

**Aus dem Klinikum Lippe – Detmold
Medizinische Klinik I
Chefarzt: Professor Dr. med. E.-H. Egberts**

**Autoantikörper - Profile
bei
mikroskopischer Kolitis**

**Inaugural – Dissertation
Zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
Tübingen**

**vorgelegt von
Jörg Burmeister
aus Hamburg
2006**

Dekan: Professor Dr. med. Claus D. Claussen

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. E.-H. Egberts

2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. med. R. Klein

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>1</u> <u>Einleitung</u>	1
1.1 Historischer Rückblick	2
<u>2</u> <u>Aktueller Literaturüberblick</u>	
2.1 Epidemiologie	3
2.1.1 Inzidenz	
2.1.2 Alters – und Geschlechterverteilung	5
2.1.3 Regionale Verbreitung	6
2.2 Ätiologie und Pathogenese	6
2.2.1 Genetische Faktoren	
2.2.2 Humanes-Leukozyten-Antigen	7
2.2.3 Kollagenbildungs – oder Abbaustörung bei der kollagenen Kolitis	8
2.2.4 Autoimmunpathogenese	9
2.2.5 Assoziation von mikroskopischer Kolitis und Sprue	12
2.2.6 Autoantikörper	13
2.2.6.1 Nachweis von Autoantikörpern bei der mikroskopischen Kolitis	
2.2.7 Immunologische Reaktion bei der mikroskopischen Kolitis	16
2.2.8 Medikamentöse Induktion der Erkrankung	17
2.3 Pathologie	19
2.3.1 Histologie der kollagenen - und lymphozytären Kolitis	
2.4 Symptomatik der kollagenen - und lymphozytären Kolitis	23
2.4.1 Allgemeine Symptome	

	Seite	
2.4.2	Verlauf	24
2.4.3	Komplikationen	25
2.5	Diagnostik und Laborchemische Befunde	26
2.6	Therapie der mikroskopischen Kolitis	27
2.6.1	Therapie anhand retrospektiver Untersuchungen	
2.6.2	Prospektive Untersuchungen und Nachbeobachtung	29
2.6.3	Therapieempfehlungen	30
3	<u>Methodik der eigenen Untersuchung</u>	
3.1	Patientenkollektiv und Einschlusskriterien	32
3.2	Autoantikörperdiagnostik	34
3.2.1	Ausgewählte Autoantikörper und ihr Vorkommen	35
3.2.2	Biochip - Technologie zum serologischen Nachweis von Autoantikörpern	36
3.3	Statistische Analysen	37
4	<u>Ergebnisse</u>	
4.1	Patientenherkunft	38
4.2	Geschlechter- und Altersverteilung	
4.3	Basischarakteristika von Patienten – und Kontrollgruppe im Vergleich	39
4.4	Symptomatik der mikroskopischen Kolitis	41
4.4.1	Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Diagnose	43
4.5	Einnahme begleitender Medikation zum Zeitpunkt der Diagnose der mikroskopischen Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe und im Subgruppenvergleich	

	Seite
4.6	Autoantikörper - Profile 45
4.6.1	Vergleich des Autoantikörperprofils von Patienten mit mikroskopischer Kolitis und der Kontrollgruppe
4.7	Assoziierte Erkrankungen mit vermuteter Autoimmungenese oder Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis 48
4.8	Therapie der mikroskopischen Kolitis in unserem Kollektiv 50
<u>5</u>	<u>Diskussion</u> 51
5.1	Alters – und Geschlechterverteilung
5.2	Basischarakteristika von Patienten – und Kontrollgruppe 53
5.3	Klinische Symptomatik
5.4	Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Diagnose 54
5.5	Medikamentöse Induktion der Erkrankung 55
5.6	Autoantikörper - Profil von Patienten – und Kontrollgruppe 56
5.7	Assoziierte Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner Genese und/oder Schilddrüsenerkrankungen 58
5.8	Therapie
<u>6</u>	<u>Zusammenfassung</u> 60
<u>7</u>	<u>Literaturverzeichnis</u> 62
<u>8</u>	<u>Danksagung</u> 73
<u>9</u>	<u>Lebenslauf</u>

1 Einleitung

Die erstmalig von Lindström (1976) als histopathologische Entität beschriebene kollagene Kolitis sowie die von Read et al. (1980) abgegrenzte mikroskopische Kolitis (später auch als lymphozytäre Kolitis bezeichnet (Lazenby et al., 1989) werden der Gruppe der chronischen Durchfallerkrankungen zugeordnet. Die Anzahl der Publikationen zu dieser Erkrankung hat in den letzten 5 – 10 Jahren deutlich zugenommen, was ein zunehmendes Interesse an den Erkrankungen dokumentiert. Eine Pub Med – Recherche vom Januar 2005 ergab 465 Einträge (1976 – 2005) für die Stichworte 'collagenous colitis ', davon waren allein 300 Einträge im Zeitraum von 1993 – 2005 zu finden.

Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankungen sind bisher noch nicht bekannt. Neuere Untersuchungen favorisieren eine Autoimmunpathogenese oder eine medikamentöse Induktion. Für die Diagnose einer Autoimmunerkrankung ist der Nachweis von Autoantikörpern eine essentielle Voraussetzung.

Die vorliegende Arbeit vergleicht Autoantikörperprofile und detaillierte klinische Parameter von Patienten mit mikroskopischer Kolitis mit denen einer Kontrollgruppe, um mögliche pathogenetische Faktoren zu identifizieren.

Insbesondere werden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Lassen sich bestimmte Autoantikörper-Profile von Patienten mit mikroskopischer Kolitis im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nachweisen?
2. Liegen gehäuft assoziierte Autoimmunerkrankungen bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis in unserem Kollektiv vor?
3. Gibt es signifikante Unterschiede in der klinischen Symptomatik der Unterformen kollagene Kolitis und lymphozytäre Kolitis?

Zudem wird ein aktueller Literaturüberblick gegeben.

1.1 Historischer Rückblick

1976 beschrieb Lindström den Fall einer 46-jährigen Frau, die unter chronisch-wässrigen Diarrhoen litt. Proktoskopisch sah man eine unauffällige Schleimhaut, jedoch fand sich histologisch bei rektalen Biopsien unterhalb der Basalmembran gelegen eine verdickte subepitheliale Kollagenschicht. Lindström benannte die Erkrankung „kollagene Kolitis“ in Analogie zur kollagenen Sprue, die bereits 1970 als neue Entität durch Weinstein et al. beschrieben worden war. 1980 führten Read et al., erstmalig den Begriff der mikroskopischen Kolitis ein. Sie beschrieben bei 8 Patienten mit chronisch-wässriger Diarrhoe bei unauffälligen Sigmoidoskopiebefunden ein vermehrtes lymphozytäres Infiltrat in der Mukosa, ohne dass sich dabei jedoch eine verdickte subepitheliale Kollagenschicht fand.

Dieses histologische Merkmal veranlaßte Lazenby et al. (1989), den Terminus lymphozytäre Kolitis anstatt mikroskopische Kolitis vorzuschlagen.

In den folgenden Jahren wurde weiterhin kontrovers diskutiert, ob es sich um zwei verschiedene Krankheiten oder um eine Grunderkrankung mit zwei histologischen Ausprägungsformen handelt. Die Bezeichnung „Mikroskopische Kolitis“ wurde häufig als Oberbegriff für ein klinisches Syndrom verwendet (Verres et al., 1995; Bogomoletz 1994 und Levison et al., 1994), welches sich klinisch mit ähnlicher Symptomatik zeigt, aber histopathologische Unterschiede aufweist. In einem Referenzwerk für Gastroenterologie (Textbook of gastroenterology, Tadataka Yamada et al., 3rd. Edition 1999), werden kollagene - und lymphozytäre Kolitis als Unterformen der „Mikroskopischen Kolitis“ bezeichnet.

Analog wird in dieser Arbeit der Begriff „Mikroskopische Kolitis“ ebenfalls als Oberbegriff für die Unterformen kollagene - und lymphozytäre Kolitis verwendet.

2 Aktueller Literaturüberblick

2.1 Epidemiologie

2.1.1 Inzidenz

Die Inzidenz der mikroskopischen Kolitis wurde bisher nur in wenigen Studien untersucht. In der Studie von Bohr et al. (1995 b) hatte sich die jährliche Inzidenz im Zeitraum von 1989 – 1993 im Vergleich zum Zeitraum 1984 – 1988 mehr als verdreifacht. Bei Oelsen et al. (2004 a) kam es fast zu einer Verdopplung der jährlichen Inzidenz für den Zeitraum 1996 – 1998 im Vergleich zum Zeitraum 1993 – 1995. Den Grund für die Zunahme der Inzidenz sahen die Autoren in der Zunahme des Kenntnisstandes und des Interesses an der mikroskopischen Kolitis. Ausserdem wird das steigende Interesse auch durch die Tatsache deutlich, dass sich für den Zeitraum von 1989 – 1993 in einer Pub-Med Recherche (Stichwort „collagenous colitis“) deutlich mehr Publikationen (n=96) fanden als für den Zeitraum von 1984 – 1988 (n=68). Die Studien deuten daraufhin, dass das Auftreten der mikroskopischen Kolitis im Raum Mittelschweden häufiger ist als vormals angenommen (Bohr et al., 1995b; Oelsen et al., 2004 a). Eine interessante retrospektive Untersuchung aus Süd - Ost England (Kitchen et al., 2002) zum Auftreten der mikroskopischen Kolitis zeigt, dass es eine breite Variation der Diagnosehäufigkeit und somit der Inzidenz der mikroskopischen Kolitis in dieser Region gegeben hat. Möglicherweise wurden hier viele mikroskopische Kolitiden gar nicht erst diagnostiziert, so dass Berechnungen entsprechend zu falsch niedrigen Inzidenzen geführt haben.

Die Tabelle 1 zeigt die bisher durchgeführten epidemiologischen Studien.

Tabelle 1: Epidemiologische Studien zur jährlichen Inzidenz der kollagenen- und lymphozytären Kolitis pro 100000 Einwohner

Studien Autoren/Jahre	kollagene Kolitis	lymphozytäre Kolitis
Bohr et al. (1995 b) 1984 – 1988 1989 – 1993 Örebro/Schweden	Jährliche Inzidenz von 0,8 pro 100.000 Einwohner 2,7 pro 100.000 Einwohner	_____
Raclot et al. (1993) 1987 – 1992 Franche – Comte Frankreich	Jährliche Inzidenz von 0,6 pro 100.000 Einwohner	_____
Fernandes – Banares et al. (1999) 1993 - 1997 Region Barcelona Spanien	Jährliche Inzidenz von 1,1 pro 100.000 Einwohner	Jährliche Inzidenz von 3,1 pro 100.000 Einwohner
Agnarsdottir et al. (2002) 1995 – 1999 Island	Jährliche Inzidenz von 5,2 pro 100.000 Einwohner	Jährliche Inzidenz von 4,0 pro 100.000 Einwohner
Oelsen et al. (2004 a) 1993 – 1995 1996 – 1998 Örebro/Schweden	Jährliche Inzidenz von 3,7 pro 100.000 Einwohner 6,1 pro 100.000 Einwohner	Jährliche Inzidenz von 3,1 pro 100.000 Einwohner 5,7 pro 100.000 Einwohner

2.1.2 Alters - und Geschlechterverteilung

Der Altersmedian in der Studie von Bohr et al. (1995 b) bei der kollagenen Kolitis (n = 30) lag für Frauen bei 64 Jahren (28 - 78) und für Männer bei 69 (54 - 77). In der retrospektiven Analyse von 163 Fällen mit kollagener Kolitis (Bohr et al., 1996 b) lag der Altersmedian für den Tag der Diagnose mit 55 (18-87) Jahren für Frauen und Männer gleich. Der Altersmedian für die Zeit zu Beginn der Symptome lag hier bei 48 (16-86) Jahren. Die Geschlechterverteilung lag bei 6,8 : 1 (weiblich zu männlich). Bei Fernández-Banares et al. (1999), lag sie bei 4,75 : 1 (weiblich : männlich) für die kollagene Kolitis. Es zeigt sich hier ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts für die kollagene Kolitis.

Fernandes – Banares et al. (1999) fanden eine Verteilung von 2,7 : 1 (weiblich : männlich) für die lymphozytäre Kolitis. Die Altersverteilung (Altersmedian) bei Diagnosestellung lag zwischen 53 – 64 Jahren (Zins et al., 1995 b; Fernandes - Banares et al., 1999, Oelsen et al., 2004 a). Oelsen et al. (2004 a) konnten eine ähnliche Geschlechterverteilung von 2,4 : 1 (weiblich : männlich) zeigen. Im Gegensatz dazu, fanden Zins et al. (1995) nach statistischer Analyse von > 400 Fällen kollagener Kolitis und > 60 Fällen lymphozytärer Kolitis keine signifikanten Unterschiede in der Geschlechterverteilung.

Bis dato wurden auch Einzelfälle von kollagener Kolitis bei Kindern beschrieben (Gremse et al., 1993; Busuttill 1989; Esselinckx et al., 1989 und Perisic und Kokai 1989). Die Kinder waren zwischen 5 und 12 Jahren alt und hatten alle wässrige Diarrhoen über mindestens 2 Monate und höchstens 4 Jahre bis zur Diagnosestellung. Die Dicke des subepithelial gelegenen Kollagenbandes sei bei gesunden Kindern mit 1,2 μm (\pm 0.6) geringer als bei gesunden Erwachsenen (Gledhill et al., 1984). In dem Fallreport von Gremse et al. (1993) wurde bei 5 Stufenbiopsien aus dem Kolon eines Kindes (mit wässriger Diarrhoe) eine durchschnittliche Dicke des Kollagenbandes von 4,75 μm (von 2,5 μm bis 7,5 μm) festgestellt. Des Weiteren konnten signifikant vermehrte intraepitheliale Lymphozyten und Plasmazellinfiltrate in der Lamina propria

nachgewiesen werden. Die Autoren sahen deshalb die klinischen und histopathologischen Kriterien für die Diagnose einer kollagenen Kolitis für gegeben an und empfehlen die Einbeziehung der kollagenen Kolitis in die Differenzialdiagnose von chronischen Diarrhoen auch bei Kindern.

2.1.3 Regionale Verbreitung

Die meisten Publikationen sind aus dem europäischen sowie aus dem nordamerikanischen Raum.

Über das Auftreten der kollagenen - und lymphozytären Kolitis wird aber auch in Kasuistiken aus Chile (Velasco et al., 1992 (n = 9), Indien (Garg et al., 1996), Japan (Narita et al., 1996; Yagi et al., 2001) und China (Liu et al., 2004) berichtet.

2.2 Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie der kollagenen - und lymphozytären Kolitis ist unklar, in der Literatur werden verschiedene pathogenetische Faktoren diskutiert.

2.2.1 Genetische Faktoren

Ähnlich wie bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, wird eine genetische Prädisposition für beide Formen der mikroskopischen Kolitis vermutet. Bisher wurden aber nur wenige Fälle mit familiärer Häufung beschrieben.

Van Tillburg et al. (1990) hatten erstmalig über ein familiäres Auftreten der kollagenen Kolitis berichtet. In einer schwedischen Untersuchung aus dem Register für mikroskopische Kolitis (n = 276), haben Jaernerot et al. (2001), bei fünf Familien das Auftreten einer mikroskopischen Kolitis feststellen können, jeweils waren Geschwister betroffen. Abdo et al. (2001), beschrieben einen Fall in Kanada, bei dem zunächst die Mutter an lymphozytärer Kolitis und später die Tochter an kollagener Kolitis erkrankt waren, was jedoch auch für eine infektiöse oder toxische Ursache der Erkrankung sprechen könnte.

2.2.2 Humanes – Leukozyten – Antigen – System (HLA)

Das HLA-System spielt eine wichtige Rolle bei der T-Zell-vermittelten Immunantwort. HLA-Moleküle werden durch eine Vielzahl von Genen im Bereich der MHC-Region (Haupthistokompatibilitätskomplex) auf dem kurzen Arm von Chromosom 6 kodiert. Am besten untersucht sind die MHC - Klasse -I- und Klasse -II- Gene, deren Produkte von großer Bedeutung für die Spezifität des Immunsystems und die Kompatibilität transplantiertes Gewebe ist. Ausserdem ist das Vorkommen einiger Krankheiten mit vermuteter Autoimmungenesese (beispielsweise Spondylitis ankylosans, Zöliakie, Rheumatoide Arthritis und Diabetes mellitus Typ I) mehr oder weniger eng mit bestimmten MHC – Genotypen assoziiert (Harrisons Innere Medizin 15. Auflage, Deutsche Ausgabe 2003).

Sylwestrowitz et al. (1989), fanden bei 8 Patienten mit kollagener Kolitis keine Hinweise auf ein typisches HLA – Verteilungsmuster.

Giardiello et al. (1992), untersuchten das Auftreten von HLA Klasse -I- und Klasse -II- Antigenen bei Patienten mit kollagener (n=47) und lymphozytärer (n=24) Kolitis im Vergleich zu einer großen Kontrollgruppe (n= >1000). Für die lymphozytäre Kolitis wurde neben dem Nachweis für das signifikant gehäufte Auftreten von HLA - A1, ein signifikant vermindertes Auftreten von HLA - A3 bei der lymphozytären Kolitis gefunden. Bei der Gruppe der kollagenen Kolitis fanden sich dagegen keine signifikanten Veränderungen der HLA – Expression gegenüber einer Kontrollgruppe. Diese Feststellung könnte ein Hinweis auf eine eigenständige Entität der lymphozytären Kolitis sein.

Fine et al. (2000), beschrieben in einer HLA Antigen-Untersuchung eine erhöhte Prävalenz von Klasse -II- Antigenen DQ 2 und DQ 1,3 sowohl bei der Sprue (n = 25) als auch bei der mikroskopischen Kolitis (n = 53) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Dies könnte ein genetisch determinierter Risikofaktor für das gemeinsame Auftreten von mikroskopischer Kolitis und der Sprue sein. Ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von mikroskopischer Kolitis und Sprue ist wiederholt dokumentiert (Bohr et al., 1996 b; Oelsen et al., 2004 b).

2.2.3 Kollagenbildungs - oder Abbaustörung bei der kollagenen Kolitis

Bereits in den 80 er Jahren wurde vermutet, dass es sich bei der kollagenen Kolitis um eine primäre Störung der Kollagenbildung des perikryptalen Fibroblastenmantels handelt. Es konnten immunhistochemisch der Kollagen-Typ I und Kollagen Typ III in der subepithelial angelagerten Kollagenschicht nachgewiesen werden (Flejou et al., 1984; Hwang et al., 1986 und Widgren et al., 1988). Genova et al. (1993) fanden bei der kollagenen Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe keine Veränderungen der Basalmembran und des darunter liegenden Kollagens vom Typ IV. Dies konnte eine jüngere Studie von Aigner bestätigen, indem sie ebenfalls keinen quantitativen Unterschied beim Nachweis von Kollagen Typ I und III bei der kollagenen Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe sowie eine normale Verteilung vom Kollagentyp IV an der Basalmembran nachgewiesen hatte (Aigner et al., 1997).

In der Arbeit von Aigner wurde allerdings erstmals der selektive Nachweis einer erhöhten Ablagerung von Kollagen Typ VI und Tenascin (Glycoprotein als Abbauprodukt von Myofibroblasten) in der subepithelialen Matrix festgestellt. Kollagen Typ VI und Tenascin sind auch normale Bestandteile der extrazellulären Matrix, somit liegt wahrscheinlich keine pathologische Fehlsynthese bei der kollagenen Kolitis vor.

Allerdings konnte keine erhöhte m-RNS-Konzentration für das Kollagen VI festgestellt werden, es könnte deshalb ein verminderter Abbau von Kollagen VI als möglicher Teil eines Pathomechanismus vermutet werden (Aigner et al., 1997). Eine wesentliche Rolle bei Reparaturmechanismen in der extrazellulären Matrix spielen die Enzyme, die sogenannten „Matrixmetalloproteinasen“ (MMP-1 oder Kollagenase-1) und die „Gewebehemmende Metalloproteinasen“ (TIMP-1). Es konnte ein Ungleichgewicht (verminderter Nachweis von MMP-1 und vermehrter Nachweis von TIMP-1) bei der kollagenen Kolitis nachgewiesen werden, was die These eines verminderten lokalen Kollagenabbaus stützt (Günter et al., 1999).

Nach einer jüngeren immunhistochemischen Studie zur Rolle des „vascular endothelial growth factor“ (VEGF) bei Reparaturmechanismen in der

extrazellulären Matrix bei kollagener Kolitis, wird dem VEGF eine wichtige Rolle in der Regulierung der Fibrogenese und Fibrolyse zugeschrieben. Es konnte signifikant mehr VEGF in der subepithelialen Matrix und Lamina propria bei der kollagenen Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (Griga et al., 2003). Der VEGF ist ein wichtiges Zytokin, welches die Angiogenese stimuliert und auch die Gefäßpermeabilität erhöht. Das vermehrte Vorkommen ist insbesondere bei chronisch entzündlichen Prozessen und auch bei Tumoren nachgewiesen worden (Dvorak et al., 1995 a und b).

2.2.4 Autoimmunpathogenese

Autoimmunerkrankungen sind insgesamt relativ seltene Erkrankungen. Die jeweiligen Krankheitsbilder zeigen zahlreiche Untergruppen und Überlappungsformen mit einer großen klinischen und immunologischen Vielfalt.

Für eine autoimmune Pathogenese der mikroskopischen Kolitis sprechen nach Einschätzungen verschiedener Autoren (Giardello et al., 1989; Jesserun et al., 1986; Snook J. 1990; Bohr et al., 1996 b), ein deutliches Überwiegen des weiblichen Geschlechts, eine gehäufte Assoziation mit wiederum anderen Autoimmunerkrankungen, der Nachweis von Autoantikörpern im Serum solcher Patienten sowie das Ansprechen auf eine immunsuppressive Therapie mit Steroiden und anderen entzündungshemmenden Präparaten wie Aminosalizylaten.

In der bislang größten retrospektiven Studie zur kollagenen Kolitis von Bohr et al. (1996 b) an 163 Patienten, hatten 40 % (n = 66) eine oder mehrere assoziierte Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner Genese. In einem Rückblick konnten Zins et al. (1995) bei 83 (20,7 %) von 400 Patienten mit kollagener Kolitis eine oder mehrere Autoimmunerkrankungen zeigen.

Die Tabelle 2 zeigt die assoziierten Erkrankungen bei 593 Patienten mit einer kollagenen Kolitis.

Tabelle: 2 Assoziierte Erkrankungen insbesondere mit vermuteter autoimmuner Genese bei 593 Patienten mit einer kollagenen Kolitis (modifiziert nach retrospektiven Studien von Bohr et al., 1996 b; Zins et al., 1995; Koskela et al., 2004)

	n
Polyarthritits	46
- seropositive Polyarthritits	21
- seronegative Polyarthritits	20
- Status unbekannt	5
Schilddrüsenerkrankungen (Struma, Hyperthyreose, Hypothyreose)	36
Einheimische Sprue	34
Asthma / Allergie	12
Diabetes mellitus	15
- insulinabhängig / (Typ nicht genannt)	6
- nicht – insulinabhängig (Typ 2)	5
- ohne Angabe des Typus	4
Sjögren Syndrom	5
Chronische Gastritis (Typ nicht genannt)	4
Morbus Crohn	4
Raynaud Syndrom	4
Psoriasis	3
Primär biliäre Zirrhose	3
Typ – A Gastritis	2
Kollagene Sprue	2
Polymyalgia rheumatica	2
Sarkoidose	2
Dermatitis herpetiformes	2
Morbus Bechterew	3
Colitis ulcerosa	2
Perniziöse Anämie	2
Riesenzellarteriitis	1
Sklerodermie	1
Crest - Syndrom	1
System. Lupus erythematodes	1
Diskoider Lupus erythematodes	1
Myasthenia gravis	1
Iridozyklitis	1
Autoimmunhepatitis	1

In den Studien zur lymphozytären Kolitis (Zins et al., 1995; Fernandez-Banares et al., 2003; Oelsen et al., 2004 b; Koskela et al., 2004), fanden sich bei 180 (50,4 %) von 357 Patienten eine oder mehrere assoziierte Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner, allergischer oder entzündlicher Genese. Die Tabelle 3 zeigt die assoziierten Erkrankungen bei 357 Patienten mit einer lymphozytären Kolitis.

Tabelle 3: Assoziierte Erkrankungen insbesondere mit vermuteter autoimmuner Genese bei 357 Patienten mit lymphozytärer Kolitis (modifiziert nach retrospektiven Studien von Zins et al., 1995; Fernandez – Banares et al., 2003; Oelsen et al., 2004 b; Koskela et al., 2004)

	n
Schilddrüsenerkrankungen	41
Hypothyreose/Hyperthyreose/Struma	
Einheimische Sprue	34
Diabetes mellitus / (Typ 1 und 2)	24
Rheumatoide Arthritis	11
Psoriasis	9
Polymyalgia rheumatica	8
Asthma bronchiale	21
Sicca Syndrom	6
Perniziöse Anämie	3
Iritis /Uveitis	3
Sarkoidose	3
Vitiligo	3
Alopezia areata	3
Myositis	2
Raynaud Syndrom	1
Systemischer Lupus erythematodes	1
Sharp – Syndrom	1
Enzephalomyelitis disseminata	1
Guillian – Barre´ Syndrom	1
Idiopathische Lungenfibrose	1
Unbestimmte Kollagenose	1
Morbus Bechterew	1
Idiopath. Thrombozytopenische Purpura	1

Um eine gehäufte Koinzidenz von Erkrankungen abschätzen zu können, ist es notwendig diejenigen Krankheitsbilder, die eine erhöhte altersassoziierte Inzidenz haben und somit natürlichweise assoziiert sind, abzugrenzen (Schwab et al., 1998).

Derzeit gehen nur die rheumatoide Arthritis (Simonsson et al., 1999; Carmona et al., 2002), die Sprue (Vogelsang et al., 2002; Fasano et al., 2003) und die Hypothyreose als assoziierte Erkrankungen in ihrer Koinzidenz zur mikroskopischen Kolitis über die normale altersassoziierte Häufigkeit hinaus.

2.2.5 Assoziation von mikroskopischer Kolitis und einheimischer Sprue

Das gemeinsame Auftreten sowohl der kollagenen Kolitis als auch der lymphozytären Kolitis mit der Sprue wurde wiederholt (Breen et al., 1987; DuBois et al., 1989; O'Mahony et al., 1990; Armes et al., 1992) beschrieben.

Wolber et al. (1990) fanden bei ihren Patienten mit Sprue (Diagnose gesichert durch klinische Symptomatik und Jejunalbiopsie) bei 31% (12/39) der Patienten auch in der Kolonbiopsien eine Lymphozytose (> 30 / 100 Epithelzellen) im Epithel und Lamina propria. Die Autoren folgerten, dass sich die sprueassoziierte Lymphozytose im Kolon histologisch nicht von der lymphozytären Kolitis unterscheidet. Fine et al. (1997) konnten wiederum aus einem Kollektiv von 87 Patienten mit diätetisch behandelter Sprue zeigen, dass die lymphozytäre Kolitis als die häufigste Ursache bei erneutem Auftreten von chronischen Diarrhoen bei diesen Patienten anzusehen ist. Diese Ergebnisse sind klinisch relevant und sollten im klinischen Alltag bei der Differentialdiagnose einer lymphozytären Kolitis oder Sprue bedacht werden.

In den bereits erwähnten umfangreichen Studien von Zins et al. (1995); Bohr et al. (1996 b) und Oelsen et al. (2004 b) konnte eine Assoziation von mikroskopischer Kolitis zur Sprue in 2–9 % und damit auch eine deutlich höhere Prävalenz als in der Normalbevölkerung gefunden werden.

2.2.6 Autoantikörper

Auto-Antikörper sind Antikörper, die das Immunsystem aus einer krankhaften Fehlregulation heraus gegen körpereigene Zellen bildet. Man unterscheidet Antikörper, die sich gegen ein spezielles Organ richten von denen, die sich gegen einen bestimmten Botenstoff, Rezeptor oder anderen Zellbestandteil richten. Die Wertigkeit einzelner Autoantikörper ist sehr unterschiedlich. Einerseits, weil die Sensitivitäten und Spezifitäten bei den einzelnen Erkrankungen stark variieren und andererseits, weil nicht alle Laboratorien standardisierte Testsysteme verwenden (Lothar Thomas, Labor und Diagnose 5. Auflage 2000). Es gibt bisher nur wenige Untersuchungen zum Nachweis von Autoantikörpern bei der mikroskopischen Kolitis. Die bisher veröffentlichten Untersuchungen werden im Folgenden kritisch bewertet.

2.2.6.1 Nachweis von Autoantikörpern bei der mikroskopischen Kolitis.

Greenson et al. (1990) konnten in einer Studie zum Auftreten von Antiretikulin - Antikörpern bei kollagener - (n=29) und lymphozytärer Kolitis (n=17) keine Unterschiede im Vergleich zur einer Kontrollgruppe nachweisen.

Bei Duerr et al. (1991) konnte bei 5 von 53 Patienten (14%) mit kollagener Kolitis perinukleäre Anti – neutrophile - zytoplasmatische - Antikörper (p-ANCA) mittels indirekter Immunfluoreszenztechnik nachgewiesen werden.

In einer Untersuchung von Freeman (1997) wurden atypische perinukleäre antineutrophile cytoplasmatische Antikörper (p-ANCA) bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis (kollagene (n=5) – und lymphozytäre Kolitis (n=23)) mit und ohne Sprue als Begleiterkrankung untersucht. Es wurden bei 28,6 % (n = 8) der Patienten atypische p – ANCA gefunden, davon waren fünf sowohl an Sprue als auch an lymphozytärer Kolitis erkrankt. Allerdings hatten drei von den fünf Patienten zusätzlich eine Primär Sklerosierenden Cholangitis (PSC), bei der p – ANCA in bis zu 80% der Fälle auftreten. Interessant ist in diesem Fall sicherlich die Assoziation der Erkrankungen an sich, das Auftreten der

Autoantikörper erklärt sich hier aber am ehesten durch die assoziierten Erkrankungen und nicht durch die mikroskopische Kolitis selbst.

Fine et al. (2000) untersuchten Antigliadin Antikörper (AGA) und Antiendomysium Antikörper (AEA) bei Patienten mit Sprue (n = 25) im Vergleich zur mikroskopischen Kolitis (beide Formen n = 53) und Colitis ulcerosa (n = 26). Dabei konnte eine hohe Prävalenz für die unbehandelte Sprue dokumentiert werden, die Prävalenz aus den anderen Gruppen erreichte kein statistisch signifikantes Niveau.

Die bisher größte Untersuchung zum Auftreten von Autoantikörpern und Immunglobulinen bei kollagener Kolitis wurde von Bohr et al. (1996 a) vorgelegt. Dabei wurden 38 Patienten mit kollagener Kolitis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Die Ergebniss zeigten kein signifikant erhöhtes Auftreten von Autoantikörpern (Tabelle 4). Es konnte jedoch bei der Immunglobulinbestimmung ein signifikant erhöhtes Serum – IgM für die kollagene Kolitis nachgewiesen werden. Da sich erhöhte Spiegel von IgM in der Frühphase von Infektionen nachweisen lassen, könnte dies ein Hinweis für eine infektiöse Genese der Erkrankung sein.

Tabelle 4: Nachweis von Autoantikörpern bei der kollagenen Kolitis im Vergleich zu einer Kontrollgruppe.
(modifiziert nach Bohr et al., 1996 a)

Antikörper / Test	Positiv ab Titer E/ml oder Units/ml	kollagene Kolitis n = 38	Kontrollgruppe n = 38
1. ANA (IgG) / IFT Leber	$\geq 1:10$	9 (24 %)	3 (8 %)
2. ANA (IgG) / IFT Hep-2	$\geq 1:25$	9 (24 %)	5 (13 %)
3. p-ANCA (IgG) / IFT	$\geq 1:25$	4 (11 %)	1 (3 %)
4. SMA / IFT AK- gegen glatte Muskulatur	≥ 25	2 (5 %)	0
5. AMA / IFT Antimitochondriale - AK (IgG)	≥ 25	3 (8 %)	2 (5 %)
6. RF Rheumafaktor (Waalser-Rose-Test)	> 64 Units	2 (5 %)	0
7. Gliadin – Ak (IgA + IgG) Gel-ELISA	IgA ≥ 11 mm IgG ≥ 14 mm	2 (5 %)	4 (11 %)
8. Endomysium - Ak (IgA) / IFT	$\geq 1:2,5$	1 (3 %)	0
9. Cardiolipin - Ak (IgG) / ELISA	$\geq 1: 160$	0	1 (3 %)
10. TAK Thyreoglobulin – Ak Boyden´s Hämagglutinationstest	$\geq 1:80$	3 (8 %)	0
11. MAK Ak gegen Mikrosomales Antigen Boyden´s Hämagglutinationstest	$\geq 1:200$	3 (8 %)	1 (3 %)

2.2.7 Immunologische Reaktion bei der mikroskopischen Kolitis

Zunächst vermuteten Lindstroem (1976) und Foerster et Fausa (1985) eine immunologische Reaktion, bei der es zu einer Kollagenisation eines Antikörper – Antigen – Komplexes kommen könnte, als Ursache für die Verbreiterung des subepithelialen Kollagenbandes. In späteren histochemischen Untersuchungen konnten jedoch keine Antigen-Antikörper-Komplexe oder Komplementablagerungen im subepithelialen Kollagenband nachgewiesen werden (Giardiello et al., 1987).

In einer Immunhistochemischen Studie, konnte sowohl bei der kollagenen – als auch bei der lymphozytären Kolitis (Mosnier et al., 1996) nachgewiesen werden, dass die chronische Entzündungsreaktion in der Schleimhaut mit einer Vermehrung von intraepithelialen CD 8 - Lymphozyten sowie im Bereich der Lamina propria von CD 4 - Lymphozyten, T - Helferzellen und Plasmazellen einhergeht. Die Rolle der intraepithelial vermehrten Lymphozyten ist nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise befinden sich auf der Epitheloberfläche abnormale Antigene. Diese könnten dann, nach Erkennung von den CD-8-T-Lymphozyten und deren Umwandlung in zytotoxische Zellen (T-Killer-Zellen), phagozytiert werden und somit zur Schädigung am Epithel führen. Die in der Lamina propria vermehrten T - Lymphozyten (CD 4 – Zellen + T-Helferzellen) könnten Trigger eines Immunmechanismus sein. Die immunhistochemischen Untersuchungen von Mosnier zeigen, dass die T-Lymphozytenverteilung im Vergleich von kollagener- zu lymphozytärer Kolitis keine signifikanten Unterschiede aufweist (Mosnier et al., 1996).

Andersen et al. (1993) vermuten freigesetzte Enterotoxine als pathogenes Agens. Es konnte zwar kein toxinproduzierendes Bakterium isoliert werden, jedoch am Fallbeispiel einer 67 jährigen Patienten eine hohe zytotoxische Aktivität des Faeces nachgewiesen und eine anhaltende Remission (klinisch und histologisch) unter Therapie mit Cholestyramin dokumentiert werden. Es wird deshalb vermutet, dass ein bisher unbekanntes luminales Agens Auslöser der entzündlichen Veränderungen ist. Diese These konnte in einer Arbeit von Järnerot et al. (1995) bekräftigt werden.

Die Gruppe hatte bei 8 Patienten aufgrund einer therapierefraktären kollagenen Kolitis ein Ileostoma angelegt, woraufhin es zur klinischen Vollremission kam. Das ausgeschaltete Kolon zeigte eine Normalisierung der histologischen Befunde. Bei drei Patienten wurde eine Ileostoma – Rückverlagerung durchgeführt, worauf es zu einem klinischen und histologischen Rezidiv kam.

Einige Autoren (Ung et al., 1999; Gillberg et al., 1993) sprechen der Gallensäuremalabsorption eine pathogenetische Rolle bei der kollagenen Kolitis zu. Auch Fernandes – Banares et al. (2001) konnten in ihrer Studie ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von Gallensäuremalabsorption und lymphozytärer Kolitis feststellen.

In einer früheren Studie konnte hingegen keine Verbindung zwischen Gallensäuremalabsorption und der kollagenen Kolitis gefunden werden (Eusufzai et al., 1992).

2.2.8 Medikamentöse Induktion der Erkrankung

Verschiedene Medikamente werden als Auslöser für eine kollagene – oder lymphozytäre Kolitis diskutiert.

Ridell et al. (1992) beobachteten in einer Fall - Kontroll - Studie an 31 Patienten mit kollagener Kolitis, bei 19 Patienten eine mehrjährige Einnahme (Mittel 5,6 Jahre) von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR). Bei 3 Patienten kam es nach Absetzen der NSAR zu einer klinischen Remission. Als möglicher Pathomechanismus wird eine Schädigung der Kolonschleimhaut durch nichtsteroidale Antirheumatika vermutet. Die NSAR könnten dabei über eine Erhöhung der intestinalen Permeabilität, als Wegbereiter für unbekannte luminale Antigene eine Aktivierung des mukosalen Immunsystems hervorrufen (Bjarnason et al., 1984).

Nach Gebbers und Laissue (1994) könnten die Befunde jedoch auch nur auf die häufige Assoziation der kollagenen Kolitis mit behandlungsbedürftigen Arthritiden oder degenerativen Gelenkerkrankungen hinweisen. Da sich bei einem Großteil der Patienten die NSAR einnehmen keine mikroskopische

Kolitis nachweisen lässt, sprechen sich einige Autoren gegen eine alleinige Kausalität der NSAR aus (Bohr et al., 1996 b; Verres et al., 1995).

Andererseits werden immer wieder Fälle beschrieben, bei denen das Absetzen der NSAR oder anderer Medikamente (Tabelle 5) zu einer andauernden Remission führte.

Diese Fallberichte lassen vermuten, dass den NSAR und auch diesen weiteren, in Tabelle 5 aufgeführten Medikamenten eine Art Triggerfunktion bei der Entstehung der mikroskopischen Kolitis zukommen könnte.

Tabelle: 5 Fälle von medikamenteninduzierter mikroskopischer Kolitis

Autoren/Jahr	Medikament/ Substanzgruppe	Mikroskopische Kolitis
Riddell et al., 1992; Mennecier et al., 1999; Al Ghamdi et al., 2002	NSAR Piroxicam NSAR	kollagene Form lymphozytäre Form kollagene Form
Beugerie et al., 1995; Duncan et al., 1997;	Ranitidin Cimetidin	lymphozytäre Form kollagene Form
Feuerle et al., 1998; Swine et al., 1998; Brigot et al., 1998 ;	Ticlopedin	lymphozytäre Form
Ghilian et al., 2000; Wilcox et al., 2002; Thomson et al., 2002;	Lansoprazol	lymphozytäre Form
Piche et al., 2000;	Acarbose	lymphozytäre Form
Mahajan et al., 1997; Alvarez et al., 2004;	Carbamazepin	lymphozytäre Form
Rassiat et al., 2000;	Levodopa/Benserazid	lymphozytäre Form

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

2.3 Pathologie

2.3.1 Histologie der kollagenen – und lymphozytären Kolitis

Die Diagnose einer kollagenen – oder lymphozytären Kolitis ist ausschließlich histologisch zu stellen.

I.

Für die Diagnose der **kollagenen Kolitis** wird ein auf $>$ als 10 μm verdicktes subepithelial gelegenes Kollagenband gefordert. Verschiedene Autoren (Jesserun et al., 1987; Bogomoletz et al., 1991; Lee et al., 1992; Veress et al., 1995) konnten in ihren Untersuchungen eine große Variationsbreite des verdickten subepithelialen Kollagenbandes nachweisen, dabei wurde eine Dicke von bis zu 60 μm gemessen. Offner et al. (1999) fanden sogar ein bis auf 230 μm verdicktes Kollagenband. Bei Gesunden hingegen erreicht die Dicke des subepithelialen Kollagenbandes im Kolon und Rektum maximal 2 – 8 μm (Giardiello et al., 1989, Veress et al., 1995). Die Autoren beobachteten auch eine diskontinuierliche Verteilung der Verdickung des subepithelialen Kollagenbandes (Lazenby et al., 1990; Carpenter et al., 1992; Tanaka et al., 1992; Offner et al., 1999). Bei Untersuchungen von Carpenter et al. (1992) und Fernandez-Banares et al. (1999) konnte bei 40 % beziehungsweise bei 43% der Patienten im Rektum gar keine Verdickung des Kollagenbandes nachgewiesen werden, während in anderen Darmabschnitten eine kollagene Kolitis vorlag. Diese diskontinuierlichen Manifestationen führten zu der Empfehlung, Stufenbiopsien des Kolons durchzuführen.

Darüber hinaus finden sich in den meisten Fällen ein mehr oder weniger stark ausgeprägter Schaden des Oberflächenepithels, ein vermehrter Nachweis von intraepithelialen Lymphozyten ($>$ 20/200 Epithelien) und der Nachweis einer Infiltration der Lamina propria mit vorwiegend Plasmazellen und T-Lymphozyten (Verres et al., 1995; Mosnier et al., 1996). In Bild 1 werden alle genannten Kriterien einer kollagenen Kolitis gezeigt. In Bild 2 werden insbesondere das verdickte subepitheliale Kollagenband (blau gefärbt), sowie der Schaden am Oberflächenepithel demonstriert. In Tabelle 6 sind die histologischen Merkmale für die Diagnose einer kollagenen Kolitis dargestellt.

Histologische Bilder von Kolonbiopsien mit dem Befund einer kollagenen Kolitis
(aus Gastrointestinal Pathology 2nd. Edition, Lippincott – Raven, Philadelphia
1999: 153 – 236 Fenoglio-Preiser CM).

Bild 1: Färbung: (Hämatoxylin - Eosin); Kollagenband rosarot gefärbt;
vermehrte intraepitheliale Lymphozyten blaulila gefärbt;

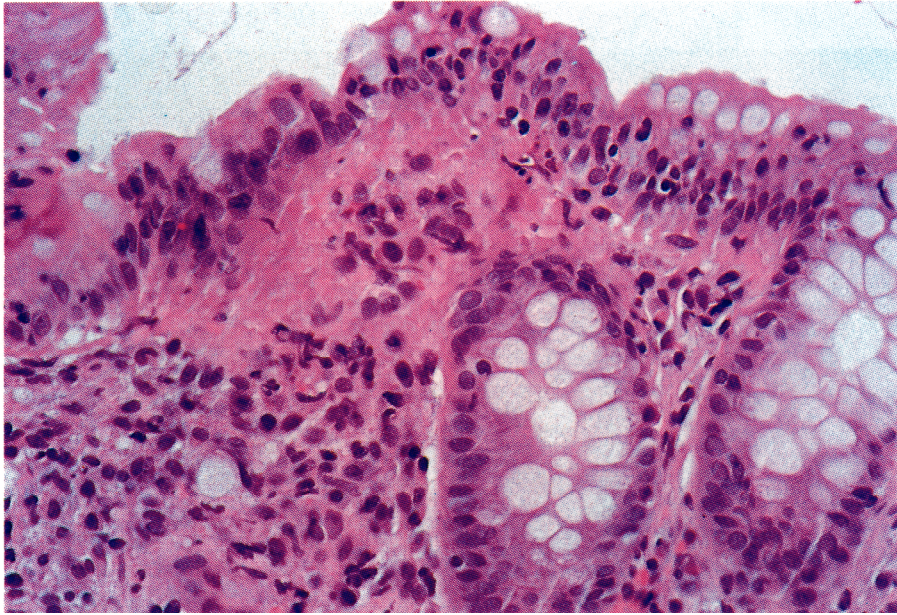


Bild 2: Färbung: (Azan); superepitheliales Kollagenband blau gefärbt;
Schaden am Oberflächenepithel erkennbar;

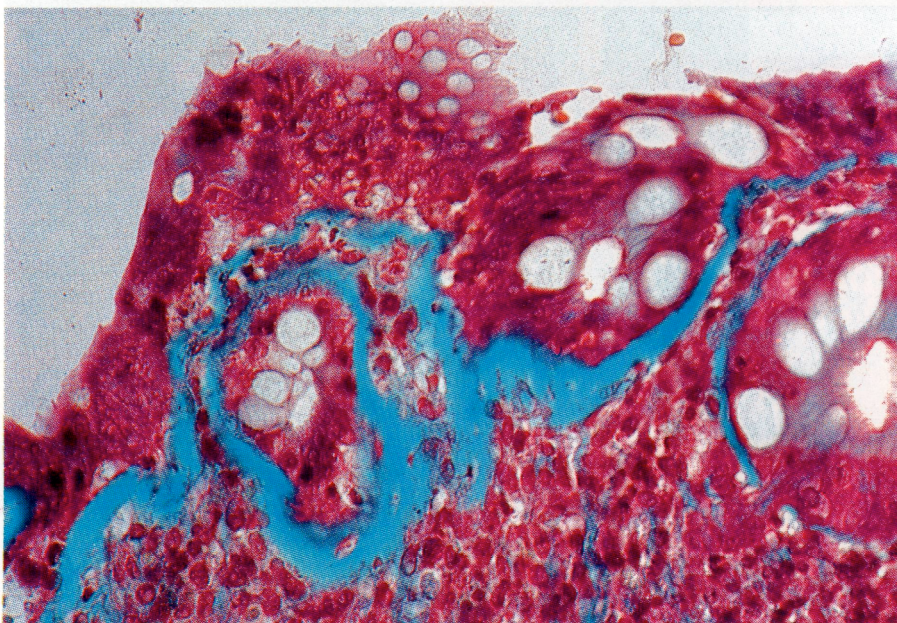


Tabelle 6: Histologische Kriterien zur Diagnose der kollagenen Kolitis.
(modifiziert nach Veress et al., 1995; Mosnier et al., 1996)

1. Das verdickte subepithelial gelegene Kollagenband von > als 10 um Dicke gilt als pathognomonisch.
2. Nachweis einer Infiltration der Lamina propria mit vorwiegend Plasmazellen und T- Lymphozyten.
3. Nachweis von vermehrten intraepithelialen Lymphozyten (> 20 / 100 Epithelien).
4. Schaden des Oberflächenepithels (Abflachung des Deckepithels, Vakuolisierung des Zytoplasmas und Ablösung der Endothelzellen).

II.

Bei der **lymphozytären Kolitis** ist typischerweise kein verdicktes subepitheliales Kollagenband nachweisbar. Es findet sich obligat ein vermehrter Nachweis von intraepithelial gelegenen T – Lymphozyten (CD – 3 und CD – 8 positive Suppressorzellen), sowie die Infiltration der Lamina propria mit vorwiegend Plasmazellen und T – Lymphozyten. Darüberhinaus findet sich ein Schaden am Oberflächenepithel. In Bild 3 wird der vermehrte Nachweis von intraepithelial gelegenen Lymphozyten als histologischer Hauptbefund der lymphozytären Kolitis dargestellt. Die histopathologischen Merkmale der lymphozytären Kolitis sind in Tabelle 7 aufgelistet.

Der vermehrte Nachweis von intraepithelialen Lymphozyten (> 20 / 100 Epithelien) steht sowohl bei der kollagenen Kolitis als auch bei der lymphozytären Kolitis in engem Zusammenhang mit dem Ausmaß des Epithelschadens (Mosnier et al., 1996). Die oben benannten histopathologischen Merkmale zeigen, dass sich die kollagene Kolitis histopathologisch im Wesentlichen nur durch das verdickte subepithelial gelegene Kollagenband von der lymphozytären Kolitis unterscheidet.

Histologisches Bild einer Kolonbiopsie mit dem Befund einer lymphozytären Kolitis (Bild aus der Pathologie Klinikum Lippe – Detmold, Prof. Wolf).

Bild 3: Färbung (Hämatoxylin – Eosin); vermehrte intraepitheliale Lymphozyten dunkelblaulila gefärbt;



Tabelle 7: Histologische Kriterien zur Diagnose der lymphozytären Kolitis. (modifiziert nach Lazenby et al., 1989; Veress et al., 1995 und Mosnier et al., 1996)

1. Obligater Nachweis von vermehrten intraepithelialen Lymphozyten (> 20 / 100 Epithelien).
2. Nachweis einer Infiltration der Lamina propria mit vorwiegend Plasmazellen und T – Lymphozyten sowie vereinzelt eosinophilen - und selten neutrophilen Leukozyten.
3. Schaden des Oberflächenepithels (Abflachung des Deckepithels, Vakuolisierung des Zytoplasmas und Ablösung der Endothelzellen).

2.4 Symptomatik der kollagenen - und lymphozytären Kolitis

Das Kardinalsymptom beider Formen der mikroskopischen Kolitis sind wässrige Diarrhoen. Schleim - oder Blutbeimengungen werden nur selten beobachtet. Es werden Stuhlfrequenzen von 3 – 30 x / Tag angegeben. Die durchschnittliche Stuhlfrequenz liegt bei 4 – 9 Stühlen am Tag (Bohr et al. 1996 b; Oelsen et al. 2004 b).

2.4.1 Andere Symptome

Die klinische Symptomatik ist vielfältig und unspezifisch, so dass in vielen Fällen sogar die klinischen Kriterien zur Diagnose eines Reizdarmsyndroms (Limsui et al., 2005) erfüllt werden.

Die Tabelle 8 zeigt die klinische Symptomatik aus den großen Untersuchungen (Bohr et al., 1996 b; Oelsen et al., 2004 b; Chande et al., 2005). Die kollagene Kolitis wird dabei der lymphozytären Kolitis gegenübergestellt. Im Vergleich zeigt sich bei der kollagenen Kolitis signifikant häufiger ein plötzlicher Beginn. Während es bei der lymphozytären Kolitis signifikant häufiger zur nächtlichen Diarrhoe kam. Darüber hinaus findet sich ein ähnliches Symptomprofil. Eine finnische Studie zur kollagenen Kolitis (n=30) und lymphozytären Kolitis (n=54) (Koskela et al., 2004) wies keine signifikanten Unterschiede in der klinischen Symptomatik auf.

Tabelle 8: Angaben zur Häufigkeit klinischer Symptome bei Patienten mit kollagener – und lymphozytärer Kolitis. (modifiziert nach Bohr et al., 1996 b, Olesen et al., 2004 b und Chande et al., 2005)

Symptome	kollagene Kolitis (n)	lymphozytäre Kolitis (n)	Signifikanz p<0,05
Diarrhoe	98 % (215/219)	96 % (222/234)	0,074
Abdominalschmerz	41 % (90/219)	45 % (105/234)	0,448
Gewichtsverlust	41 % (89/219)	42 % (99/234)	0,774
Nächtliche Diarrhoe	23 % (51/219)	38 % (90/234)	0,0005
Plötzlicher Beginn	42 % (48/118)	25 % (50/199)	0,004
Müdigkeit	14 % (21/153)	21 % (42/199)	0,092
Flatulenz/Meteorismus	8 % (18/219)	13 % (31/234)	0,096
Übelkeit	Nicht genannt	10 % (19/199)	n.m
Stuhlinkontinenz	17 % (11/66)	10 % (23/234)	0,098
Fieber	Nicht genannt	6 % (11/199)	n.m

n.m = nicht messbar

2.4.2 Verlauf der Erkrankung

Der Beginn der Erkrankung wird in der Mehrzahl der Fälle als schleichend angegeben, seltener als akut einsetzend.

Ein chronisch intermittierendes Auftreten der mikroskopischen Kolitis findet sich als häufigste Verlaufform. Seltener hingegen ist der Verlauf der mikroskopischen Kolitis chronisch – kontinuierlich und nur in wenigen Fällen als Einzelepisode beschrieben worden (Bohr et al. 1996 b; Koskela et al., 2004). Die Tabelle 9 zeigt diesbezügliche Daten aus der Literatur.

Tabelle 9: Verlauf der mikroskopischen Kolitis aus retrospektiven Daten.
(modifiziert nach Bohr et al., 1996 b und Koskela et al., 2004)

Studien Verlaufsformen	kollagene Kolitis Anzahl	lymphozytäre Kolitis Anzahl
Bohr et al., 1996 b	<i>n</i> =106	
Einzelepisode	2 (2%)	—
Chronisch intermittierend	90 (85%)	
Chronisch kontinuierlich	14 (13%)	
Koskela et al., 2004	<i>n</i> =21	<i>n</i> =25
Einzelepisode	1 (5%)	2 (8%)
Chronisch intermittierend	14 (67%)	20 (80%)
Chronisch kontinuierlich	6 (28%)	3 (12%)

2.4.3 Komplikationen

Im Verlauf der Erkrankung wurden Komplikationen nur selten beschrieben. Bowling et al. (1996) berichten über eine 46 jährige Patientin mit kollagener Kolitis, bei der es im Verlauf der Erkrankung (unter Therapie) zu einem Übergang in eine lymphozytäre Kolitis kam. Der weitere Verlauf war nach einigen Wochen selbst unter Azathioprin und Prednisolon therapierefraktär, so dass eine Kolektomie durchgeführt wurde.

Es gibt zwei Fallberichte von kollagener Kolitis, bei denen nach einigen Monaten eine Kolitis ulcerosa festgestellt wurde (Pokorny et al., 2001). Retrospektiv sind diese Fälle verdächtig auf eine initiale Fehldiagnose.

Es konnte kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von kolorektalen Karzinomen bei der mikroskopischen Kolitis beobachtet werden (Chan et al., 1999). Auch das relative Risiko für das Auftreten von malignen Erkrankungen und die Mortalität war bei Chan et al. (1999) im Vergleich zur Normalbevölkerung nicht erhöht.

2.5 Diagnostik und Laborchemische Befunde

Bei makroskopisch unauffälliger Schleimhaut kann die Diagnose der mikroskopischen Kolitis nur histologisch nach Biopsien gestellt werden.

Dazu wird eine Pankoloskopie mit Biopsien aus dem gesamten Kolon empfohlen, da eine verdickte Kollagenschicht in der rektalen Biopsie häufig (40-43%) nicht nachzuweisen ist, wohl aber in weiter proximalen Anteilen des Kolons (Carpenter et al., 1992 und Fernandes – Banares et al., 1999). Im Rahmen der Differentialdiagnostik chronischer Diarrhoen sind auch Biopsien aus dem terminalen Ileum zu entnehmen.

Nach Angaben mehrerer Autoren (Giardiello et al., 1995; Bohr et al., 1996 b; Koskela et al., 2004) finden sich in den meisten Fällen normale Laborwerte für folgende Parameter: Blutkörpernungsgeschwindigkeit, Blutbild, C-reaktives Protein, Kreatinin, Harnstoff, Serumalbumin sowie Glutamat-Oxalacetat-Transferase und Glutamat-Pyruvat-Transaminase. Es gibt bisher keine krankheitsspezifischen Blutparameter in der Diagnostik der mikroskopischen Kolitis (Bohr et al., 2000). Darüber hinaus finden sich in der Regel keine pathologischen Bakterien, Parasiten oder Blut im Stuhl.

Giardiello et al. (1994) beobachteten in einigen Fällen eine leicht erhöhte Blutkörpernungsgeschwindigkeit sowie eine leichte Eosinophilie. Eine Analyse von Serum-Prokollagen III hatte bei Bohr et al. (1995 a) keinen prädiktiven Wert in der Diagnostik der kollagenen Kolitis ergeben.

Eine Studie (n=32) von Bohr et al. (2002) konnte ein vermehrtes Auftreten von Yersinia Antikörpern bei Patienten mit kollagener Kolitis im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe festgestellt werden. Die Ergebnisse waren allerdings nicht signifikant. Dennoch vermutet Bohr, dass die Yersinieninfektion (*Yersinia enterocolitica*) ein möglicher Triggerfaktor zur Entstehung der kollagenen Kolitis sein könnte.

2.6 Therapie der mikroskopischen Kolitis

Bis 1999 gab es keine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Studien zur Therapie der mikroskopischen Kolitis, deshalb leiteten sich die Empfehlungen zur Behandlung aus meist retrospektiven Beobachtungen und nur wenigen prospektiven Studien mit kleiner Fallzahl sowie einzelnen Kasuistiken ab. Zudem gibt es bis heute kaum Daten zur Langzeitnachbeobachtung, die Auskunft über den Verlauf der Erkrankung und ihrer Rezidivrate geben.

2.6.1 Therapie anhand retrospektiver Untersuchungen

Bohr et al. (1996 b) und Zins et al. (1995) geben in einer retrospektiven Untersuchung eine Übersicht zu verwendeten Medikamenten bei kollagener – und lymphozytärer Kolitis und klinischer Besserung der Symptomatik. Die Übersicht ist in Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Übersicht zur Therapie mit Angabe von partieller oder kompletter klinischer Besserung bei kollagener (KK) - und lymphozytärer Kolitis (LK)(modifiziert nach retrospektiven Studien von Bohr et al., 1996 b; Zins et al., 1995; Fine et al., 1998; Mehrfachnennungen)

Medikamente (in Tablettenform oder als Einlauf rektal)	Entität n	partielle oder komplette klinische Besserung n (%)
Sulfasalazin	158 KK 12 LK	70 (44) KK 11 (92) LK
Sulfasalazin plus Kortikosteroide (per oral)	14 KK 3 LK	12 (86) KK 3 (100) LK
Sulfasalazin plus Kortikosteroide (rektal)	8 KK	7 (87) KK
5 – ASA plus Kortikosteroide (per oral)	4 KK	2 (50) KK
5 – ASA Kortikosteroide (per oral)	29 KK 70 KK	20 (69) KK 58 (83) KK
Kortikosteroide (rektal)	5 KK	3 (60) KK
Budenosid	2 KK	2 (100) KK
Loperamid	69 KK	49 (71) KK
Cholestyramin	50 KK	28 (56) KK
Metronidazol	55 KK	28 (51) KK
Mepacrin	19 KK	10 (52) KK
Bismutsubsalizylat	6 KK 6 LK	6 (100) KK 5 (83) LK

KK= kollagene Kolitis / LK=lymphozytäre Kolitis

Erfahrungsgemäß wurde nur ein kleiner Teil der Patienten mit einer symptomatischen Therapie ausreichend behandelt.

Deshalb wurde in den meisten Fällen eine antientzündliche Therapie mit Aminosalizylaten (5-ASA) und/oder Steroiden versucht. Die klinischen Ansprechraten waren sehr unterschiedlich, bei den Steroiden jedoch mit 70 - 100% am höchsten (Bohr et al., 1996 b; Zins et al., 1995; Pardi et al., 2001). Es wurde auch über den erfolgreichen Einsatz von Bismutsubsalizylat berichtet, dabei kam es bei 12 von 13 Patienten (6 kollagene - und 6 lymphozytäre Kolitis) zu einer klinischen Remission (offene prospektive Studie von Fine et al., 1998). Auch der Einsatz von Cholestyramin zeigte klinische Ansprechraten (partielle oder komplette Remission) von bis zu 59 % (Bohr et al., 1996 b; Pardi et al., 2001).

2.6.2 Prospektive Untersuchungen und Nachbeobachtung

In zwei prospektiven Untersuchungen (Ung et al., 2000; Fernandes – Banares et al., 2001) wurde gehäuft eine Gallensäuremalabsorption (75 Se - HCAT – Test positiv) bei Patienten mit kollagener – und lymphozytärer Kolitis festgestellt. Diese Patienten hatten hohe klinische Ansprechraten auf eine Therapie mit Cholestyramin (schnelle deutliche Besserung) von 80 + 92 %. Ob die generelle Durchführung eines (75 Se HCAT – Test's) bei bekannter Diagnose sinnvoll ist, sollte geprüft werden. Denn hier scheint eine initiale Behandlung mit dem Ionenaustauscherharz Cholestyramin sinnvoll.

Die Untersuchungen zur Nachbeobachtung sind in vielen Fällen zu kurz und es fehlen Angaben zur Therapiedauer und Rezidivhäufigkeit.

Eine Evaluationsstudie zur Therapie mit verschiedene Medikamenten (Nachbeobachtung über 3 Jahre) von Fernandes – Banares et al. (2003) zeigt, dass es zu Rezidiven kam bei 25 % (n=11) der Fälle mit lymphozytärer Kolitis (n=44) und bei 30 % (n=11) der Fälle mit kollagener Kolitis (n=37). Dabei waren 41 % (n=9) der Rezidivpatienten zu diesem Zeitpunkt ohne Therapie, 27 % (n=6) hatten ein klinisches Rezidiv unter Therapie. Bei 32 % (n=7) kam es während oder kurz nach Beendigung der Steroidtherapie zu einem Rezidiv.

Bei einer Nachbeobachtungsstudie von Bonner et al. (2000) zur mikroskopischen Kolitis (n=22), konnte 23 Monate nach Diagnosestellung bei 41 % eine klinische Besserung und bei 45 % der Patienten Beschwerdefreiheit nachgewiesen werden. Dabei wurden zu diesem Zeitpunkt noch 7 von 22 Patienten (32%) medikamentös behandelt. Nach 47 Monaten wurden noch 5 (29%) von 17 Patienten medikamentös behandelt.

2.6.3 Therapieempfehlungen

Im klinischen Alltag hat sich ein stufenweises Vorgehen durchgesetzt. Wobei zunächst das Absetzen von nichtsteroidalen Antirheumatika oder anderen Substanzen die mit dem Auftreten der mikroskopischen Kolitis in Verbindung gebracht werden, erfolgen sollte. Bei anhaltender Symptomatik wurde begleitend die Therapie mit Antidiarrhoika (Beispiel: Loperamid) und Quellstoffen (Beispiel: Plantago – ovata Samenschalen) zur Initialtherapie empfohlen (Zins et al., 1995).

In den letzten Jahren (2002 und 2003) sind mehrere randomisierte doppelblinde und plazebokontrollierte Studien zur Therapie der kollagenen Kolitis mit oralem Budenosid (Kapsel mit verzögerter Freisetzung erst ab distalem Ileum) veröffentlicht worden (Beart et al., 2002 (n=28); Miehke et al., 2002 (n=45); Bonderup et al., 2003 (n=20)). In allen drei Studien kam es zu einer signifikanten klinischen Besserung und einem signifikanten Rückgang des histopathologischen Befundes bei den mit Budenosid behandelten Patienten.

Die Autoren von Metaanalysen (Chande et al., 2003; Feyen et al., 2004) folgern, dass Budenosid eine gute kurzfristige Wirksamkeit bei der kollagenen Kolitis besitzt und gut verträglich ist. Als Kritikpunkt bleibt hier die niedrige Fallzahl der Studien. Bemerkenswert ist die Kurzzeitnachbeobachtung aus der Studie von Bonderup et al. (2003), dort kam es bereits innerhalb von 8 Wochen nach Therapieende bei 80 % (8 von 10) der Patienten zu einem klinischen Rezidiv der kollagenen Kolitis.

Für die Therapie der lymphozytären Kolitis mit oralem Budenosid gibt es bisher nur Kasuistiken (Van Gossem et al., 1998; Olesen et al., 2004 b). Diese geben allerdings ebenfalls Hinweise auf eine gute Wirksamkeit. Bis heute mangelt es an Studien mit größeren Fallzahlen und ausreichender Nachbeobachtungszeit zur Entwicklung von evidenzbasierten Therapieempfehlungen.

3 Methodik der eigenen Untersuchung

3.1 Patientenkollektiv und Einschlusskriterien

Die vorliegende Untersuchung bezieht sich auf die anamnestischen Daten und klinischen Befunde von 42 Patienten mit der Diagnose einer kollagenen (n=26) – oder lymphozytären (n=16) Kolitis. Diese werden mit den korrespondierenden Daten einer Kontrollgruppe mit vergleichbarer Alters - und Geschlechterverteilung (43 Personen davon 18 gesunde Personen und 25 stationäre Patienten die zur elektiven Koronarangiographie kamen) verglichen.

Alle Kontrollpersonen wiesen weder gastroenterologische, noch autoimmune Erkrankungen oder Typ 1 - oder 2 - Diabetes auf. Da Antikörper gegen *Saccharomyces cerevisiae* auch bei 25 % der Verwandten ersten Grades von Patienten mit Morbus Crohn nachweisbar sind (Seibold et al., 2001), wurden Personen mit Verwandten, die an chronisch - entzündlichen Darmerkrankungen leiden, in der Kontrollgruppe ausgeschlossen.

Die Daten wurden von 2 Untersuchern in Form eines strukturierten Interviews ermittelt. Bei allen Patienten fand zusätzlich eine kritische Durchsicht der Krankenakte und/oder eine telefonische Unterredung mit dem zuständigen Hausarzt zur Ergänzung der anamnestischen Daten statt.

Die Diagnosen der mikroskopischen Kolitis erfolgten aufgrund typischer histologischer Kriterien und wurden vom Pathologischen Institut des Klinikums Lippe - Detmold (Chefarzt Prof. Dr. med. G. Rahlf (†) und Chefarzt Prof. Dr. med. Wolf) (n=30), vom Institut für Pathologie der Medizinischen Hochschule in Hannover (Direktor Prof. Dr. med. H.H. Kreipe) (n=10) und vom Institut für Pathologie des Klinikums Bayreuth (Chefarzt Prof. Dr. med. M. Stolte) (n = 2) gestellt. Dabei wurden bei 62 % der Patienten Stufenbiopsien (mindestens 4 Biopsien-maximal 6 Biopsien aus den üblichen Dickdarmabschnitten), bei 19 % mindestens 3 Biopsien, bei 7 % 2 Biopsien und bei 12 % nur 1 Biopsie entnommen. Bei 62 % der Patienten wurden auch Biopsien aus dem terminalen Ileum entnommen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Verteilungsmuster der Biopsieentnahmestellen bei 42 Patienten mit mikroskopischer Kolitis

Biopsien	Anzahl absolut (%)
Rektum	20 (48)
Kolon sigmoideum	33 (79)
Kolon descendens	27 (64)
Kolon transversum	27 (64)
Kolon ascendens	32 (76)
terminales Ileum	26 (62)

Bei allen Patienten fand jeweils im Rahmen der Autoantikörper-Diagnostik eine Blutabnahme statt. Die Serumproben wurden anschließend bei - 20 °Celsius tiefgefroren und erst am Tag der Analyse nach ununterbrochener Tiefkühlkette wieder aufgetaut.

Die Autoantikörper-Diagnostik von erfolgte durch das Institut EUROIMMUN (Referenzlabor) Laboratorium für experimentelle Immunologie in Lübeck, unter der Leitung von Dr. W. Stöcker sowie am Deutschen Diabetes - Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf (PD. Dr. J. Seissler).

3.2 Autoantikörperdiagnostik

Bei allen Patienten und bei der Kontrollgruppe wurden Antikörper mittels indirekter Immunfluoreszenz (EUROIMMUN AG, Lübeck, Deutschland) gegen folgende Strukturen bestimmt (Substrat und Spezies):

Intestinale Becherzellen (IgA, IgG; Ileum, Affe).

p-ANCA (IgA, IgG; humane Granulozyten)

ANA (IgG; humane Epithelzellen (Hep-2-Zellen) Leber, Affenleber)

Saccharomyces cerevisiae (IgA, IgG; Pilzausstrich Saccharomyces cerevisiae)

Pankreasazini (IgA, IgG; Pankreas, Affe)

Mikrosomen (MAK IgG; Schilddrüse Affe)

Pankreasinseln (IgA, IgG, Primatenpankreas)

Endomysium (IgA; Leber, Affe)

Gliadin (IgA ; Ag – beschichtete Mikrotitergefäße)

Glutamatdecarboxylase (GAD) und die **Tyrosinphosphatase** (IA – 2) wurden anhand rekombinanter Antigene am Deutschen Diabetes - Forschungsinstitut an der Universität Düsseldorf untersucht.

Auf Seite 35 (Punkt 3.2.1) werden die ausgewählten Autoantikörper und ihr Vorkommen nochmals aufgeführt.

3.2.1 Ausgewählte Autoantikörper und ihr Vorkommen
(aus Labor und Diagnose, L. Thomas 5. Auflage)

1. **Antineutrophile cytoplasmatische Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (p-ANCA)**
Vorkommen: Primär sklerosierende Cholangitis, Autoimmunhepatitis, Kolitis ulcerosa
2. **Antikörper gegen intestinale Becherzellen**
Vorkommen: Kolitis ulcerosa
3. **Antikörper gegen Pankreasazini (PAK)**
Vorkommen: Morbus Crohn
4. **Antikörper gegen Pankreasinselnzellen**
Vorkommen: Diabetes mellitus Typ I
5. **Antikörper gegen Schilddrüsenmikrosomen (MAK)**
Vorkommen: spezifisch für die autoimmune Schilddrüsenerkrankung (M. Basedow)
6. **Antikörper gegen Zellkerne (ANA)**
Vorkommen: Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis mit unbekannter Spezifität und variabler Häufigkeit; Autoimmunhepatitis
7. **Antikörper gegen Endomysium (Tissue – Transglutaminase – Ak IgA + IgG, TTG)**
Vorkommen: Gluten – sensitive Enteropathie, Dermatitis herpetiformis Duhring, (hohe Sensitivität und Spezifität für die unbehandelte Sprue)
8. **Antikörper gegen Gliadin (IgA+IgG)**
Vorkommen: Gluten – sensitive Enteropathie, Dermatitis herpetiformes Duhring
9. **Antikörper gegen *Sacharomyces cerevisiae* (IgA + IgG, ASCA)**
Vorkommen: Morbus Crohn
10. **Antikörper gegen Glutamatdecarboxylase (GADA)**
Vorkommen: Diabetes mellitus Typ I
11. **Antikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA – 2)**
Vorkommen: Diabetes mellitus Typ I

3.2.2 Biochip-Technologie zum serologischen Nachweis von Antikörpern

Bei der Diagnostik der organ - und gewebespezifischen Autoantikörper wird die indirekte Immunfluoreszenz eingesetzt. Dafür werden Gewebeschnitte unterschiedlicher Organe benutzt und mittels einer Aktivierungstechnik auf physikalisch oder chemisch aktivierte Deckgläser aufgebracht. Die Gefrierschnitte werden kovalent auf der Glasoberfläche verankert. Dadurch steigt die Haftung um mehr als das Hundertfache an und die Resultate können sicherer beurteilt werden.

Bei der von uns verwandten BIOCHIP – Technologie wurden die Deckgläser mit dem biologischen Material maschinell in millimetergroße Fragmente (Biochips) unterteilt. Pro Gewebeschnitt lassen sich so mindestens 10 und mehr Präparate von einheitlicher Qualität gewinnen.

Für die Erstellung eines umfangreicheren Autoantikörperprofils können BIOCHIP – Mosaik® erstellt werden. Dabei werden auf einem Testfeld des Objektträgers mehrere BIOCHIPS mit unterschiedlichen Substraten angeordnet. So können Antikörper gegen mehrere Organe oder Infektionserreger simultan untersucht werden.

Zur Standardisierung der Analysen wurde von Euroimmun die TITERPLANE® - Technik entwickelt. Die Proben oder das markierte Antiserum werden zunächst auf die Reaktionsfelder eines Reaktionsträgers pipetiert. Danach legt man die Objektträger von oben in die Aussparungen des Reagenzträgers, wodurch alle Biochips gleichzeitig Kontakt mit dem Tropfen bekommen und die Reaktionen gestartet werden.

Die Auswertung erfolgt mit dem Fluoreszenzmikroskop; positive Proben können dabei stufenweise austitriert werden (EUROIMMUN Referenzlabor Produktkatalog).

3.3 Statistische Analyse

Die statistischen Analysen wurden mit den Programmen Microsoft Excel und Statistics für Apple Macintosh und PC durchgeführt.

Es kamen folgende parametrische Verfahren zur Anwendung.

- Berechnung von Mittelwerten und Standardabweichungen
- Statistischer Vergleich von individuellen Gruppen mit dem Student t -test und dem Fisher's exact test.

Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ definiert.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenherkunft

Bei allen 42 Patienten mit mikroskopischer Kolitis und allen 43 Personen der Kontrollgruppe handelte es sich um Kaukasier.

4.2 Geschlechter – und Altersverteilung

Sowohl bei der kollagenen Kolitis als auch bei der lymphozytären Kolitis zeigte sich ein Überhang des weiblichen Geschlechts mit einer Relation von weiblich / männlich **3,2 : 1** bei der kollagenen Kolitis und **2,2 : 1** bei der lymphozytären Kolitis.

Abb.: 1 Geschlechterverteilung bei Patienten mit kollagener – und lymphozytärer Kolitis

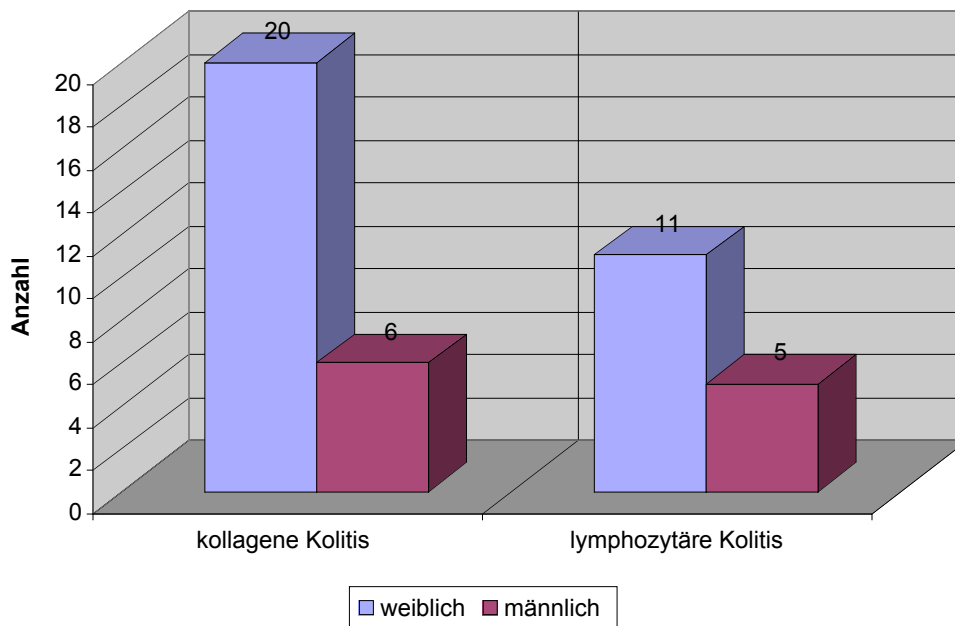
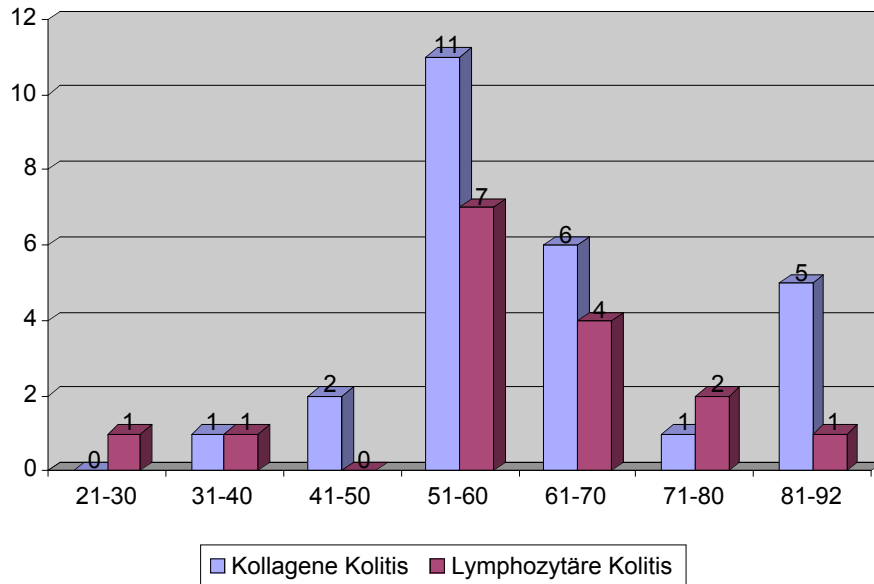


Abb.: 2 Altersverteilung von 26 Patienten mit kollagener Kolitis und 16 Patienten mit lymphozytärer Kolitis



4.3 Basischarakteristika von 42 Patienten mit mikroskopischer Kolitis und der Vergleichsgruppe (n = 43)

Das Alter zum Diagnosezeitpunkt der mikroskopischen Kolitis lag bei 61 (22-91) Jahren. In der Vergleichsgruppe lag das Alter bei 59 (21-90) Jahren. Das weibliche Geschlecht überwiegt bei der kollagenen Kolitis mit 76% und bei der lymphozytären Kolitis mit 62,5%. Die Tabelle 12 zeigt die Basischarakteristika der Patienten und Kontrollgruppe im Vergleich. Tabelle 13 zeigt den Subgruppenvergleich von kollagener – und lymphozytärer Kolitis.

Tabelle 12: Basischarakteristika von 42 Patienten mit mikroskopischer Kolitis und einer Vergleichsgruppe (n=43)

Parameter	mikroskopische Kolitis	Vergleichsgruppe	p – Wert
Alter gesamt (Jahre) Verteilung	61,7 (± 14,1) (22 - 91)	59,2 (± 15,6) (21 - 90)	0,26
Geschlecht weiblich Gesamt in %	73 % (31/42)	70 % (30/43)	1,0
Body-mass-index (kg/qm)	24,8 (± 4,3) (18 – 38)	25,8 (± 3,7) (21 – 39)	0,13
Raucher	39 % (16/42)	21 % (9/43)	0,10

Tabelle 13: Basischarakteristika von Patienten mit kollagener Kolitis (n=26) und lymphozytärer Kolitis (n=16) im Vergleich

Parameter	kollagene Kolitis	lymphozytäre Kolitis	p- Wert
Alter gesamt (Jahre) Verteilung	62,9 (± 14,7) (28 – 91)	59,2 (± 14) (22 – 79)	0,21
Geschlecht weiblich (%)	76 % (19 / 26)	62,5 % (10/16)	0,48
Body-mass-index (kg/m ²)	24,4 (± 3,92)	25,25 (± 4,9)	0,29
Raucher	38,5 % (10/26)	37,5 % (6/16)	1,00
Verwandte 1. Grades mit Chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	0% (0 / 26)	0% (0 / 16)	—

4.4 Symptomatik der mikroskopischen Kolitis

Die Erkrankung ist typischerweise durch wässrige Diarrhoen gekennzeichnet. In unserer Untersuchung hatten 40 Patienten wässrige Diarrhoen (95 %). 2 Patienten gaben breiartige Stühle an. Bei keinem Patienten kam es zu Blutbeimengungen im Stuhl. Weitere häufig auftretende Symptome sind abdominelle Schmerzen (76 %) und allgemeine Schwäche (64 %).

Die Tabellen 14 und 15 zeigen die klinische Symptomatik beider Verlaufsformen der mikroskopischen Kolitis.

Tabelle : 14 Stuhlfrequenzen bei der kollagenen – und lymphozytären Kolitis im Vergleich

Stuhlfrequenz	mikroskopische Kolitis (n=42)	kollagene Kolitis (n=26)	lymphozytäre Kolitis (n=16)	KK / LK p - Wert
Bis 5 x täglich	24 % (10/42)	27 % (7/26)	19 % (3/16)	0,71
Bis 10 x täglich	48 % (20/42)	42 % (11/26)	56 % (9/16)	0,35
Bis 15 x täglich	10 % (4/42)	15 % (4/26)	0 % (0/16)	0,14
Bis 20 x täglich	19 % (8/42)	15 % (4/26)	25 % (4/16)	0,69

KK = kollagene Kolitis

LK = lymphozytäre Kolitis

Tabelle : 15 Symptomatik der mikroskopischen Kolitis und ihrer Unterformen im Vergleich

Symptome	MK n = 42	KK n = 26	LK n = 16	KK /LK p- Wert
Diarrhoe	100 % (42/42)	100 % (26/26)	100 % (16/16)	1,00
Nächtliche Stuhlgänge	71 % (30/42)	81 % (21/26)	56 % (9/16)	0,16
Abdominelle Schmerzen	76 % (32/42)	73 % (19/26)	81% (13/16)	0,75
Allgemeine Schwäche	64 % (27/42)	65 % (17/26)	63 % (10/16)	1,00
Flatulenz	19 % (8/42)	31 % (8/26)	0 %	0,03
Stuhlkonsistenz wässrig	95 % (40/42)	92 % (24/26)	100 % (16/16)	1,00
Blutbeimengungen im Stuhl	0 % (0/42)	0 %	0 %	n.m
Initialer Gewichtsverlust bis 5 kg	12 % (5/42)	12 % (3/26)	13 % (2/16)	0,64
Initialer Gewichtsverlust >5 - 10 kg	24 % (10/42)	31 % (8/26)	13 % (2/16)	0,27

MK = mikroskopische Kolitis

KK = kollagene Kolitis

LK = lymphozytäre Kolitis

4.4.1 Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Diagnose

Das Zeitintervall vom Beginn der Symptome bis zur Diagnose lag bei den 42 Patienten sehr unterschiedlich und umfasst einen Zeitraum von 1 Woche bis zu 15 Jahren. Bemerkenswert ist, dass bei über einem Drittel der Patienten erst nach mehr als einem Jahr nach Symptombeginn die Diagnose gestellt wurde.

Tabelle 16: Zeitintervall von Symptombeginn bis zur Diagnose
(Mehrfachnennungen)

Symptombdauer bis Diagnosestellung	mikroskopische Kolitis (n=42)	kollagene Kolitis (n=26)	lymphozytäre Kolitis (n=16)
> 4 Jahre	23 % (6/42)	12 % (3/26)	19 % (3/16)
> 1 Jahr	36 % (15/42)	35 % (9/26)	38 % (6/16)
< 1 Jahr	64 % (27/42)	65 % (17/26)	63 % (10/16)
< 6 Monate	62 % (26/42)	62 % (16/26)	63 % (10/16)

4.5 Einnahme begleitender Medikation zum Zeitpunkt der Diagnose der mikroskopischen Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe

Die Tabelle 17 zeigt die Komedikation von Patienten unmittelbar vor Diagnose der mikroskopischer Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Einnahme von klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika (Indometacin, Ibuprofen oder Diclofenac) wurde bei insgesamt 10 Patienten mit MK (24 %) dokumentiert, was signifikant häufiger (**p = 0,01**) gegenüber der Vergleichsgruppe war. 5 Patienten (11,9 %) nahmen einen H₂ - Rezeptorantagonisten, dagegen keine Person aus der Vergleichsgruppe, was ebenfalls signifikant war (**p = 0,026**). Alle anderen Vergleiche waren nicht signifikant. Die Tabelle 18 zeigt den Vergleich zwischen kollagener Kolitis und lymphozytärer Kolitis, dabei fanden sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 17: Einnahme von Begleitmedikation zum Zeitpunkt der Diagnose der mikroskopischen Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe

Parameter Komedikation	mikroskopische Kolitis (n)	Vergleichsgruppe (n)	p- Wert
ASS 100 mg	24 % (10/42)	23 % (10/43)	1,00
NSAR – Medikation	24 % (10/42)	5 % (2/43)	0,01
H2- Rezeptorantagonisten	12 % (5/42)	0 % (0/43)	0,02
Protonenpumpen- inhibitoren	12 % (5/42)	7 % (3/43)	0,48
Cholesterinsynthetase- hemmer	7 % (3/42)	14 % (6/43)	0,55
Carbamazepin	0 %	0 %	0
Ticlopedin	0 %	0 %	0

NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

Tabelle 18: Einnahme von Begleitmedikation bei der kollagenen - (n = 26) und lymphozytären (n = 16) Kolitis im Vergleich

Parameter Komedikation	kollagene Kolitis (%)	lymphozytäre Kolitis (%)	p- Wert
ASS 100mg	30,8 % (8/26)	18,8 % (3/16)	0,47
NSAR – Medikation	26,9 % (7/26)	18,8 % (3/16)	1,00
H2 - Rezeptorantagonisten	11,5 % (3/26)	12,5 % (2/16)	1,00
Protonen- pumpeninhibitoren	15,3 % (4/26)	6,3 % (1/16)	0,63
Cholesterinsynthetase- hemmer	3,8 % (1/26)	12,5 % (2/16)	0,48
Carbamazepin	0 % (0/26)	0 % (0/16)	—
Ticlopedin	0 % (0/26)	0 % (0/16)	—

4.6 Autoantikörper - Profile

Das Serum der Patienten – und Kontrollgruppe wurde auf insgesamt 11 verschiedene Autoantikörper untersucht. Die Tabelle 19 stellt das Antikörperprofil und die positiven Titer bei kollagener – und lymphozytärer Kolitis und der Vergleichsgruppe dar.

4.6.1 Vergleich des Autoantikörperprofils von Patienten (n = 42) mit mikroskopischer Kolitis und der Kontrollgruppe (n = 43)

Um die Autoantikörperprofile miteinander zu vergleichen wurden folgende Gruppen gebildet.

1. Mikroskopische Kolitis (n = 42) versus Kontrollgruppe (n = 43)
2. Kollagene Kolitis (n = 26) versus Kontrollgruppe (n = 43)
3. Lymphozytäre Kolitis (n = 16) versus Kontrollgruppe (n = 43)
4. Kollagene Kolitis (n = 26) versus lymphozytäre Kolitis (n = 16)

Die vergleichende statistische Analyse der Gruppen ist in Tabelle 20 dargestellt, dabei wurden signifikante Ergebnisse hervorgehoben.

Tabelle 19: Autoantikörper - Profile von Patienten (n = 42) mit kollagener - und lymphozytäre Kolitis und der Kontrollgruppe (n = 43)

Antikörper	Positiv ab Titer, E/ml o. U / ml	kollagene Kolitis n = 26	lymphozytäre Kolitis n = 16	Kontroll - gruppe n = 43
1. P – ANCA (IgA)	1 : 32	0	1	0
1a. P – ANCA (IgG)	1 : 100	2	0	4
2. Becherzellen (IgA)	1 : 10	0	0	0
2a. Becherzellen (IgG)	1 : 10	0	0	3
3. Pankreasazini (IgA)	1 : 10	0	1	2
3a. Pankreasazini (IgG)	1 : 100	0	1	0
4. Pankreasinselzellen (IgA + IgG)	1 : 10	0	0	0
5. Mikrosomen (IgG)	1 : 10	2	0	4
6. Antinukleäre (IgG)	1 : 100	7	2	2
7. Endomysium (IgA)	1 : 10	0	0	0
7a. Endomysium (IgG)	1 : 10	0	0	0
8. Gliadin (IgA)	25 E / ml	3	2	0
8a. Gliadin (IgG)	25 E / ml	5	4	3
9. Saccharomyces cerevisiae (IgA)	1 : 100	4	2	0
9a. Saccharomyces cerevisiae (IgG)	1 : 1000	4	1	0
10. Glutamat – decarboxylase	> 6,8 U / ml	1	1	0
11. Tyrosinphosphatase	> 3,4 U / ml	0	0	0

Tabelle 20: Autoantikörper - Profile bei mikroskopischer Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe und im Subgruppenvergleich

Antikörper	mikroskopische Kolitis // Kontrollgruppe	kollagene Kolitis // Kontrollgruppe	lymphozytäre Kolitis // Kontrollgruppe	kollagene Kolitis // Lymphozytäre Kolitis
	p - Wert	p - Wert	p - Wert	p - Wert
1. p – ANCA (IgA)	0,48	0	0,27	0,39
1a. p – ANCA (IgG)	0,36	0,64	0,56	1
2. Becherzellen (IgA)	0	0	0	0
2a. Becherzellen (IgG)	0,24	0,29	0,56	0
3. Pankreasazini (IgA)	1	0,53	1	0,39
3a. Pankreasazini (IgG)	0,49	0	0,27	0,39
4. Pankreasinselzellen (IgA + IgG)	0	0	0	0
5. Mikrosomen (IgG)	0,43	0,09	0,30	0,51
6. Antinukleäre (IgG)	0,026	0,022	0,29	0,45
7. Endomysium (IgA)	0	0	0	0
7a. Endomysium (IgG)	0	0	0	0
8. Gliadin (IgA)	0,024	0,049	0,07	1
8a. Gliadin (IgG)	0,06	0,13	0,07	0,71
9. Saccharomyces cerevisiae (IgA)	0,011	0,017	0,07	1
9a. Saccharomyces cerevisiae (IgG)	0,046	0,021	0,27	0,63
10. Glutamat – decarboxylase	0,24	0,37	0,27	1
11. Tyrosinphosphatase	0	0	0	0

Bei der Auswertung der untersuchten Antikörper zeigte sich, dass Patienten mit mikroskopischer Kolitis gegenüber der Kontrollgruppe signifikant häufiger **ANA** (IgG)-, **Gliadin** (IgA)- und **Saccharomyces cerevisiae** (IgG + IgA) - Antikörper aufwiesen.

Betrachtet man die kollagene - und lymphozytäre Form getrennt voneinander, so zeigt sich nur für die kollagene Kolitis im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant häufigeres Vorkommen von **ANA - , Gliadin - und Saccharomyces Cerevisiae – Antikörpern.**

Im Subgruppenvergleich ergaben sich zwischen kollagener - und lymphozytärer Kolitis keine Unterschiede im Autoantikörperprofil.

4.7 Assoziierte Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner Genese oder Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis

43 % (18 Patienten) mit mikroskopischer Kolitis wiesen aktuell oder anamnestisch mindestens eine Erkrankung mit vermuteter Autoimmungenese oder Schilddrüsenerkrankungen auf. Die Tabelle 21 zeigt die assoziierten Erkrankungen. Die Tabelle 22 zeigt wiederum den Subgruppenvergleich zwischen kollagener – und lymphozytärer Kolitis. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 21 : Assoziierte Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner Genese oder Schilddrüsenerkrankungen bei Patienten mit mikroskopischer Kolitis (n = 42)

Autoimmun – und / oder Schilddrüsenerkrankungen	Anzahl (n)
Schilddrüsenerkrankungen (Hypothyreose, Adenome, Struma)	19 % (8/42)
Rheumatoide Arthritis	7 % (3/42)
Typ 1 - Diabetes	5 % (2/42)
Arteriitis temporalis + Polymyalgia rheumatica	2 % (1/42)
Psoriasis	2 % (1/42)
Sprue	2 % (1/42)
Encephalomyelitis disseminata	2 % (1/42)
Primär sklerosierende Cholangitis	2 % (1/42)

Tabelle 22 : Vergleich der Häufigkeit bestimmter assoziierter Erkrankungen bei kollagener – und lymphozytärer Kolitis

Autoimmun – und / oder Schilddrüsenerkrankungen	MK Anzahl n = 14	KK n = 7	LK n = 7	KK/LK p-Wert
Hypo – Hyperthyreosen, Struma	8 / 42	4 / 26	4 / 16	n.s
Primär chronische Polyarthrit	3 / 42	1 / 26	2 / 16	n.s
Typ I Diabetes mellitus	2 / 42	1 / 26	1 / 16	n.s
Arteriitis temporalis / Polymyalgia	1 / 42	0 / 26	1 / 16	n.s
Psoriasis	1 / 42	1 / 26	0 / 16	n.s
Sprue	1 / 42	1 / 26	0 / 16	n.s
Enzephalomyelitis disseminata	1 / 42	0 / 26	1 / 16	n.s
Primär sklerosierende Cholangitis	1 / 42	1 / 26	0 / 16	n.s

n.s = nicht signifikant; MK = mikroskopische Kolitis

LK = lymphozytäre Kolitis; KK = kollagene Kolitis

4.8 Therapie der mikroskopischen Kolitis in unserem Patientenkollektiv

Die Tabelle 23 gibt eine Übersicht über die benutzten Präparate zur Therapie der kollagenen- oder lymphozytären Kolitis in unserem Patientenkollektiv. Sie zeigt eindeutig die therapeutische Heterogenität in der Behandlung dieser Erkrankung.

Tabelle 23: Therapie bei 42 Patienten mit mikroskopischer Kolitis zum Zeitpunkt der Anamnese (Mehrfachnennungen)

Therapie	Mikroskopische Kolitis (n = 42)	kollagene Form (n = 26)	lymphozytäre Form (n = 16)
1. systemische Steroide	19 % (8/42)	19 % (5/26)	19 % (3/16)
2. Budenosid Kapsel	21 % (9/42)	23 % (6/26)	19 % (3/16)
3. Aminosalicylate	29 % (12/42)	23 % (6/26)	38 % (6/16)
4. Loperamid und/oder Quellstoffe	48 % (20/42)	50 % (13/26)	44 % (7/16)
5. Metronidazol	7 % (3/42)	8 % (2/26)	6 % (1/16)
6. Bismutnitrat	2 % (1/42)	4 % (1/26)	0 %
7. Cholestyramin	2 % (1/42)	4 % (1/26)	0 %
8. Diät ausschließlich (z.B. Koffeinabstinenz)	2 % (1/42)	0 %	6 % (1/16)
9. NSAR – allein Auslassversuch	5 % (2/42)	0 %	13 % (2/16)

5 Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht, ob sich bei der mikroskopischen Kolitis (kollagene – und lymphozytäre Form) einer kaukasischen Patientengruppe (n = 42), im Vergleich zu einer gematchten gastroenterologisch gesunden Kontrollgruppe, bestimmte Autoantikörper im Blutserum vermehrt nachweisen lassen. Ausserdem werden die erhobenen anamnestischen Daten zur klinischen Symptomatik und Krankheitsgeschichte der Patienten mit denen aus der Literatur verglichen und kritisch gewertet.

5.1 Alters - und Geschlechterverteilung

Die Geschlechterverteilung bei der kollagenen Kolitis lag in unserer Untersuchung bei 3,2 : 1 (weiblich / männlich) was einen deutlichen Überhang des weiblichen Geschlechts dokumentiert. Im Vergleich zu den zahlenmäßig größeren retrospektiven Untersuchungen aus Schweden (Bohr et al., 1996 b)(n=163) mit einem Verhältnis von 6,8 : 1 (weiblich / männlich) und Kanada (Chande et al., 2005)(n=66) mit 5,6 : 1 (weiblich / männlich) ist der Frauenanteil in unserer Untersuchung jedoch geringer. In einer spanischen Studie (Fernandez – Banares et al., 1999) wurde ein Verhältnis von 4,75 : 1 (weiblich / männlich) angegeben.

Die Geschlechterverteilung bei der lymphozytären Kolitis zeigt mit 2,2 : 1 (weiblich / männlich) ähnliche Ergebnisse wie die Daten aus Spanien (Fernandes – Banares et al., 1999) mit 2,7 : 1 (weiblich / männlich) und aus Schweden (Oelsen et al., 2004) (n = 199) mit 2,1 : 1 (weiblich / männlich). Bei Chande lag der Frauenanteil mit 3,4 : 1 höher. Eine Untersuchung aus Island (Agnarsdottier et al., 2002) ergab sogar ein Verhältnis von 5,0 : 1 (weiblich / männlich). Insgesamt zeigen sich somit regionale Schwankungen sowohl für die kollagene – als auch für die lymphozytäre Kolitis.

Die Bevölkerungsstatistik für das Gesamtgebiet Nordrhein-Westfalen in der Altersgruppe > 60 Jahre zeigt eine Geschlechterverteilung von 1,4 : 1 (weiblich / männlich). Für den Regierungsbezirk Detmold liegt die

Geschlechterverteilung in der gleichen Altersgruppe ebenfalls bei 1,4 : 1 (weiblich / männlich), was den Frauenüberhang in der Altersgruppe jenseits des 60 Lebensjahres zeigt (Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik NRW am 31.12.2000). Wir gehen davon aus, dass der Frauenüberhang bei der mikroskopischen Kolitis aber nur zum Teil durch die demographische Entwicklung erklärt werden kann. Dieses wird auch durch die größeren Studien (Bohr et al., 1996 b; Fernandes - Banares et al., 1999; Oelsen et al., 2004 b und Chande et al., 2005) bestätigt. Entsprechend kann gefolgert werden, dass insgesamt mehr Frauen als Männer an der mikroskopischen Kolitis leiden.

Der Altersmittelwert ist mit 63 Jahren in unserer Untersuchung (zum Zeitpunkt der Diagnose) bei der kollagenen Kolitis vergleichbar mit den anderen großen Untersuchungen (Bohr et al., 1996 b; Agnarsdottir et al., 2002; Chande et al., 2005) mit jeweils 64, 66 und 65 Jahren).

Bei der lymphozytären Kolitis liegt der Altersmittelwert zum Zeitpunkt der Diagnose bei 59 Jahren, hier sind die Ergebnisse mit der großen retrospektiven Studie von Oelsen et al. (2004 b) identisch. In der Untersuchung von Agnarsdottir et al. (2002) hingegen lag der Altersmittelwert mit 69 Jahren für die lymphozytäre Kolitis deutlich höher.

Die Untersuchungen zeigen insgesamt eine Altersverteilung bei der mikroskopischen Kolitis mit Schwerpunkt im 6. und 7. Dezennium (zum Zeitpunkt der Diagnose), dennoch findet sich in den meisten Untersuchungen eine große Schwankungsbreite (unsere Untersuchung mit 28 – 91 Jahren bei der kollagenen Kolitis und mit 22 – 79 Jahren bei der lymphozytären Kolitis).

In unserer Untersuchung unterscheiden sich die Altersmittelwerte der kollagenen - und lymphozytären Kolitis statistisch nicht signifikant. Bis dato sind auch einige Fallberichte von kollagener Kolitis bei Kindern (Gremse et al., 1993) dokumentiert. Wir halten deshalb das Einbeziehen der mikroskopischen Kolitis als Differenzialdiagnose bei anhaltenden Diarrhoen in jedem Alter für obligat.

5.2 Basischarakteristika der Patienten – und Kontrollgruppe

Der Body-Mass-Index lag bei der kollagenen Kolitis bei 24,4 (kg/m²) und bei der lymphozytären Kolitis bei 25,25 (kg/m²) was nach aktueller WHO – Definition die Grenze vom Normal - zum Übergewicht darstellt. Da hier eine hohe Schwankungsbreite vorliegt, sehen wir keinen Zusammenhang zwischen Körpergewicht und dem Auftreten der Erkrankung.

Es konnten bei der kollagenen Kolitis 40 % Raucher und bei der lymphozytären Kolitis 38 % Raucher erfasst werden, die Vergleichsgruppe hatte nur 21 % Raucher, was dennoch statistisch nicht signifikant war.

Es ist zweifelhaft ob das Zigarettenrauchen in ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung steht, dennoch ist der Nikotinkonsum (dosisabhängig) als zusätzliches Stimulans der Darmmotilität anzusehen, was zu einer erhöhten Stuhlfrequenz beitragen könnte (Coulie et al., 2001 und Rausch et al., 1998).

5.3 Klinische Symptomatik

Das Kardinalsymptom der mikroskopischen Kolitis stellt wässrige, nichtblutige Diarrhoen dar. In unserer Untersuchung hatten 95 % der Patienten wässrige Diarrhoen; nur 5 % (mit kollagener Kolitis) berichteten über breiartige Stühle. Schleim - oder Blutbeimengungen sind eher selten, werden aber in einer Untersuchung von Beart et al. (1999) berichtet. Die großen Untersuchungen (Goff et al., 1997; Bohr et al., 1996 b; Oelsen et al., 2004 b; Chande et al., 2005) beschreiben ebenfalls in mehr als 90 % wässrige Diarrhoen. Der Beginn wird am häufigsten als schleichend berichtet, allerdings in bis zu 42 % (Bohr et al., 1996 b) auch als plötzlich angegeben.

In unserer Untersuchung kam es häufiger (76 %) zu abdominellen Schmerzen als in den Untersuchungen von Bohr et al. (1996 b) (41 %); Oelsen et al. (2004 b) (47 %) und Chande et al. (2005) (40 %). Bei Koskela et al. (2004) lagen hingegen bei 94% (79/84) der Patienten abdominelle Schmerzen vor. Auch nächtliche Diarrhoen traten in unserer Untersuchung mit 71 % und bei Koskela et al. (2004) mit 60% häufiger auf als in den bereits erwähnten Studien von

Bohr et al. (1996 b) (27 %); Oelsen et al. (2004 b) (39%); Chande et al. (2005) (22 %). Die Angabe von allgemeiner Schwäche liegt mit 64 % ebenfalls häufiger als in den Kollektiven von Bohr und Oelsen et al. (1996 b + 2004 b).

Aufgrund der geringeren Fallzahl unserer Untersuchung im Vergleich zu den Studien von Bohr et al. (1996 b) und Olesen et al. (2004 b) sollten die Ergebnisse jedoch zurückhaltend gewertet werden. In unserer Untersuchung ergibt der Subgruppenvergleich für die kollagene Kolitis ein signifikant vermehrtes Auftreten von Flatulenz ($p=0,03$) gegenüber der lymphozytären Kolitis. Dies konnte in der vergleichenden Untersuchung von Koskela et al. (2004) nicht nachgewiesen werden.

5.4 Zeitintervall vom Symptombeginn bis zur Diagnose

Die Zeitdauer von Symptombeginn bis zur Diagnosestellung der mikroskopischen Kolitis variiert in unserer Untersuchung stark. Es werden Zeiträume zwischen 1 Woche und 15 Jahren angegeben (Mittelwert 116 Wochen). In unserer Untersuchung gab es 4 Patienten (3 x KK; 1 x LK) bei denen die histologische Diagnosestellung erst mehr als 9 Jahre nach Symptombeginn erfolgt ist. Alle 4 Patienten datierten den Beginn der Erkrankung auf Mitte der achtziger Jahre. Eine Zeit in der die Entitäten der kollagenen – und lymphozytären Kolitis zwar schon bekannt waren, aber vermutlich nur selten diagnostiziert wurden.

Kitchen et al. (2002) konnten in ihrer retrospektiven Untersuchung (Patientendaten von 1990-1996 aus 11 Krankenhäusern in Süd - Ost England) zum Auftreten der mikroskopischen Kolitis feststellen, dass es eine breite Variation der Diagnosehäufigkeit und somit der Inzidenz der mikroskopischen Kolitis in den unterschiedlichen Regionen gegeben hat. Die extrapolierte jährliche Inzidenz für die Region Süd – Ost England lag mit 0,19 pro 100000 Einwohner für die kollagene Kolitis und 0,08 pro 100000 Einwohner für die lymphozytäre Kolitis extrem niedrig im Vergleich zu epidemiologischen Daten aus Skandinavien (Bohr et al., 1995 b) und Spanien (Fernandes - Banares et al., 1999).

Wäre die jährliche Inzidenz von vergleichbarer Größenordnung wie in Skandinavien oder Spanien gewesen, würde dies bedeuten, dass mehr als 80% der mikroskopischen Kolitiden gar nicht diagnostiziert wurden. Als Ursache hierfür könnte eine Fehlinterpretation der Kliniker oder Pathologen bei mangelnder Bekanntheit der Erkrankung vermutet werden.

5.5 Medikamentöse Induktion der Erkrankung

Im Vergleich zur Kontrollgruppe wiesen unsere Patienten signifikant häufiger eine Komedikation mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) auf. Auch in anderen Studien (Giardiello et al., 1990; Riddel et al., 1992, Kitchen et al., 2002 und Koskela et al., 2004) konnte ein häufiger Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) bei der mikroskopischen Kolitis gezeigt werden. Verres et al. (1995) und Beart et al. (1999) konnten hingegen keine Assoziation zwischen dem Gebrauch von nichtsteroidalen Antirheumatika und der mikroskopischen Kolitis nachweisen. In einigen Kasuistiken und auch in unserer Untersuchung (n=2) konnte allein durch das Absetzen des Medikaments (nichtsteroidales Antirheumatikum) eine Symptombefreiung erreicht werden. Diese Tatsache legt einen kausalen Zusammenhang nahe.

Über eine mikroskopische Kolitis nach Gabe von H₂-Rezeptorantagonisten ist bisher nur in Einzelfällen (Beaugerie et al. 1995 und Duncan et al. 1997) berichtet worden. Unsere Untersuchung zeigt eine signifikant (**p=0,026**) häufigere Einnahme von H₂-Rezeptorantagonisten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Auch bei einigen unserer Patienten kann somit ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von H₂-Rezeptorantagonisten und dem Auftreten einer mikroskopischen Kolitis vermutet werden. Darüberhinaus wurden auch andere Medikamente wie zum Beispiel Acarbose, Carbamazepin, Ticlopedin, Statine und Protonenpumpenhemmer in Kasuistiken wiederholt als Induktor eines Autoimmunprozesses diskutiert. In unserer Untersuchung war die Einnahme von Statinen und Protonenpumpenhemmern jedoch nicht signifikant vermehrt gegenüber der Vergleichsgruppe.

Bei der weit verbreiteten Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika, Statinen und Protonenpumpenhemmern und der entsprechend geringen Prävalenz der mikroskopischen Kolitis, könnte man sich die Substanzgruppen als mitauslösendes Agens (Ko – Faktor) bei entsprechend disponierten Patienten vorstellen.

5.6 Antikörperprofil von Patienten – und Kontrollgruppe

Wir konnten bei 7 Patienten (27%) mit kollagener Kolitis antinukleäre Antikörper (ANA) nachweisen, dies war signifikant erhöht im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Studie von Bohr et al. (1996 a) kam mit 24% (Nachweis von ANA bei der kollagenen Kolitis) zu ähnlichen Ergebnissen. Im Subgruppenvergleich (kollagene – versus lymphozytäre Kolitis) unserer Untersuchung ergab sich keine Signifikanz. Antinukleäre Antikörper sind unspezifisch oder altersassoziiert, treten aber gehäuft bei Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und bei der Autoimmunhepatitis auf (Thomas; 2000). In unserer Untersuchung hatten 2 von 7 Patienten mit kollagener Kolitis und positivem ANA-Test (Titer >1:100) eine assoziierte Erkrankung aus dem rheumatischen Formenkreis.

Teubner et al. (2003) konnten bei 25% (28/111) gesunder Individuen positive antinukleäre Antikörper feststellen. In unserer Kontrollgruppe konnte hingegen in nur 8% (2/43) der Probanden ein positiver antinukleärer Antikörper (Titer >1:100) nachgewiesen werden. Diese Untersuchungen sind unter anderem stark davon beeinflusst, welches Testsystem verwendet wird und ab welchem Antikörpertiter man einen auftretenden Antikörper als positiv bewertet. Aufgrund der geringen Spezifität und Sensitivität für die mikroskopische Kolitis, kann der antinukleäre Antikörper in unserer Untersuchung allenfalls auf assoziierte Erkrankungen hinweisen, hat aber keinen Wert für die Diagnostik der mikroskopischen Kolitis.

Das Autoantikörper - Profil bei mikroskopischer Kolitis unterscheidet sich auch klar von dem bei klassischen chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, indem sich keine Antikörper gegen exokrines Pankreas wie bei Morbus Crohn

sowie keine antineutrophilen cytoplasmatischen Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (p – ANCA) und Antikörper gegen Becherzellen wie bei Kolitis ulcerosa fanden (Peeters et al., 2001; Vermeire et al., 2001 a).

Die positiven Gliadin (IgA) Befunde bei 8 unserer Patienten mit mikroskopischer Kolitis zeigten alle keine korrespondierenden Antikörper gegen Endomysium (Gewebe – Transglutaminase), so dass diese als unspezifisch zu werten sind. Zudem lassen sich erhöhte Gliadin (IgA) - Titer auch bei bis zu 90% gesunden, älteren Erwachsenen sowie Patienten mit anderen gastrointestinalen Erkrankungen nachweisen (Dieterich et al., 1997).

Unerwartet konnten wir bei der kollagenen Kolitis in 16% und bei der lymphozytären Kolitis in 13% positive Anti-Saccharomyces-cerevisiae-Antikörper (ASCA (IgA und IgG)) nachweisen, jedoch ergab sich nur bei den Patienten mit kollagener Kolitis versus der Kontrollgruppe eine statistische Signifikanz. Grundsätzlich ist die Wertigkeit dieser ASCA (Nahrungsmittelantikörper gegen Bierhefe) und auch individueller Ernährungsfaktoren bei entzündlichen Darmerkrankungen unklar. Bei hoher Spezifität, jedoch geringer Sensitivität haben positive ASCA derzeit auch keine Bedeutung für die Routinediagnostik des Morbus Crohn, können aber bei der Differenzierung der Colitis indeterminata wertvoll sein (Joossens et al., 2002). Die Sensitivitäten und Spezifitäten verschiedener ASCA – Assays mit ihren unterschiedlichen Cut – off – Values variieren zudem erheblich (Vermeire et al. 2001b). Unabhängig von der Genese der entzündlichen Darmerkrankung könnten ASCA nur ein Sekundärphänomen aufgrund der erhöhten intestinalen Permeabilität darstellen und somit lediglich ein unspezifischer Marker sein. Da ASCA nicht nur bei 60 – 68 % der Patienten mit Morbus Crohn, sondern auch bei 21 – 25 % ihrer gesunden Verwandten ersten Grades nachweisbar sind (Seibold et al., 2001; Vermeire et al., 2001 b), dürften ASCA bei dieser Erkrankung ein stabiler genetisch determinierter Marker sein. Hingegen fanden sich bei unseren Patienten mit mikroskopischer Kolitis in keinem Fall Verwandte mit Morbus Crohn oder anderen entzündlichen Darmerkrankungen, so dass die positiven ASCA als ein unspezifisches Epiphänomen zu werten sind.

Zusammenfassend bieten die von uns untersuchten Autoantikörper aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität keine diagnostische Aussagekraft für die mikroskopische Kolitis. Die histologische Diagnose der mikroskopischen Kolitis bleibt somit Goldstandard.

5.7 Assoziierte Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner Genese und/oder Schilddrüsenerkrankungen

Ähnlich wie in den Untersuchungen von Bohr et al. (1996 b); Zins et al. (1995); Chande et al. (2005); fanden wir bei unseren Patienten in 43 % Begleiterkrankungen mit vermuteter autoimmuner Genese und Schilddrüsenerkrankungen. Die Sprue und die Rheumatoide Arthritis gehören dabei zu den Erkrankungen, die über die altersgemäße Prävalenz hinaus mit der mikroskopischen Kollitis assoziiert sind (Bohr et al., 1996 b; Zins et al., 1995 b und Oelsen et al., 2004 b). In unserer Untersuchung lag bei einem Patienten (3,8%) mit kollagener Kolitis eine vorbekannte Sprue vor. Die kollagene Kolitis war innerhalb eines Jahres nach Erstdiagnose der Sprue aufgetreten. Die Sprue ist in unserem Kollektiv leider nicht systematisch untersucht worden (es erfolgten keine obligaten tiefen Duodenal - oder Jejunalbiopsien). Dennoch macht die Abwesenheit von Endomysium-Antikörper (TTG) in unserem Patientenkollektiv, eine bisher nicht diagnostizierte Sprue unwahrscheinlich. Die Rheumatoide Arthritis ist in unserer Untersuchung bei 7% (3/42) der Patienten mit mikroskopischer Kolitis nachweisbar, und ist somit ebenfalls über die altersgemäße Prävalenz hinaus assoziiert.

5.8 Therapie

Die verschiedenen Medikamente, die in unserer Untersuchung in der Therapie der mikroskopischen Kolitis angewendet wurden, zeigen die derzeitige therapeutische Heterogenität an. Dies findet sich ebenfalls in den retrospektiven Untersuchungen (Bohr et al., 1996 b; Zins et al., 1995; Oelsen et al., 2004 b). Nach Auswertung der ersten kontrolliert und doppelblind

randomisierten Studien (Beart et al., 2002; Miehlke et al., 2002; Bonderup et al., 2003) zeigt das oral (in kapselform) eingenommene Budenosid bei der kollagenen Kolitis eine gute Wirksamkeit. Eine Metaanalyse der bisher durchgeführten Studien zur Wirksamkeit von Budenosid bei kollagener Kolitis (Chande et al., 2003; Feyen et al., 2004) konnte eine signifikante kurzfristige klinische Wirksamkeit, einen signifikanten Rückgang des histopathologischen Befundes und eine gute Verträglichkeit des Wirkstoffs bestätigen.

Um den Verlauf der Erkrankung und die Verträglichkeit der Präparate in der Langzeitanwendung besser beurteilen zu können, wären weitere Therapiestudien mit Langzeitnachbeobachtung erforderlich.

6 Zusammenfassung

Die mikroskopische Kolitis mit den histologischen Entitäten kollagene - und lymphozytäre Kolitis ist eine entzündliche, häufig chronisch verlaufende, Darmerkrankung mit dem Hauptsymptom der wässrigen Diarrhoe. Die Ätiologie der mikroskopischen Kolitis ist unklar, vermutet werden eine Autoimmungenese oder eine medikamentöse Induktion.

In unserer Untersuchung haben wir die anamnestischen Daten und ein umfangreiches Autoantikörperprofil von 26 Patienten mit kollagener - und 16 Patienten mit lymphozytärer Kolitis untereinander und mit den korrelierenden Daten einer gastroenterologisch gesunden Kontrollgruppe (n = 43) in einer statistischen Analyse verglichen. Das Autoantikörper - Profil bei mikroskopischer Kolitis unterscheidet sich klar von dem bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, indem sich keine Antikörper gegen exokrines Pankreas wie bei Morbus Crohn sowie keine antinukleären cytoplasmatischen Antikörper mit perinukleärem Fluoreszenzmuster (p-ANCA) und Antikörper gegen Becherzellen wie bei der Colitis ulcerosa fanden. Unerwartet haben wir bei der kollagenen Kolitis in 15 % und bei der lymphozytären Kolitis in 13 % positive ASCA (IgA + IgG) nachweisen können, es ergab sich jedoch nur bei Patienten mit kollagener Kolitis gegenüber der Kontrollgruppe eine statistische Signifikanz. Die Wertigkeit dieser Nahrungsmittelantikörper bei entzündlichen Darmerkrankungen ist derzeit jedoch noch unklar und könnte auch einem unspezifischen Epiphänomen bei intestinaler Schrankenstörung entsprechen.

Die von uns ermittelten anamnestischen Daten und Basischarakteristika unterscheiden sich im Subgruppenvergleich nicht signifikant. Auch die Autoantikörper - Profile von Patienten mit kollagener - und lymphozytärer Kolitis im Vergleich unterscheiden sich nicht wesentlich, was insgesamt ein weiterer Hinweis für eine gemeinsame Ätiopathogenese der verschiedenen histologischen Entitäten ist. In unserem Kollektiv hatten 43 % der Patienten eine oder mehrere assoziierte Erkrankungen mit vermuteter autoimmuner Genese oder Schilddrüsenerkrankungen, dieser Befund korreliert eng mit den

Ergebnissen größerer retrospektiver Studien. Die Sprue und die rheumatoide Arthritis treten dabei hervor, weil sie über die altersassoziierte Inzidenz hinaus gehäuft mit der mikroskopischen Kolitis assoziiert sind. Diese Assoziationen könnten, ebenso wie der Nachweis von positiven ANA bei 34 % unserer Patienten, Hinweise für eine autoimmune Pathogenese der mikroskopischen Kolitis sein.

Des Weiteren wiesen unsere Patienten signifikant häufiger Komedikationen mit Nicht - steroidalen Antirheumatika und H₂ – Rezeptorantagonisten auf. Diese und auch andere Medikamente, wie Acarbose, Carbamazepin, Simvastatin und auch Protonenpumpenhemmer sind wiederholt als Induktor eines Autoimmunprozesses diskutiert worden.

Zusammenfassend bieten die von uns untersuchten Autoantikörper aufgrund ihrer geringen Sensitivität und Spezifität keine diagnostische Aussagekraft für die mikroskopische Kolitis. Diagnostisch entscheidend bleibt weiterhin die konsequente Stufenbiopsie des makroskopisch unauffälligen Kolons und terminalen Ileums mit histologischer Untersuchung.

7 Literaturverzeichnis

Abdo AA, Zetler PJ, Halparin LS. Familial microscopic colitis. *Can J Gastroenterology* 2001; 15: 341–343

Agnarsdottier M, Gunnlaugsson O, Orvar KB et al. Collagenous colitis and lymphocytic colitis in Iceland. *Dig Dis Sci* 2002; 14: 1122-1128

Aigner, T., Neureiter, G. Küspert, J. Belke, S. Müller, T. Kirchner: Extracellular matrix composition and gene expression in collagenous colitis. *Gastroenterology* 1997; 113: 136–143

Al-Ghambi MY, Malatjolan DA, Veldhuyzen van Zanten S. Causation: Recurrent collagenous colitis following repeated use of NSAIDs. *Can J Gastroenterol.* 2002; 16: 861-862.

Alvarez-Perez P, Rubio-Nazabal E, Marey-Lopez J, Lopez-Facal S, Rey del Corral P. Lymphocytic colitis induced by carbamazepine. *An Med Interna.* 2004; 21: 572-573

Andersen T, Andersen JR, Tvede M, Franzmann M-B. Collagenous colitis : Are bacterial cytotoxins responsible ? *Am J Gastroenterology* 1993; 88: 375-377

Armes J, Gee DC, Macrae FA, Schroeder W, Bhathal PS. Collagenous colitis: jejunal and colorectal pathology. *J Clin Pathol.* 1992; 45: 784-787

Beart F, Schmit A, D'Haens G, Dedeurwaerdere F, Louis E, Cabooter M, De Vos M, Fontaine F, Naegels S, Schurmans P, Stals H, Geboes K, Rutgeerts P. Budenosid in Collagenous colitis: A Double-blind placebo controlled trial with histologic follow-up. *Gastroenterology* 2002; 122: 20–25

Beaugerie L, Patey N, Brousse N. Ranitidine, diarrhoea, and lymphocytic colitis. *Gut.* 1995; 37: 708-711

Bjarnason I, Williams P, So A, Zanelli GD, Levi AJ, Gumpel JM, Peters TJ, Ansell B. Intestinal permeability and inflammation in rheumatoid arthritis: effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1984; 24: 1171-1174

Bogomoletz WV. Collagenous , microscopic and lymphocytic colitis am evolving concept. *Virchows Arch* 1994; 424: 573-579.

Bohr J, Jones I, Tysk C, Järnerot G. Serum procollagen III propeptide is not of diagnostic prediktive value in collagenous colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1995 a; 1: 276-279

Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Järnerot G. Collagenous colitis in Örebro, Sweden, an epidemiological study 1984 – 1993, *Gut* 1995 b; 37: 394–397

Bohr J, Tysk C, Yang P, Danielsson D, Järnerot G. Autoantibodies and immunoglobulins in collagenous colitis. *Gut* 1996 (a); 39: 73–76

Bohr J, Tysk C, Eriksson S, Abrahamsson H, Järnerot G. Collagenous colitis: a retrospective study of clinical presentation and treatment in 163 patients. *Gut* 1996 (b); 39: 846–851

Bohr J, Oelsen M, Tysk C, Järnerot G. Collagenous and lymphocytic colitis: A clinical and histopathological review. *Can J Gastroenterology* 2000; 14: 943–947

Bohr J, Nordfelth R, Järnerot G, Tysk C. *Yersinia* species in collagenous colitis. *Scan J Gastroenterol* 2002; 37: 711–714

Bonderup O.K., Folkersen B.H, Gjersoe P., Teglbjaerg. Collagenous colitis: a long term follow-up study. *Eur J Gastroenterology and Hepatology* 1999; 11: 493-495

Bonderup OK, Hansen JB, Birket-Smith L, Vestergaard V, Teglbjaerg PS, Fallingborg J. Budenoside treatment of collagenous colitis: a randomized, double blind, placebo controlled trial with morphometric analysis. *Gut*. 2003; 52: 248–251

Bonner GF, Petras RE, Cheong DMO, Grewal ID, Breno S, Ruderman WB. Short- and long-Term Follow – Up of treatment for lymphocytic and collagenous colitis. *Inflammatory bowel disease* 2000; 6: 85-91

Bowling TE, Price AB, Al-Adnani M, Fairclough PD, Menzies-Gow N, Silk D B A. Inrechange between collagenous and lymphocytic colitis in severe disease with autoimmune associations requiring colectomy: a case report. *Gut* 1996; 38: 788-791

Breen EG, Farren C, Connolly CE, et al. Collagenous colitis and celiac disease. *Gut* 1987; 27: 364

Brigot C, Courillon-Mallet A, Roucayrol AM, Cattan D. Lymphocytic colitis and ticlopidine. *Gastroenterol Clin Biol*. 1998; 22: 361-362

Busuttil A. Collagenous colitis in a child. *Am J Dis Child* 1989; 143: 998–1000

Cacoub P, Sbai A, Toan SV, Bellanger J, Hoang C, Godeau P, Piette JC. Collagenous colitis a study of 11 cases. *Ann Med Interne (Paris)* 2001; 152: 299–303

Carmona L, Villaverde V, Hernandez-Garcia C, Ballina J, Gabriel R, Laffon A; Episer Study Group. The prevalence of rheumatoid arthritis in the general population of Spain. *Rheumatology (Oxford)*. 2002; 41: 88-95

Carpenter HA, Tremaine WJ, Batts KP, Czaja AJ. Sequential histologic evaluations in collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 1903–1909

Chan J.L, Tersmette AC, Offerhaus GJA, Gruber SB, Giardiello FM. Cancer risk in patients with collagenous and lymphocytic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: A 310

Chande N, Mc Donald JW, Mac Donald JK. Interventions for treating collagenous colitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (1) : CD 003575.

Chande N, Driman DK, Reynolds R. Collagenous colitis and lymphocytic colitis: Patient characteristics and clinical presentation. *Scan Journal of Gastroenterology* 2005; 40: 343-347

Coulie B, Camilleri M, Bharucha AE, Sandborn WJ, Burton D. Colonic motility in chronic ulcerative proctosigmoiditis and the effects of nicotine on colonic motility in patients and healthy subjects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 653-663

Dieterich W, Ehnis T, Bauer M, Donner P, Volta U, Riecken EO, Schuppan D. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med* 1997; 3: 797–801

DuBois RN, Lazenby AJ, Yardley JH, Hendrix TR, Bayless TM, Giardiello FM. Lymphocytic enterocolitis in patients with 'refractory sprue'. *JAMA.* 1989; 262: 935-937

Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti –neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. *Gastroenterology.* 1991; 100: 1590-1596

Duncan HD, Talbot IC, Silk DB. Collagenous colitis and cimetidine. *Eur J Gastroenterology and Hepatology* 1997; 9: 819-820

Dvorak H, Brown L, Detmar M, Dvorak AM. Vascular permeability afctor/vascular enthelial growth factor, microvascular permeability and angiogenesis. *Am J Pathol* 1995 a; 146: 1029-1039.

Dvorak H, Detmar M, Claffey KP, Nagy JA, van de Water L, Senger DR. et al. Vascular permeability factor/ vascular endothelial growth factor: an important mediator of angiogenesis in malignancy and inflammation. *Int Arch Allergy Immunol* 1995 b; 107: 233-235.

Eusufzai S, Löfberg R, Verres B, Einarsson K, Angelin B. Studies on bile acid metabolism: no evidence of bile acid malabsorption as determined by the SeHCAT test. *Eur J Gastroent. Hepatol.* 1992; 4: 317-321

Esselinckx W, Brenard R, Colin JF, Melange M. Juvenile scleroderma and collagenous colitis – the first case. *J Rheumatol* 1989; 16: 834–836

Fasano A, Berti I, Geraduzzi T, Not T, Coletti RB, Drago S, Elitsur Y, Green PH, Guandalini S, Hill ID, Pietzak M, Ventura A, Thorpe M, Kryszak D, Foraroli F, Wasserman SS, Murray JA, Horvath K. Prevalence of celiac disease in at-risk and non-at-risk groups in the United States : a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003; 163; 286-292.

Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Stemmermann GN. Nonneoplastic colon disease. *Gastrointestinal Pathology 2 nd Edition*, Lippincott – Raven, Philadelphia 1999: 153–236

Fernandes - Banares F, Salas A, Forne M, Esteve M, Espinos J, Viver JM. Incidence of collagenous and lymphocytic colitis: A 5- year population – based study. *Am J Gastroenterology* 1999; 94: 418–423

Fernandes – Banares F, Esteve M, Salas A, Forne TM, Espinos JC, Martin – Comin J, Viver JM. Bile acid malabsorption in microscopic colitis and in previously unexplained functional diarrhea. *Dig Dis Sci* 2001; 46: 2231– 2238

Fernandes – Banares F, Salas A, Esteve M, Espinos J, Forne M, Viver JM. Collagenous and lymphocytic colitis. Evaluation of clinical and histological features, response to treatment, and long-term follow – up. *Am J Gastroenterol.* 2003; 98: 340–347

Feuerle GE, Barzt KO, Schmitt-Gräff A. Lymphocytic colitis induced by ticlopedine. *Z Gastroenterol* 1999; 37: 1105–1108

Feyen D, Wall GC, Finnerty EP, De Witt JE, Reyes RS. Meta analysis: budesonide treatment for collagenous colitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20: 745-749.

Fine KD, Lee EL. Efficacy of Open – Label Bismuth Subsalicylat for the Treatment of Microscopic colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 29-36

Fine KD, Meyer RL, Lee EL. The prevalence and causes of chronic diarrhea in patients with celiac sprue treated with a gluten-free diet. *Gastroenterology* 1997; 112(6): 1830-1838. Erratum in: *Gastroenterology* 1998; 114: 424-425

Fine K-D, Lafon G, Ogunji F, Do K, Schulte K, Osowski L, et al. The genetic and histopathologic relationship of microscopic colitis and celiac sprue or refractory sprue (Abstract). *Gastroenterology* 1999 (a); 116: A 879

Fine K–D, Ogunji F, Lee E, Lafon G, Tanzi M. Randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of bismuth – subsalicylate for microscopic colitis. *Gastroenterology* 1999 (b); 116: A 880 (Abst)

- Fine K-D, Do K, Schulte K, Ogunji F, Guerra R, Osowski L, Mc Cormack J. High prevalence of celiac sprue-like HLA – DQ genes and enteropathy in patients with microscopic colitis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1974–1982
- Flejou JF, Grimaud JA, Molas G, Baviera E, Potet F. Collagenous colitis. Ultrastructural study and collagen immunotyping of four cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1984; 108: 977-982
- Foerster F, Fausa O. Collagenous colitis. *Path. Res. Pract.* 1985; 180: 99–104
- Freeman HJ. Perinuclear antineutrophil cytoplasmatic antibodies in collagenous and lymphocytic colitis with or without celiac disease. *Can J Gastroenterology* 1997; 11: 417–420
- Garg PK, Singh J, Dhali GK, Mathur M, Sharma MP. Microscopic colitis is a cause of large bowel diarrhea in Northern India. *J Clin Gastroenterology* 1996; 22: 11–15
- Gebbers J-O, Laissue JA. Durchfall infolge seltener Kolitiden , mikroskopische (lymphozytäre, kollagene) Kolitiden und Spirochätose. *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124: 1852–1861
- Genova G, Arena N, Guddo F, Vita C, Reitano R, Nagar C, Tralongo V. Collagenous colitis: Morphologic and immunohistochemical study. *Pathologica* 1993; 85: 489-495
- Ghilain JM, Schapira M, Maisin JM, De Maeght S, Piron A, Gerard R, Henrion J. Lymphocytic colitis associated with lansoprazole treatment. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24: 960-962
- Giardiello FM, Bayless TM, Jesserun J, Hamilton SR, Yardley JH. Collagenous colitis: Physiologic and histopathologic studies in seven patients. *Ann Intern Med* 1987; 106: 46-49
- Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM, Levine EJ, Bias WB, Ladenson PW, Hutcheon DF, Derevjanick NL, Yardley JH. Lymphocytic (microscopic) colitis: Clinicopathological study of 18 patients and comparison to collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 1730-1738
- Giardiello FM, Lazenby AJ, Yardley JH, Bias WB et al. Increased HLA A1 and diminished HLA A3 in lymphocytic colitis compared to controls and patients with collagenous colitis. *Dig Dis Sci* 1992; 37: 496–499
- Giardiello FM, Lazenby AJ, Bayless TM. The new colitides: Collagenous, Lymphocytic, and Diversion Colitis. *Inflammatory bowel disease* 1995; 24: 716–729

Gillberg R, Abrahamsson H. Kollagen Kolit och gallsaltsmalabsorption. Sv Lakraresallkapets Handl Hygiea 1993; 102: 160

Gillett HR, Freeman HJ. Prevalence of celiac disease in collagenous and lymphocytic colitis. Can J Gastroenterology 2000; 14: 919–921

Gledhill A, Cole FM. Significance of basement membrane thickening in the human colon. Gut 1984; 25: 1085-1088

Goff JS, Barnett JL, Pelke T, Appelman HD. Collagenous colitis: Histopathology and clinical course. Am J Gastroenterology 1997; 92: 57-60

Greenson JK, Giardiello FM, Lazenby AJ, Pena SA, Bayless TM, Yardley JH. Antireticulin antibodies in collagenous and lymphocytic Colitis. Mod Pathol. 1990; 3: 259–260

Gremse D-A., Boudreaux C-W, Mancini E-A. Collagenous colitis in Children. Gastroenterology 1993; 104: 906–909

Griga T, Tromm A, Schmiegel W, Pfisterer O, Müller KM, Brasch F. Collagenous colitis: implications for the role of vascular endothelial growth factor in repair mechanisms. European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2004; 16: 397-402.

Günther U, Schuppan D, Bauer M, Matthes H, Stallmach A, Schmitt-Graff A. et al. Fibrogenesis and fibrolysis in collagenous colitis: patterns of procollagen types I and IV, matrix metalloproteinase-1 and 13, and TIMP-1 gene expression. Am J Pathol 1999; 155: 493-503.

Halaby IA, Rantis PC, Vernava AM, Longo WE. Collagenous colitis (Pathogenesis and management). Dis Colon Rectum 1996; 39: 573-578

Harrisons Innere Medizin, 15. Auflage, Deutsche Ausgabe 2003. Kapitel 306, Der Haupthistokompatibilitätskomplex. S. 2009-2017

Hwang WS, Kelly JK, Shaffer EA, Hershfield NB. Collagenous colitis: a disease of pericryptal fibroblast sheath? J Pathol. 1986; 149: 33-40.

Jaernerot, G. C. Tysk, J. Bohr, S. Eriksson: Collagenous colitis and fecal stream diversion. Gastroenterology 1995; 449–455

Jaernerot G, Hertvig E, Granno C, Thorhallsson E, Erikson S, et al. Familial occurrence of microscopic colitis: a report on five families. Scand J Gastroenterology 2001; 36: 959-962

Jesserun J, Yardly J, Lee EL, Vendrell DD, Schiller LR. Microscopic and collagenous colitis: different names for the same condition? Gastroenterology 1986; 91: 1583–1584

Jesserun J, Yardley JH, Giardiello FM, Hamilton SR, Bayless TM. Chronic colitis with thickening of the subepithelial collagen layer (collagenous colitis): histopathological findings. *Hum Pathol* 1987; 18: 839–848

Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K, Bossuyt X, Vandewalle P, Oberhuber G, Volgelsang H, Rutgeerts P, Colombel JF. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow – up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242-1247

Kitchen PA, Levi AJ, Domizio P, Talbot IC, Forbes A, Price AB. Microscopic colitis: the tip of the iceberg ? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2002; 14: 1199-1204

Koskela RM, Niemelä SE, Karttunen TJ, Lehtola JK. Clinical characteristics of collagenous and lymphocytic colitis. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 837-845

Landesamt für Datenverarbeitung und Statistik Nordrhein – Westfalen. (www.lids.nrw.de). Datenerhebung vom 31.12.2000

Lazenby AJ, Yardly JH, Giardello FM, Jesserun J, Bayless TM. Lymphocytic (microscopic colitis): comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Path* 1989; 20: 18–28

Lazenby AJ, Yardly JH, Giardiello FM, et al. Pitfalls in the diagnosis of collagenous colitis: Experience with 75 cases from a registry of collagenous colitis at the John Hopkins hospital. *Hum Pathol* 1990; 21: 905–910

Lee E, Schiller LR, Vendrell D, Santa Ana CA, Fordtran JS: Subepithelial collagen thickness in colon specimens from patients with microscopic colitis and collagenous colitis. *Gastroenterology* 1992; 103: 1790–1796

Levison DA, Lazenby AJ, Yardley JH. Microscopic colitis: a transatlantic unifying concept (reply). *Gastroenterology* 1994; 106: 1727

Limsui D, Pardi D, Loftus E. Jr, Kammer P, Tremaine W, Camilleri M, Sandborn W. Symptomatic overlap between irritable bowel syndrome and microscopic colitis. *Supplement to Gastroenterology* 2, 2005; 128: A 330.

Lindström CG. `Collagenous colitis `with watery diarrhoea – a new entity ? *Pathol Eur* 1976; 11: 87-89

Liu ZX, Yu L. Collagenous colitis: a report of one case. *DiYi Jun Yi Da Xue Xue Bao.* 2003; 23: 105

Mahajan L, Wyllie R, Goldblum J. Lymphocytic colitis in a pediatric patient: a possible adverse reaction to carbamazepine. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92: 2126-2127

Malickova K, Janatkova I, Fucikova T, Adamec S, Lukas M. Initial experience with detection of *Saccharomyces cerevisiae* antibodies in patients with primary nonspecific inflammatory bowel disease. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 2001; 50: 131–135

Mennecier D, Gros P, Bronstein JA, Thiolet C, Farret O. Chronic diarrhea due to lymphocytic colitis treated with piroxicam beta cyclodextrin. *Presse Med.* 1999; 28: 735-737

Miehlke S, Heymer P, Bethke B, Bastlein E, Meier E, Bartram HP, Wilhelms G, Lehn N, Dorta G, Delarive J, Romm A, Bayerdorffer E, Stolte M. Budenosid treatment for collagenous colitis: a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter trial. *Gastroenterology.* 2002; 123: 978–984

Mosnier, J.F, L. Lavol, J. Barge, S. Dubois, G. de la Bigne, D. Henin, M. Cerf: Lymphocytic and collagenous colitis. An immunohistochemical study. *Amer.J.Gastroenterology.* 1996; 91: 709–713

Narita T, Akiyama M. Collagenous colitis in a Japanese patient. *Pathol Int* 1996; 46: 211–215

Oelsen M, Eriksson S, Bohr J, Järnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Örebro, Sweden, 1993 – 1998. *Gut* 2004 (a), 53: 346–350

Oelsen M, Eriksson S, Bohr J, Järenrot G, Tsyk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004 (b); 53: 536–541

Offner FA, Jao RV, Lewin KJ, Havelec L, Weinstein WM. Collagenous colitis: a study of the distribution of morphological abnormalities and their histological detection. *Hum Pathol* 1999; 30: 451–457

O'Mahony S, Nawroz IM, Ferguson A. Celiac disease and collagenous colitis. *Postgrad Med J* 1990; 66: 238 – 241

Pardi DS, Smyrk TC, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Microscopic colitis: A review. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 794 – 802

Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P. Diagnostic value of anti – *Saccharomyces cerevisiae* antineutrophil cytoplasmatic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730 – 734

Peresic VN, Kokai G. Diarrhoe caused by collagenous colitis. *Arch Dis Child* 1989; 64: 867-869

Piche T et al. Acarbose und lymphozytäre Kolitis. *Lancet* 2000; 356: 1246

Pokorny CS, Kneale KL, Henderson CJ. Progression of collagenous colitis to ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterology* 2001; 32: 435–438

Raclot G, Queneau PE, et al. Incidence of collagenous colitis. A retrospective study in the east of France. *Gastroenterology* 1994; 106: A 23

Rassiat E, Michiels C, Sgro C, Yaziji N, Piard F, Faivre J. Lymphocytic colitis due to Modopar. *Gastroenterol Clin Biol.* 2000; 24: 852-853

Rausch T, Beglinger C, Alam N, Gyr K, Meier R. Effect of transdermal application of nicotine on colonic transit in healthy non-smoking volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 1998; 10: 263-270

Read NW, Krejs J, Read MG, Santa Ana CA, Morawski SG, Fordtran JS. Chronic diarrhoea of unknown origin. *Gastroenterology* 1980; 78: 264–271

Ridell, R.H., Tanaka M, Mazzoleni G: Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a possible cause of collagenous colitis: a case control study. *Gut* 33 (1992); 683 – 686

Rohr G, Rehbein CH, Knoll M, Singer MV, Heine M. Immunochemical characterisation of 19 cases of collagenous colitis in a German population. *Gastroenterology* 1992; 102: A 239

Schwab D, Müller S., Raithel M., Hahn E.G. Kollagene und lymphozytäre Kolitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 1998; 123: 1285–1291

Seibold F, Stich O, Hufnagl R, Kamil S, Scheuerlen M. Anti – *Saccharomyces cerevisiae* antibodies in inflammatory bowel disease: a family study. *Scand J Gastroenterology* 2001; 36: 196–201

Simonsson M, Bergmann S, Jacobsson LT, Petersson IF, Svensson B. The prevalence of rheumatoid arthritis in Sweden. *Scand J Rheumatol.* 1999; 28: 340-343

Snook AJ. Are the inflammatory bowel diseases autoimmune disorders? *Gut* 1990; 31: 961-963

Swine C, Cornette P, Van Pee D, Delos M, Melange M. Ticlopidine, diarrhea and lymphocytic colitis. *Gastroenterol Clin Biol.* 1998; 22: 475-476.

Sylwestrowicz T, Kelly JK, Hwang WS, Shaffer EA. Collagenous colitis and microscopic colitis: The watery diarrhea colitis syndrome. *Am J Gastroenterology* 1989; 84: 763–768

Tadataka Yamada. *Textbook of gastroenterology* 3rd Edition 1999; Chapter 83; 1857 – 1860

Tanaka M, Mazzoleni G, Riddel DH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *GUT* 1992; 33: 65-70.

Terjung B, Herzog V, Worman HJ, Gestmann I, Bauer C, Sauerbruch T, Spengler U. Atypical antineutrophil cytoplasmic antibodies with perinuclear fluorescence in chronic inflammatory bowel disease and hepatobiliary disorders colocalize with nuclear lamina proteins. *Hepatology* 1998; 119: 332–340

Teubner A, Tillmann HL, Schuppan D, Gericke G, Manns MP, Stozel U. Prevalence of circulating autoantibodies in healthy individuals. *Med Klin* 2002; 97: 645-649

Thomas L, *Labor und Diagnose* 5. Auflage 2000; ISBN 3980521532

Thomson RD, Lestina LS, Bensen SP, Toor A, Maheshwari Y, Ratcliffe NR. Lansoprazole-associated microscopic colitis: a case series. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:2908-2913

Ung K-A, Gillberg R, Killander A, Abrahamsson H. Role of bile acid binding agents in patient with collagenous colitis. *Gut* 2000; 46: 170–175

Van Gossum A, Schmit A, Peny MO. Oral budesonide for lymphocytic colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93: 270

Van Tillburg, A.J.P., H.G.T. Lam, C.A. Seldenrijk, H.V. Stel, P. Blok, W. Dekker, S.G.M. Meuwissen: Familial occurrence of collagenous colitis. A report of two families. *J. Clin. Gastroenterology* 1990; 279–285

Velasco M, Poniachik J, Chesta J, Brahm J, Latorre R, Smok G. Microscopic colitis and collagenous colitis. An entity not yet reported in Chile. *Rev Med Chil* 1992; 120: 880–885

Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt Y, Groenen P, Vlietnick R, Rutgeerts P. Comparative study of ASCA (anti saccharomyces cerevisiae antibody) assays in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001 (a); 120: 827–833

Vermeire S, Peeters M, Vlietnick R, Joossens S, den Hond E, Bulteel V, Bosuyt Y, Geypens B, Rutgeerts P. Anti – saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. *Inflamm Bowel Dis* 2001 (b); 7: 8–15

Verres B, Löfberg R, Bergmann L. Microscopic colitis syndrom. *Gut* 1995; 36: 880 - 886

Vogelsang H, Probst A, Dragosics B, Granditsch G, Working Group for Chronic Inflammatory bowel disease of the Austrian society of Gastroenterology and Hepatology. Diagnosis and therapy of celiac disease in adolescence and adulthood. *Z Gastroenterol.* 2002; 40: I-VII.

Weinstein WM, Saunders DR, Tytgat GN, Rubin CE. Collagenous sprue an unrecognized type of malabsorption. *N Eng J of Med.* 1970; 238: 1297–1301

Widgren S, Jlidi R, Cox JN. Collagenous colitis: histologic, morphometric, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch a Pathol Anat Histopathol* 1988; 413: 287–296

Wilcox GM, Mattia A. Collagenous colitis associated with lansoprazol. *J Clin Gastroenterology* 2002; 34: 164–166

Wolber R, Owen D, Freeman H. Colonic lymphocytosis in patients with celiac sprue. *Hum Pathol* 1990; 21: 1092–1096

Yagi K, Nakamura A, Sekine A, Watanabe H. Non-steroidal anti – inflammatory drug-associated colitis with a histology of collagenous colitis. *Endoscopy* 2001; 33: 629–632

Zins BJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. Collagenous and lymphocytic colitis: Subject review and therapeutic alternatives. *Am J Gastroenterology* 1995; 90: 1394–1400

8 Danksagungen

Mein besonderer, herzlicher Dank für die Überlassung des Themas und die professionelle Betreuung gilt Herrn Dr. med. Andreas Holstein.

Ich danke besonders meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. E.-H. Egberts für die Begleitung meiner Arbeit.

Ein besonderer Dank gilt meinem Kollegen Herrn Dr. med. Armin Plaschke für die Hilfe bei der Erarbeitung und Auswertung statistischer Fragestellungen.

Ich möchte Frau Susanne Torkler (Euroimmun Lübeck) und Herrn PD. Dr. med. J. Seissler (Deutsches Diabetes Forschungsinstitut der Universität Düsseldorf) für die Bestimmung der Autoantikörper danken.

9 Lebenslauf

Angaben zur Person

Name: Jörg Burmeister
Geburtstag und - ort 16.05.1967 in Hamburg
Familienstand: verheiratet mit Petra Schlüsselburg seit 6/1997
2 Kinder: David + Jola (geb.: 2/1997 + 5/1999)

Schulbildung

1977 – 1987 Gymnasium Oldenfelde in Hamburg
06/1987 Allgemeine Hochschulreife

Grundwehrdienst

07/1987 – 09/1988 Ableistung der Wehrpflicht im Sanitätsdienst
der Bundeswehr

Ausbildung

10/1988 – 03/1989 Teilausbildung zum Krankenpfleger im Universitäts –
Krankenhaus Eppendorf in Hamburg

Hochschulbildung

04/1989 – 06/1997 Studium der Humanmedizin an der Universität
Hamburg
17.06.1997 3. Staatsexamen

Facharztausbildung

04/1998 – 09/1999 Arzt im Praktikum an der 2. Medizinischen Abteilung
im Allgemeinen Krankenhaus Barmbek in Hamburg
(Diabetologie und Endokrinologie)

seit 11/1999 Assistenzarzt an der Medizinischen Klinik I im
Klinikum Lippe – Detmold (Gastroenterologie)

10/2004 Anerkennung der Gebietsbezeichnung
Facharzt für Innere Medizin