verdacht nahelegen, dass die endoskopisch vorgefundenen Veränderungen dem klinischen und chirurgischen Rezidiv vorausgehen. Auch prospektive Studien sollen einen hochgradigen Zusammenhang zwischen dem endoskopischen Rezidiv und dem weiteren Krankheitsverlauf respektive dem Auftreten und dem Zeitpunkt eines klinischen beziehungsweise chirurgischen Rezidivs nachgewiesen haben (25). In Arbeiten von Bartels et al. (16), Hashemi et al. (75), Lochs et al. (125) oder Makowiec et al. (133) konnte die prognostische Bedeutung für den weiteren klinischen Verlauf jedoch nicht bestätigt werden. Auch über den Ursprung der endoskopisch postoperativ erkennbaren Läsionen herrscht Uneinigkeit. Einige Autoren gehen bei diesen Veränderungen von Residuen, welche schon zum Operationszeitpunkt vorhanden waren, aus (40). Von Bartels et al. (16) im Bereich der Resektionsränder vorgefundene rasterelektronische Frühveränderungen zeigen ebenfalls eine weitgehende Übereinstimmung der prozentualen Häufigkeit (bis 73 %) mit der endoskopischen Rezidivrate im ersten postoperativen Jahr (16). Nach Ergebnissen einer prospektiven Studie von Rutgeerts et al. (178) scheinen die frühen Rezidivläsionen aber nicht von mikroskopischen Residualläsionen zum Operationszeitpunkt zu stammen, denn obwohl bei der Operation das neotermale Ileum makroskopisch und in 86% der Fälle auch mikroskopisch unauffällig war, hatten 95% der Patienten nach 6 Monaten endoskopische Abnormalitäten und 91% eindeutige Entzündungszeichen. Eine Untersuchung von Klein et al. (98) zeigte, dass kein Zusammenhang zwischen intraoperativ mittels Endoskopie gefundenen und belassenen Läsionen im Dünndarm und postoperativem endoskopischen Anastomosenrezidiv besteht (98).

An dieser Stelle sei auch ein kurzer Einschub erlaubt, um den Begriff Rezidiv noch etwas genauer zu beleuchten. Der Begriff „Rezidiv“ wird im Rahmen der Tumorchirurgie beziehungsweise allgemein in der Onkologie für das Wiederauftreten eines malignen Prozesses nach intentionell kurativem Therapieansatz verwendet. Er wurde zu Zeiten, in denen vermutet wurde, eine ausreichend radikale Resektion könne ein solches „Rezidiv“ verhindern, in das Vokabular für den Morbus Crohn eingeführt. Nach Meinung einiger Autoren wird das Phänomen, da die pathologischen Kennzeichen des Morbus Crohn im gesamten Verdauungstrakt zu identifizieren sind und sie von einem makroskopischen Inerscheinungtreten bislang okkult oder latenter Veränderungen ausgehen, semantisch nicht

präzise durch den Begriff „Rezidiv“ getroffen. Vorgeschlagen wird deshalb „Rekrudescenz“, also Wiederausbrechen/-aufflammen (53, 163, 170). Der Einfachheit halber wollen wir jedoch auch im weiteren Verlauf der Diskussion bei dem allgemein gebräuchlichen Begriff „Rezidiv“ bleiben.

Nach einer „kurativen“ Darmresektion erneut auftretende Krankheitssymptome, deren Ursache objektivierbar auf ein Morbus-Crohn-Rezidiv zurückzuführen sind, werden als klinisches Rezidiv bezeichnet. Insgesamt gesehen sind diese Kriterien aber eher vage, da sie sowohl durch den Patienten als auch den Arzt subjektiv zu beeinflussen sind (31, 103, 105). Klinische Rezidive sollen eher schlecht zu quantifizieren und relativ unspezifisch sein, da Symptome eines Crohn-Rezidivs teilweise nicht von Symptomen aufgrund anderer krankhafter Zustände abzugrenzen sind, wodurch eine Tendenz zur Überbewertung solcher Rezidivinzidenzen bedingt sein soll (53, 170, 203). Berichten von Wettergren et al. (224) folgend, sollen postoperative klinische Rezidive einem konstant zuwachsenden Kurs folgen. Scott et al. (194) geben jährliche Rezidivraten von 5,2 % bis 6,6 % an, Sachar et al. (181) sprechen von kumulativen Raten von etwa 10 % pro Jahr, mit denen sich klinische Manifestationen eines postoperativen Rezidivs entwickeln. Trotz der Tatsache, dass sich klinische Rezidive bei einem weit geringeren Anteil der Morbus-Crohn-Patienten entwickeln als dies für das endoskopische Rezidiv, wie Hanauer et al. (73) bestätigen, zutrifft, stellen klinische Rezidive nach darmresezierenden Eingriffen ein signifikantes Problem dar. In der Literatur finden sich für das erste postoperative Jahr Angaben zwischen 4 % und 37 % (14, 16, 133, 149, 178, 179). 5 Jahre nach einer Resektion sollen zwischen 18 % und 60 % der Patienten ein klinisches Rezidiv bekommen haben (1, 2, 14, 18, 20, 38, 43, 70, 87, 93, 133, 136, 194, 224, 241), nach 10 Jahren 40 % bis 76 % der Patienten (2, 14, 20, 87, 123, 136, 194, 224, 241). Nach einem 15-jährigen Nachbeobachtungsintervall sollen 67 % bis 94 % der resezierten Crohn-Patienten an einem klinischen Rezidiv leiden (2, 43, 53, 103, 194, 224).

Von einem chirurgischen Rezidiv spricht man, wenn nach „kurativer“ Resektion postoperativ ein wieder auftretender Morbus Crohn zu einem erneuten chirurgischen Handeln im Sinne einer Re-Resektion zwingt (10, 46, 120). Für das chirurgische Rezidiv finden sich die niedrigsten Raten, da es quasi nur die „schlimmsten“ Fälle - Patienten die eines weiteren Eingriffs bedürfen - beinhaltet. Andere Rezidivformen bleiben hierbei unberücksichtigt, wodurch beispielsweise klinische Rezidive unterbewertet werden. Trotzdem stellt das chirurgische Rezidiv die am einfachsten zu quantifizierende und akkurateste Methode zur Beschreibung eines Rezidivs im Rahmen des postoperativen Verlaufs eines Morbus Crohn dar. Das chirurgische Rezidiv ist deshalb die wohl wichtigste Definition und stellt das härteste Rezidivkriterium sowohl für den Patienten als auch den Chirurgen dar. Ein weiterer Vorteil ist, dass hierbei Material zur histologischen Aufarbeitung gewonnen werden kann. Aus den genannten Gründen ist das chirurgische Rezidiv auch als Kriterium zur Beschreibung des postoperativen Verlaufs unserer Crohn-Patienten der vorliegenden Untersuchung ausgewählt worden. Nachteilig in der Bewertung können sich die unterschiedlichen Strategien einzelner chirurgischer Kliniken auswirken, da ein wesentlicher Faktor, welcher die Rezidivfrequenz beeinflusst, der jeweilige Operationszeitpunkt der Patienten ist – ein radikaleres Vorgehen führt zu früheren Eingriffen und somit zu höheren chirurgischen Frührezidivraten. Ein weiteres Problem bilden die unter den einzelnen Abteilungen schwankenden Indikationen für eine Reoperation, was teilweise zu Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit der Daten führt (11, 25, 31, 86, 103, 105, 113, 114, 170, 186, 189, 203, 224). Die Ergebnisse der eigenen Untersuchung betreffs chirurgischer Rezidive wurden bereits weiter oben ausführlich in Diskussion mit den in der dazu vorliegenden Literatur gemachten Angaben gestellt.

Post (170) erklärt, dass die insgesamt stark divergierenden Rezidivraten in der Literatur nicht weiter verwunderlich sind, da schon die Charakterisierung eines Morbus-Crohn-Rezidivs Schwierigkeiten bereitet.

Mamula et al. (139) unterteilen die Risikofaktoren, welche einen Einfluss auf die Rezidivraten nach Resektion haben sollen, in folgende Kategorien: Patientencharakteristika, Erkrankungsmuster, medikamentöse Behandlung und chirurgische Faktoren.

Spezifische Faktoren, welche bestimmte Patienten zu einem postoperativen Rezidiv prädisponieren, sind noch immer nicht genau geklärt (1, 20, 40), was angesichts der bislang ebenfalls weiterhin ungeklärten Ätiologie und Pathogenese des Phänomens nicht verwundert (1, 16, 149, 226). Eine Vielzahl von Veröffentlichungen hat sich bis zum heutigen Tage mit der Problematik des postoperativen Rezidivs befasst, doch besteht weiterhin enormer Untersuchungsbedarf, da, wie die folgenden Abschnitte zeigen werden, der absolut überwiegende Anteil von Faktoren, welche einen potentiellen Einfluss auf die Rezidivraten haben sollen, in der Literatur kontrovers diskutiert wird.

Aus eben diesem Anreiz heraus wurden in der vorliegenden Untersuchung 9 Faktoren daraufhin überprüft, ob sie auf das Auftreten eines Rezidivs nach einer „kurativen“ Darmresektion einen erkennbaren Einfluss hatten.

Epitheloidzellige Granulome gelten als spezifisch für den Morbus Crohn, kommen, wie wir bereits gesehen haben, jedoch bei weitem nicht in jedem untersuchten Präparat vor. Der Einfluss vorhandener Granulome auf die postoperative Rezidivrate wird bis heute sehr kontrovers diskutiert (11, 20, 53, 85, 207, 227). Einige Veröffentlichungen beschreiben eine mit Epitheloidzell-Granulomen assoziierte signifikante Erhöhung der Rezidivraten oder eine zumindest dahin gehende Tendenz, andere Arbeiten besagen genau das Gegenteil (11, 31, 226). In den meisten Untersuchungen wird heutzutage kein Zusammenhang zwischen der Anwesenheit von Granulomen und einem postoperativen Morbus-Crohn-Rezidiv gefunden (31, 43, 53, 70, 86, 177, 203, 217, 226). Dies wird auch durch die Ergebnisse der eigenen Studie bestätigt: das Vorliegen von epitheloidzelligen Granulomen oder deren Abwesenheit in histologischen Präparaten hatte keinen Einfluss auf das postoperative chirurgische Rezidiv unserer Patienten.

Das chirurgische Konzept des Morbus Crohn hat sich in der Vergangenheit hinsichtlich der Radikalität stark geändert. Wie bereits festgestellt, hat sich heutzutage allgemein eine zurückhaltende, minimal-chirurgische, darmerhaltende Operationsstrategie durchgesetzt, da sie auf vielen Ebenen dem Gesamtverständnis des Morbus Crohn gerecht wird. Ein sehr wesentlicher Punkt in der Entscheidungsfindung war, inwieweit ein Crohn-spezifischer Befall der Resektionsränder beziehungsweise ein teilweise geforderter Sicherheitsabstand einen Einfluss auf das postoperative Rezidiv hatten. Die Diskussion wurde lange Zeit sehr kontrovers geführt (16, 18, 25, 48, 86, 105, 160, 170, 227). Einige Autoren betonen immer noch die Vorteile einer radikalen Resektion – die vielfach zitierten Arbeiten von Nygaard und Fausa sowie Bergman und Krause sollen jedoch laut Fazio et al. (53) eine Vielzahl an Fehlern aufweisen. Heen et al. (76) berichteten 1984 von signifikant höheren Rezidivraten innerhalb der ersten beiden postoperativen Jahre für nicht-radikale Resektionen. Gemäss Achkar et al. (1) sollen entzündliche Anastomosentränder mit einem erhöhten Rezidivrisiko behaftet sein. Heimann et al. (77) stellten für entzündlich veränderte, multiple Anastomosentränder in höherem Masse Frührezidive fest. Holzheimer et al. (87) sahen einen leichten Trend zu früheren Rezidiven bei aktiv entzündeten Resektionsrändern. Speranza et al. (202) fanden 1983 in einer retrospektiven Studie signifikant bessere Rezidivraten nach einer „radikalen“ Resektion. Diese Aussage wurde durch spätere, teilweise prospektive Untersuchungen revidiert (203, 204). Fazio et al. (53) zufolge könnte ein makroskopisch zurückgelassener Rest an der Anastomose vielleicht einen Einfluss in Richtung höherer Rezidivraten ausüben, für mikroskopische Reste wird dies eher abgelehnt. Die überwältigende Mehrheit der Studien belegt heute, dass der mikroskopische Befund des Resektionsrandes keinen Einfluss auf die chirurgische Rezidivrate hat, und deshalb Sicherheitsabstände, welche über einen

makroskopisch gesunden Resektionsrand hinausgehen, keine Vorteile bergen (11, 16, 18, 25, 31, 38, 43, 46, 50-53, 60, 75, 85, 86, 103, 105, 106, 144, 160, 169-171, 177, 203, 204, 207, 217, 224, 226, 227). Wir können uns dieser Meinung nur anschliessen, denn auch die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung konnten zeigen, dass mikroskopische Veränderungen im Bereich der Resektionsränder keinen Einfluss auf die postoperative chirurgische Rezidivrate haben. Von den meisten Chirurgen werden heutzutage sparsame Resektionen mit Rändern, welche auf einer Länge von 1 bis 2 cm makroskopisch frei sind, akzeptiert (60, 105, 227). Nach Meinung von Ecker et al. (46) wären Sicherheitsabstände theoretisch auf Null reduzierbar, denn die bereits erwähnten rasterelektronenmikroskopischen Untersuchungen von Bartels et al. (16) visualisieren den panenterischen Charakter des Morbus Crohn und bestätigen, dass eine Resektion „im Gesunden“ nicht möglich ist.

Ob das Geschlecht der Morbus-Crohn-Patienten einen Einfluss auf die postoperativen Rezidivraten hat, wird teilweise kontrovers diskutiert (20, 31, 63, 60, 86, 105, 170, 207, 226, 227). Einige Untersuchungen konnten diesbezügliche Auswirkungen nachweisen. So fanden Bernell et al. (20) signifikant höhere Rezidivraten bei ihren weiblichen Patienten. In einer Untersuchung von Yamamoto et al. (234) hatten männliche Crohn-Patienten nach einer Proktokolektomie ein 2,4-fach erhöhtes Risiko eines chirurgischen Rezidivs. Insgesamt wird in den weitaus meisten Arbeiten davon ausgegangen, dass das Geschlecht der Patienten keinen Einfluss auf die postoperativen Rezidivraten hat (11, 25, 28, 31, 40, 48, 70, 77, 86, 87, 98, 103, 105, 113, 144, 170, 177, 178, 197, 203, 207, 217, 224-227, 233, 241). Dieses wird durch unsere Untersuchung belegt: auch unter den 77 Morbus-Crohn-Patienten der vorliegenden Studie hatte das Geschlecht keine Auswirkung auf die postoperative chirurgische Rezidivrate.

Das „Alter bei Erkrankungsbeginn“ des Morbus Crohn als Einflussfaktor auf das postoperative Rezidiv wird in der Literatur kontrovers diskutiert (31, 53, 85, 207, 227). In einer Studie von Andres und Friedman (6) war ein früher Krankheitsbeginn mit bis zu 5-fachen Rezidivraten behaftet. Auch in Untersuchungen von Post et al. (169) und Wagtmans et al. (222) bedingte ein niedrigeres Alter signifikant höhere Rezidivraten. Shivananda et al. (197) berichten demgegenüber, dass ein Alter über 30 Jahre zu Beginn der Erkrankung mit einem 1,5-fachen Risiko eines postoperativen chirurgischen Rezidivs einhergehe. Post (170) zufolge ist insgesamt keine klare Beziehung zwischen dem Alter bei Erkrankungsbeginn und der postoperativen Rezidivrate zu erkennen. Die meisten Untersuchungen sehen im „Alter bei Erkrankungsbeginn“ keinen Einflussfaktor, welcher sich auf das postoperative Rezidiv in irgendeiner Weise auswirken könnte (2, 4, 20, 28, 31, 48, 53, 77, 86, 103, 105, 113, 144, 149, 203, 207, 226). Die Ergebnisse dieser Untersuchung unterstreichen diese Ansicht. Das Alter unserer Patienten zum Zeitpunkt des Ausbruchs des Morbus Crohn hatte keinen Einfluss auf das postoperative chirurgische Rezidiv.

Ob die Länge des Erkrankungsverlauf vor der ersten Operation einen Einflussfaktor für das postoperative Rezidiv darstellt, wird sehr kontrovers diskutiert (40, 53, 85, 105, 170, 207, 226). Dies liegt alleine schon in der Natur dieses potentiellen Risikofaktors selbst begründet. Zum einen ist er stark vom Erinnerungsvermögen der Patienten abhängig („wann war der genaue Erkrankungsbeginn?“) und somit einem starken Recall-Bias unterworfen (25, 170). Dies lässt sich grösstenteils dadurch umgehen, dass als Startpunkt die Diagnose der Krankheit festgesetzt wird. Aber auch dieser Eckpunkt ist unsicher und vielen Einflüssen unterworfen – wie wir bereits feststellen mussten, kann zwischen Krankheitsbeginn und endgültiger Diagnose eines Morbus Crohn eine erheblich variable Zeitspanne vergehen. Zum anderen existieren unterschiedliche Definitionen eines „kurzen“ beziehungsweise „langen“ Verlaufs (113). Das Intervall ist aber eine kontinuierliche Variable, eine Unterteilung erfolgt somit

oftmals willkürlich (105, 226). In dieser Untersuchung wurde versucht, dieses Problem weitestgehend dadurch zu beseitigen, dass der Mittelwert für den entsprechenden Zeitraum ermittelt wurde (48 Monate) und als Trennpunkt für ein „kurzes“ beziehungsweise „langes“ Intervall festgelegt wurde. In der vorliegenden Arbeit kamen wir zu dem Ergebnis, dass die Länge des Intervalls zwischen der Diagnose eines Morbus Crohn und dem ersten darmresezierenden Operationseingriff die postoperative chirurgische Rezidivrate nicht beeinflusst, was durch die meisten zu diesem Thema veröffentlichten Untersuchungen bestätigt wird (11, 20, 25, 28, 31, 60, 96, 103, 177, 178, 197, 224, 233, 241). Einige Arbeiten kamen zu dem Ergebnis, dass ein längerer präoperativer Verlauf mit einem längeren postoperativen rezidivfreien Intervall verknüpft sei (1, 6). Griffiths et al. (70) berichten, dass bei Crohn-erkrankten Kindern kürzere präoperative Erkrankungsperioden mit einem längeren rezidivfreien Intervall einhergehen sollen. In Arbeiten von Lautenbach et al. (113) und Lochs et al. (125) soll ein längerer präoperativer Verlauf unabhängiger Risikofaktor für ein frühes postoperatives Rezidiv sein beziehungsweise mit einem erhöhten Rezidivrisiko behaftet sein. Chardavoyne et al. (31) zufolge muss das Problem noch differenzierter gesehen werden – Patienten mit präoperativen Verläufen unter 3 Jahren und über 10 Jahren sollen geringere Rezidivraten aufweisen.

Rutgeerts et al. (178) betonen nochmals, dass, obwohl einzelne Studien einen Einfluss des Alters, der Dauer und des Verlaufs des Morbus Crohn oder sogar des Geschlechts auf die postoperativen Rezidivraten belegen, solche Parameter keine Richtlinien für den einzelnen, individuellen Patienten liefern können.

Bereits weiter oben wurde beschrieben, welcher grosser Stellenwert dem Rauchen in der Ätiologie und Pathogenese der Primärmanifestation eines Morbus Crohn heutzutage beigemessen wird. Thomas und seinen Mitarbeitern (209) nach, soll Rauchen einen Erkrankungsprozess in vielfacher Hinsicht modifizieren können. Ein negativer Einfluss auf die zelluläre und humorale Immunantwort, auf verschiedene Abschnitte von Entzündungskaskaden, die Darmmotilität, die Mukus-Produktion und –Zusammensetzung, die Schleimhautpermeabilität, die Darmdurchblutung oder auf die Aktivität von Thrombozyten soll belegt sein. Die heute gültigen Grundvorstellungen zur Ätiopathogenese des Morbus Crohn im Hinterkopf, ist es nicht verwunderlich, dass Rauchen auch einen negativen Einfluss auf den klinischen Verlauf des Morbus Crohn haben soll. Vielfach werden im Krankheitsverlauf von Rauchern schwerere Crohn-Läsionen, eine schlechtere Lebensqualität, ein gehäuftes Auftreten von Symptomen, häufigere Krankenhausaufenthalte, eine höhere Krankheitsaktivität, ein verstärktes Ausbilden von Komplikationen und auch höhere postoperative Rezidivraten beschrieben (40, 85, 209). Die weitaus meisten Untersuchungen bezüglich Rauchen als Risikofaktor eines postoperativen Rezidivs belegen, dass Raucher ein signifikant erhöhtes Risiko für endoskopische, klinische und vor allem auch chirurgische Rezidive haben (1, 20, 25, 28, 43, 44, 85, 98, 105, 114, 125, 127, 149, 207, 209, 228, 239). Diesen Erkenntnissen kann sich auch die vorliegende Untersuchung anschliessen. Rauchen erreichte als Einflussfaktor auf das postoperative chirurgische Rezidiv bei unseren Patienten zwar kein Signifikanz-Niveau, es zeichnete sich aber dennoch ein deutlicher Trend ab, wonach Raucher häufiger ein postoperatives chirurgisches Rezidiv bekommen, Nichtraucher hingegen seltener. Post (170) sieht den negativen Einfluss des Rauchens als gesichert an. Einige Studien erkennen zwischen Rauchen und Rezidivrate sogar eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung, wonach das Rezidivrisiko bei zunehmender Konsumdauer und -Höhe ansteigt (25, 85, 170, 207, 228). Teilweise konnte Rauchen sogar mittels multivarianter Analysen als unabhängiger Risikofaktor eines postoperativen Rezidivs herausgestellt werden (207). D'Haens et al. (43) gehen mit ihren Aussagen soweit, dass Rauchen derzeit der einzige klar erkennbare externe Risikofaktor zu sein scheint. In retrospektiven Studien kann die Auswertung der Ergebnisse durch einen Recall-Bias erschwert werden. Probleme ergeben

sich auch durch die sich meist kontinuierlich ändernden Anzahlen gerauchter Zigaretten und die Definition von „ehemaligen“ Rauchern (25). Gegebenenfalls hierdurch bedingt, konnten Studien von Goldberg et al. (60), Lautenbach et al. (113), Moum et al. (150) oder Yamamoto et al. (233, 234, 241) keinen Einfluss des Rauchens erkennen lassen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollte der behandelnde Arzt jedoch darauf hinweisen, dass Rauchen zumindest ein zusätzlicher Risikofaktor zu sein scheint und seine Crohn-Patienten dazu ermutigen, mit dem Rauchen aufzuhören (25, 105, 114).

Eine Anzahl von Untersuchungen konnte zeigen, dass eine präoperative Einnahme verschiedener Medikamente im Rahmen des Morbus Crohn zu einem präoperativ und postoperativ gehäuften Auftreten von Komplikationen führen soll. So berichten Voeller et al. (219), dass alle Morbus-Crohn-Patienten mit begrenzter oder freier Darmperforation präoperativ Medikamente, vor allem hochdosierte Kortikosteroide einnahmen. Ecker et al. (46), Post et al. (165) und Yamamoto et al. (242) fanden heraus, dass Patienten mit präoperativer Kortikosteroidmedikation häufiger an postoperativen Komplikationen litten, als Patienten, die keine derartigen Medikamente einnahmen. Post et al. (165) sehen hierin eher die Reflexion einer höheren Krankheitsaktivität oder eines ausgeprägteren Schweregrades bei diesen Morbus-Crohn-Patienten als eine Präparate-spezifische Nebenwirkung. Lapidus et al. (110) argumentieren in ähnlicher Weise. In ihrer Studie schien eine Behandlung des ersten Crohn-Schubes mit Kortikosteroiden die Wahrscheinlichkeit einer späteren Operation zu erhöhen. Sie werteten diese Therapie aber als Indikator einer höheren Morbus-Crohn-Morbidität und leiteten daraus den grösseren chirurgischen Bedarf dieser Patienten ab.

Der Einfluss präoperativ verabreichter Medikamente auf die postoperative Rezidivrate wurde bisher nur sehr spärlich untersucht. Zwei Untersuchungen von Yamamoto et al. (233, 241) zufolge hatte eine präoperativ durchgeführte Kortikosteroidtherapie keinen Einfluss auf die postoperative chirurgische Rezidivrate nach Strikturplastik. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt auch die vorliegende Studie. Unseren Patienten präoperativ applizierte Kortikosteroide schienen keine Auswirkung auf die postoperative chirurgische Rezidivrate dieser Patienten, im Vergleich mit Patienten ohne präoperative Kortikosteroidtherapie, zu haben.

Die Frage, ob eine präoperativ durchgeführte Aminosalicylsäuretherapie einen Einfluss auf die postoperative Komplikationsrate hat, wird in einer Untersuchung von Lindor et al. (124) behandelt. Ihren Ergebnissen entsprechend soll eine Vorbehandlung mit Sulfasalazin im Gegensatz zu keiner Sulfasalazinbehandlung mit einem erhöhten Risiko postoperativer Komplikationen einhergehen. Studien, welche die Auswirkungen einer präoperativen Aminosalicylsäurebehandlung auf die postoperative Rezidivrate untersuchen, liegen meines Wissens nach nicht vor. In der vorliegenden Arbeit erreichte die „präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten“ als Risikofaktor für ein postoperatives chirurgisches Rezidiv das Signifikanzniveau bei einer Konfidenzwahrscheinlichkeit von 97,5 % - die präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten scheint unter unseren Patienten mit einem gehäuften Auftreten postoperativer chirurgischer Rezidive assoziiert zu sein. Die beiden Patientengruppen – Morbus-Crohn-Patienten, welche präoperativ Aminosalicylsäurepräparate einnahmen und Morbus-Crohn-Patienten, welche präoperativ keine derartigen Medikamente einnahmen – wurden mittels Life-table-Analysen verglichen. In Tabelle 51 und 52 sind die einzelnen Daten detailliert dargestellt. Beachtung ist dabei vor allem den kumulativen Rezidivraten, welche mittels der Kaplan-Meier-Methode errechnet wurden, zu schenken. Um den Sachverhalt weiter zu verdeutlichen, wurde die kumulative Rezidivrate zusätzlich zu den beiden genannten Gruppen noch für eine dritte Untergruppe unserer Patienten errechnet: interessanterweise beträgt die kumulative Rezidivrate von Patienten, welche präoperativ überhaupt keine Medikamente im Rahmen des Morbus Crohn einnahmen, über einen Nachbeobachtungszeitraum von 12 Jahren hinweg konstant niedrig 16,7 %. Veranschaulicht wird das Berichtete durch die Abbildung 32 auf der folgenden Seite, welche den

Kurvenverlauf der kumulativen postoperativen chirurgischen Rezidivraten aller 3 Patientengruppen gegeneinander laufen lässt. Es zeigt sich der konstant niedrige, horizontale Verlauf für die Gruppe solcher Patienten ohne präoperative Crohn-Medikation. Die Kurvenverläufe der beiden anderen Gruppen ähneln sich prinzipiell, jedoch befindet sich die Rezidivrate unter den vorbehandelten Patienten konstant auf einem höheren Niveau als dies unter den nicht 5-ASA-Patienten der Fall ist.

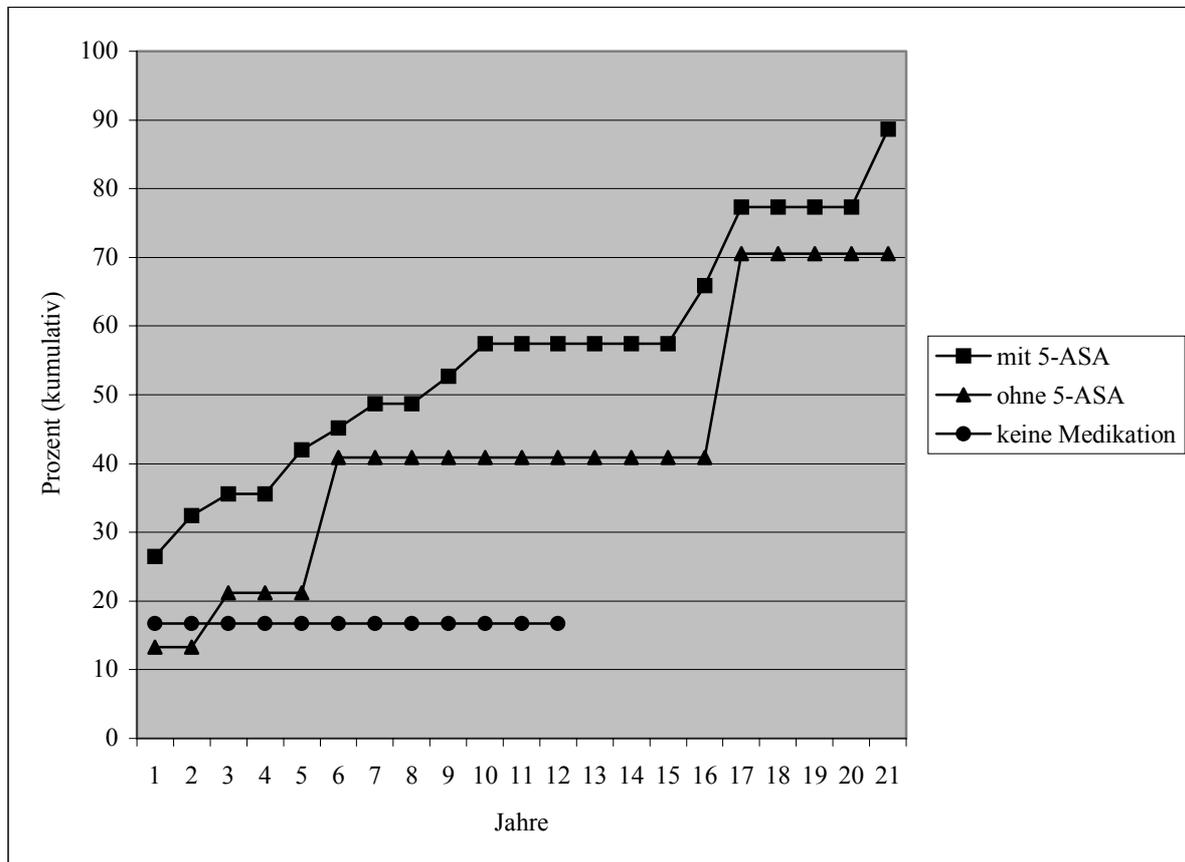


Abb. 32: Kumulative chirurgische Rezidivrate von Patienten, die präoperativ entweder Aminosalicylsäurepräparate erhielten, keine 5-ASA Präparate oder aber überhaupt keine Medikation erhielten (versicherungsmathematische Life-table Analyse, Produktlimit-Schätzer Methode nach Kaplan-Meier)

Insgesamt dürften diese Ergebnisse eher durch unterschiedliche Crohn-Morbiditäten der Patienten dieser 3 Gruppen zu begründen sein, als dass sie einen Aminosalicylsäure-spezifischen Nebeneffekt kennzeichneten. Sie sprechen für das Vorliegen individuell unterschiedlicher Schweregrade einer Morbus-Crohn-Ausprägung unter den Patienten, welche mit entsprechend variablen Krankheitsaktivitäten einhergehen und demzufolge einen unterschiedlichen medikamentösen Therapiebedarf aufweisen. Patienten mit nur leichter Crohn-Ausprägung werden oftmals keiner Therapie bedürfen. So könnte eine milde Verlaufsform auch die niedrigen Rezidivraten in dieser Gruppe erklären. Ein aggressiverer Krankheitsverlauf mit hoher Entzündungsaktivität wird jedoch oftmals zu einer entsprechenden Therapie mit Aminosalicylsäurepräparaten zwingen, und es scheint plausibel, dass Patienten, welche an einem solchen ausgeprägten Morbus Crohn leiden, in ihrem weiteren Krankheitsverlauf auch gehäuftermassen Rezidive präsentieren. Diese Überlegungen werden durch Wettergren et al. (224) bestätigt.

Bereits weiter oben konnte gezeigt werden, dass viele Morbus-Crohn-Patienten einen reduzierten Ernährungszustand aufweisen und gerade vor einem operativen Eingriff oftmals ein Gewichtsverlust und Zeichen der Malnutrition unter den Patienten angetroffen werden. Daten zu der Frage, ob sich ein präoperativ bei den Patienten nachgewiesenes Ernährungsdefizit auf die postoperative Rezidivrate auswirkt, werden nur durch Veröffentlichungen von Tichansky et al. (212) und Yamamoto et al. (233, 241) geliefert, wobei beide zu gegensätzlichen Ergebnissen kommen. Die beiden Arbeiten von Yamamoto et al. (233, 241) konnten keinen Einfluss des präoperativen Ernährungszustandes beziehungsweise eines präoperativen Gewichtsverlustes auf das chirurgische Rezidiv nach Strikturplastik belegen. Demgegenüber konnte eine Meta-Analyse von Tichansky et al.(212) zeigen, dass Patienten mit einem signifikanten präoperativen Gewichtsverlust nachweisbar erhöhte klinische und chirurgische Rezidivraten hatten. Zu dem gleichen Ergebnis kommt auch die vorliegende Untersuchung. Das Körpergewicht als Einflussgrösse auf das Auftreten eines postoperativen chirurgischen Rezidivs erreicht das Signifikanzniveau mit der unter allen untersuchten Faktoren grössten Konfidenzwahrscheinlichkeit (99,5%). Patienten, welche präoperativ ein erniedrigtes Körpergewicht – ausgedrückt durch den Body-Mass-Index – aufweisen, scheinen also öfter ein postoperatives chirurgisches Rezidiv zu entwickeln. Die beiden Patientengruppen – Morbus-Crohn-Patienten, welche präoperativ einen BMI unterhalb der Norm aufwiesen und Morbus-Crohn-Patienten, welche präoperativ einen BMI im Normbereich hatten – wurden daraufhin auch mittels Life-table-Analysen verglichen. Eine detaillierte Darstellung hierzu findet sich in den Tabellen 54 und 55. Sehr gut werden die unterschiedlichen Ergebnisse durch die in den beiden Gruppen sehr verschieden ausfallenden kumulativen chirurgischen Rezidivraten ausgedrückt. Abbildung 33 veranschaulicht den stark divergierenden Kurvenverlauf der kumulativen postoperativen chirurgischen Rezidivraten beider Patientengruppen.

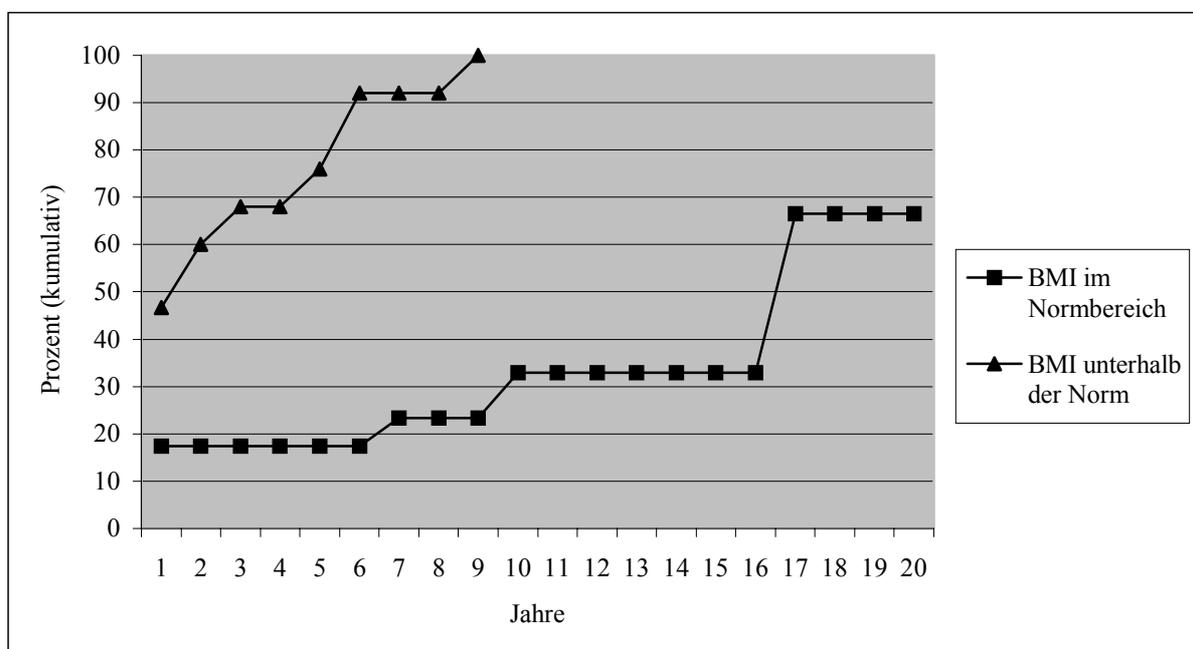


Abb. 33: Kumulative chirurgische Rezidivrate von Patienten, deren Body-Mass-Index präoperativ entweder im Normbereich oder aber unterhalb des Normbereichs lag (versicherungsmathematische Life-table-Analyse, Produktlimit-Schätzer-Methode nach Kaplan-Meier)

Ein Gewichtszuwachs, welcher meistens nach operativen Eingriffen eintritt, soll eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustandes widerspiegeln. Hierzu soll eine Abnahme der Schmerzsymptomatik und die Fähigkeit, wieder essen zu können, beitragen (133, 212, 231). Andererseits zeigen Morbus-Crohn-Patienten während aktiven Krankheitschüben allgemein die typischen Symptome Bauchschmerzen, Diarrhö und Gewichtsverlust. Patienten die daraufhin operiert werden müssen, weisen entsprechend häufig Zeichen einer Mangelernährung auf (212). Die Tatsache, dass sich die Krankheitsaktivität auch gerade durch Gewichtsverlust auszudrücken weiss, legt den Verdacht nah, dass in unseren beiden vorgestellten Untersuchungsgruppen unter den Patienten, wie schon in der Diskussion einer präoperativen Aminosalicylsäuretherapie ebenfalls vermutet, zwei verschiedenen aggressive Crohn-Formen zu finden sind. Es ist nachvollziehbar, dass Patienten mit niedrigerer Crohn-Aktivität und dementsprechend besseren Ernährungszustand wahrscheinlich auch im weiteren Krankheitsverlauf ein geringeres Reoperationsrisiko haben, hingegen Patienten mit schwerem, hochgradig aggressivem Crohn-Verlauf einen niedrigen BMI als Zeichen der Malnutrition und höhere Rezidivraten aufweisen werden. Einer prospektiven Studie von Rutgeerts et al. (178) zufolge war die präoperative Krankheitsaktivität ein unabhängiger Hauptrisikofaktor für ein postoperatives symptomatisches Rezidiv. Vantrappen et al. (217) bestätigen, dass Patienten mit präoperativ schwer zu handhabender, aktiver Crohn-Krankheit auch einen aggressiveren postoperativen Verlauf beklagen.

Die folgende Darstellung weiterer, in der Literatur als Risikofaktoren für ein postoperatives Rezidiv diskutierter Kriterien, soll einen Überblick über die aktuelle Datenlage zu den wichtigsten dieser Faktoren vermitteln.

Von jeher wurde versucht, dem stark variierenden klinischen Erscheinungsbild des Morbus Crohn durch eine Differenzierung in einen aggressiven Typen und einen milderen Typen, wie bereits weiter oben beschrieben, gerecht zu werden. Die Frage, ob ein aggressiverer, sich durch Abszesse und Fisteln auszeichnender perforierender Morbus-Crohn-Subtyp mit einem früher auftretenden postoperativen Rezidiv und höheren Rezidivraten einhergeht, wird sehr kontrovers diskutiert (170, 207, 227). Viele Studien konnten belegen, dass ein solcher aggressiver, perforierender Untertyp einen signifikant negativen Einfluss auf den gesamten Krankheitsverlauf haben soll, mit einem signifikant höherem Rezidivrisiko behaftet sein und eine insgesamt schlechtere Prognose aufweisen soll (1, 2, 14, 32, 33, 60, 67, 69, 84, 85, 91, 99, 113, 201). Das Vorliegen zweier verschieden aggressiver Crohn-Typen, welche sich in ihrem klinischen Verlauf unterscheiden, würde auch sehr gut unsere Ergebnisse zur präoperativen Aminosalicylsäuretherapie und zum präoperativen Körpergewicht erklären. Man muss jedoch hinzufügen, dass eine Anzahl von Arbeiten dieses Konzept nicht unterstützen konnte (96, 98, 142, 169, 170, 203, 239).

Differenzierte Aussagen über das Darm-Befallsmuster gehen bei den einzelnen Autoren aufgrund der an anderer Stelle bereits erläuterten Problematik weit auseinander. Ob einzelne anatomische Krankheitslokalisationen mit einem höheren oder niedrigeren Rezidivrisiko belastet sind, wird ebenfalls kontrovers diskutiert (20, 25, 60, 85, 87, 133, 170, 207, 226). Insgesamt treten bei der Beurteilung des Faktors eine Reihe von Problemen auf: es kommt zu Ungenauigkeiten, wenn nur das initiale Befallsmuster beachtet wird, es liegen unterschiedlich genaue Daten zum präoperativen Staging vor, die Radikalität der einzelnen Abteilungen, vor allem bezüglich einer Crohn-Kolitis, ist starken Schwankungen unterworfen (25, 48, 170). Ein sehr grosser Anteil der veröffentlichten Untersuchungen sieht keinen Einfluss der verschiedenen Befallsmuster des Morbus Crohn auf das postoperative Rezidiv (2, 4, 25, 48, 77, 87, 103, 113, 125, 131, 170, 171, 177, 197, 203, 217). Studien, welche dem Befallsmuster eine prognostische Relevanz beimessen, zeigen meist, dass ein ileokolischer Crohn-Befall mit den höchsten und eine Crohn-Kolitis mit den niedrigsten Rezidivraten einhergeht (1, 11, 12, 18, 28, 31, 43, 44, 48, 53, 60, 70, 72, 86, 87, 93, 133, 163, 203, 225-227). Andere

Untersuchungen gehen jedoch bei einem Dünndarm- oder Dickdarb Befall vom höchsten Rezidivrisiko aus (20, 31). Becker (18) erklärt, dass Rezidive meist an der primär betroffenen Stelle wieder auftreten. Laut Achkar et al. (1), Caprilli et al. (28) und Michelassi et al. (144), sollen sehr ausgedehnte Erkrankungen und ein multipler Darm-Befall mit erhöhten Rezidivraten assoziiert sein. Andere sehen in einem perianalen (20, 69, 136, 144, 169), einem duodenalen (85, 169) oder einem jejunalen Befall (85, 169) Risikofaktoren.

Für den Faktor „Alter bei der ersten Operation“ gilt prinzipiell das Gleiche, was bereits für das „Alter bei Erkrankungsbeginn“ gesagt wurde. Diese potentielle Einflussgrösse auf das postoperative Rezidiv wird in der Literatur kontrovers diskutiert (20, 31, 40, 44, 227), wobei die überwiegende Mehrheit der Untersuchungen keinen Einfluss auf die postoperativen Rezidivraten belegen kann (2, 4, 20, 31, 40, 77, 87, 144, 203, 225, 226). Einige Studien beschreiben für jüngere Patienten ein erhöhtes Rezidivrisiko nach der ersten Operation (12, 20, 31, 40, 44, 233), andere erklären gerade das Gegenteil (40).

Die Antwort auf die Frage, ob verschiedene Operationsindikationen einen Einfluss auf das postoperative Rezidiv haben, ist mit einigen Problemen behaftet. Zum einen weisen die meisten diesbezüglichen Untersuchungen ein retrospektives Studiendesign auf, zum anderen wird meist mehr als nur eine einzelne Indikation zur Operation geführt haben (207, 226). Den meisten Arbeiten zufolge soll die Operationsindikation kein Faktor sein, welcher die postoperative Rezidivrate beeinflusst (11, 38, 48, 60, 86, 103, 171, 203, 207). Teilweise wurde herausgefunden, dass Fisteln (38, 225), eine akute Perforation (87) oder das Versagen einer medikamentösen Therapie (43, 44, 70) als Operationsindikation ein höheres postoperatives Rezidivrisiko aufweisen sollen. Rutgeerts et al. (178) sahen in einer prospektiven Studie zwar einen Einfluss, werteten die Operationsindikation jedoch nur als einen von der präoperativen Krankheitsaktivität abhängigen Risikofaktor des postoperativen Rezidivs. Zwar sollen Notfalleingriffe, wie wir bereits festgestellt haben, eine höhere postoperative Komplikationsrate aufweisen, gemäss Caprilli et al. (28), Post et al. (169) und Prabhakar et al. (171) jedoch keinen Einfluss auf das postoperative Rezidivrisiko haben.

Familiär gehäuft auftretende Morbus-Crohn-Fälle sollen laut Chardavoyne et al. (31) keinen Einfluss auf ein postoperativ auftretendes Crohn-Rezidiv haben.

Ob die Anzahl vorausgegangener Operationen einen Einfluss auf die Rezidivrate nach dem jeweiligen chirurgischen Eingriff hat, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (96, 207, 226). Eine Anzahl von Untersuchungen sah in der Operationsfrequenz keinen Risikofaktor für das Auftreten eines postoperativen Rezidivs (38, 75-77, 96, 98, 203, 227, 233, 241). Teilweise wurde herausgefunden, dass nach wiederholten Resektionen erhöhte Rezidivraten resultieren sollen (78, 96). Rutgeerts et al. (178) sahen hierin jedoch ebenfalls nur einen von der Krankheitsaktivität abhängigen Risikofaktor.

In einigen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass verschiedene Operationsverfahren mit unterschiedlichen postoperativen Rezidivraten einhergehen sollen. So sollen laut Ellis et al. (48) die früher häufig durchgeführten Bypass- und Diversionsverfahren im postoperativen Crohn-Verlauf durch signifikant häufigere Reoperationen belastet sein. Ausgedehnte kolorektale Eingriffe wie die Proktokolektomie oder die totale Kolektomie zeigen vielfach niedrigere Rezidivraten als Kolonsegmentresektionen (10, 18, 76, 171, 227). Auch nach Ileostomaanlagen werden häufig niedrigere postoperative Rezidivraten als nach anastomosierendem Vorgehen beschrieben (1, 10, 28, 53, 77, 93, 120, 187, 227). Andere Autoren sahen zwischen den einzelnen Operationsverfahren bezüglich der Rezidivrate keine Unterschiede (4, 87, 144, 197). Hollar et al. (86) geben zu bedenken, dass, wenn von einem Einfluss des Befallsmusters auf die Rezidivrate ausgegangen würde, niedrigere Rezidivraten beispielsweise bei der Proktokolektomie nicht verwunderlich wären. Insgesamt sei an dieser Stelle auf die weiter oben durchgeführte Abwägung der verschiedenen Dickdarbeingriffe verwiesen, welche letztendlich, trotz teilweise niedrigerer Rezidivraten nach ausgedehnten

Eingriffen, die klare Berechtigung von Kolonsegmentresektionen und Resektionen mit konsekutiver Kontinuitätswiederherstellung zeigen konnte.

Einige Arbeiten belegen, dass multiple Anastomosen mit einem erhöhten Rezidivrisiko verbunden sein sollen (1, 38, 77). Heimann und seine Mitarbeiter (77) sehen multiple Anastomosen als wichtigsten prognostischen Faktor für ein frühes postoperatives Rezidiv an. Dies soll zum einen auf einen aggressiveren Crohn-Verlauf in der Subgruppe der Patienten, die während einer Operation mehrere befallene Segmente reseziert bekommen müssen, zurückzuführen sein, zum anderen an der Anastomose an sich liegen, welche - wie bereits gezeigt - einen Prädilektionsort für ein Rezidiv darstellt. In diesem Zusammenhang wurde bereits auf Faktoren wie Fäkalfluss, Darmkontinuität oder Kontakt zum bakterienbesiedelten Kolon, welche einen möglichen Einfluss auf das Anastomosenrezidiv haben könnten, eingegangen. Unterschiedliche Anastomosenkonfigurationen könnten ebenfalls Einfluss auf den Transport des Darminhaltes nehmen und so veränderte, zu einem Rezidiv prädisponierende Bedingungen schaffen (194). Unterschiedliche Auswirkungen von verschiedenen Anastomosentypen auf das postoperative Rezidiv werden jedoch kontrovers diskutiert, wobei die meisten Arbeiten keinen Einfluss der Anastomose, weder hinsichtlich einer maschinellen oder handgenähten Anlage noch ihrer Konfiguration, auf das postoperative Rezidiv sehen (1, 38, 25, 27, 53, 144, 149, 170, 194). Zwei Untersuchungen konnten belegen, dass maschinell, mit einem Klammernahtgerät angelegte, funktionelle End-zu-End-Anastomosen niedrigere Rezidivraten als handgenähte End-zu-End-Anastomosen haben sollen (75, 237, 238). Hashemi et al. (75) geben an, dass die Ursache dafür wahrscheinlich in dem weiteren Radius der maschinellen Anastomose zu finden ist. Angaben von Bakkevold (14) zufolge soll eine ileokolische Ventilanastomose den fäkalen Rückfluss verhindern und mit signifikant niedrigeren Rezidivraten belastet sein.

Perioperativen Bluttransfusionen wurden, wegen der ihnen zugesprochenen immunsuppressiven Wirkung, in einigen Studien auf ihren protektiven Effekt hinsichtlich eines postoperativen Rezidivs der Morbus-Crohn-Patienten untersucht (207). Die in einigen Veröffentlichungen anfänglich gefundenen niedrigeren Rezidivraten nach perioperativer Bluttransfusion konnten durch die meisten nachfolgenden Untersuchungen nicht unterstützt werden (25, 40, 53, 77, 86, 170, 207, 227). Auch aufgrund möglicher Nebenwirkungen seien sie derzeit nicht zu empfehlen (227). Post (170) bekräftigt dies und fügt hinzu, dass bei Morbus-Crohn-Patienten die Indikationsstellung zur Bluttransfusion genauso streng wie bei allen anderen Patienten zu erfolgen hat.

Ergebnisse, ob eine präoperative totale parenterale Ernährung oder Elementardiät einen Einfluss auf das postoperative Auftreten von Crohn-Rezidiven hat, stehen noch weitestgehend aus. Griffiths et al. (70) konnten bei den Kindern ihrer Untersuchungsgruppe keinen Effekt feststellen. Ikeuchi et al. (91) konnten hingegen in einer japanischen Studie zeigen, dass eine präoperative Elementardiät mit signifikant niedrigeren chirurgischen Rezidivraten gekoppelt war.

Eine Vielzahl von Studien war bis heute daran interessiert, einen positiven Effekt einer postoperativen medikamentösen Therapie zur Verhinderung beziehungsweise Reduktion postoperativer Rezidive nachzuweisen. Positive Wirkungen wurden teilweise nachgewiesen, wirklich überzeugende Resultate stehen jedoch noch immer aus (1, 79, 85).

Ein Effekt von 5-Aminosalicylsäurepräparaten wird in der Literatur kontrovers gesehen. Sulfasalazin soll - wenn überhaupt - nur einen sehr moderaten, vor allem beim Frührezidiv feststellbaren, Benefit hinsichtlich der Senkung von postoperativen Rezidivraten bringen (1, 49, 85). Mesalazin wird in vielen Studien, zumindest tendenziell, ein rezidivsenkender Effekt bestätigt (1, 14, 28, 53, 85). Hierbei sollen mit einer frühzeitig begonnenen, hochdosierten Therapie die besten Resultate erzielt werden (25, 28).

Die Frage, ob beziehungsweise in welcher Höhe Azathioprin oder 6-Mercaptopurin eine rezidivsenkende Wirkung haben, ist nach derzeitiger Datenlage noch nicht ausreichend geklärt (1, 85, 100).

Für Metronidazol konnte in einigen kontrollierten Studien eine gewisse Effektivität hinsichtlich einer Rezidivreduktion, vor allem bei Crohn-Kolitis, gezeigt werden (44, 85, 93, 106, 179). Eine hochdosierte Therapie soll am erfolgversprechendsten sein und vor allem das Frührezidiv beeinflussen. Insgesamt sind die Ergebnisse aber noch lange nicht ausreichend geklärt (1).

Konventionelle Kortikosteroide werden wegen ihrer Nebenwirkungen und der nicht ausreichenden Effektivität einstimmig für eine medikamentöse Prophylaxe abgelehnt (1, 25, 42, 44, 50, 79, 85). Auch für neuere, topisch wirkende Kortikosteroide, wie das Budesonid, wird grösstenteils keine Empfehlung zur postoperativen Rezidivreduktion gegeben (25, 50, 125).

Diese Zusammenstellung der in der aktuellen Literatur diskutierten potentiellen Einflussfaktoren auf das postoperative Rezidiv zeigt, dass, obwohl das Phänomen des postoperativen Rezidivs schon seit Jahrzehnten bekannt ist, noch immer keine Eintracht betreffs die Rezidivhäufigkeit beeinflussender Risikofaktoren herrscht. Vielmehr werden die weitaus meisten möglichen Einflussgrössen kontrovers diskutiert – nach Chardavoyne et al. (31) deuten derartig gegensätzliche Ergebnisse zu einzelnen Faktoren grösstenteils auf keinen signifikanten Einfluss auf die Rezidivrate hin. Ein Grossteil der Gründe für solche Meinungsverschiedenheiten mag dabei methodischer Natur sein (182) und kann in drei Kategorien unterteilt werden:

- Verschiedene Definitionen:
 - Rezidiv
 - Länge der Nachuntersuchungsperiode
 - Einteilung der Erkrankungslokalisation
 - Inhomogenität von Diagnosen
- Verschiedene Operationsverfahren :
 - resektive / nichtresektive Operationsverfahren nicht getrennt
 - keine einheitlichen chirurgischen Techniken in Vergleichsgruppen
 - unterschiedliche Operationsstrategie
 - Grösse, Schwerpunkt und Versorgungsgrad des Referenzzentrums
- Verschiedene statistische Methoden:
 - kumulative Raten / rohe Rezidivraten
 - retrospektive / prospektive Studien
 - zu kleine Gruppengrössen
 - Beziehungen von Variablen untereinander:
 - uni- / multivariante Studien
 - keine Randomisierung
 - sehr heterogene Kollektive
 - vorselektierte Patientenkohorten

Insgesamt scheint die Crohn-Chirurgie somit zum jetzigen Zeitpunkt noch immer kaum eine Möglichkeit zur Reduktion des Rezidivrisikos unter den Morbus-Crohn-Patienten zu besitzen, da keine in eine solche Richtung weisenden klaren Daten zu irgendeinem äusseren, beeinflussbaren einzelnen Risikofaktor, vielleicht mit Ausnahme des Rauchens, vorliegen. Auch nach Speranza (204) sollten vielmehr multifaktorielle Aspekte unterstrichen werden, da Zusammenwirkungen verschiedener Faktoren wahrscheinlich deren Einfluss stärken.

Da sich aus Erkenntnissen zum postoperativen Rezidiv wichtige Rückschlüsse auf die Ätiologie und Pathogenese der primären Morbus-Crohn-Manifestation ableiten lassen, lohnt sich in der Zukunft auf alle Fälle weiterer Forschungsaufwand, um noch mehr Licht in dieses sich seit nunmehr mindestens 70 Jahren in Dunkelheit befindliche Crohn-Kapitel zu bringen. Denn nur auf dieser Grundlage können vielleicht in Zukunft neue, auf den zugrunde liegenden Prozess abzielende, kausale, möglicherweise kurative Therapieansätze entwickelt werden.

Da der sich aus der Natur des Morbus Crohn ergebende chirurgische Bedarf weiterhin hoch ist, die absolute Mehrheit der operierten Patienten, trotz der ausführlich geschilderten hohen postoperativen Rezidivraten, bestätigen, dass ihre gesundheitsbezogene Lebensqualität durch den Eingriff bis hin zur Rehabilitation langfristig verbessert wird (181, 208, 213), stellt die Chirurgie also immer noch einen äusserst wichtigen Bestandteil im interdisziplinären Gesamttherapiekonzept dar. Im Folgenden sollen, aus der Gesamtheit der in dieser Arbeit erbrachten Ergebnisse, die wichtigsten Eckdaten eines aktuellen, abdominal-chirurgischen Therapieschemas für Morbus-Crohn-Patienten kurz zusammengefasst werden:

- Da der Morbus Crohn, vor allem im Anfangsstadium, mit einer teilweise nur sehr subtilen Symptomatik einhergehen kann, sollte bei entsprechenden Symptomen **differentialdiagnostisch** auch immer hieran gedacht werden, denn immer noch kommt es immer wieder zu einer oftmals langen Verzögerung der Diagnose.
- Insgesamt sollte heutzutage das Konzept der **Frühoperation** verfolgt werden, da hierdurch, über eine Reduktion der prä- und postoperativen typischen Crohn-Komplikationen, Notfallsituationen vermieden und die Morbidität sowie die Mortalität der Morbus-Crohn-Patienten insgesamt entscheidend gesenkt werden können. Dies ist auch vor dem Hintergrund der immer wesentlicher werdenden wirtschaftlichen Aspekte für hieraus resultierende kürzere Krankenhausliegezeiten wichtig.
- Nicht unberücksichtigt sollen die modernen, medikamentösen und intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten des Morbus Crohn bleiben. Sie ermöglichen oftmals die Verschiebung notfallmässiger Eingriffe auf einen späteren Zeitpunkt – eine solche **elektive** Operation sollte - wenn möglich - angestrebt werden.
- Darmresektionen sollten in einer **sparsamen**, organerhaltenden Weise durchgeführt werden. Die „Kurativität“ der Operation bezieht sich heute auf eine Resektion befallener Darmabschnitte und aller Komplikationen, mit makroskopisch freien Rändern von höchstens 1 bis 2 cm. Ein radikaleres Vorgehen bringt keine Vorteile und ist nur mit einem gehäuften Auftreten von Kurzdarm-Syndromen behaftet. Man darf nie vergessen, dass ein Morbus Crohn, schon wegen des panenterischen Krankheitscharakters, auf chirurgischem Wege nicht heilbar ist.
- Das ausgesuchte Operationsverfahren und –ausmass sollte dabei genauestens auf die **individuellen** Bedürfnisse des Patienten hinsichtlich seines Befallsmusters und der angetroffenen spezifischen Crohn-Komplikationen abgestimmt sein.
- Auch ausgewählte Morbus-Crohn-Patienten sollten nach Möglichkeit von den Vorteilen der minimal-invasiven, **laparoskopischen** Chirurgie profitieren können.
- Das **postoperative Rezidiv** ist ein nicht hoch genug einschätzbares Problem im Rahmen des Crohn-Managements, und kann, je nach Definition und Beobachtungszeitraum, fast jeden Patienten betreffen. Derzeit scheint der Chirurgie fast keine Möglichkeit gegeben zu sein, das Auftreten eines postoperativen Rezidivs durch Manipulation äusserer Risikofaktoren in irgendeiner Weise zu beeinflussen. Aufgrund der derzeitigen Datenlage sollte der behandelnde Arzt jedoch darauf hinweisen, dass **Rauchen** zumindest ein zusätzlicher Risikofaktor zu sein scheint und seine Crohn-Patienten dazu ermutigen, mit dem Rauchen aufzuhören.

- Für eine klare Beeinflussung der primären Rezidivlokalisierung an der **Anastomose** durch Bevorzugung eines Anastomosentypen liegen keine eindeutigen Daten vor.
- Da das Reoperationsrisiko also weiterhin hoch und unbeeinflussbar scheint und ein nicht kleiner Teil der Patienten mehrfach operiert und auch reseziert werden muss, sollte dies immer, gerade bei nicht zwingenden, heutzutage teilweise gerechtfertigten Indikationen zum Beispiel zur Verbesserung der Lebensqualität bedacht werden und der **Nutzen** sorgfältig gegen die möglichen **Risiken** abgewogen werden.
- Neben der reinen Effektivität der Operationsverfahren sollte auch immer deren **psychosoziale Folgen** bedacht werden. Dies betrifft vor allem den Konflikt zwischen sinnvoller und möglicher Kontinenzresektion und Stomaanlage.
- Patienten, bei denen der Verdacht aufgrund einer hohen Krankheitsaktivität oder eines ausgedehnten Befallsmusters nahe liegt, dass sie an einer sehr **aggressiven Form** des Morbus Crohn leiden, sollte besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, da hier vielfach ein gehäufte chirurgischer Bedarf, höhere Komplikations- oder auch Rezidivraten beobachtet wurden.
- Die derzeitige Beweislage legt - wenn überhaupt - eine 3-monatige postoperative Metronidazol-Therapie mit 3-mal 400mg pro Tag oder, beziehungsweise zusätzlich, eine frühzeitig begonnene, kontinuierliche, hochdosierte postoperative Erhaltungstherapie mit Mesalazin nahe. Generell kann derzeit aber keine **medikamentöse Rezidivprophylaxe** als gesichert empfohlen werden – die Entscheidung obliegt dem behandelnden Arzt, der auf die Wünsche des Patienten und die vorliegende Situation individuell reagieren muss (114, 192, 218, 220).

Kapitel VI

Zusammenfassung

Der Morbus Crohn ist eine chronische, transmurale, in Schüben verlaufende entzündliche Darmerkrankung, welche praktisch jeden Anteil zwischen Mund und Anus befallen kann.

Die vorliegende Arbeit gibt einen breiten Einblick in den gesamten bisherigen Krankheitsverlauf von 77 Patienten, welche alle im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 im Klinikum Krefeld aufgrund ihres Morbus Crohn operiert werden mussten, wobei Akzente im Bereich des chirurgischen Managements und chirurgischer Probleme gesetzt wurden.

Die beobachteten Morbus-Crohn-Patienten zeigten insgesamt die bekannten, charakteristischen Krankheitsmerkmale. Sie befanden sich zum Manifestationszeitpunkt meist im jungen Erwachsenenalter, wobei das weibliche Geschlecht in der Regel bevorzugt wird. Die Patienten zeigten die typischen Crohn-Symptome wie krampfartige Bauchschmerzen oder Diarrhöen, welche häufig mit Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust einhergingen. Diese Symptomatik stellte sich bei vielen Patienten so uncharakteristisch dar, dass bis zur korrekten Diagnosestellung oftmals eine lange Zeit verging. Die Patienten zeigten im Crohn-Verlauf ein ausgedehntes Befallsmuster, was den panenterischen Krankheitscharakter unterstreicht. Im Verlauf der Krankheit traten die für den Morbus Crohn charakteristischen Komplikationen wie Darmstenosen, Darmperforationen, Fisteln, Abszesse oder intestinale Blutungen auf. Sie stellten den Hauptteil der Operationsindikationen für die im Laufe der Jahre meist mehrfach notwendig gewordenen chirurgischen Eingriffe. Viele Patienten mussten präoperativ mit Crohn-spezifischen Medikamenten behandelt werden. In der Patientengruppe kamen alle für einen Morbus Crohn typischen Operationsverfahren zur Anwendung, von der Abszessspaltung über Segmentresektionen bis hin zur Proktokolektomie. Insgesamt kam die Gruppe damit auf eine beachtliche Krankenhausliegedauer von 3174 Tagen. Nach den Operationen traten in 24,5 % der Fälle die für Crohn-Eingriffe bekannten Komplikationen auf.

Ein sehr grosser Anteil der Morbus-Crohn-Patienten muss sich früher oder später einer Darmresektion unterziehen. Auch für 89,61 % der untersuchten Kohorte traf dies zu. Die Neigung des Morbus Crohn, nach Resektion der befallenen Darmabschnitte wieder aufzutreten, ist eines der wichtigsten und zugleich frustrierendsten Kennzeichen der Krankheit, welches auch unter unseren Patienten sehr häufig angetroffen wurde. Es finden sich kumulative postoperative chirurgische Rezidivraten von 35,9 % nach 5 Jahren, 53,2 % nach 10 Jahren und sogar 75,9 % nach 20 Jahren.

Von 9 untersuchten Risikofaktoren zeigten nur die präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten und ein präoperativ reduzierter Ernährungszustand signifikant negative Auswirkungen auf das postoperative chirurgische Rezidiv; beim Faktor Rauchen konnte der heute akzeptierte negative Einfluss als Trend erkannt werden.

Aus den gesammelten Erkenntnissen dieser Arbeit und der breiten Basis der zugrunde liegenden Literatur wurde ein aktuelles abdominal-chirurgisches Therapieschema erarbeitet, was vor allem auf ein Konzept der sparsamen, rechtzeitigen chirurgischen Therapie abhebt, welche auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten ist und die derzeitige Datenlage zu Empfehlungen bezüglich eines postoperativen Rezidivs berücksichtigt.

Die vorliegende Arbeit verhilft zu einem besseren Verständnis des Morbus Crohn aus chirurgischer Sicht und ermöglicht über das vorgestellte Therapiekonzept eine patientengerechte Behandlung auf dem neusten Stand der Crohn-Forschung. Ziel muss es weiterhin sein, dieses Konzept in der Zukunft durch kausale, kurative Therapiemöglichkeiten zu ersetzen.

Kapitel VII

Literaturverzeichnis

1. Achkar-JP; Hanauer-SB; Medical therapy to reduce postoperative Crohn's disease recurrence. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 May; 95(5): 1139-46
2. Aeberhard-P; Berchtold-W; Riedtmann-HJ; Stadelmann-G; Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically treated Patients. *Dis-Colon-Rectum.* 1996 Jan; 39(1): 80-7
3. Alabaz-O; Iroatulam-AJ; Nessim-A; Weiss-EG; Noguerras-JJ; Wexner-SD; Comparison of laparoscopically assisted and conventional ileocolic resection for Crohn's disease. *Eur-J-Surg.* 2000 Mar; 166(3): 213-7
4. Allan-A; Andrews-H; Hilton-CJ; Keighley-MR; Allan-RN; Alexander-Williams-J; Segmental colonic resection is an appropriate operation for short skip lesions due to Crohn's disease in the colon. *World-J-Surg.* 1989 Sep-Oct; 13(5): 611-4; discussion 615-6
5. Andersson-H; Bosaeus-I; Fath-S; Hellberg-R; Hulten-L; Cholelithiasis and urolithiasis in Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol.* 1987 Mar; 22(2): 253-6
6. Andres-PG; Friedman-LS; Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol-Clin-North-Am.* 1999 Jun; 28(2): 225-81, vii
7. Andrews-HA; Lewis-P; Allan-RN; Mortality in Crohn's disease--a clinical analysis. *Q-J-Med.* 1989 May; 71(265): 399-405
8. Andrews-HA; Lewis-P; Allan-RN; Prognosis after surgery for colonic Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1989 Nov; 76(11): 1184-90
9. Annibali-R; Pietri-P; Fistulous complications of Crohn's disease. *Int-Surg.* 1992 Jan-Mar; 77(1): 19-27
10. Anseline-PF; Crohn's disease in the Hunter Valley region of Australia. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1995 Aug; 65(8): 564-9
11. Anseline-PF; Wlodarczyk-J; Murugasu-R; Presence of granulomas is associated with recurrence after surgery for Crohn's disease: experience of a surgical unit. *Br-J-Surg.* 1997 Jan; 84(1): 78-82
12. Arima-S; Yoshimura-S; Futami-K; Yao-T; The postoperative recurrence of Crohn's disease: an analysis of 37 patients with Crohn's disease who underwent endoscopy during initial surgery. *Surg-Today.* 1992; 22(4): 346-50
13. Aufses-AH Jr; The history of surgery for Crohn's disease at The Mount Sinai Hospital. *Mt-Sinai-J-Med.* 2000 May; 67(3): 198-203

14. Bakkevold-KE; Nipple valve anastomosis for preventing recurrence of Crohn disease in the neoterminal ileum after ileocolic resection. A prospective pilot study. *Scand-J-Gastroenterol.* 2000 Mar; 35(3): 293-9
15. Banerjee-AK; Peters-TJ; The history of Crohn's disease. *J-R-Coll-Physicians-Lond.* 1989 Apr; 23(2): 121-4
16. Bartels-M; Nagel-E; Pichlmayr-R; Early morphological changes in Crohn disease as further evidence for conservative resection indications. *Chirurg.* 1998 May; 69(5): 546-51
17. Beattie-RM; Therapy of Crohn's disease in childhood. *Paediatr-Drugs.* 2000 May-Jun; 2(3): 193-203
18. Becker-JM; Surgical therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol-Clin-North-Am.* 1999 Jun; 28(2): 371-90, viii-ix
19. Belaiche-J; Louis-E; D'Haens-G; Cabooter-M; Naegels-S; De-Vos-M; Fontaine-F; Schurmans-P; Baert-F; De-Reuck-M; Fiasse-R; Holvoet-J; Schmit-A; Van-Outryve-M; Acute lower gastrointestinal bleeding in Crohn's disease: characteristics of a unique series of 34 patients. Belgian IBD Research Group. *Am-J-Gastroenterol.* 1999 Aug; 94(8): 2177-81
20. Bernell-O; Lapidus-A; Hellers-G; Risk factors for surgery and postoperative recurrence in Crohn's disease. *Ann-Surg.* 2000 Jan; 231(1): 38-45
21. Bernstein-CN; Blanchard-JF; Rawsthorne-P; Wajda-A; Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am-J-Epidemiol.* 1999 May 15; 149(10): 916-24
22. Bernstein-CN; Blanchard-JF; The epidemiology of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1999 Jun; 116(6): 1503-4
23. Bjornsson-S; Johannsson-JH; Oddsson-E; Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980-89. A retrospective nationwide epidemiologic study. *Scand-J-Gastroenterol.* 1998 Jan; 33(1): 71-7
24. Bjornsson-S; Johannsson-JH; Inflammatory bowel disease in Iceland, 1990-1994: a prospective, nationwide, epidemiological study. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 2000 Jan; 12(1): 31-8
25. Borley-NR; Mortensen-NJ; Jewell-DP; Preventing postoperative recurrence of Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1997 Nov; 84(11): 1493-502
26. Breen-EM; Ashley-SW; Laparoscopic surgery for Crohn's disease?--a conditional yes. *Inflamm-Bowel-Dis.* 2000 Feb; 6(1): 43-5; discussion 46-7
27. Cameron-JL; Hamilton-SR; Coleman-J; Sitzmann-JV; Bayless-TM; Patterns of ileal recurrence in Crohn's disease. A prospective randomized study. *Ann-Surg.* 1992 May; 215(5): 546-51; discussion 551-2

28. Caprilli-R; Corrao-G; Taddei-G; Tonelli-F; Torchio-P; Viscido-A; Prognostic factors for postoperative recurrence of Crohn's disease. Gruppo Italiano per lo Studio del Colon e del Retto (GISC). *Dis-Colon-Rectum*. 1996 Mar; 39(3): 335-41
29. Casellas-F; Lopez-Vivancos-J; Badia-X; Vilaseca-J; Malagelada-JR; Impact of surgery for Crohn's disease on health-related quality of life. *Am-J-Gastroenterol*. 2000 Jan; 95(1): 177-82
30. Caspary-WF; Interdisciplinary guidelines: inflammatory bowel diseases--Crohn disease, ulcerative colitis. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd*. 1997; 114: 100-8
31. Chardavoyne-R; Flint-GW; Pollack-S; Wise-L; Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum*. 1986 Aug; 29(8): 495-502
32. Chevalier-JM; Jones-DJ; Ratelle-R; Frileux-P; Tiret-E; Parc-R; Colectomy and ileorectal anastomosis in patients with Crohn's disease. *Br-J-Surg*. 1994 Sep; 81(9): 1379-81
33. Coerper-S; Makowiec-F; Starlinger-M; Becker-HD; Surgery of Crohn disease in the course of time--a retrospective analysis of 1,044 operations. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd*. 1997; 114: 1128-31
34. Cooper-JC; Jones-D; Williams-NS; Outcome of colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn's disease. *Ann-R-Coll-Surg-Engl*. 1986 Sep; 68(5): 279-82
35. Corrao-G; Tragnone-A; Caprilli-R; Trallori-G; Papi-C; Andreoli-A; Di-Paolo-M; Riegler-G; Rigo-GP; Ferrau-O; Mansi-C; Ingrosso-M; Valpiani-D; Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int-J-Epidemiol*. 1998 Jun; 27(3): 397-404
36. Crohn-BB; Ginzburg-L; Oppenheimer-GD; Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 1984 Jan 6; 251(1): 73-9
37. Dalziel-TK; Thomas Kennedy Dalziel 1861-1924. Chronic interstitial enteritis. *Dis-Colon-Rectum*. 1989 Dec; 32(12): 1076-8
38. De-Jong-E; van-Dullemen-HM; Slors-JF; Dekkers-P; van-Deventer-SJ; Tytgat-GN; Correlation between early recurrence and reoperation after ileocolonic resection in Crohn's disease: a prospective study. *J-Am-Coll-Surg*. 1996 Jun; 182(6): 503-8
39. Delco-F; Sonnenberg-A; Commonalities in the time trends of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am-J-Gastroenterol*. 1999 Aug; 94(8): 2171-6
40. Del-Gaudio-A; Bragaglia-RB; Boschi-L; Del-Gaudio-GA; Fuzzi-N; Surgery in Crohn's disease: when, where and why the recurrences? *Hepatogastroenterology*. 1998 Jul-Aug; 45(22): 978-84

41. Del-Gaudio-A; Panettiere-P; Marchetti-L; Accorsi-D; Fuzzi-N; The impact of genetics on Crohn's disease. *Hepatogastroenterology*. 1999 Mar-Apr; 46(26): 784-9
42. Van-Deventer-SJ; Review article: targeting TNF alpha as a key cytokine in the inflammatory processes of Crohn's disease--the mechanisms of action of infliximab. *Aliment-Pharmacol-Ther*. 1999 Sep; 13 Suppl 4: 3-8; discussion 38
43. D'Haens-GR; Gasparaitis-AE; Hanauer-SB; Duration of recurrent ileitis after ileocolonic resection correlates with presurgical extent of Crohn's disease. *Gut*. 1995 May; 36(5): 715-7
44. D'Haens-GR; Rutgeerts-PJ; Postoperative recurrence of Crohn's disease: pathogenesis and prevention. *Acta-Gastroenterol-Belg*. 1994 Sep-Dec; 57(5-6): 311-3
45. D'Haens-GR; Geboes-K; Peeters-M; Baert-F; Penninckx-F; Rutgeerts-P; Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology*. 1998 Feb; 114(2): 262-7
46. Ecker-KW; Hulten-L; Surgical concepts in Crohn disease of the terminal ileum and colon. *Zentralbl-Chir*. 1998; 123(4): 331-7
47. Edwards-CM; George-BD; Jewell-DP; Warren-BF; Mortensen-NJ; Kettlewell-MG; Role of a defunctioning stoma in the management of large bowel Crohn's disease. *Br-J-Surg*. 2000 Aug; 87(8): 1063-6
48. Ellis-L; Calhoun-P; Kaiser-DL; Rudolf-LE; Hanks-JB; Postoperative recurrence in Crohn's disease. The effect of the initial length of bowel resection and operative procedure. *Ann-Surg*. 1984 Mar; 199(3): 340-7
49. Ewe-K; Malchow-H; Herfarth-C; Operative Radikalitat und Rezidivprophylaxe mit Azulfidine bei M. Crohn: Eine prospektive multizentrische Studie--Erste Ergebnisse. *Langenbecks-Arch-Chir*. 1984; 364: 427-30
50. Ewe-K; Bottger-T; Buhr-HJ; Ecker-KW; Otto-HF; Low-dose budesonide treatment for prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a multicentre randomized placebo-controlled trial. German Budesonide Study Group. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol*. 1999 Mar; 11(3): 277-82
51. Farthmann-EH; Mappes-HJ; Ruf-G; Surgical treatment strategies in chronic inflammation of the lower digestive tract. *Internist-Berl*. 1998 Oct; 39(10): 1041-7
52. Fazio-VW; Aufses-AH Jr; Evolution of surgery for Crohn's disease: a century of progress. *Dis-Colon-Rectum*. 1999 Aug; 42(8): 979-88
53. Fazio-VW; Marchetti-F; Recurrent Crohn's disease and resection margins: bigger is not better. *Adv-Surg*. 1999; 32: 135-68
54. Field-EA; Tyldesley-WR; Oral Crohn's disease revisited--a 10-year-review. *Br-J-Oral-Maxillofac-Surg*. 1989 Apr; 27(2): 114-23

55. Fielding-JF; Collins-PG; Lane-BE; Osborne-HD; Surgery for Crohn's disease in Ireland. *Dis-Colon-Rectum*. 1986 Apr; 29(4): 230-3
56. Folwaczny-C; Endres-S; Fish oil to prevent recurrence of Crohn disease? *Z-Gastroenterol*. 1997 Aug; 35(8): 651-3
57. Fonager-K; Sorensen-HT; Olsen-J; Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on the National Registry of Patients, 1981-1992. *Int-J-Epidemiol*. 1997 Oct; 26(5): 1003-8
58. Franchimont-D; Belaiche-J; Louis-E; Simon-S; GrandBastien-B; Gower-Rousseau-C; Fontaine-F; Delforge-M; Familial Crohn's disease: a study of 18 families. *Acta-Gastroenterol-Belg*. 1997 Apr-Jun; 60(2): 134-7
59. Frisch-M; Johansen-C; Anal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Br-J-Cancer*. 2000 Jul; 83(1): 89-90
60. Furst-H; Schildberg-FW Surgical treatment of inflammatory bowel diseases. *Radiologe*. 1998 Jan; 38(1): 8-14
61. Gasche-C; Scholmerich-J; Brynskov-J; D'Haens-G; Hanauer-SB; Irvine-EJ; Jewell-DP; Rachmilewitz-D; Sachar-DB; Sandborn-WJ; Sutherland-LR; A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm-Bowel-Dis*. 2000 Feb; 6(1): 8-15
62. Geoghegan-JG; Carton-E; O'Shea-AM; Astbury-K; Sheahan-K; O'Donoghue-DP; Hyland-JM; Crohn's colitis: the fate of the rectum. *Int-J-Colorectal-Dis*. 1998; 13(5-6): 256-9
63. Ginzburg-L; Leon Ginzburg 1899-1988. The road to regional enteritis. 1974. *Dis-Colon-Rectum*. 1992 Mar; 35(3): 273-6
64. Goldberg-PA; Wright-JP; Gerber-M; Claassen-R; Incidence of surgical resection for Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum*. 1993 Aug; 36(8): 736-9
65. Goligher-JC; The long-term results of excisional surgery for primary and recurrent Crohn's disease of the large intestine. *Dis-Colon-Rectum*. 1985 Jan; 28(1): 51-5
66. Grandbastien-B; Peeters-M; Franchimont-D; Gower-Rousseau-C; Speckel-D; Rutgeerts-P; Belaiche-J; Cortot-A; Vlietinck-R; Colombel-JF; Anticipation in familial Crohn's disease. *Gut*. 1998 Feb; 42(2): 170-4
67. Greenstein-AJ; Lachman-P; Sachar-DB; Springhorn-J; Heimann-T; Janowitz-HD; Aufses-AH Jr; Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut*. 1988 May; 29(5): 588-92
68. Greenstein-AJ; Contrasting attitudes in the evolution of surgery for treating ulcerative colitis and Crohn's disease. *N-Y-State-J-Med*. 1991 Jul; 91(7): 307-10

69. Greenway-SE; Buckmire-MA; Marroquin-C; Jadon-L; Rolandelli-RH; Clinical subtypes of Crohn's disease according to surgical outcome. *J-Gastrointest-Surg.* 1999 Mar-Apr; 3(2): 145-51
70. Griffiths-AM; Wesson-DE; Shandling-B; Corey-M; Sherman-PM; Factors influencing postoperative recurrence of Crohn's disease in childhood. *Gut.* 1991 May; 32(5): 491-5
71. Gulwani-Akolkar-B; Akolkar-PN; Lin-XY; Heresbach-D; Manji-R; Katz-S; Yang-SY; Silver-J; HLA class II alleles associated with susceptibility and resistance to Crohn's disease in the Jewish population. *Inflamm-Bowel-Dis.* 2000 May; 6(2): 71-6
72. Halme-LE; Results of surgical treatment of patients with Crohn's disease. *Ann-Chir-Gynaecol.* 1992; 81(3): 277-83
73. Hanauer-SB; Updating the approach to Crohn's disease. *Hosp-Pract-Off-Ed.* 1999 Aug 15; 34(8): 77-8, 81-3, 87-93; discussion 94
74. Handelsman-JC; Gottlieb-LM; Hamilton-SR; Crohn's disease as a contraindication to Kock pouch (continent ileostomy). *Dis-Colon-Rectum.* 1993 Sep; 36(9): 840-3
75. Hashemi-M; Novell-JR; Lewis-AA; Side-to-side stapled anastomosis may delay recurrence in Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum.* 1998 Oct; 41(10): 1293-6
76. Heen-LO; Nygaard-K; Bergan-A; Crohn's disease. Results of excisional surgery in 133 patients. *Scand-J-Gastroenterol.* 1984 Sep; 19(6): 747-54
77. Heimann-TM; Greenstein-AJ; Lewis-B; Kaufman-D; Heimann-DM; Aufses-AH Jr; Prediction of early symptomatic recurrence after intestinal resection in Crohn's disease. *Ann-Surg.* 1993 Sep; 218(3): 294-8; discussion 298-9
78. Heimann-TM; Greenstein-AJ; Lewis-B; Kaufman-D; Heimann-DM; Aufses-AH Jr; Comparison of primary and reoperative surgery in patients with Crohns disease. *Ann-Surg.* 1998 Apr; 227(4): 492-5
79. Hellers-G; Cortot-A; Jewell-D; Leijonmarck-CE; Lofberg-R; Malchow-H; Nilsson-LG; Pallone-F; Pena-S; Persson-T; Prantera-C; Rutgeerts-P; Oral budesonide for prevention of postsurgical recurrence in Crohn's disease. The IOIBD Budesonide Study Group. *Gastroenterology.* 1999 Feb; 116(2): 294-300
80. Hesterberg-R; Schmidt-WU; Muller-F; Roher-HD; Treatment of anovaginal fistulas with an anocutaneous flap in patients with Crohn's disease. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1993 Mar; 8(1): 51-4
81. Hildebrandt-U; Ecker-KW; Feifel-G; Minimally invasive surgery and Crohn disease. *Chirurg.* 1998 Sep; 69(9): 915-21
82. Hildebrandt-U; Schiedeck-T; Kreissler-Haag-D; Lindemann-W; Ecker-KW; Bruch-HP; Feifel-G; Laparoscopically assisted surgery in Crohn disease. *Zentralbl-Chir.* 1998; 123(4): 357-61

83. Hodgson-HJ; Pathogenesis of Crohn's disease. *Baillieres-Clin-Gastroenterol.* 1998 Mar; 12(1): 1-17
84. Hofer-B; Junginger-T; Changes in the clinical picture and surgical therapy of Crohn disease. 10 years experiences. *Chirurg.* 1998 Jul; 69(7): 747-52
85. van-Hogezand-RA; Bemelman-WA; Management of recurrent Crohn's disease. *Neth-J-Med.* 1998 Dec; 53(6): S32-8
86. Hollaar-GL; Gooszen-HG; Post-S; Williams-JG; Sutherland-LR; Perioperative blood transfusion does not prevent recurrence in Crohn's disease. A pooled analysis. *J-Clin-Gastroenterol.* 1995 Sep; 21(2): 134-8
87. Holzheimer-RG; Molloy-RG; Wittmann-DH; Postoperative complications predict recurrence of Crohn's disease. *Eur-J-Surg.* 1995 Feb; 161(2): 129-35
88. Hunter-JO; Nutritional factors in inflammatory bowel disease. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1998 Mar; 10(3): 235-7
89. Hurst-RD; Molinari-M; Chung-TP; Rubin-M; Michelassi-F; Prospective study of the features, indications, and surgical treatment in 513 consecutive patients affected by Crohn's disease. *Surgery.* 1997 Oct; 122(4): 661-7; discussion 667-8
90. Iida-M; Yao-T; Okada-M; Long-term follow-up study of Crohn's disease in Japan. The Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J-Gastroenterol.* 1995 Nov; 30 Suppl 8: 17-9
91. Ikeuchi-H; Kusunoki-M; Yanagi-H; Yamamura-T; Fukuda-Y; Shimoyama-T; Effects of elemental diet (ED) on surgical treatment in Crohn's disease. *Hepatogastroenterology.* 2000 Mar-Apr; 47(32): 390-2
92. Janowitz-HD; Burrill B. Crohn (1884-1983). *Mt-Sinai-J-Med.* 2000 Jan; 67(1): 12-3
93. Janowitz-HD; Croen-EC; Sachar-DB; The role of the fecal stream in Crohn's disease: an historical and analytic review. *Inflamm-Bowel-Dis.* 1998 Feb; 4(1): 29-39
94. Katz-S; Update in medical therapy in inflammatory bowel disease: a clinician's view. *Dig-Dis.* 1999; 17(3): 163-71
95. Keighley-MR; Allan-RN; Sanders-DS; Ileal pouch-anal anastomosis for Crohn's disease. *Gut.* 1999 Mar; 44(3): 440-1
96. Kim-NK; Senagore-AJ; Luchtefeld-MA; MacKeigan-JM; Mazier-WP; Belknap-K; Chen-SH; Long-term outcome after ileocecal resection for Crohn's disease. *Am-Surg.* 1997 Jul; 63(7): 627-33
97. Kirsner-JB; Historical aspects of inflammatory bowel disease. *J-Clin-Gastroenterol.* 1988 Jun; 10(3): 286-97

98. Klein-O; Colombel-JF; Lescut-D; Gambiez-L; Desreumaux-P; Quandalle-P; Cortot-A; Remaining small bowel endoscopic lesions at surgery have no influence on early anastomotic recurrences in Crohn's disease. *Am-J-Gastroenterol.* 1995 Nov; 90(11): 1949-52
99. Koveker-GB; Gaebel-G; Reichow-W; Loweg-C; Rezidivhaufigkeit nach Eingriffen wegen "perforierenden" und "nichtperforierenden" Komplikationen bei Morbus Crohn. *Helv-Chir-Acta.* 1989 Jun; 56(1-2): 19-22
100. Koop-I; Schreiber-S; Prevention of Crohn disease recurrence with azathioprine--for whom, how long? *Z-Gastroenterol.* 1997 Jan; 35(1): 47-8
101. Korelitz-BI; Immunosuppressive therapy of inflammatory bowel disease: a historical perspective. *Gastroenterologist.* 1995 Jun; 3(2): 141-52
102. Korzenik-JR; Dieckgraefe-BK; Is Crohn's disease an immunodeficiency? A hypothesis suggesting possible early events in the pathogenesis of Crohn's disease. *Dig-Dis-Sci.* 2000 Jun; 45(6): 1121-9
103. Kotanagi-H; Kramer-K; Fazio-VW; Petras-RE; Do microscopic abnormalities at resection margins correlate with increased anastomotic recurrence in Crohn's disease? Retrospective analysis of 100 cases. *Dis-Colon-Rectum.* 1991 Oct; 34(10): 909-16
104. Kroesen-AJ; Runkel-N; Buhr-HJ; Risk factors for postoperative course after resection for Crohn disease. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd.* 1998; 115: 991-3
105. Kroesen-AJ; Buhr-HJ; New aspects of surgical therapy of recurrent Crohn's disease. *Yonsei-Med-J.* 2000 Feb; 41(1): 1-7
106. Krupnick-AS; Morris-JB; The long-term results of resection and multiple resections in Crohn's disease. *Semin-Gastrointest-Dis.* 2000 Jan; 11(1): 41-51
107. Kusunoki-M; Ikeuchi-H; Yanagi-H; Shoji-Y; Yamamura-T; A comparison of stapled and hand-sewn anastomoses in Crohn's disease. *Dig-Surg.* 1998; 15(6): 679-82
108. Langholz-E; Munkholm-P; Krasilnikoff-PA; Binder-V; Inflammatory bowel diseases with onset in childhood. Clinical features, morbidity, and mortality in a regional cohort. *Scand-J-Gastroenterol.* 1997 Feb; 32(2): 139-47
109. Lapidus-A; Bernell-O; Hellers-G; Persson-PG; Lofberg-R; Incidence of Crohn's disease in Stockholm County 1955-1989. *Gut.* 1997 Oct; 41(4): 480-6
110. Lapidus-A; Bernell-O; Hellers-G; Lofberg-R; Clinical course of colorectal Crohn's disease: a 35-year follow-up study of 507 patients. *Gastroenterology.* 1998 Jun; 114(6): 1151-60
111. Lapidus-A; Bangstad-M; Astrom-M; Muhrbeck-O; The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am-J-Gastroenterol.* 1999 May; 94(5): 1261-6

112. Latour-P; Louis-E; Belaiche-J; Incidence of inflammatory bowel disease in the area of Liege: a 3 years prospective study (1993-1996). *Acta-Gastroenterol-Belg.* 1998 Oct-Dec; 61(4): 410-3
113. Lautenbach-E; Berlin-JA; Lichtenstein-GR; Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1998 Aug; 115(2): 259-67
114. Leiper-K; London-I; Rhodes-JM; Adjuvant post-operative therapy. *Baillieres-Clin-Gastroenterol.* 1998 Mar; 12(1): 179-99
115. Letamendia-A; Burusco-Paternain-MJ; Borda-Celaya-F; Pueyo-Royo-A; Martinez-Echeverria-A; Jimenez-Perez-FJ; Epidemiological aspects of inflammatory bowel disease in the Pamplona area. *Rev-Esp-Enferm-Dig.* 1999 Nov; 91(11): 769-76
116. Levine-J; Where was Crohn's colitis in 1932? *J-Clin-Gastroenterol.* 1989 Apr; 11(2): 187-92
117. Linares-de-la-Cal-JA; Canton-C; Pajares-JM; Mate-Jimenez-J; Inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1997 Nov; 9(11): 1129
118. Lind-E; Fausa-O; Gjone-E; Mogensen-SB; Crohn's disease. Treatment and outcome. *Scand-J-Gastroenterol.* 1985 Oct; 20(8): 1014-8
119. Lindberg-E; Lindquist-B; Holmquist-L; Hildebrand-H; Inflammatory bowel disease in children and adolescents in Sweden, 1984-1995. *J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr.* 2000 Mar; 30(3): 259-64
120. Lindemann-W; Honig-A; Feifel-G; Ecker-KW; Surgical treatment of Crohn disease based on the inflammatory pattern. *Zentralbl-Chir.* 1998; 123(4): 344-51
121. Lindhagen-T; Ekelund-G; Leandoer-L; Hildell-J; Lindstrom-C; Wenckert-A; Crohn's disease in a defined population course and results of surgical treatment. I. Small bowel disease. *Acta-Chir-Scand.* 1983; 149(4): 407-13
122. Lindhagen-T; Ekelund-G; Leandoer-L; Hildell-J; Lindstrom-C; Wenckert-A; Crohn's disease in a defined population course and results of surgical treatment. Part II. Large bowel disease. *Acta-Chir-Scand.* 1983; 149(4): 415-21
123. Lindhagen-T; Ekelund-G; Leandoer-L; Hildell-J; Lindstrom-C; Wenckert-A; Pre- and post-operative complications in Crohn's disease with special reference to duration of preoperative disease history. *Scand-J-Gastroenterol.* 1984 Mar; 19(2): 194-203
124. Lindor-KD; Fleming-CR; Ilstrup-DM; Preoperative nutritional status and other factors that influence surgical outcome in patients with Crohn's disease. *Mayo-Clin-Proc.* 1985 Jun; 60(6): 393-6
125. Lochs-H; Mayer-M; Fleig-WE; Mortensen-PB; Bauer-P; Genser-D; Petritsch-W; Raithel-M; Hoffmann-R; Gross-V; Plauth-M; Staun-M; Nesje-LB; Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalamine: European Cooperative Crohn's Disease Study VI. *Gastroenterology.* 2000 Feb; 118(2): 264-73

126. Loftus-EV Jr; Silverstein-MD; Sandborn-WJ; Tremaine-WJ; Harmsen-WS; Zinsmeister-AR; Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993: incidence, prevalence, and survival. *Gastroenterology*. 1998 Jun; 114(6): 1161-8
127. Logan-RF; Smoking, use of oral contraceptives, and medical induction of remission were risk factors for relapse in Crohn's disease. *Gut*. 1999 Mar; 44(3): 311-2
128. Logan-RF; Inflammatory bowel disease incidence: up, down or unchanged? *Gut*. 1998 Mar; 42(3): 309-11
129. Longo-WE; Oakley-JR; Lavery-IC; Church-JM; Fazio-VW; Outcome of ileorectal anastomosis for Crohn's colitis. *Dis-Colon-Rectum*. 1992 Nov; 35(11): 1066-71
130. Lorenz-D; Thiele-H; Reiter-J; Massive Blutung beim Morbus Crohn--eine seltene Komplikation. *Zentralbl-Chir*. 1987; 112(6): 373-8
131. Lorenz-D; Lorenz-U; Hagmuller-E; Saeger-HD; Morbus Crohn: Resektionstherapie im Verlauf von zwei Jahrzehnten. *Zentralbl-Chir*. 1993; 118(3): 127-33; discussion 133-4
132. Ma-Y; Ohmen-JD; Li-Z; Bentley-LG; McElree-C; Pressman-S; Targan-SR; Fischel-Ghodsian-N; Rotter-JI; Yang-H; A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm-Bowel-Dis*. 1999 Nov; 5(4): 271-8
133. Makowiec-F; Koveker-G; Weber-P; Jenss-H; Starlinger-M; Morbus Crohn: Krankheitsaktivitat und Rezidiv nach Operation. *Dtsch-Med-Wochenschr*. 1990 Nov 2; 115(44): 1659-64
134. Makowiec-F; Jehle-EC; Koveker-G; Becker-HD; Starlinger-M; Intestinal stenosis and perforating complications in Crohn's disease. *Int-J-Colorectal-Dis*. 1993 Dec; 8(4): 197-200
135. Makowiec-F; Starlinger-M; Gastroduodenal involvement and circumscribed intestinal stricture in Crohn disease. *Zentralbl-Chir*. 1998; 123(4): 338-43
136. Makowiec-F; Paczulla-D; Schmidtke-C; Starlinger-M; Long-term follow-up after resectional surgery in patients with Crohn's disease involving the colon. *Z-Gastroenterol*. 1998 Aug; 36(8): 619-24
137. Makowiec-F; Schmidtke-C; Paczulla-D; Lamberts-R; Becker-HD; Starlinger-M; Progression and prognosis of Crohn's colitis. *Z-Gastroenterol*. 1997 Jan; 35(1): 7-14
138. Malchow-H; Weidmann-B; Uhrberg-G; Vestweber-KH; Troidl-H; Das postoperative Rezidiv bei Morbus Crohn. *Z-Gastroenterol-Verh*. 1991 Mar; 26: 96-7
139. Mamula-P; Baldassano-RN; Postsurgical recurrences in Crohn's disease: why, when and how to prevent them. *J-Pediatr-Gastroenterol-Nutr*. 2000 May; 30(5): 557-9
140. Mappes-HJ; Ruf-G; Baumgartner-U; Farthmann-EH; Darmerhaltende Chirurgie bei M. Crohn--Ergebnisse der limitierten Resektion und Strikturenplastik. *Helv-Chir-Acta*. 1994 Jul; 60(5): 717-21

141. Martini-GA; History of chronic inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn disease). *Internist-Berl.* 1991 Sep; 32(9): 505-10
142. McDonald-PJ; Fazio-VW; Farmer-RG; Jagelman-DG; Lavery-IC; Ruderman-WB; Easley-KA; Harper-PH; Perforating and nonperforating Crohn's disease. An unpredictable guide to recurrence after surgery. *Dis-Colon-Rectum.* 1989 Feb; 32(2): 117-20
143. Mellekjaer-L; Johansen-C; Gridley-G; Linet-MS; Kjaer-SK; Olsen-JH; Crohn's disease and cancer risk (Denmark). *Cancer-Causes-Control.* 2000 Feb; 11(2): 145-50
144. Michelassi-F; Balestracci-T; Chappell-R; Block-GE; Primary and recurrent Crohn's disease. Experience with 1379 patients. *Ann-Surg.* 1991 Sep; 214(3): 230-8; discussion 238-40
145. Michelassi-F; Hurst-RD; Melis-M; Rubin-M; Cohen-R; Gasparitis-A; Hanauer-SB; Hart-J; Side-to-side isoperistaltic strictureplasty in extensive Crohn's disease: a prospective longitudinal study. *Ann-Surg.* 2000 Sep; 232(3): 401-8
146. Mihailo-A; Crohn's disease epidemiology at the turn of the century-solving the puzzle. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jan; 95(1): 321-3
147. Mihailo-A; Socioeconomics of Crohn's disease: a review of epidemiology and an etiological hypothesis. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jan; 95(1): 324-6
148. Montgomery-SM; Pounder-RE; Wakefield-AJ; Infant mortality and the incidence of inflammatory bowel disease. *Lancet.* 1997 Feb 15; 349(9050): 472-3
149. Moskovitz-D; McLeod-RS; Greenberg-GR; Cohen-Z; Operative and environmental risk factors for recurrence of Crohn's disease. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1999 Nov; 14(4-5): 224-6
150. Moum-B; Ekbohm-A; Vatn-MH; Aadland-E; Sauar-J; Lygren-I; Schulz-T; Stray-N; Fausa-O; Clinical course during the 1st year after diagnosis in ulcerative colitis and Crohn's disease. Results of a large, prospective population-based study in southeastern Norway, 1990-93. *Scand-J-Gastroenterol.* 1997 Oct; 32(10): 1005-12
151. Munkholm-P; Langholz-E; Davidsen-M; Binder-V; Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1993 Dec; 105(6): 1716-23
152. Neurath-MF; Schurmann-G; Immunopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Chirurg.* 2000 Jan; 71(1): 30-40
153. Nightingale-JM; Lennard-Jones-JE; Adult patients with a short bowel due to Crohn's disease often start with a short normal bowel. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1995 Oct; 7(10): 989-91

154. Nissan-A; Zamir-O; Spira-RM; Seror-D; Alweiss-T; Beglaibter-N; Eliakim-R; Rachmilewitz-D; Freund-HR; A more liberal approach to the surgical treatment of Crohn's disease. *Am-J-Surg.* 1997 Sep; 174(3): 339-41
155. Niv-Y; Abuksis-G; Fraser-GM; Epidemiology of Crohn's disease in Israel: a survey of Israeli kibbutz settlements. *Am-J-Gastroenterol.* 1999 Oct; 94(10): 2961-5
156. Nordgren-SR; Fasth-SB; Oresland-TO; Hulten-LA; Long-term follow-up in Crohn's disease. Mortality, morbidity, and functional status. *Scand-J-Gastroenterol.* 1994 Dec; 29(12): 1122-8
157. Norris-B; Solomon-MJ; Eyers-AA; West-RH; Glenn-DC; Morgan-BP; Abdominal surgery in the older Crohn's population. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1999 Mar; 69(3): 199-204
158. Nwokolo-CU; Tan-WC; Andrews-HA; Allan-RN; Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut.* 1994 Feb; 35(2): 220-3
159. Okada-M; Sakurai-T; Yao-T; Iida-M; Okabe-N; Maeda-K; Matsui-T; Fuchigami-T; Yoshinaga-K; Imamura-K; Clinical course and long-term prognosis of Crohn's disease in Japan. *J-Gastroenterol.* 1994 Aug; 29(4): 406-14
160. Olaison-G; Sjodahl-R; Operations for Crohn's colitis: limited resection and preservation of anorectal function. *Eur-J-Surg.* 1998 Dec; 164(12): 917-25
161. Panis-Y; Is there a place for ileal pouch-anal anastomosis in patients with Crohn's colitis? *Neth-J-Med.* 1998 Dec; 53(6): S47-51
162. Pardi-DS; Tremaine-WJ; Sandborn-WJ; Loftus-EV Jr; Poland-GA; Harmsen-WS; Early measles virus infection is associated with the development of inflammatory bowel disease. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Jun; 95(6): 1480-5
163. Platell-C; Mackay-J; Collopy-B; Fink-R; Ryan-P; Woods-R; Crohn's disease: a colon and rectal department experience. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1995 Aug; 65(8): 570-5
164. Poggioli-G; Stocchi-L; Laureti-S; Selleri-S; Marra-C; Magalotti-C; Cavallari-A; Conservative surgical management of terminal ileitis: side-to-side enterocolic anastomosis. *Dis-Colon-Rectum.* 1997 Feb; 40(2): 234-7; discussion 238-9
165. Post-S; Betzler-M; von-Ditfurth-B; Schurmann-G; Kuppers-P; Herfarth-C; Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann-Surg.* 1991 Jan; 213(1): 37-42
166. Post-S; Schurmann-G; Herfarth-C; Das Enterostoma bei Morbus Crohn. *Chirurg.* 1991 Apr; 62(4): 306-13
167. Post-S; Kunhardt-M; Herfarth-C; Subjektive Einschätzung von Lebensqualität, Schmerzen und Operationserfolg nach Laparotomien wegen Morbus Crohn. *Chirurg.* 1995 Aug; 66(8): 800-6
168. Post-S; Herfarth-C; Schumacher-H; Golling-M; Schurmann-G; Timmermanns-G; Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1995 Dec; 82(12): 1629-33

169. Post-S; Herfarth-C; Bohm-E; Timmermanns-G; Schumacher-H; Schurmann-G; Golling-M; The impact of disease pattern, surgical management, and individual surgeons on the risk for relaparotomy for recurrent Crohn's disease. *Ann-Surg.* 1996 Mar; 223(3): 253-60
170. Post-S; New data on recurrence rate of Crohn disease. *Chirurg.* 1998 Sep; 69(9): 903-7
171. Prabhakar-LP; Laramée-C; Nelson-H; Dozois-RR; Avoiding a stoma: role for segmental or abdominal colectomy in Crohn's colitis. *Dis-Colon-Rectum.* 1997 Jan; 40(1): 71-8
172. Reif-S; Lavy-A; Keter-D; Fich-A; Eliakim-R; Halak-A; Broide-E; Niv-Y; Ron-Y; Patz-J; Odes-S; Villa-Y; Gilat-T; Lack of association between smoking and Crohn's disease but the usual association with ulcerative colitis in Jewish patients in Israel: a multicenter study. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Feb; 95(2): 474-8
173. Rieger-N; Collopy-B; Fink-R; Mackay-J; Woods-R; Keck-J; Total colectomy for Crohn's disease. *Aust-N-Z-J-Surg.* 1999 Jan; 69(1): 28-30
174. Russel-MG; Dorant-E; Volovics-A; Brummer-RJ; Pop-P; Muris-JW; Bos-LP; Limonard-CB; Stockbrugger-RW; High incidence of inflammatory bowel disease in The Netherlands: results of a prospective study. The South Limburg IBD Study Group. *Dis-Colon-Rectum.* 1998 Jan; 41(1): 33-40
175. Russel-MG; Volovics-A; Schoon-EJ; van-Wijlick-EH; Logan-RF; Shivananda-S; Stockbrugger-RW; Inflammatory bowel disease: is there any relation between smoking status and disease presentation? European Collaborative IBD Study Group. *Inflamm-Bowel-Dis.* 1998 Aug; 4(3): 182-6
176. Russel-MG; Engels-LG; Muris-JW; Limonard-CB; Volovics-A; Brummer-RJ; Stockbrugger-RW; Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1998 Mar; 10(3): 243-9
177. Rutgeerts-P; Geboes-K; Vantrappen-G; Kerremans-R; Coenegrachts-JL; Coremans-G; Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut.* 1984 Jun; 25(6): 665-72
178. Rutgeerts-P; Geboes-K; Vantrappen-G; Beyls-J; Kerremans-R; Hiele-M; Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1990 Oct; 99(4): 956-63
179. Rutgeerts-P; Hiele-M; Geboes-K; Peeters-M; Penninckx-F; Aerts-R; Kerremans-R; Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology.* 1995 Jun; 108(6): 1617-21
180. Ru-yu-D; Li-SD; Huang-CT; Guo-QX; Shi-WM; Long-term results in surgical treatment of Crohn's disease. *Chin-Med-J-Engl.* 1984 May; 97(5): 317-21

181. Sachar-DB; The problem of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Med-Clin-North-Am.* 1990 Jan; 74(1): 183-8
182. Sachar-DB; Patterns of postoperative recurrence in Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol-Suppl.* 1990; 172: 35-8
183. Sahmoud-T; Hoctin-Boes-G; Modigliani-R; Bitoun-A; Colombel-JF; Soule-JC; Identifying patients with a high risk of relapse in quiescent Crohn's disease. The GETAID Group. The Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. *Gut.* 1995 Dec; 37(6): 811-8
184. Saint-Marc-O; Tiret-E; Vaillant-JC; Frileux-P; Parc-R; Surgical management of internal fistulas in Crohn's disease. *J-Am-Coll-Surg.* 1996 Aug; 183(2): 97-100
185. Salky-B; Is laparoscopic surgery for most, a few, or no patients with Crohn's disease? *Inflamm-Bowel-Dis.* 2000 Feb; 6(1): 40-2
186. Sampietro-GM; Cristaldi-M; Porretta-T; Montecamozzo-G; Danelli-P; Taschieri-AM; Early perioperative results and surgical recurrence after strictureplasty and miniresection for complicated Crohn's disease. *Dig-Surg.* 2000; 17(3): 261-7
187. Sartor-RB; Postoperative recurrence of Crohn's disease: the enemy is within the fecal stream. *Gastroenterology.* 1998 Feb; 114(2): 398-400
188. Sayfan-J; Wilson-DA; Allan-A; Andrews-H; Alexander-Williams-J; Recurrence after strictureplasty or resection for Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1989 Apr; 76(4): 335-8
189. Scammell-B; Ambrose-NS; Alexander-Williams-J; Allan-RN; Keighley-MR; Recurrent small bowel Crohn's disease is more frequent after subtotal colectomy and ileorectal anastomosis than proctocolectomy. *Dis-Colon-Rectum.* 1985 Nov; 28(11): 770-1
190. Schmidt-WU; Muller-FP; Wolmershauser-A; Hesterberg-R; Roher-HD; Verreet-PR; Therapy planning and surgical indications for Crohn-associated anal fistulas. *Langenbecks-Arch-Chir-Suppl-Kongressbd.* 1998; 115: 998-1001
191. Schober-E; Turetschek-K; Mostbeck-G; Radiologic evaluation of Crohn disease. *Radiologe.* 1998 Jan; 38(1): 15-22
192. Scholmerich-J; Prevention of Crohn disease recurrence. *Chirurg.* 1998 Sep; 69(9): 908-14
193. Scott-AD; Uff-C; Phillips-RK; Suppression of macrophage function by suture materials and anastomotic recurrence of Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1993 Mar; 80(3): 387-91
194. Scott-NA; Sue-Ling-HM; Hughes-LE; Anastomotic configuration does not affect recurrence of Crohn's disease after ileocolonic resection. *Int-J-Colorectal-Dis.* 1995; 10(2): 67-9

195. Sedgwick-DM; Barton-JR; Hamer-Hodges-DW; Nixon-SJ; Ferguson-A; Population-based study of surgery in juvenile onset Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 1991 Feb; 78(2): 171-5
196. Segal-HL; Chessin-LN; Schenk-EA; Etiology of granulomatous disease of the gut (Crohn's disease). *J-Clin-Gastroenterol.* 1981 Dec; 3(4): 321-5
197. Shivananda-S; Hordijk-ML; Pena-AS; Mayberry-JF; Crohn's disease: risk of recurrence and reoperation in a defined population. *Gut.* 1989 Jul; 30(7): 990-5
198. Sigel-JE; Petras-RE; Lashner-BA; Fazio-VW; Goldblum-JR; Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am-J-Surg-Pathol.* 1999 Jun; 23(6): 651-5
199. Simi-M; Leardi-S; Minervini-S; Pietroletti-R; Schietroma-M; Speranza-V; Early complications after surgery for Crohn's disease. *Neth-J-Surg.* 1990 Aug; 42(4): 105-9
200. Smith-MS; Wakefield-AJ; Crohn's disease: ancient and modern. *Postgrad-Med-J.* 1994 Mar; 70(821): 149-53
201. Spanish Epidemiological and Economic Study Group on Crohn's disease. Epidemiological and clinical features of Spanish patients with Crohn's disease. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1999 Oct; 11(10): 1121-7
202. Speranza-V; Simi-M; Leardi-S; Prantera-C; Indications, strategy and results of surgical management in 141 cases of Crohn's disease. *Ital-J-Surg-Sci.* 1983; 13(1): 5-12
203. Speranza-V; Simi-M; Leardi-S; Del-Papa-M; Recurrence of Crohn's disease after resection. Are there any risk factors? *J-Clin-Gastroenterol.* 1986 Dec; 8(6): 640-6
204. Speranza-V; Risikofaktoren des Morbus-Crohn-Rezidivs nach Darmresktion. *Chirurg.* 1995 Aug; 66(8): 751-6
205. Steegmuller-KW; Schafer-W; Lang-E; von-Flotow-P; Junginger-T; Perioperatives Risiko der chirurgischen Therapie des Morbus Crohn. *Chirurg.* 1992 Jan; 63(1): 39-43
206. Straus-WL; Eisen-GM; Sandler-RS; Murray-SC; Sessions-JT; Crohn's disease: does race matter? The Mid-Atlantic Crohn's Disease Study Group. *Am-J-Gastroenterol.* 2000 Feb; 95(2): 479-83
207. Strong-SA; Prognostic parameters of Crohn's disease recurrence. *Baillieres-Clin-Gastroenterol.* 1998 Mar; 12(1): 167-77
208. Thirlby-RC; Land-JC; Fenster-LF; Lonborg-R; Effect of surgery on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Arch-Surg.* 1998 Aug; 133(8): 826-32
209. Thomas-GA; Rhodes-J; Green-JT; Richardson-C; Role of smoking in inflammatory bowel disease: implications for therapy. *Postgrad-Med-J.* 2000 May; 76(895): 273-9

210. Thompson-NP; Montgomery-SM; Wadsworth-ME; Pounder-RE; Wakefield-AJ; Early determinants of inflammatory bowel disease: use of two national longitudinal birth cohorts. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 2000 Jan; 12(1): 25-30
211. Thompson-NP; Fleming-DM; Charlton-J; Pounder-RE; Wakefield-AJ; Patients consulting with Crohn's disease in primary care in England and Wales. *Eur-J-Gastroenterol-Hepatol.* 1998 Dec; 10(12): 1007-12
212. Tichansky-D; Cagir-B; Yoo-E; Marcus-SM; Fry-RD; Strictureplasty for Crohn's disease: meta-analysis. *Dis-Colon-Rectum.* 2000 Jul; 43(7): 911-9
213. Tillinger-W; Mittermaier-C; Lochs-H; Moser-G; Health-related quality of life in patients with Crohn's disease: influence of surgical operation--a prospective trial. *Dig-Dis-Sci.* 1999 May; 44(5): 932-8
214. Timmer-A; Breuer-Katschinski-B; Goebell-H; Time trends in the incidence and disease location of Crohn's disease 1980-1995: a prospective analysis in an urban population in Germany. *Inflamm-Bowel-Dis.* 1999 May; 5(2): 79-84
215. Tonelli-F; Ficari-F; Strictureplasty in Crohn's disease: surgical option. *Dis-Colon-Rectum.* 2000 Jul; 43(7): 920-6
216. Valiulis-A; Currie-DJ; A surgical experience with Crohn's disease. *Surg-Gynecol-Obstet.* 1987 Jan; 164(1): 27-32
217. Vantrappen-G; Rutgeerts-P; Recurrence of Crohn's lesions in the neoterminal ileum after ileal resection and ileocolonic anastomosis. *Verh-K-Acad-Geneeskd-Belg.* 1990; 52(5): 373-82; discussion 383-5
218. Vermeire-S; Rutgeerts-P; Drug prevention of Crohn disease recurrence in the neoterminal ileum after ileocolic resection. *Zentralbl-Chir.* 1998; 123(4): 352-6
219. Voeller-G; Britt-L; Surgical management of perforated Crohn's disease. *Am-Surg.* 1990 Feb; 56(2): 100-3
220. Volk-Zeiher-BA; Blum-HE; Therapy of Crohn disease in internal medicine: postoperative recurrence and fistulas. *Schweiz-Rundsch-Med-Prax.* 1998 Nov 26; 87(48): 1657-60
221. Wagtmans-MJ; Verspaget-HW; Lamers-CB; van-Hogezand-RA; Clinical aspects of Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract: a comparison with distal Crohn's disease. *Am-J-Gastroenterol.* 1997 Sep; 92(9): 1467-71
222. Wagtmans-MJ; Verspaget-HW; Lamers-CB; van-Hogezand-RA; Crohn's disease in the elderly: a comparison with young adults. *J-Clin-Gastroenterol.* 1998 Sep; 27(2): 129-33
223. Wall-GC; Heyneman-C; Pfanner-TP; Medical options for treating Crohn's disease in adults: focus on antitumor necrosis factor-alpha chimeric monoclonal antibody. *Pharmacotherapy.* 1999 Oct; 19(10): 1138-52

224. Wettergren-A; Christiansen-J; Risk of recurrence and reoperation after resection for ileocolic Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol.* 1991 Dec; 26(12): 1319-22
225. Whelan-G; Farmer-RG; Fazio-VW; Goormastic-M; Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology.* 1985 Jun; 88(6): 1826-33
226. Williams-JG; Wong-WD; Rothenberger-DA; Goldberg-SM; Recurrence of Crohn's disease after resection. *Br-J-Surg.* 1991 Jan; 78(1): 10-9
227. Wolff-BG; Factors determining recurrence following surgery for Crohn's disease. *World-J-Surg.* 1998 Apr; 22(4): 364-9
228. Yamamoto-T; Keighley-MR; Smoking and disease recurrence after operation for Crohn's disease. *Br-J-Surg.* 2000 Apr; 87(4): 398-404
229. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; An audit of gastroduodenal Crohn disease: clinicopathologic features and management. *Scand-J-Gastroenterol.* 1999 Oct; 34(10): 1019-24
230. Yamamoto-T; Keighley-MR; Proctocolectomy is associated with a higher complication rate but carries a lower recurrence rate than total colectomy and ileorectal anastomosis in Crohn colitis. *Scand-J-Gastroenterol.* 1999 Dec; 34(12): 1212-5
231. Yamamoto-T; Bain-IM; Allan-RN; Keighley-MR; An audit of strictureplasty for small-bowel Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum.* 1999 Jun; 42(6): 797-803
232. Yamamoto-T; Keighley-MR; Long-term results of strictureplasty for ileocolonic anastomotic recurrence in Crohn's disease. *J-Gastrointest-Surg.* 1999 Sep-Oct; 3(5): 555-60
233. Yamamoto-T; Keighley-MR; Long-term results of strictureplasty without synchronous resection for jejunoileal Crohn's disease. *Scand-J-Gastroenterol.* 1999 Feb; 34(2): 180-4
234. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-RB; Audit of single-stage proctocolectomy for Crohn's disease: postoperative complications and recurrence. *Dis-Colon-Rectum.* 2000 Feb; 43(2): 249-56
235. Yamamoto-T; Keighley-MR; Fate of the rectum and ileal recurrence rates after total colectomy for Crohn's disease. *World-J-Surg.* 2000 Jan; 24(1): 125-9
236. Yamamoto-T; Keighley-MR; Long-term outcome of total colectomy and ileostomy for Crohn disease. *Scand-J-Gastroenterol.* 1999 Mar; 34(3): 280-6
237. Yamamoto-T; Bain-IM; Mylonakis-E; Allan-RN; Keighley-MR; Stapled functional end-to-end anastomosis versus sutured end-to-end anastomosis after ileocolonic resection in Crohn disease. *Scand-J-Gastroenterol.* 1999 Jul; 34(7): 708-13

238. Yamamoto-T; Keighley-MR; Stapled functional end-to-end anastomosis in Crohn's disease. *Surg-Today*. 1999; 29(7): 679-81
239. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; Perforating ileocecal Crohn's disease does not carry a high risk of recurrence but usually re-presents as perforating disease. *Dis-Colon-Rectum*. 1999 Apr; 42(4): 519-24
240. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; Strategy for surgical management of ileocolonic anastomotic recurrence in Crohn's disease. *World-J-Surg*. 1999 Oct; 23(10): 1055-60; discussion 1060-1
241. Yamamoto-T; Keighley-MR; Factors affecting the incidence of postoperative septic complications and recurrence after stricturoplasty for jejunoileal Crohn's disease. *Am-J-Surg*. 1999 Sep; 178(3): 240-5
242. Yamamoto-T; Allan-RN; Keighley-MR; Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis-Colon-Rectum*. 2000 Aug; 43(8): 1141-5
243. Yoshida-EM; The Crohn's Disease Activity Index, its derivatives and the Inflammatory Bowel Disease Questionnaire: a review of instruments to assess Crohn's disease. *Can-J-Gastroenterol*. 1999 Jan-Feb; 13(1): 65-73

Kapitel VIII

Anhang

Klinikum Krefeld • Lutherplatz 40 • 47805 Krefeld

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. P. R. Verreet

Ltd. OA Dr. med. W.-U. Schmidt

☎: ++ 49 / 2151 / 32-2669

FAX: ++ 49 / 2151 / 32-2660

e-mail: wu.schmidt@klinikum-krefeld.de

Ihr Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unser Zeichen

Datum:

OA Schmidt

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Im Rahmen einer Studie zum postoperativen Befinden von Patienten, die im Zusammenhang mit Ihrer Grunderkrankung (Morbus Crohn) operationspflichtig wurden, führen wir in Zusammenarbeit mit dem Klinikum Krefeld eine Patientenbefragung durch.

Sie sind im Untersuchungszeitraum im Klinikum Krefeld operiert worden. Um unseren therapeutischen Effekt zu überprüfen, möchten wir Sie bitten, einen von uns erstellten Fragebogen bezüglich ihres Krankheitsverlaufs zu beantworten.

Es ist natürlich selbstverständlich, daß wir Ihre Angaben im Sinne des Datenschutzes absolut vertraulich behandeln und nicht an andere Stellen weitergeben.

Wir bitten Sie, entsprechend dem Rückumschlag, den Brief an das Klinikum Krefeld zu senden.

Mit bestem Dank für Ihre Mühen verbleiben wir mit freundlichen Grüßen

Dr. med. W. U. Schmidt
Ltd. Oberarzt der Klinik

I. Braun
Doktorand

Klinikum Krefeld • Lutherplatz 40 • 47805 Krefeld

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie

Direktor: Prof. Dr. med. P. R. Verreet

Ltd. OA Dr. med. W.-U. Schmidt

☎: ++ 49 / 2151 / 32-2669

FAX: ++ 49 / 2151 / 32-2660

e-mail: wu.schmidt@klinikum-krefeld.de

Ihr Zeichen

Ihr Schreiben vom

Unser Zeichen

Datum:

OA Schmidt

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Im Rahmen einer Studie zum postoperativen Befinden von Patienten, die im Zusammenhang mit Ihrer Grunderkrankung (Morbus Crohn) operationspflichtig wurden, führen wir in Zusammenarbeit mit dem Klinikum Krefeld eine Befragung aller Patienten durch, die im Untersuchungszeitraum hier im Klinikum operiert wurden.

Wir haben Ihnen den beiliegenden Fragebogen vor einiger Zeit schon einmal zukommen lassen. Um unseren therapeutischen Effekt zu überprüfen, sind wir auf eine möglichst lückenlose Datenerfassung unserer Morbus Crohn Patienten angewiesen. Bis jetzt haben schon viele Ihrer Mitpatienten geantwortet.

Wir möchten Sie deshalb bitten, den von uns erstellten Fragebogen bezüglich ihres Krankheitsverlaufs zu beantworten.

Es ist natürlich selbstverständlich, daß wir Ihre Angaben im Sinne des Datenschutzes absolut vertraulich behandeln und nicht an andere Stellen weitergeben.

Wir bitten Sie, entsprechend dem Rückumschlag, den Brief an das Klinikum Krefeld zu senden. Über eine Antwort Ihrerseits würden wir uns sehr freuen.

Bei Rückfragen stehen wir gerne unter oben aufgeführter Rufnummer zu Verfügung.

Mit bestem Dank für Ihre Mühen verbleiben wir mit freundlichen Grüßen

Dr. med. W. U. Schmidt
Ltd. Oberarzt der Klinik

I. Braun
Doktorand

Klinikum Krefeld • Lutherplatz 40 • 47805 Krefeld

Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. P. R. Verreet
Ltd. OA Dr. med. W.-U. Schmidt
☎: ++ 49 / 2151 / 32-2669
FAX: ++ 49 / 2151 / 32-2660
e-mail: wu.schmidt@klinikum-krefeld.de

Patientenfragebogen

(bitte ankreuzen oder ausfüllen bzw. korrigieren)

Stammdaten

Name: _____ Vorname: _____ Geschlecht: ___ Geburtsdatum: _____
Straße: _____ Wohnort: _____ Telefon: _____
Hausarzt: Name: _____ Straße: _____ Ort: _____ Telefon: _____

Krankheitsverlauf

Beschwerdebeginn (Monat/Jahr): _____ Erstdiagnose (Monat/Jahr): _____

Vorläufige Diagnosen vor endgültiger Diagnose M. Crohn ?

Ja Welche (Monat/Jahr)? _____ Nein

Beginn der Erkrankung: Plötzlich? Schleichend?

Beschwerden zum Krankheitsbeginn:

Bauchschmerzen: Ja Wo? _____ Nein

Druckgefühl: Ja Wo? _____ Nein

Durchfälle: Ja Wieviele pro Tag? _____ Nein
Wässrig? Schleimig? Blutig?

Verstopfung: Ja Nein

Übelkeit? Erbrechen? Ja Wann? _____ Nein

Beschwerden beim Wasser lassen?

Ja Welche? _____ Nein

Gewichtsverlust: Ja Wieviel kg? _____ In welchem Zeitraum? _____ Nein

Leistungsabfall: Ja Nein

Fieber: Ja Bis wieviel °C? _____ Nein

Fistel: Ja Wo? _____ Nein

Abszeß: Ja Wo? _____ Nein

Andere? (Wenn ja, welche?) _____ Nein

Anzahl der Krankheitsschübe bisher: _____

Lokalisation des Morbus Crohn

Verdauungstrakt:

| | | | | |
|---|-----------------------------------|----------------------------------|-------------|-------------------------------|
| Mund (z.B. Stomatitis aphthosa <input type="checkbox"/>) | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Rachen | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Speiseröhre | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Magen | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Dünndarm: | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Zwölffingerdarm | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Jejunum | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Ileum | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Dickdarm: | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Zökum | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Colon ascendens | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Colon transversum | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Colon descendens | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Colon sigmoideum | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Rektum | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Analregion | Zur Zeit <input type="checkbox"/> | Früher? <input type="checkbox"/> | Wann? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |

Außerhalb des Verdauungstraktes:

Haut (z.B. Erythema nodosum , Pyoderma gangraenosum): Andere: _____
 Wo? _____ Zur Zeit Früher? Wann? _____ Nein

Gelenke (z.B. Arthritis , Spondylitis , Gelenkschmerzen): Andere: _____
 Wo? _____ Zur Zeit Früher? Wann? _____ Nein

Auge (z.B. Iritis , Uveitis , Konjunktivitis , Episkleritis): Andere: _____
 _____ Zur Zeit Früher? Wann? _____ Nein

Andere? _____ Nein

Begleiterkrankungen

| | | | |
|------------------------------|-----------------------------|---------------|-------------------------------|
| Herz: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Lunge: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Leber: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Bauchspeicheldrüse: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Niere / Harnwege: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Magen / Darm: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Bewegungsapparat: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Neurologisch: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Schilddrüse: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Stoffwechsel: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Gynäkologisch: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Blutdruck: | Ja <input type="checkbox"/> | Welche? _____ | Nein <input type="checkbox"/> |
| Sonstige (Wenn ja, welche?): | | _____ | |
| | | _____ | |
| | | _____ | Nein <input type="checkbox"/> |

Probleme während des Krankheitsverlaufes

- Stenose (Engstelle) im Darm:
Wann? _____ Lokalisation _____ Darmverschluss? Nein
- Blutung:
Wann? _____ Lokalisation _____ akut chronisch Nein
- Darmperforation (Darmdurchbruch):
Wann? _____ Lokalisation _____ frei gedeckt Nein
- Bauchfellentzündung: Wann? _____ Nein
- „toxisches Megacolon“: Wann? _____ Nein
- akuter Bauch: Wann? _____ Nein
- Abszeß:
Bauchdecke: Lokalisation/wann? _____ Nein
Analregion: Wann? _____ Nein
Im Bauchraum (z.B. Darm, Eierstock...):
Lokalisation/wann? _____ Nein
Andere: Lokalisation/wann? _____ Nein
- Fistel:
Anal: Typ _____ Öffnung _____ wann _____ Nein
Sakral: Wann? _____ Nein
Darm-Haut-Fistel:
Ausgangspunkt _____ Öffnung _____ wann _____ Nein
Zwischen 2 Darmschlingen:
Betroffene Darmabschnitte _____ wann _____ Nein
Zur Harnblase:
Ausgangspunkt _____ wann _____ Nein
Andere: _____
- Analfissur: Wann? _____ Nein
- Malabsorption: Seit wann? _____ Kurzdarmsyndrom: Seit wann? _____ Nein
- Bösartiger Tumor im Darmbereich:
Lokalisation? _____ wann _____ Nein
- Künstlicher Darmausgang:
Wann? _____ Rückverlagerung (wann?)? _____ Nein
- Andere: _____

_____ Nein

Ernährungszustand

Gewicht: _____ Kg Zu- / Abnahme ? _____ Kg Zeitraum (Monate)? _____

Körpergröße: _____ cm

Appetit: _____ Speisunenverträglichkeiten: _____

Besonderes Ernährungsverhalten / Diät: _____

_____ Nein

Genußmittel

• Alkohol: Wieviel? _____ Nein

• Nikotin: Zigarretten pro Tag? _____ Seit wieviel Jahren? _____
Früher (bis wann, wieviel, wieviel Jahre)? _____ Nein

Medikamente

• Derzeitige Medikamente (Name, Dosierung): _____

• Frühere Medikamente (Name, Dosierung): _____

Laborwerte

(wenn möglich aktuelle Laborwerte eintragen; Laborwerte vom: _____)

Leukozyten: _____ Thrombozyten: _____

Hämatokrit: _____ Hämoglobin: _____

BSG: _____ Quick: _____ Kreatinin: _____ Gesamteiweiß: _____

Auswertige Operationen

Im Rahmen des Morbus Crohn (was?, wann?, wo?):

Andere Operationen (was?, wann?, wo?):

Operationen im Klinikum Krefeld

1:
2:
3:
4:

Datum:
Datum:
Datum:
Datum:

Derzeitige Beschwerden

- Anzahl der weichen Stühle/Durchfälle in den letzten 7 Tagen:
Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___
- Zur Zeit symptomatische Durchfalltherapie mit Loperamid (z.B. Imodium) oder Opiat?
Ja nein
- Grad der Bauchschmerzen in den letzten 7 Tagen:
(0 = keine, 1 = gering, 2 = erträglich, 3 = schwer)
Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___
- Allgemeinbefinden in den letzten 7 Tagen:
(0 = ungemindert, 1 = leicht vermindert, 2 = schlecht,
3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich)
Tage: 1:___ 2:___ 3:___ 4:___ 5:___ 6:___ 7:___
- Resistenz (tastbarer Befund) im Bauchbereich zu fühlen?
Ja fraglich nein
- Temperatur über 38°C in den letzten 7 Tagen?
Ja nein
- Andere Beschwerden: _____

Nein

Lebenslauf

Personalien

| | |
|---------------|--|
| Name | Ingo Braun |
| Geburtsdatum | 30.05.1973 |
| Geburtsort | Rheinhausen / Duisburg |
| Familienstand | ledig |
| Konfession | evangelisch |
| Eltern | Wolfgang Braun, Maschinenbautechniker Edith Braun, geb. Plängsken, Hausfrau |

Schul- und Berufsausbildung

| | |
|-----------|---|
| 1977-1979 | Kindergarten |
| 1979-1983 | Grundschule, Duisburg |
| 1983-1992 | Albert - Einstein - Gymnasium, Duisburg |
| 1992 | Abitur |
| 1992-1993 | Ausbildung zum Krankenpflegehelfer, St. Johannes Hospital Duisburg |
| 1993 | Staatliche Prüfung in der Krankenpflegehilfe |

Hochschulausbildung

| | |
|-------------------|--|
| 10/1993 – 10/1999 | Studium der Humanmedizin, Heinrich - Heine - Universität Düsseldorf |
| 08/1995 | ärztliche Vorprüfung / Physikum |
| 08/1996 | erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 08/1998 | zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 10/1998 – 10/1999 | Praktisches Jahr, Bethesda Krankenhaus Duisburg |
| 11/1999 | dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung |
| 10/1999 – 06/2003 | Studium der Zahnmedizin, Heinrich – Heine – Universität Düsseldorf |
| 06/2003 | dritter Abschnitt der zahnärztlichen Prüfung |

Düsseldorf, im Juni 2003

Ingo Braun

Danksagungen

Allem voran möchte ich meinen lieben Eltern und meiner lieben Oma Anni danken, deren beispiellos grosszügige und geduldige Unterstützung, sowohl moralischer als auch finanzieller Natur, über so viele Jahre hinweg, die Absolvierung meines Medizinstudiums und das Verfassen der vorliegenden Dissertation nicht nur erleichtert, sondern in dieser Form erst ermöglicht hat.

Mein Dank gilt ebenfalls all meinen anderen Verwandten, Freunden, Bekannten, Studien- und Arbeitskollegen, welche den bisherigen Lebensweg mit mir gemeinsam gegangen sind und mir besonders in harten Zeiten zur Seite standen. In diesem Rahmen möchte ich vor allem auch meiner Freundin Andrea danken, welche die Höhen und besonders alle Tiefen meiner Stimmung während der Fertigstellung dieser Arbeit ertragen hat und mich immer wieder aufzubauen wusste.

Herzlich danke ich auch Herrn Dr. med. Ulrich Schmidt, welcher mir sowohl bezüglich dieser Dissertation als auch hinsichtlich privater medizinischer Fragen jederzeit mit Rat und Tat zu helfen wusste.

Danken möchte ich auch meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Verreet, meinem Korreferenten Herrn Prof. Dr. med. Frieling und meinem dritten Prüfer Herrn Priv. Doz. Dr. med. Fiedler für die Zeit, welche sie mir und dieser Doktorarbeit gewidmet haben.

Abstract

Der Morbus Crohn ist eine chronische, transmurale, in Schüben verlaufende entzündliche Darmerkrankung, welche praktisch jeden Anteil zwischen Mund und Anus befallen kann.

Die vorliegende Arbeit gibt einen breiten Einblick in den gesamten bisherigen Krankheitsverlauf von 77 Patienten, welche alle im Zeitraum vom 01.01.1988 bis zum 31.12.1998 im Klinikum Krefeld aufgrund ihres Morbus Crohn operiert werden mussten, wobei Akzente im Bereich des chirurgischen Managements und chirurgischer Probleme gesetzt wurden.

Die beobachteten Morbus-Crohn-Patienten zeigten insgesamt die bekannten, charakteristischen Krankheitsmerkmale. Sie befanden sich zum Manifestationszeitpunkt meist im jungen Erwachsenenalter, wobei das weibliche Geschlecht in der Regel bevorzugt wird. Die Patienten zeigten die typischen Crohn-Symptome wie krampfartige Bauchschmerzen oder Diarrhöen, welche häufig mit Allgemeinsymptomen wie Gewichtsverlust einhergingen. Diese Symptomatik stellte sich bei vielen Patienten so uncharakteristisch dar, dass bis zur korrekten Diagnosestellung oftmals eine lange Zeit verging. Die Patienten zeigten im Crohn-Verlauf ein ausgedehntes Befallsmuster, was den panenterischen Krankheitscharakter unterstreicht. Im Verlauf der Krankheit traten die für den Morbus Crohn charakteristischen Komplikationen wie Darmstenosen, Darmperforationen, Fisteln, Abszesse oder intestinale Blutungen auf. Sie stellten den Hauptteil der Operationsindikationen für die im Laufe der Jahre meist mehrfach notwendig gewordenen chirurgischen Eingriffe. Viele Patienten mussten präoperativ mit Crohn-spezifischen Medikamenten behandelt werden. In der Patientengruppe kamen alle für einen Morbus Crohn typischen Operationsverfahren zur Anwendung, von der Abszessspaltung über Segmentresektionen bis hin zur Proktokolektomie. Insgesamt kam die Gruppe damit auf eine beachtliche Krankenhausliegedauer von 3174 Tagen. Nach den Operationen traten in 24,5 % der Fälle die für Crohn-Eingriffe bekannten Komplikationen auf.

Ein sehr grosser Anteil der Morbus-Crohn-Patienten muss sich früher oder später einer Darmresektion unterziehen. Auch für 89,61 % der untersuchten Kohorte traf dies zu. Die Neigung des Morbus Crohn, nach Resektion der befallenen Darmabschnitte wieder aufzutreten, ist eines der wichtigsten und zugleich frustrierendsten Kennzeichen der Krankheit, welches auch unter unseren Patienten sehr häufig angetroffen wurde. Es finden sich kumulative postoperative chirurgische Rezidivraten von 35,9 % nach 5 Jahren, 53,2 % nach 10 Jahren und sogar 75,9 % nach 20 Jahren.

Von 9 untersuchten Risikofaktoren zeigten nur die präoperative Einnahme von Aminosalicylsäurepräparaten und ein präoperativ reduzierter Ernährungszustand signifikant negative Auswirkungen auf das postoperative chirurgische Rezidiv; beim Faktor Rauchen konnte der heute akzeptierte negative Einfluss als Trend erkannt werden.

Aus den gesammelten Erkenntnissen dieser Arbeit und der breiten Basis der zugrunde liegenden Literatur wurde ein aktuelles abdominal-chirurgisches Therapieschema erarbeitet, was vor allem auf ein Konzept der sparsamen, rechtzeitigen chirurgischen Therapie abhebt, welche auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten zugeschnitten ist und die derzeitige Datenlage zu Empfehlungen bezüglich eines postoperativen Rezidivs berücksichtigt.

Die vorliegende Arbeit verhilft zu einem besseren Verständnis des Morbus Crohn aus chirurgischer Sicht und ermöglicht über das vorgestellte Therapiekonzept eine patientengerechte Behandlung auf dem neusten Stand der Crohn-Forschung. Ziel muss es weiterhin sein, dieses Konzept in der Zukunft durch kausale, kurative Therapiemöglichkeiten zu ersetzen.